

Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы

В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Irritable bowel syndrome: pathophysiological and clinical issues

V. T. Ivashkin, Ye. A. Poluektova

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation.

Цель обзора. Рассмотреть спорные вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза, клинических проявлений и дифференциальной диагностики синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Основные положения. В настоящее время у пациентов, страдающих синдромом раздраженного кишечника, выявлен ряд взаимосвязанных друг с другом структурных изменений, выстраивающихся в логическую цепочку, завершением которой может служить формирование симптомов заболевания. Однако остается не вполне понятным, определяют ли они тяжесть и характер течения заболевания, недостаточно ясна также степень участия каждого из основных изученных патогенетических механизмов в формировании симптомов у конкретного пациента. Многолетний анализ клинических проявлений СРК не привел к созданию четких диагностических критериев в силу как объективных причин (частое, до 87%, сочетание различных функциональных расстройств), так и вследствие возможной идентичности жалоб у пациентов, страдающих СРК, клостридиальной инфекцией, микроскопическим колитом, целиакией. Недостаточно полная изученность этиологии, патогенеза, клинической картины определяет невысокую эффективность лечения таких больных.

Заключение. Дальнейшие исследования отдельных этиологических, патогенетических фак-

The aim of review. To discuss the issues of etiology, pathogenesis, clinical presentation and differential diagnostics of irritable bowel syndrome (IBS).

Summary. At irritable bowel syndrome there are series of structural changes interconnected with each other, built into logic chain, that ends by development of symptoms. However it remains not quite clear, whether they determine severity and origin of clinical symptoms, as well as the degree of involvement of each of the basic known pathogenic mechanisms in development of symptoms in given patient is insufficiently clear. The long-term analysis of IBS symptoms has not led to development of clear diagnostic criteria due to both objective causes (frequent, up to 87% combination of various functional disorders) and due to possible identity of complaints in patients to IBS, clostridial infection, microscopic colitis, celiac sprue. Lack of scrutiny of etiology, pathogenesis, clinical presentation determines low treatment efficacy of such patients.

Conclusion. Treatment of patients will allow to optimize further investigations of certain etiological, pathogenic factors, to carry out differential diagnostics of IBS more clearly.

Key words: irritable bowel syndrome, Rome criteria, intestinal microbiome, cytokine profile, central and peripheral sensitization, emotional disorders, personality features.

Полуэктова Елена Александровна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОКЦ «Инновационной терапии», врач-терапевт отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: poluektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Poluektova Yelena A – MD, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, physician of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH N2 State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

торов, более четкое проведение дифференциального диагноза СРК позволит оптимизировать лечение пациентов.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, римские критерии, кишечный микробиом, цитокиновый профиль, центральная и периферическая сенситизация, эмоциональные нарушения, личностные особенности.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — одно из наиболее часто встречающихся функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, основными проявлениями которого служат абдоминальная боль, метеоризм, нарушение частоты и консистенции стула (диарея или запор). Распространенность СРК в мире составляет, по данным различных авторов, от 4 до 30% [30, 57, 61, 67, 71].

Заболевание существенно ухудшает качество жизни и социальную активность пациентов, а также требует значительных материальных затрат на лечение и обследование больных [69].

Несмотря на то, что впервые синдром раздраженного кишечника был описан более 100 лет назад, до настоящего времени множество вопросов в отношении этиологии, патогенеза, клинических симптомов и тактики лечения не имеют однозначного ответа.

История изучения клинических симптомов заболевания

Первыми диагностическими критериями СРК служили критерии Маннинга, включавшие следующие шесть симптомов: 1) уменьшение боли после дефекации; 2) появление диареи после возникновения боли; 3) учащение стула при возникновении боли; 4) вздутие живота; 5) выделение слизи с калом; 6) ощущение неполного опорожнения кишечника. Предполагалось, что, основываясь на анализе данных критериев, удастся отифференцировать органические заболевания кишечника от функциональных расстройств. Исследование было выполнено с участием 109 больных, у 32 из которых СРК был диагностирован через 17–26 месяцев. При этом первые четыре симптома встречались у 94% пациентов с СРК и у 48% с органическими заболеваниями. Однако последующими исследованиями была определена достаточно низкая чувствительность указанных критериев — 55% [11].

В 1988 г. в Риме Международной группой по изучению функциональных заболеваний были разработаны новые критерии постановки диагноза, получившие название «Римские критерии СРК», но уже в скором времени в ходе практического применения обнаружили неточности и недостатки «Римских критериев», следствием чего

оказалась тенденция к гипердиагностике синдрома раздраженного кишечника.

В ноябре 1999 г. были приняты новые диагностические критерии СРК — «Римские критерии II». Помимо уточнения и детализации клинических критериев диагноза, особое внимание в них было уделено симптомам исключения функционального расстройства, так называемым симптомам «тревоги» (или «красным флагам»). Однако в предложенных критериях не было представлено развернутого плана обследования больных с СРК и схемы их дифференцированного лечения. Указывалось лишь на необходимость установления диагноза на основании правильной интерпретации клинических симптомов и целесообразность исследования толстой кишки, объем которого, в свою очередь, предлагалось определять в зависимости от пола, возраста больного, характера жалоб и продолжительности заболевания [96].

Клинические симптомы заболевания. Современное состояние проблемы

В принятые в 2006 г. «Римские критерии III» были внесены существенные изменения, касающиеся временных параметров наличия жалоб, тропности характера нарушений стула (запора и диареи). В зависимости от преобладающих в клинической картине симптомов, согласно разработанным критериям, выделяются следующие формы заболевания: СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), с преобладанием запоров (СРК-З), смешанный вариант и неклассифицируемый (nonsubtyped) вариант (когда клиническая картина не удовлетворяет критериям вышеперечисленных вариантов). Основанием для отнесения пациента к той или иной форме заболевания служит консистенция каловых масс согласно Бристольской шкале [60].

К сожалению, в «Римских критериях III» указано, что «... для больных с типичными клиническими симптомами СРК нужно мало дополнительных методов исследования для подтверждения диагноза заболевания ...». «... правильный диагноз обычно может быть установлен на основании сбора анамнеза и анализа клинической симптоматики с использованием минимума лабораторных и инструментальных исследований ...».

Однако, как показывает практика, при обследовании больных с клиническими симптомами СРК

в 20% случаев устанавливается диагноз органического заболевания (целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника), что заставляет считать СРК не диагнозом «первого визита к врачу», а диагнозом исключения, который можно ставить после проведения полного обследования. Ориентироваться на появление «симптомов тревоги» (анемия, кровь в кале, похудание, лихорадка и др.) означало бы обречь пациента на запоздалое распознавание у него серьезных заболеваний. Положительным моментом, существенно отличающим данные критерии от всех предыдущих, служит наличие в них подробных рекомендаций по лечению больных с СРК [27, 75].

В настоящее время происходит подготовка Римских критериев IV, [30], в которых, возможно, помимо набора клинических симптомов, будет предложен перечень диагностических тестов: тесты на наличие дисахаридазной/лактазной недостаточности, исследование спектра антител к глиадину, токсинов А и В *Clostridia difficile*, проведение колоноскопии с биопсией, водородного дыхательного теста для выявления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), после выполнения которых можно будет с высокой степенью уверенности диагностировать у пациента функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, диагностические критерии, применимые для однозначной постановки диагноза СРК, пока не разработаны.

История изучения патогенеза заболевания

Первоначально причиной возникновения симптомов при СРК считались нарушения моторики и чувствительности, появляющиеся в отсутствие структурной, органической или известной биохимической патологии у генетически предрасположенных лиц под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды на фоне психоэмоционального стресса или перенесенной кишечной инфекции [5, 17, 18, 20, 44, 50]. Вместе с тем уже в конце прошлого столетия подобная точка зрения подвергалась критике. Так, Д. С. Саркисов [23] писал о том, что диагноз «синдром раздраженной толстой кишки» не чисто функциональный, а имеет свой структурный эквивалент, морфологическую основу. Схожее видение патогенеза СРК приводится в работах ряда исследователей.

