

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДАЛАРГИНА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ДИАРЕЕЙ И СИНДРОМОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА

Алексеев С. А.<sup>1</sup>, Жавненко М. Ю.<sup>1,2</sup>, Тимошин С. С.<sup>3</sup>, Лебедько О. А.<sup>3,4</sup>, Обухова Г. Г.<sup>3</sup>, Крапивная О. В.<sup>2</sup>, Карташова О. Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Дальневосточный государственный медицинский университет

<sup>2</sup> НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Хабаровск-1 ОАО «РЖД»

<sup>3</sup> Центральная научно-исследовательская лаборатория Дальневосточного медицинского университета

<sup>4</sup> ХФ ДНЦ ФПД СО РАМН НИИ охраны материнства и детства

### РЕЗЮМЕ

*Цель исследования* — изучение клинической эффективности даларгина у пациентов с СРК с диареей на фоне избыточного бактериального роста в кишечнике.

*Материалы и методы.* Обследовано 24 больных с СРК с диареей (средний возраст  $29 \pm 6,54$  года). Диагноз СРК был установлен согласно III Римским критериям. СИБР диагностировали методом водородного дыхательного теста с лактулозой. В течение 3 месяцев 11 пациентам (группа I) проводили комплексную терапию 1 — рифаксимин, энтеролом, линексом и дюспаталином; 13 пациентам (группа II) — комплексную терапию 2: комплексная терапия 1 + даларгин в течении 10 дней подряд. Специальное обследование включало: определение фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), оценку процессов свободнорадикального окисления в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки. Динамику показателей оценивали до и через 3 месяца от начала лечения.

*Результаты.* У всех обследованных больных до лечения были выявлены выраженные нарушения сенсорной функции прямой кишки, характерные для СРК с диареей. Через месяц лечения пациентов I группы показатели достоверно не изменились. Во II группе у всех обследованных больных нормализовались показатели аноректальной манометрии. У всех обследованных больных до лечения уровень ФНО- $\alpha$  составил  $22,7 \pm 1,25$  пг/мл. Через 3 месяца от начала лечения в I группе показатели цитокинового статуса не изменились ( $p < 0,05$ ). Во II группе у всех обследованных больных нормализовались показатели ФНО- $\alpha$  ( $8,26 \pm 1,12$  пг/мл в сравнении с  $23,4 \pm 0,27$  до лечения) ( $p < 0,05$ ). Результаты исследования процессов свободнорадикального окисления указывают на формирование оксидативного стресса. После проведения лечения в группе I достоверного изменения ХМЛ-показателей не выявлено. У пациентов группы II выявлено улучшение всех показателей: величина Ssp снизилась в 1,5 раза, Sind-1 — в 1,4 раза, Sind-2 — в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ).

*Заключение.* Дополнительное включение даларгина в комплексную терапию синдрома раздраженного кишечника с диареей в сочетании с СИБР достоверно повышает эффективность купирования симптоматики СРК, повышает качество жизни, в более ранние сроки нормализует цитокиновый статус и процессы свободнорадикального окисления.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника с диареей; синдром избыточного бактериального роста; рифаксимин; даларгин; аноректальная манометрия; оксидативный стресс; ФНО- $\alpha$

## SUMMARY

The purpose of research — the study of the clinical efficacy of dalargin IBS patients with diarrhea and bacterial overgrowth in the gut.

**Materials and Methods.** The study involved 24 patients with IBS with diarrhea (mean age  $29 \pm 6.54$  years). Diagnosis of IBS has been set according to the Rome criteria III. SIBO diagnosed by hydrogen breath test with lactulose. Within 3 months 11 patients (group I) received complex therapy 1 — rifaximin, enterol, linex and duspatali; 13 patients (group II) complex therapy 2 — Combination Therapy 1 + dalargin for 10 days. Special examination included: definition of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), the processes of free-radical oxidation in biopsies of the colonic mucosa. Parameters were assessed before and after 3 months of treatment.