Патогенез заболевания.

Современное состояние проблемы

Сегодня действительно найдены структурные нарушения, характерные для пациентов, страдающих СРК. Между тем остается не вполне понятным, определяют ли они тяжесть и характер клинических симптомов.

У таких больных определяется ряд изменений, локализованных на уровне кишечной стенки,

задних рогов спинного мозга, обнаруживаются изменения качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, наличие СИБР. Выявленные нарушения связаны друг с другом, выстраиваясь в логическую цепочку, завершением которой может служить формирование симптомов заболевания.

Изменения кишечного микробиома

В последние годы достаточно широко обсуждается проблема качественного и количественного изменения состава кишечной микрофлоры у пациентов, страдающих СРК. В частности, высказывается предположение об ассоциации СИБР и СРК.

Например, в исследованиях М. Pimentel и соавт. наличие СИБР было выявлено у 84% больных с СРК и у 20% здоровых добровольцев, составивших группу контроля [90, 91]; согласно данным Е. Pyleris и соавт., у больных с подтвержденным диагнозом СРК при исследовании аспирата содержимого нисходящей части двенадцатиперстной кишки СИБР был выявлен в 45,5% случаев, у здоровых добровольцев — в 12,5%. Виды бактерий, содержащихся в дуоденальном содержимом у пациентов с СРК в количестве, большем, чем 10^3 , оказались следующими: *Escherichia coli* — 12,7%, *Enterococcus spp* — 10,9%, другие энтеробактерии — 18,2%; в контрольной группе соответственно 3,1, 6,1 и 6,1% ($p < 0,0001$). Определялась положительная корреляция между длительностью анамнеза СРК и наличием СИБР [92].

Результаты исследований, касающихся изучения качественного состава микрофлоры противоречивы, видимо, ввиду отсутствия адекватного метода изучения микробиома. Однако, несмотря на противоречивость приводимых данных, не вызывает сомнений наличие существенных различий кишечной микрофлоры у больных с СРК и здоровых добровольцев (табл. 1).

Возможные причины изменения кишечного микробиома

Вероятнее всего, изменения микробиома у больных с СРК связаны с такими факторами, как увеличение плотности сигнальных рецепторов, ответственных за взаимодействие организма с бактериальными клетками [35, 42, 49, 86], увеличение кишечной проницаемости за счет уменьшения экспрессии глутаминсинтетазы [68], изменение функции плотных контактов между эпителиальными клетками [9, 32, 66], нарушение всасывания желчных кислот [39, 100] вследствие мутации их транспортера в подвздошной кишке [82] и снижения экспрессии FGF19 (19 фактора роста фибробластов) [98].

В таких условиях условно-патогенные или патогенные бактериальные клетки, несущие факторы адгезии, получают неоспоримое преимущество перед сапрофитными микроорганизмами,

обитающими в просвете кишки, и вступают во взаимодействие с клетками иммунной системы кишечника.

Однако прослеживается взаимосвязь только между изменениями со стороны кишечного микробиома, с одной стороны, и изменениями экспрессии сигнальных рецепторов и кишечной проницаемости, с другой [37, 73]. Вопрос о первичности вышеперечисленных изменений остается открытым.

Воспалительные изменения кишечной стенки

Представители условно-патогенной и патогенной микрофлоры, обладающие факторами адгезии и проникающие в лимфоидные фолликулы, запускают каскад иммунных реакций, приводя-

щих к развитию воспаления в кишечной стенке. В публикациях последних лет имеются сообщения о повышении уровня интраэпителиальных лимфоцитов [40, 51, 59, 95], плазматических клеток, лимфоцитов [45, 52, 89], тучных клеток [54] в слизистой оболочке кишечника пациентов, страдающих СРК.

Возможные причины формирования воспалительных изменений в кишечной стенке

При изучении биоптатов кишки и результатов анализа периферической крови получены данные об изменении цитокинового профиля при СРК. В подавляющем большинстве исследований у таких больных определяется повышение экс-

Таблица 1

Изменение состава кишечной микрофлоры у больных с СРК

Авторы	Группа исследования	Метод исследования	Результат
Si J.M. (2004)	СРК (n=25) Контроль (n=19)	Культуральный	↓ Bifidobacterium ↑ Enterobacteriaceae
Malinen E. (2005)	СРК (n=27) Контроль (n=22)	кПЦР	↓ Lactobacillus (СРК-Д) ↑ Veillonella (СРК-З)
Mättö J. (2005)	СРК (n=26) Контроль (n=25)	Культуральный ПЦР-ДГГЭ (денатурирующий градиентный гель-электрофорез)	↑ Coliform bacteria ↑ Аэробы : Анаэробы
Kassinen A. (2007)	СРК (n=24) Контроль (n=23)	16S рНК кПЦР	↓ Collinsella aerofaciens ↓ Cl. cocleatum ↓ Coprococcus eutactus
Kerckhoffs A. (2009)	СРК (n=41) Контроль (n=26)	Флуоресцентная гибридизация кПЦР	↓ Bifidobacterium
Krogius-Kurikka L. (2009)	СРК-Д (n=10) Контроль (n=23)	ГЦ-профиль 16S рНК	↑ Proteobacteria ↑ Firmicutes ↓ Actinobacteria ↓ Bacteroidetes
Tana C. (2010)	СРК (n=26) Контроль (n=26)	Культуральный кПЦР	↑ Veillonella ↑ Lactobacillus
Carroll I. (2010)	СРК-Д (n=10) Контроль (n=10)	Культуральный кПЦР	↓ Аэробные бактерии ↑ Lactobacillus
Ponnusamy K. (2011)	СРК (n=11) Контроль (n=8)	Культуральный ПЦР-ДГГЭ	↑ Bacteroidetes ↑ Lactobacillus
Rinttila T. (2011)	СРК (n=96) Контроль (n=23)	кПЦР	S. aureus (17%)
Rajilic-Stojanovic M. (2011)	СРК (n=62) Контроль (n=42)	16S рНК кПЦР	↑ Dorea, Ruminococcus, Clostridium ↓ Bacteroidetes, Bifidobacterium, Faecalibacterium
Parkes G. (2012)	СРК (n=47) Контроль (n=26)	FISH (fluorescence <i>in situ</i> hybridization – флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i>) Конфокальная микроскопия	↑ Dorea, Ruminococcus, Clostridium ↓ Bacteroidetes

прессии провоспалительных и снижение экспрессии противовоспалительных цитокинов в кишечной стенке [1, 29, 35, 73, 93], что может быть ответственным за персистенцию воспалительных изменений в ней.

Вместе с тем цитокиновый профиль периферической крови у пациентов с СРК оценивается достаточно противоречиво. Например, приводятся данные о повышении в сыворотке крови уровня ИЛ-1 β [72], ИЛ-8 [48, 94], INF- γ [1], как об увеличенной [25, 26], так и нормальной экспрессии TNF- α [72, 76] и ИЛ-6 [41]. Кроме того, в сыворотке крови у больных с СРК обнаруживался как повышенный [72], так и нормальный уровень противовоспалительного цитокина IL-10 [48, 70, 84, 85]. Противоречивость полученных результатов, вероятнее всего, объясняется преимущественно паракринным влиянием цитокинов и отсутствием корреляции между их экспрессией в кишечной стенке и периферической крови.

Кроме того, поддержанию воспаления в кишечной стенке при СРК может способствовать увеличение количества тучных клеток в слизистой оболочке толстой кишки [31, 47, 80, 89], несущих на своей поверхности рецепторы для IgE и выделяющих при дегрануляции большое количество биологически активных веществ, таких как гепарин, лейкотриены, протеазы, что приводит к активации наивных Т-клеток и дифференцировке их в функциональные эффекторные клетки: CD8+ цитотоксические Т-клетки, CD4+ Т-хелперные клетки (Th1), CD4+ Th2 и регуляторные клетки Th3 [4].

Изменения проведения болевого импульса на уровне задних рогов спинного мозга и формирование центральной и периферической сенситизации

Наличие воспаления трансформируется в электрический сигнал, который проводится по чувствительным нервным волокнам к спинномозговому ганглию, откуда центральные аксоны направляются через задние корешки в задний рог спинного мозга [62].

При продолжительной и интенсивной стимуляции нейроны спинномозгового ганглия и заднего рога спинного мозга становятся гипервозбудимыми, в них появляются участки аномальной активности. Возникающие процессы приводят к появлению антидромной, т.е. направленной от спинного мозга к ноцицепторам, стимуляции, нарушению аксоплазматического транспорта трофических веществ (*аксоплазматический транспорт — движение цитоплазматических органелл в нейроне между клеточным телом и синаптическим окончанием*), выделению в нервных окончаниях субстанции P, выполняющей функцию нейротрансмиттера, и кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), которые значительно усиливают и поддерживают периферическую болевую стимуляцию [16].

В синапсах на уровне заднего рога спинного мозга передача информации осуществляется при помощи таких нейротрансмиттеров, как глутамат, аспаргат, *аденозинтрифосфат* (АТФ), двуокись азота, субстанция P [63]. Медиатор, выделяющийся из окончания нервного волокна, действует не на всю клеточную мембрану, а на те ее участки, в которые встроены рецепторы, воспринимающие только данный медиатор. В каждом нервном окончании, а также на мембране эффекторной клетки находится большое количество разнообразных рецепторов. Взаимодействие медиатора и рецептора вызывает возникновение в постсинаптической мембране локальных ионных токов. При достижении определенной силы ионные токи генерируют в клетке электрический импульс, который, распространяясь по аксону, приводит в действие цепочку клеток, участвующих в передаче сигнала.

Во многих синапсах эффективность взаимодействия медиатора и рецептора не является величиной постоянной и зависит от ряда обстоятельств, что и дает право говорить о таком явлении, как синаптическая пластичность [3]. Формирование синаптической пластичности на уровне синапсов задних рогов спинного мозга приводит к повышению возбудимости центральных ноцицептивных структур мозга — центральной сенситизации. Клинически данное состояние выражается в усилении первичной гипералгезии и аллодинии, появлении зон вторичной гипералгезии, распространяющихся шире зоны повреждения ткани [13]. В структурах *центральной нервной системы* (ЦНС) — спинном мозге, ядрах таламуса, коре больших полушарий возникают при этом очаги патологической электрической активности. Их главное свойство заключается в возможности спонтанной активности и наличии функциональной связи с областью первичного поражения.

Возможные причины изменений проведения болевого импульса на уровне задних рогов спинного мозга и формирования центральной и периферической сенситизации

Усиленная стимуляция синаптического входа приводит к увеличению амплитуды суммарного постсинаптического ответа, так называемому феномену *длительного потенцирования* (ДП), который сохраняется в течение десятков минут и часов, а при специальных условиях — дней, недель и даже месяцев [36]. Ключевым моментом развития ДП служит вход в клетку ионов Ca⁺⁺, приводящий к запуску различных Ca-зависимых процессов. Наиболее изученный, хотя и не единственный, путь поступления Ca⁺⁺ в клетку — это его вход через ионные каналы, связанные с NMDA-рецепторами (*NMDA-рецепторы — ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспаргат — NMDA*).

В начале процесса деполяризации ведущую роль играют каналы, связанные с глутаматным рецептором, агонистом которого служит альфа-амино-3-гидрокси-метил-изоксазол-4-пропионовая кислота (АМПА), а затем, при достижении определенного уровня деполяризации, активируются NMDA-рецепторы [83].

Структурно NMDA-рецептор представляет собой гетеромер двух субъединиц — NR1 и NR2. Каждый рецептор состоит из 2–3 субъединиц NR1 и 2 субъединиц NR2. Разнообразие аллельных форм гена, кодирующего субъединицу NR2, а также различное количество этих субъединиц в одном рецепторе определяют многообразие форм этого типа рецепторов. В каждом NMDA-рецепторе находится несколько связывающих участков, в том числе для глутамата, глицина, гистамина, полиаминов и т.д. Рецептор может активироваться только в том случае, если глутамат свяжется с обеими субъединицами NR2, а глицин с двумя субъединицами NR1.

После того как происходит связывание агонистов с глутаматными и глициновыми участками, а также деполяризация постсинаптической мембраны, на которой находится рецептор, становится возможным открытие неселективного ионного канала, в неактивной форме закрытого ионом магния. Открытие канала ведет к увеличению концентрации внутриклеточного Ca^{++} , поступающего по градиенту концентрации. Вхождение Ca^{++} в клетку приводит к активации кальций-зависимых ферментов — киназ, фосфатаз и протеаз, которые фосфорилируют и дефосфорилируют мембранные и цитоскелетные белки, тем самым изменяя их конформацию и функциональные свойства. С этими реакциями связан начальный период ДП (до 3 часов). Более поздняя фаза ДП (свыше 3 часов) связана с активацией белкового синтеза. Данная фаза развивается при достаточно интенсивной, периодически повторяющейся стимуляции, когда входящий Ca^{++} способен стимулировать аденилатциклазу с последующей активацией цАМФ-зависимой протеинкиназы А, которая, в свою очередь, фосфорилирует один из факторов транскрипции генов и тем самым активирует синтез нового белка.

Считается, что указанные молекулярные последовательности обеспечивают перестройку структуры синапса и закрепляют его состояние, при котором продолжительность и сила исходящего импульса значительно превосходят силу и продолжительность входящего [36]. Кроме того, при избыточном поступлении Ca^{++} внутрь клетки, активируется фермент NO-синтаза и происходит образование оксида азота, который, диффундируя обратно в пресинаптическое пространство, проникает в пресинаптическую мембрану рецептора и обуславливает, *во-первых*, опосредованное ингибирование ее калиевых каналов, тем

самым вызывая снижение чувствительности к действию эндогенных опиатов и уменьшение влияния опиоидергической антиноцицептивной системы, а, *во-вторых*, стимулирует высвобождение субстанции Р. Последняя связывается со специфическими NK1-рецепторами, активация которых ведет к усилению продукции c-fos — онкогенного протеина, признанного в настоящее время маркером патологической боли. C-fos-протеин облегчает проведение болевого импульса и его распространение в высшие отделы ЦНС (таламус), способствует значительному расширению болевого ощущения за пределы локализации первоначального периферического поражения [38].

Поводом для повышенной активности NMDA-рецепторов может служить либо избыточная их стимуляция, либо устойчивые изменения на рецепторном или пострецепторном уровне. К избыточной стимуляции могут приводить повышение пресинаптического высвобождения эндогенных агонистов (глутамата, аспартата); нарушение обратного захвата и/или деградации медиатора, поступление в организм экзогенных агонистов (например, алиментарных ядов, содержащихся в семенах некоторых растений, морских моллюсках), нарушение баланса эндогенных агонистов и антагонистов. Изменения на рецепторном или пострецепторном уровне включают в себя повышение аффинности и/или внутренней активности агонистов и коагонистов, снижение аффинности эндогенных антагонистов.

У пациентов, страдающих функциональными расстройствами, повышенная активность ноцицепторов в условиях периферической сенситизации ведет к усилению потока импульсов в ЦНС. В условиях длительной стимуляции в ЦНС возникает целый комплекс гипервозбудимых нейронов, которые становятся источником импульсов, активирующих ретикулярную фармацию, ядра таламуса, лимбическую систему, кору головного мозга [13].