**Results.** In all patients before treatment revealed marked disturbances of sensory function of the rectum characteristic of IBS with diarrhea. After a month of treatment group I performance was not significantly changed. In group II in all patients parameters of anorectal manometry returned to normal. All of the patients before treatment of TNF- $\alpha$  level was  $22,7 \pm 1,25$  pg / ml. After 3 months of treatment in group I indicators of cytokine status did not change ( $p < 0.05$ ). In group II in all patients parameters of TNF- $\alpha$  returned to normal ( $8,26 \pm 1,12$  pg/ml compared to  $23,4 \pm 0,27$  pg/ml before treatment) ( $p < 0.05$ ). The results of the investigation of free radical oxidation the formation of oxidative stress. After treatment in group I no significant change in ChL-indicators have been identified. In group II showed improvement in all parameters: the value of Ssp — decreased by 1.5 times, Sind-1 — by 1.4 times, Sind-2 — to 1.8-times ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The addition dalargin to complex treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea in combination with SIBO significantly improves symptoms of IBS relief, improved quality of life, in the earlier periods normalizes cytokine status and processes of free-radical oxidation.

**Keywords:** irritable bowel syndrome with diarrhea; bacterial overgrowth syndrome; rifaximin; dalargin; anorectal manometry; oxidative stress and TNF- $\alpha$

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является наиболее распространенной патологией среди функциональных заболеваний органов пищеварения: от 20 до 50% больных, обращающихся к гастроэнтерологу, страдают этим заболеванием [1]. Высокая частота заболевания у лиц наиболее трудоспособного возраста определяет его особую клиническую и социальную значимость обсуждаемого синдрома [2].

Вариант с преобладанием диареи встречается у 30% больных с СРК [3]. У 78% больных с СРК отмечается избыточный рост микроорганизмов в тонкой кишке и доказано улучшение в клинической картине пациентов, возникающее после их элиминации [4].

Лиганды опиатных рецепторов — лоперамид, тримебутин — используются для лечения СРК с диареей, при этом основным показанием к их применению является способность тормозить перистальтику кишечника. В гастроэнтерологической практике лечения язвенной болезни, хронического панкреатита, болезни Крона, дизентерийного колита используется препарат отечественного производства даларгин, обладающий способностью взаимодействовать с периферическими дельта- и мю-опиатными рецепторами. Даларгин оказывает цитопротективное действие и регулирует процессы репаративной регенерации в слизистой оболочке желудка и толстого кишечника [5], а также обладает выраженной антиоксидантной активностью и иммуномодулирующей способностью [6; 7].

Целью нашей работы являлось изучение клинической эффективности даларгина у пациентов с СРК с диареей на фоне избыточного бактериального роста в кишечнике и патогенетических механизмов ее реализации.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 24 больных с СРК с диареей (средний возраст  $29 \pm 6,54$  года). Диагноз СРК был установлен согласно III Римским критериям. Синдром избыточного бактериального роста диагностировали методом водородного дыхательного теста с лактулозой аппаратом EC 60 Gastrolyzer 2 у всех обследованных больных. Среди включенных в исследование пациентов было 13 мужчин и 7 женщин. Больные были разделены на две рандомизированные по полу и возрасту группы. В течение 3 месяцев 11 пациентам (группа I) проводили комплексную терапию 1 — рифаксимином 0,8 г в день — 5 дней, затем энтеролом 0,5 г в день — 10 дней, линексом 6 капсул в день — 15 дней и дюспаталином 0,4 г в день — 30 дней; 13 пациентам (группа II) комплексную терапию 2 — комплексная терапия 1 + даларгин 0,002 г в сутки в/м в течение 10 дней подряд.