Эмоциональные нарушения

Еще в конце 19 века Wiliam Osler отметил, что многие пациенты, страдающие «слизистым колитом», истеричны, эгоцентричны и ипохондричны [88]. Согласно данным, приводимым в современной литературе, сопутствующие тревожные, депрессивные, ипохондрические расстройства наблюдаются у 75–100% больных с СРК [19, 44], однако их природа остается недостаточно ясной.

Имеются также и практически противоположные сообщения о том, что распространенность тревоги, параноидных идей, депрессии, обсессивно-компульсивных нарушений у рассматриваемой категории пациентов лишь незначительно превышает таковую в популяции лиц, не страдающих СРК [74].

Возможные причины эмоциональных нарушений

В исследовании, результаты которого были опубликованы в 2012 г. [65], приводятся данные, что длительно протекающие кишечные нарушения сами по себе способны повышать уровень тревоги и депрессии. Кроме того, С. Maddock и соавт. предположили, что усиление экспрессии провоспалительных цитокинов может способствовать развитию депрессии [77], согласно многочисленным наблюдениям, у пациентов с диагностированной депрессией определяется повышение уровня ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ТНФ- α и соотношение INF- γ /ИЛ-4 в сыворотке крови [43, 46, 78, 81, 87].

Однако, вероятнее всего, повышение экспрессии провоспалительных цитокинов у пациентов с СРК обусловлено совокупностью причин — наличием воспаления в кишечной стенке и непосредственно эмоциональным расстройством.

В модуляции иммунного ответа известна роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В ответ на действие патогенов макрофаги и лимфоциты экспрессируют про- и противовоспалительные цитокины, которые способны проникать в головной мозг через гематоэнцефалический барьер [97], стимулируя секрецию *кортикотропин-рилизинг-гормона* (кортиколиберин, CRH) в нейросекреторных нейронах гипоталамуса. В свою очередь, CRH стимулирует секрецию *адренкортикотропного гормона* (АКТГ) в гипофизе, что приводит к стимуляции секреции глюкокортикоидных гормонов в коре надпочечников. Последние — при их повышенной выработке — способны тормозить секрецию ИЛ-1 в макрофагах и тем самым угнетать иммунный ответ в случае его избыточности. Таким образом работают механизмы отрицательной обратной связи, в которых роль триггера выполняет иммунный пептид, а функцию исполнителя — нейрогормон гипоталамуса и гормоны эндокринной системы [33].

В результате длительного эмоционального напряжения под влиянием, например, перенесенного стресса [79], наличия депрессивного и/или тревожного расстройства отмечается нарушение механизма обратной связи кортикотропин-рилизинг-гормон — АКТГ — кортизол. Подавление глюкокортикоидного ингибирования провоспалительных цитокинов приводит к активации периферических провоспалительных процессов [84].

Кроме того, возможно, активация компонентов лимбической системы в условиях сформированной синаптической пластичности на уровне синапсов задних рогов спинного мозга также может вызывать эмоциональные расстройства.

Следовательно, судить о первичности или вторичности возникновения эмоциональных нарушений по отношению к кишечным симптомам не представляется возможным.

Личностные особенности больных с СРК

Результатом многолетнего изучения патогенеза СРК стало признание в том числе значительной роли личностных особенностей и своеобразия восприятия собственного тела у таких пациентов. Детальный анализ позволил выявить у больных, страдающих СРК, наличие характерологических особенностей, способствующих, например, субъективному искажению ощущения боли.

К личностным особенностям, предрасполагающим к развитию симптомов СРК, относятся неспособность отличать физическую боль и эмоциональные переживания, трудности в словесной формулировке своих ощущений, тенденция к переносу эмоционального стресса в соматические симптомы (соматизация) [21, 101].

В работе А.А. Курбатовой на основании проведенного тестирования при помощи *Индивидуального типологического опросника* (ИТО) [24] приведены доказательства того, что профиль личности пациентов, страдающих СРК, отличался от нормальной конфигурации по таким показателям, как интроверсия, сенситивность, тревожность и лабильность, однако при сравнении между собой групп больных с СРК с диареей и запором статистически значимых различий между группами не определялось.

В другом исследовании пациенты были протестированы также по критерию «классификации ощущений» [22]. Оказалось, что для описания своего болезненного состояния пациенты использовали значительно больше слов, относящихся к языку не телесных ощущений, а к сфере эмоциональных состояний («бесчувствие», «возбуждение», «предчувствие», «грусть» и т. п.). Больные, не сомневаясь, выбирали даже те слова, которые по своему прямому смыслу не подходили для передачи плохого самочувствия («легкость», «приятный», «ласкающий», «вкусный», «удовольствие», «блаженствовать»), что свидетельствовало о неспособности отличать физическую боль и эмоциональные переживания.

Типы личностной организации

Долгое время психиатрами и психологами применялась стандартная схема оценки психического состояния пациента, в соответствии с которой лиц, более или менее согласных с другими относительно того, что представляет собой реальность, можно отнести к группе здоровых, или нормальных. Тех же, кто уклонялся от ответа на этот вопрос, либо давал разрозненные противоречивые сведения о реальности, следовало отнести к группе больных. При этом люди с фобиями, навязчивыми мыслями или действиями рассматривались как пациенты, имеющие определенные психологические трудности (невротический тип). Лица с галлюцинациями, иллюзиями и нарушениями

мышления считались больными (психотический тип).

В настоящее время рассматриваются три типа личностной организации — невротический, пограничный и психотический. Отличаются они по таким параметрам, как степень интеграции идентичности, типы привычных защитных механизмов и способность к тестированию реальности [12].

Идентичность — набор характеристик, отличающих данного человека от других людей.

Социальная идентичность — результат осознания себя, своей принадлежности к определенной группе (группам) с принятием типичных для этой группы (групп) черт.

Интеграция идентичности — осознание наличия и разрешение конфликта между важными социальными идентичностями [12].

Защитный механизм (психологическая защита) — неосознаваемый психический процесс, направленный на минимизацию отрицательных переживаний [55]. Отрицательные переживания могут быть связаны как с внутренними ощущениями, так и с внешней реальностью. Защитные механизмы по степени «примитивности» принято подразделять на уровни в зависимости от того, насколько сильно их применение мешает индивиду адекватно воспринимать реальность [12].

Тестирование реальности можно определить как способность различать внутренние переживания от внешнего источника восприятия и стимуляции, а также как способность оценивать свои аффекты, поведение и мысли с точки зрения социальных норм обычного человека [12].

В табл. 2 суммированы различия между разными организациями личности по трем ключевым критериям — степени интеграции идентичности, преобладанию тех или иных механизмов психологической защиты и по способности к тестированию реальности.

Таким образом, пограничный тип личности занимает промежуточное положение между невротическим и психотическим типами личностной организации. Данный тип личности с присущими таким индивидам эмоциональными нарушениями характерен для подавляющего большинства (но не для всех) пациентов, страдающих функциональными расстройствами, в том числе СРК [22].

Возможно, что на влияние структурно-морфологических элементов, безусловно занимающих важное место в патогенезе функциональных заболеваний, наслаиваются психологические и психические составляющие заболевания, которые перекрывают первичную органную симптоматику и на протяжении многих лет оказываются неразрешимым препятствием в целостной оценке взаимоотношений больной личности и больных органов.

Различия в патогенезе отдельных клинических вариантов течения СРК

До настоящего времени остается открытым также вопрос о том, существуют ли отличия в патогенезе различных клинических форм СРК.

Согласно результатам опубликованных исследований, у пациентов с преобладанием в клинической картине диареи чаще, чем у больных с другими вариантами заболевания, определяются признаки воспаления (84%) и атрофии (74%) слизистой оболочки дистальных отделов толстой кишки, гиперплазия и гиперфункция апудоцитов, серотонин-, мелатонин-, ВИП-продуцирующих и тучных клеток [58], повышение степени проницаемости эпителиального слоя (сравнимое с таковой у пациентов с язвенным колитом в стадии ремиссии) [56]. V.S. Chadwick и соавт. в исследовании, выполненном в 2002 г., выявили достоверное повышение содержания СДЗ+ лимфоцитов у пациентов с СРК с диареей по сравнению с констипационным вариантом СРК [40].

Как известно, вариант с диареей встречается чаще у больных с постинфекционным СРК (70%), чем у остальных пациентов, страдающих данным заболеванием (40%) [34]. Некоторыми авторами наблюдалась достоверно более высокая экспрессия мРНК ИЛ-1 β в слизистой оболочке подвздошной кишки и ректосигмоидного отдела у больных с постинфекционным СРК по сравнению с лицами, у которых заболевание развилось вследствие других причин [64, 99]. Кроме того, при СРК с диареей отмечались значительно более высокие уровни цитокинов ТНФ- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в периферической крови. В публикации T. Liebrechts и соавт. приводятся данные о том, что у больных с СРК с диареей в целом определяется достоверно более высокое содержание провоспалительных цитокинов в крови по сравнению с пациентами, у которых заболевание протекает с преобладанием запоров [72].

Были обнаружены также различия в личностных характеристиках пациентов с СРК с преобладанием диареи и запоров.

Д. А. Бескова выявила различное восприятие образа собственного тела у пациентов с разными вариантами течения СРК. Больные с СРК-З характеризовались относительно интегрированным, целостным образом тела, дифференцированностью телесного опыта. При этом образ своего тела был негативно эмоционально окрашен, телесность воспринималась как постоянный источник дискомфорта, требующий внимания. Пациенты были ориентированы в большей степени вовнутрь, чем вовне, фиксированы на своих интрацептивных ощущениях. У больных с СРК-Д образ тела был недостаточно интегрирован, телесные ощущения мало дифференцированы, эмоциональная сфера характеризовалась

Таблица 2

Особенности личностной организации (по: О. Ф. Кернберг, 2000 г.) [6]

Критерии	Невротическая организация	Пограничная организация	Психотическая организация
Интеграция идентичности	Четкое различие между собственной личностью и личностями других людей		
		Противоречащие друг другу аспекты собственной личности и личностей других людей ограничивают интергацию идентичности	
	Образ своего Я и образ других людей интегрирован в единую концепцию		Нет четкого разделения образа своего Я и образа других людей
Защитный механизм	Применяемые психологические защиты – зрелые (вытеснение, рационализация и др.), хотя могут быть актуализированы и более примитивные защитные механизмы (отрицание, изоляция и др.)		
		Защитные механизмы – примитивны - уход в фантазии, отрицание, обесценивание и др.	
	Защитные механизмы позволяют пациенту справляться со стрессовыми ситуациями. Обсуждение механизмов психологической защиты с психиатром улучшает состояние больного		
		Защитные механизмы позволяют пациенту дифференцировать себя от других людей. Обсуждение механизмов психологической защиты с психиатром ухудшает состояние больного	
Тестирование реальности	Тестирование реальности не нарушено		
		Искажение реальности и чувства реальности	
			Тестирование реальности нарушено

лабильностью, повышенной готовностью к формированию тревожных реакций. Эти лица были в большей степени, чем в предыдущей группе, ориентированы вовне, меньше фиксированы на внутреннем мире телесных ощущений [2]. Сходные наблюдения продемонстрированы Е. М. Eriksson и соавт. [53].

В ряде работ приводятся также данные о различии эмоциональных нарушений у пациентов с СРК с преобладанием диареи и запоров: в первом случае преобладает тревожно-фобический синдром, тогда как во втором в большей степени характерны ипохондрические и депрессивные нарушения [6]. В целом у больных с СРК с диареей отмечается меньшая выраженность эмоциональных нарушений [28].

В исследовании С. Белхушет оценивались особенности ноцицептивного флексорного рефлекса у пациентов с разными вариантами течения СРК и их личностные особенности. Было высказано предположение, что при СРК с преобладанием диареи психопатологическая симптоматика соответствует невротическому уровню и нельзя исключить ее вторичной природы. Клиническую форму с преобладанием запоров можно было расценить как соматоформное заболевание, психопатологические изменения при котором первичны [1]. В другом исследовании (Юрманова Е. Н.) при анализе пациентов с непрерывно рецидиви-

рующей формой болезни (симптомы СРК сохранялись более 32 нед за последний год) было отмечено, что в число этих лиц вошли как больные с тяжелыми эмоциональными нарушениями, так и пациенты с диарейным вариантом СРК, причем названные группы практически не пересекались между собой [28].

Таким образом, на основании приведенных в литературе данных можно сделать предположение о том, что, по крайней мере, у части больных с СРК с диареей патогенез заболевания отличается от такового у пациентов с другими вариантами течения болезни.

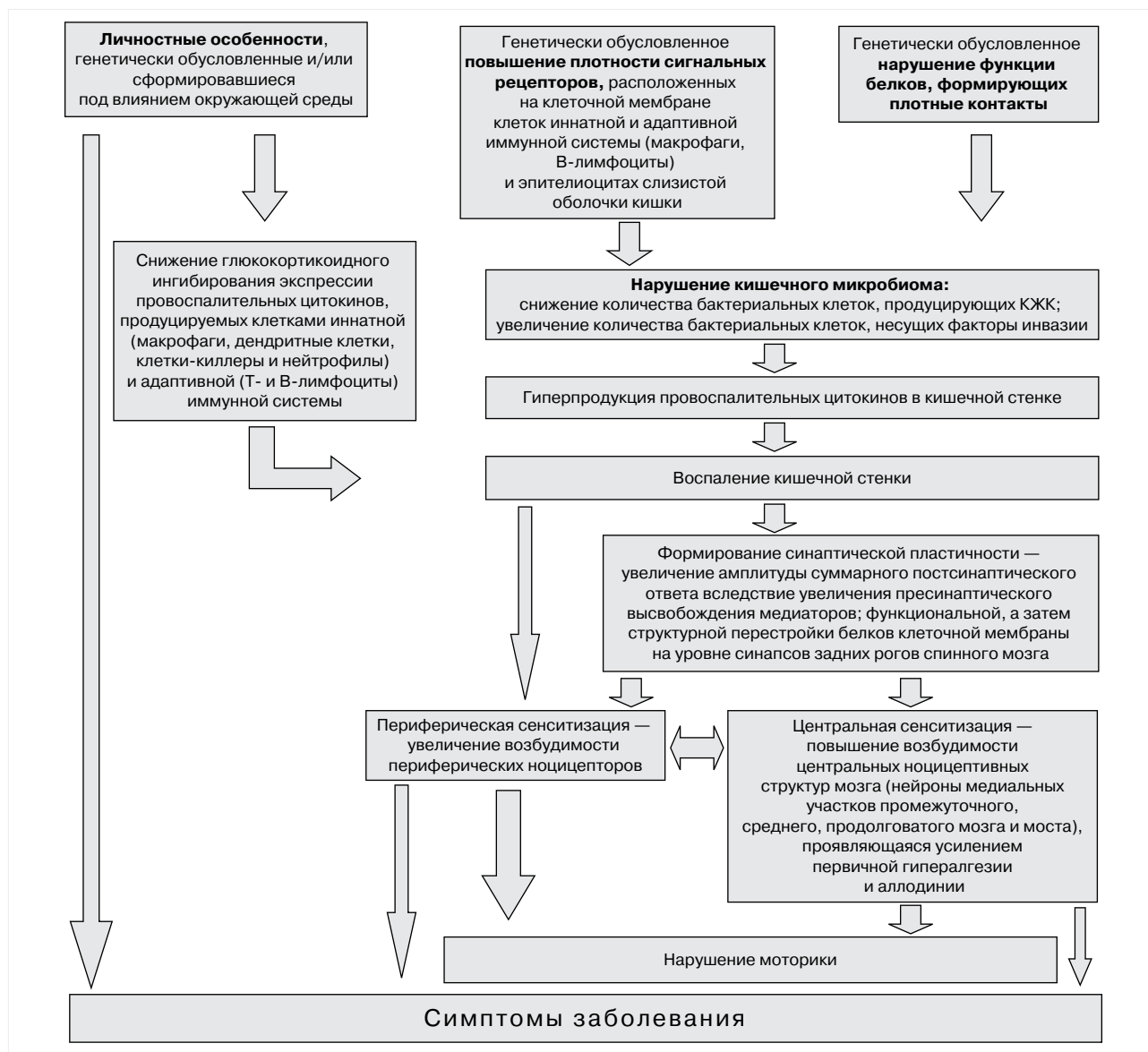
В целом современная схема патогенеза синдрома раздраженного кишечника может быть представлена следующим образом (см. рисунок).