Клиническая симптоматика оценивалась по визуально аналоговой шкале боли (VAS), шкале консистенции стула [8]. Шкала VAS представляет собой горизонтальную линию от 0 до 100 мм, под левым краем которой написано «нет боли», а под правым — «худшая возможная боль». Шкала консистенции

стула от 1 до 5 баллов (1 — очень плотный, 2 — плотный, 3 — оформленный, 4 — кашицеобразный, 5 — жидкий). Сенсомоторную функцию прямой кишки и анального канала изучили у 7 пациентов с помощью метода стационарной аноректальной манометрии на аппаратном комплексе *PC Polygraf (Synectics Medical, Швеция)* [9]. Качество жизни определяли с помощью опросника IBS-QOL [10]. Качество жизни, клиническую симптоматику оценивали до, через один и три месяца от начала лечения, показатели аноректальной манометрии — до и через один месяц от начала лечения, контроль водородного дыхательного теста — до и через 3 месяца от начала лечения.

Специальное лабораторное обследование включало определение количественного содержания фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-8 (ИЛ-8) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Постановку реакции проводили согласно прилагаемой инструкции. Результаты ИФА оценивали на микропланшетном ридере *Bio-Rad* модель 550 при длине волны 450 нм. Расчет содержания цитокинов осуществлялся с использованием программы MPM (*Bio-Rad*). Динамику показателей оценивали до и через 3 месяца от начала лечения.

Другим важным тестом оценки цитопротективного действия даларгина при СРК была оценка состояния процесса свободнорадикального окисления. Для интегральной оценки процессов свободнорадикального окисления в гомогенизированных биоптатах слизистой оболочки толстой кишки использовали метод хемилюминесценции (ХМЛ). Регистрацию хемилюминесценции осуществляли на люминесцентном спектрометре LS-50B фирмы *Perkin Elmer* (Швейцария). Стандартизацию сигнала и математическую обработку кривых выполняли с помощью встроенной программы *Finlab*. Алгоритм ХМЛ-исследования свободнорадикального статуса включал определение следующих параметров интенсивности спонтанного и активированного свечения биосубстрата *Ssp* — светосумму за 1 минуту спонтанной ХМЛ, величина которой прямо коррелирует с интенсивностью интенсивностью свободнорадикальных процессов; *h* — максимум амплитуды быстрой вспышки Fe<sup>2+</sup> — индуцированного свечения, свидетельствующий о содержании гидроперекисей липидов; *Sind-1* — светосумму за 2 минуты Fe<sup>2+</sup> — индуцированной ХМЛ, отражающую скорость образования перекисных радикалов преимущественно липидной природы; *H* — максимум амплитуды H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированного люминол-зависимого свечения, величина которого обратно коррелирует с перекисной резистентностью субстрата; *Sind-2* — светосумме за 2 минуты H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированной люминол-зависимой ХМЛ, величина которой обратно коррелирует с активностью антиоксидантной антирадикальной системы защиты. [11] Интенсивность ХМЛ, измеренную в милливольтгах, рассчитывали

на 1 мг ткани и выражали в относительных единицах. Динамику показателей оценивали до и через 3 месяца от начала лечения.

Полученные результаты обработаны статистически с определением критерия качественных различий по точному методу Фишера. Статистически достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Количественные различия представлены критерием *t*-Стьюдента в разных группах и парным критерием *t*-Стьюдента в одной группе. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До лечения выраженность основных клинических симптомов, показателей уровня качества жизни в сравниваемых группах I и II достоверно не отличались: по данным шкалы VAS показатели в группе I составили  $72 \pm 4,5$  мм, в группе II  $69,8 \pm 7,3$  мм ( $p > 0,05$ ); по шкале консистенции стула в группе I показатель  $4,27 \pm 0,14$  балла, в группе II —  $4,26 \pm 1,4$  балла; оценка качества жизни по опроснику IBSQOL в группе I составила  $67,1 \pm 7,93\%$ , в группе II —  $68,7 \pm 8,07\%$  ( $p > 0,05$ ).