Заключение

Несмотря на достаточно долгую историю изучения синдрома раздраженного кишечника, ряд принципиально важных вопросов не находят ответа.

Не вполне понятной остается этиология развития СРК. Возможно, первопричина формирования симптомов кроется в наличии у таких больных определенных аллелей генов, ответственных за активность и/или структуру белков, формирующих плотные контакты между эпителиоцитами,

Современная схема патогенеза СРК



сигнальные рецепторы или опосредованно определяющих склонность к эмоциональным расстройствам. Однако как совокупность генов, так и характер изменения нуклеотидной последовательности в них пока не определены.

Патогенез заболевания представляется изученным в целом (см. схему), но не в деталях. Так, например, не в полной мере исследован такой ключевой фактор патогенеза, как кишечный микробиом. Кроме того, недостаточно ясной остается степень участия каждого из основных механизмов формирования симптомов в клиническую картину заболевания у конкретного пациента.

Изучение клинических проявлений СРК как отдельными исследователями, так и объединенными рабочими группами не привело, к сожалению, к созданию четких диагностических критериев в силу не только объективных причин (частое,

до 87%, сочетание различных функциональных расстройств), но и из-за возможной идентичности жалоб у пациентов, страдающих СРК, клостридной инфекцией, микроскопическим колитом, целиакией.

Вследствие вышеперечисленных причин (недостаточная изученность этиологии, патогенеза, специфичности клинических проявлений) эффективность лечения данной категории больных остается довольно низкой, что служит обоснованием для дальнейшего исследования у пациентов с СРК групп препаратов, обладающих противовоспалительной активностью (пробиотики, препараты 5-АСК), а также регулирующих моторику и висцеральную гиперчувствительность на протяжении всего ЖКТ (агонисты периферических опиоидных рецепторов).

Список литературы

1. *Белхушет С.* Роль психовегетативных и нейрофизиологических факторов в формировании боли при синдроме раздраженного кишечника: Дис. канд. мед. наук. М., 2007.
1. *Belkhushtet S.* The role of psychovegetative and neurophysiologic factors in development of pain at irritable bowel syndrome: MD degree thesis. M., 2007.
2. *Бескова Д.А.* Клинико-психологические характеристики внешней и внутренней границ телесности (на модели соматоформных расстройств): Дис. канд. мед. наук. М., 2006.
2. *Beskova D.A.* Clinical and psychological characteristics of external and internal borders of embodiment (according to somatoform disorders model): MD degree thesis. M., 2006.
3. *Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э.* Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб: Невский диалект, 2000; *Скребицкий В.Г.* Синаптическая пластичность как проблема нейрофизиологии. Вестник РФФИ 2004; 4:65-81.
3. *Bespalov A.Yu., Zvartau E.E.* Neuropsychopharmacology of NMDA-receptor antagonists. SPb: Nevsky dialekt, 2000; *Skrebitsky V.G.* Synaptic plasticity as an issue of neurophysiology. Vestnik RFFI 2004; 4:65-81.
4. *Ивашкин В.Т.* Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2008; 18(4):4-14.
4. *Ivashkin V.T.* Main concepts and positions of fundamental immunology. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2008; 18(4):4-14.
5. *Ивашкин В.Т.* Синдром раздраженной кишки: Практическое руководство для врачей. М.: РГА, 1999:28 с.
5. *Ivashkin V.T.* Irritable bowel syndrome: manual for physicians. M.: RGA, 1999:28 p.
6. *Кернберг О.Ф.* Тяжелые личностные расстройства. Стратегии психотерапии. Пер. с англ. *М.И. Завалова* / Под ред. *М.Н. Тимофеевой*. М.: Независимая фирма «Класс», 2000.
6. *Kernberg O.F.* Severe Personality Disorders: Psychotherapeutic Strategies. English transl. *M.I.Zavalov* / Ed. *M.N. Timofeyeva*. M.: independent company «Klass», 2000.
7. *Колесников Д.Б.* Синдром раздраженной толстой кишки (психосоматические соотношения типология, терапия): Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2000.
7. *Kolesnikov D.B.* Irritable bowel syndrome (psychosomatic interrelation, typology, treatment): Author's abstract MD degree thesis. M., 2000.
8. *Крыжановский Г.Н.* Дизрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов. М.: Медицина, 2002.
8. *Kryzhanovsky G.N.* Dysregulation disorders: Manual for doctors and biologists. M.: Medicine, 2002.
9. *Курбатова А.А.* Патогенетическое и клиническое значение системы цитокинов и клаудинов у больных с синдромом раздраженного кишечника: Дис. канд. мед. наук. М., 2013.
9. *Kurbatova A.A.* Pathogenic and clinical value of cytokine and claudin system in patients with irritable bowel syndrome: MD degree thesis. M., 2013.
10. *Маев И.В., Бардеништейн Л.М., Антоненко О.М.* и др. Психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта. Клиническая медицина 2002; 80(11):8-13.
10. *Mayev I.V., Bardenshteyn L.M., Antonenko O.M.* et al. Psychosomatic aspects of gastro-intestinal diseases. Klin med 2002; 80(11):8-13.
11. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В.* Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника. М., 2013.
11. *Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Cheryomushkin S.V.* Evolution of irritable bowel syndrome concepts. M., 2013.
12. *Мак-Вильямс Нэнси.* Психоаналитическая диагностика: Понимание структуры личности в клиническом процессе. М.: «Класс», 1998. - 480 с.
12. *McWilliams Nancy.* Psychoanalytic diagnosis: understanding personality structure in the clinical process. M.: «Klass», 1998. - 480 p.
13. *Микляева А.В., Румянцева П.В.* Социальная идентичность личности: содержание, структура, механизмы формирования: Монография. СПб: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена, 2008:8-47.
13. *Miklyayeva A.V., Rumyantseva P.V.* Social identity of personality: contents, pattern, mechanisms of development: Monograph. SPb: Publishing house A.I. Gertsen RGPU, 2008:8-47.
14. *Новиков А.В., Яхно Н.Н.* Невропатическая боль, патофизиологические механизмы и принципы терапии. Рос мед журн 2001; 9(7-8):318-27.
14. *Novikov A.V., Yakhno N.N.* Neuropathic pain, pathophysiological mechanisms and principles of treatment. Rus med zhurn 2001; 9(7-8):318-27.
15. *Осадчук А.М., Балашов А.В.* Прогностические критерии клинических форм синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2008; 18(5):61.
15. *Osadchuk A.M., Balashov A.V.* Prognostic criteria of clinical forms of irritable bowel syndrome. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2008; 18(5):61.
16. *Павленко С.С.* Эпидемиология боли. Неврол журн 1999; 4(1):41.
16. *Pavlenko S.S.* Pain epidemiology. Nevrol zhurn 1999; 4(1):41.
17. *Парфенов А.И.* Синдром раздраженного кишечника: стандарты диагностики и лечения. Consilium medicum 2005; 5(3):25-7.
17. *Parfenov A.I.* Irritable bowel syndrome: standards of diagnostics and treatment. Consilium medicum 2005; 5(3):25-7.
18. *Парфенов А.И., Ручкина И.Н.* Синдром раздраженного кишечника. Мед вестник 2006; 16:359.
18. *Parfenov A.I., Ruchkina I.N.* Irritable bowel syndrome. Med vestnik 2006; 16:359.
19. *Полуэктова Е.А.* Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника: Дис. канд. мед. наук. М., 2002.
19. *Poluektova Ye.A.* Features of pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of irritable bowel syndrome: MD degree thesis. M., 2002.
20. *Полуэктова Е.А.* Синдром раздраженного кишечника (СРК) - от патогенеза к лечению. Южно-Рос мед журн 2004; 4:56-62.
20. *Poluektova Ye.A.* Irritable bowel syndrome (IBS) - from pathogenesis to treatment. Yuzhno-Ros med zhurn 2004; 4:56-62.
21. *Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т., Юрманова Е.Н., Белхушет С., Бескова Д.А.* Возможности улучшения результатов лечения больных с синдромом раздраженного кишечника. Клиническая медицина 2006; 3:29-37.
21. *Poluektova Ye.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T., Yurmanova Ye.N., Belkhushtet S., Beskova D.A.* Options of improvement of treatment results of patients with irritable bowel syndrome. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2006; 3:29-37.
22. *Рупчев Г.Е.* Психологическая структура внутреннего телесного опыта при соматизации (На модели соматоформных расстройств): Дис. канд. психол. наук. М., 2001.
22. *Rupchev G.E.* Psychological pattern of internal somatic experience at somatization (according to somatoform disorders model): PsyD degree thesis. M., 2001.
23. *Саркисов Д.С.* Следует, наконец, отказаться от понятий «функциональная болезнь», «функциональная патология» (По поводу статьи А.М. Ногаллера «Следует ли клиницистам отказаться от понятий функциональной патологии?»). Клиническая медицина 1998; 3:64-7.
23. *Sarkisov D.S.* It is necessary to reject the concept of «functional disease», «functional pathology», at last. (on: A.M.Nogaller «Should clinicians to decline the concepts of functional pathology?»). Klin med 1998; 3:64-7.
24. *Собчик Л.Н.* Введение в психологию индивидуальности. М.: ИПИ-ИСП, 2000:44-55.

24. *Sobchik L.N.* Introduction to psychology of personality. М.: IPP-ISP, 2000:44-55.
25. *Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология. Норма и патология. М.: Медицина, 2010.
25. *Khaitov R.M., Ignatyeva G.A., Sidorovich I.G.* Immunology. Health and disease. М.: Medicine, 2010.
26. *Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Ильченко Л.Ю.* и др. Прогностическое значение цитокинов при хронических заболеваниях органов пищеварения. Мед иммунология 2002; 4(2):167.
26. *Tsaregorodtseva T.M., Serova T.I., Il'chenko L.Yu.* et al. Prognostic role of cytokines at chronic digestive diseases. Med. immunologiya 2002; 4(2):167.
27. *Шентулин А.А.* Римские критерии-III синдрома раздраженного кишечника: что мы ожидали и что мы увидели? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(2):63-8.
27. *Sheptulin A.A.* Rome-III criteria of irritable bowel syndrome: what did we expect and what have we seen? Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(2):63-8.
28. *Юрманова Е.Н.* Отдаленные результаты лечения и прогноз пациентов с синдромом раздраженного кишечника: Дис. канд. мед. наук. М., 2007.
28. *Yurmanova Ye.N.* The remote results of treatment and prognosis at irritable bowel syndrome: MD degree thesis. М., 2007.
29. *Andoh A., Ogawa A., Bamba S., et al.* Interaction between interleukin-17-producing CD4+ T cells and colonic subepithelial myofibroblasts: what are they doing in mucosal inflammation? J Gastroenterol 2007; 42:29-33.
30. *Ballou SK, Keefer L.* Multicultural considerations in the diagnosis and management of irritable bowel syndrome: a selective summary. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013; 25:1127-33.
31. *Barbara J., Stanghellini V., de Giorgio R., et al.* Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlates with abdominal pain in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2004; 126:693-702.
32. *Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L., 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; 106:2165-73.
33. *Besedovsky H., del Rey A., Sorkin E., et al.* Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. Science 1986; 233:652-4.
34. *Bhuiyan M., Majumder T., Raihan A.* Histopathological alteration in post-infectious irritable bowel syndrome (PI – IBS) in a group of Bangladeshi population: a prospective observational study. Gut 2009; 58:182.
35. *Blanco P., Palucka A.K., Pascual V., et al.* Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and auto-immune diseases. Cytokine Growth Factor Rev 2008; 19(1):41-52.
36. *Bliss T.V.P., Lomo T.* Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol 1973; 334:475-91.
37. *Brint E.K., et al.* Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2011; 106:329-36.
38. *Brookoff D.* State medical boards and pain management: Commentary. J Pain Symptom Management 1998; 15(6):381-2.
39. *Camilleri M., et al.* Measurement of serum 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one (or7alphaC4), a surrogate test for bile acid malabsorption in health, ileal disease and irritable bowel syndrome using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Neurogastroenterol Motil 2009; 21:734-43.
40. *Chadwick V.S., Chen W., Shu D., et al.* Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2002; 122(7):1778-83.
41. *Chang F., Ching-Liang L., Chih-Yen C., et al.* Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22:2266-72.
42. *Clarke G., McKernan D.P., et al.* A Distinct profile of tryptophan metabolism along the kynurenine pathway downstream of toll-like receptor activation in irritable bowel syndrome. Front Pharmacol 2012; 3:90.
43. *Connor T.J., Leonard B.E.* Depression, stress and immunological activation: The role of cytokines in depressive disorders. Life Sciences 2000; 62:583-606.
44. *Creed F.* Relationship between IBS and psychiatric disorder. In: Irritable bowel syndrome / Eds. M. Camilleri, R.C. Spiller, 2002:45-54.
45. *Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M., Santini D., Cogliandro R.F., de Giorgio R., Stanghellini V., Corinaldesi R., Barbara G.* Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. Am J Gastroenterol. 2009;104:392-400.
46. *Dantzer R.* Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? Brain Behavior Immunity 2001; 15:7-24.
47. *De Giorgio R., Accarino A., Azpiroz F., et al.* Mast cell neuromuscular involvement in patients with severe gastrointestinal dysmotility (SGID). Gut 2007; 56:A18.
48. *Dinan T.G., Quigley E.M., Ahmed S.M., et al.* Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? Gastroenterology 2006; 130(2):304-11.
49. *Drugosz A., Lindberg G.* The expression of toll-like receptor 4 in colon mucosa is as up-regulated in irritable bowel syndrome as it is in inflammatory bowel disease. Gut 2010; 59:A31.
50. *Drossman D.A.* Integrated approach to irritable bowel syndrome. World Gastroenterol News 2004; 9(Iss. 1):11-2.
51. *Dunlop S.P., Jenkins D., Neal K.R., Spiller R.C.* Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. Gastroenterology 2003; 125(6):1651-9.
52. *Duran F.G., Castellano V., Ciriza C., et al.* Relationship between irritable bowel syndrome and colonic inflammation. Gut 2008; 57: A 377.
53. *Eriksson E.M., Andren K.L., Eriksson H.T., et al.* Irritable bowel syndrome subtypes differ in body awareness, psychological symptoms and biochemical stress markers. World J Gastroenterol 2008; 14(31):4889-96.
54. *Foley S.J., Singh G., Lau LC., Walls A.F., et al.* Depressed serotonin transporter in platelets of patients with IBS and diarrhea (IBS-D) and coeliac disease: a biomarker a low grade inflammation in duodenal biopsies. Gut 2008; 57: A 97.
55. *Freud S.* 55 The neuropsychoses of defence standart edition (SE), Vol. 3. London: Hogart press, 1894.
56. *Gecse K., Roka R., Sera E., Rosztochy A., et al.* Gut permeability in patients with irritable bowel syndrome and inactive ulcerative colitis. Gut 2009; 58: A 178.
57. *Gonzales Gamarra R.G., Ruiz Sánchez J.G., León Jiménez F., Cubas Benavides F., Díaz Vélez C.* Prevalence of irritable bowel syndrome in the adult population of the city of Chiclayo in 2011. Rev Gastroenterol Peru 2012; 32:381-6.
58. *Goral V., Kucukoner M., Buyukbayram H.* Mast cells count and serum cytokine levels in patients with irritable bowel syndrome. Hepatogastroenterology 2010; 57(101):751-4.
59. *Guilarte M., Santos J., de Torres I., et al.* Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. Gut 2007; 56(2):203-9.
60. *Guilera M., Balboa A., Mearin F.* Bowel habit subtypes and temporal patterns in irritable bowel syndrome: systematic review. Am J Gastroenterol 2005; 100:1174-84.
61. *Gwee K.A., Lu C.L., Ghoshal U.C.* Epidemiology of irritable bowel syndrome in Asia: something old, something new, something borrowed. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24:1601-7.
62. *Howard Mertz* altered CNS processing of visceral pain in IBS in irritable bowel syndrome. Diagnosos and treatment / Eds. M. Camilleri, R.C. Spiller, 2002.