Через месяц лечения в группе I у 7 (63%) пациентов отмечалось улучшение клинической симптоматики по шкале VAS, в группе II — у 12 (92,3%). У 2 (18,1%) пациентов группы I достоверно улучшились показатели по шкале оценки консистенции стула, в группе II — у 9 (69,2%) ( $p < 0,05$ ). По результатам опросника IBS-QOL достоверное снижение среднего балла в группе I наблюдалось у 5 (45,4%) пациентов, в группе II — у 12 (93,2%) больных. Динамика количественных изменений представлена в табл. 1 и 2.

Через 3 месяца достоверных различий в улучшении клинической симптоматики в сравниваемых группах не наблюдалось: по данным шкалы VAS в группе I — у 8 (72,7%) пациентов отмечалось улучшение, в группе II — у 13 (100%) пациентов; по результатам шкалы консистенции стула у 7 (63%) пациентов группы отмечалась положительная динамика, в группе II — у 12 (93,2%) пациентов, по оценке опросника IBS-QOL улучшение качества жизни было отмечено у 7 (63%) больных в группе I и у 12 (92,3%) больных — в группе II. Динамика количественных изменений представлена в табл. 1 и 2.

При повторном проведении водородного дыхательного теста с лактулозой через 3 месяца от начала лечения данных за синдром избыточного бактериального роста не выявлено у 10 (90,9%) пациентов группы I и у 13 (100%) — в группе II. Различия в эффективности лечения между исследуемыми группами недостоверны.

У всех обследованных больных до лечения были выявлены выраженные нарушения сенсорной функции прямой кишки, характерные для СРК с диареей, в виде сниженной податливости прямой кишки в ответ на растяжение баллоном ( $0,4 \pm 0,2$  мл/мм рт. ст.), низкого уровня максимально переносимого

Таблица 1

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СРК С ДИАРЕЕЙ В СОЧЕТАНИИ С СИБР И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ I ГРУППЫ ( $X \pm Mx$ )			
Оцениваемые показатели	До лечения ( $n = 11$ ) (a)	Через 1 месяц от начала лечения ( $n = 11$ ) (b)	Через 3 месяца от начала лечения ( $n = 11$ ) (c)
IBS-QOL, %	67,1 $\pm$ 7,93	62 $\pm$ 6,16	48,1 $\pm$ 4,7
Шкала VAS, мм	72 $\pm$ 4,5	39,2 $\pm$ 3,9*	24,6 $\pm$ 2,4**
Шкала консистенции стула	4,27 $\pm$ 0,14	4 $\pm$ 0,19	3,53 $\pm$ 0,15**

Примечания:

\* —  $p < 0,05$  — достоверность различий показателей в группах a и b до и через месяц лечения;

\*\* —  $p < 0,05$  — достоверность различий показателей в группах a и c до и через 3 месяца лечения.

объема (137  $\pm$  22 мл), повышенного тонуса наружного анального сфинктера (36,7  $\pm$  5,4 мм рт. ст), которые достоверно не отличались между двумя группами.

Через месяц лечения показатели аноректальной манометрии у 3 обследованных пациентов I группы достоверно не изменились. Во II группе у 4 обследованных больных нормализовалась податливость прямой кишки в ответ на растяжение баллоном (12  $\pm$  2,0 мл/мм рт. ст. в сравнении с 0,29  $\pm$  0,13 до лечения ( $p < 0,05$ )), увеличился порог максимально переносимого объема (170  $\pm$  17,3 мл в сравнении с 145  $\pm$  25 до лечения ( $p < 0,05$ )), уменьшился тонус наружного анального сфинктера (20,25  $\pm$  1,7 мм рт. ст. в сравнении с 35  $\pm$  6,2 до лечения ( $p < 0,05$ )).