63. *Ihan A.* Introduction in modern immunology relevance for neuropsychiatry. *Acta Neuropsychiatria* 2008; 20:1-2.
64. *Khan I., Collins S.M.* Is there an inflammatory basis for a subset of patients presenting with diarrhoea in the irritable bowel syndrome? *Gastroenterology* 1994; 105:A523.
65. *Koloski N.A., et al.* The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* 2012; 61:1284-90.
66. *Kong W.M., Gong J., Dong L., Xu J.R.* Changes of tight junction claudin-1,-3,-4 protein expression in the intestinal mucosa in patients with irritable bowel syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007; 27(9):1345-7.
67. *Krogsgaard L.R., Engsbro A.L., Bytzer P.* The epidemiology of irritable bowel syndrome in Denmark. A population-based survey in adults ≤50 years of age. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48:523-9.
68. *Labow B.I., Souba W.W.* Glutamine. *World J Surg* 2000; 24(12):1503-13.
69. *Lee B.J., Bak Y.T.* Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17(3):252-66.
70. *Lee H.J., Lee S.Y., Choi J.E., et al.* G protein beta3 subunit, interleukin-10, and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in Koreans with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22(7):758-63.
71. *Lee Y.Y., Waid A., Tan H.J., Chua A.S., Whitehead W.E.* Rome III survey of irritable bowel syndrome among ethnic Malays. *World J Gastroenterol* 2012; 18:6475-80; discussion p. 6479.
72. *Liebrechts T., Adam B., Bredack C., Röth A., Heinzel S., Lester S., Downie-Doyle S., Smith E., Drew P., Talley N.J., et al.* Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132:913-20.
73. *Lobo B., Vicario M., Martinez C., et al.* Clinical improvement in IBS after disodium cromoglycate involves mast cell-mediated toll-like receptor signaling downregulation. *Gut* 2010; 59: A 52.
74. *Locke G.R. 3rd, et al.* Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:350-7.
75. *Longstreth G.F., Thompson W. Grant, Chey William D., Houghton Lesley A., Mearin Fermin, Spiller R.C.* Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1490-1.
76. *Lucas A., Cobelens P.M., Kavelaars A., et al.* Disturbed in vitro adrenergic modulation of cytokine production in inflammatory bowel diseases in remission. *J Neuroimmunol* 2007; 182(1):195-203.
77. *Maddock C., Baita A., Orru M.G., et al.* Psychopharmacological treatment of depression, anxiety, irritability and insomnia in patients receiving interferon-alpha: a prospective case series and a discussion of biological mechanisms. *J Psychopharmacol* 2004; 18:41-6.
78. *Maier S.F., Watkins L.R.* Cytokines for psychologists: Implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychological Review* 1998; 105:83-107.
79. *Makino S., Hasimoto K., Gold P.W.* Multiple feedback mechanisms activating corticotropin-releasing hormone system in the brain during stress. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73:147-58.
80. *Martinez C., Vicario M., Lobo B., et al.* Mucosal mast cell-mediated tight junction impairment correlates to symptom severity in diarrhea-prone irritable bowel syndrome patients. *Gut* 2010; 59: A 18.
81. *Miller, A.H., Pariante C.M., Pearce B.D.* Effects of cytokines on glucocorticoid receptor expression and function. *Adv Exp Med Biol* 1999; 461:107-16.
82. *Montagnani M., et al.* Absence of dysfunctional ileal sodium-bile acid cotransporter gene mutations in patients with adult-onset idiopathic bile acid malabsorption. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:1077-80.
83. *Morris R.G.M., Davis M.* The role of NMDA receptors in learning and memory. In: *The NMDA receptors*, Ed. 2 / Eds. *Collingridge G.K., Watkins J.C.* Oxford: Oxford University Press, 1994:340-75.
84. *Motzer S.A., Jarrett M., Heitkemper M.M., et al.* Natural killer cell function and psychological distress in women with and without irritable bowel syndrome. *Biol Res Nurs* 2002; 4(1):31-42.
85. *Öhman L., Isaksson S., Lindmark A.C., et al.* T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(5):1205-12.
86. *Öhman L., Lindmark A.C., Isaksson S., et al.* Increased TLR2 expression on blood monocytes in irritable bowel syndrome patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24(4):398-405.
87. *Ortiz-Lucas M., Saz-Peiró P., Sebastián-Domingo J.J.* Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part one: the role of lymphocytes and mast cells. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102(11):637-47.
88. *Osler W.* The principles and practice of medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine, New York: D Appleton and company.
89. *Piche T., Saint-Paul M.C., Dainese R., Marine-Barjoan E., Iannelli A., Montoya M.L., Peyron J.F., Czerucka D., Cherikh F., Filippi J., et al.* Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut* 2008; 57:468-73.
90. *Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C.* Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12):3503-6.
91. *Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C.* Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(2):412-9.
92. *Pyleris E., Giamarellos-Bourboulis E.J., Koussoulas B.* Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in a greek cohort: relationship with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: A 19.
93. *Romero-Valdovinos M., Gudiño-Ramírez A., Reyes-Gordillo J.* Interleukin-8 and -10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Mol Biol Rep* 2012; 39:8837-43.
94. *Scully P., McKernan D.P., Keohane J., et al.* Plasma cytokine profiles in females with irritable bowel syndrome and extra-intestinal co-morbidity. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(10):2235-43.
95. *Spiller R.C.* Post-infectious IBS in irritable bowel syndrome. *Diagnosis and treatment* / Eds. *M. Camilleri, R.C. Spiller*, 2002:85-94.
96. *Thompson W.G., Longstreth G.L., Drossman D.A., et al.* Functional bowel disorders. In: *Rome II: The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment. A multinational consensus* / Eds. *Drossman D.A., Corazziari E., Talley N.J., et al.* Lawrence, KS: Allen Press, 2000.
97. *Turnbull A.V., Rivier C.L.* Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999; 79:1-71.
98. *Walters J.R., et al.* A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1189-94.
99. *Wang L.H., Fang X.C., Pan G.Z.* Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53(8):1096-101.
100. *Wong B.S., et al.* Increased bile acid biosynthesis is associated with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1009-15.
101. *Wong H.Y., Chang Lin.* Stress and the gut: Central influences. In: *A basis for understanding functional diseases* / Eds. *R. Spiller, D. Grundy* Blackwell, 2004:45-51.