В результате проведенного исследования установлено, что уровень провоспалительных цитокинов в крови больных I и II групп превышает таковой у здоровых лиц в среднем в 1,5–2 раза. У всех обследованных больных до лечения уровень ФНО- $\alpha$  составил 22,7  $\pm$  1,25, ИЛ-2 – 27,8  $\pm$  1,12, ИЛ-4 – 25,4  $\pm$  0,95, ИЛ-8 – 20,5  $\pm$  0,55 пг/мл. Через 3 месяца от начала лечения в I группе показатели цитокинового статуса достоверно не изменились ( $p < 0,05$ ). Во II группе у всех обследованных больных нормализовались показатели ФНО- $\alpha$  (8,26  $\pm$  1,12 пг/мл в сравнении с 23,4  $\pm$  0,27 до лечения ( $p < 0,05$ )), ИЛ-2 (6,26  $\pm$  0,70 пг/мл в сравнении с 28,46  $\pm$  0,75 до лечения ( $p < 0,05$ )), ИЛ-4 (8,46  $\pm$  0,62 пг/мл в сравнении с 26,45  $\pm$  1,27 до лечения ( $p < 0,05$ )), ИЛ-8 (7,46  $\pm$  0,95 пг/мл в сравнении с 21,12  $\pm$  1,05 до лечения ( $p < 0,05$ )).

У всех обследованных больных до лечения результаты исследования состояния свободнорадикального окисления в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки указывают на формирование оксидативного стресса. Об этом свидетельствует достоверное повышение показателей по отношению к группе здоровых лиц: Ssp — в 1,5 раза, Sind-1 — в 1,9 раза, h — в 1,8 раза, Sind-2 — в 2,0 раза, H — в 2,1 раза. После проведения лечения в группе I достоверного изменения ХМЛ-показателей не выявлено. У пациентов группы II, получавших терапию в сочетании с даларгином, достоверно выявлено улучшение показателей в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки: величина Ssp снизилась в 1,5 раза, Sind-1 — в 1,4 раза, Sind-2 — в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами результаты согласуются с данными двойного плацебо контролируемого исследования M. Pimentel и соавт. (2011). После двухнедельного курса рифаксимином в дозе 800 мг/сут у 40,8% пациентов было отмечено улучшение клинических симптомов СРК [12]. Наши данные соответствуют результатам работ I. Posserud и соавт., A. Lupascu и соавт., M. Pimentel и соавт. [13–15]. В частности, в работе I. Posserud и соавт. у 78% пациентов с СРК после купирования СИБР достоверно улучшаются

Таблица 2

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СРК С ДИАРЕЕЙ В СОЧЕТАНИИ С СИБР И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ II ГРУППЫ ( $X \pm mx$ )			
Оцениваемые показатели	До лечения ( $n = 13$ ) (a)	Через 1 месяц от начала лечения ( $n = 13$ ) (b)	Через 3 месяца от начала лечения ( $n = 13$ ) (c)
IBS-QOL, %	68,7 $\pm$ 8,07	59,3 $\pm$ 7,28	29,7 $\pm$ 5,4**
Шкала VAS, мм	69,8 $\pm$ 7,3	32,5 $\pm$ 3,8*	11,8 $\pm$ 4,2**
Шкала консистенции стула	4,26 $\pm$ 0,14	3,23 $\pm$ 0,12*	2,92 $\pm$ 0,07**

Примечания:

\* —  $p < 0,05$  — достоверность различий показателей в группах a и b до и через месяц лечения;

\*\* —  $p < 0,05$  — достоверность различий показателей в группах a и c до и через 3 месяца лечения.

показатели уровня качества жизни [16–19]. Нами получены оригинальные данные, что использование даларгина в комплексной терапии СРК с диареей в сочетании с СИБР достоверно повышает эффективность лечения симптомов СРК независимо от купирования СИБР и сопровождается нормализацией моторики прямой кишки.

В последнее время активно изучаются цитокино-посредованные механизмы развития функциональных расстройств ЖКТ [20; 21]. По данным зарубежных исследователей [22], у больных СРК с диареей имеет место увеличенная продукция провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-2, интерлейкин-4, интерлейкин-8), что соответствует результатам нашей работы. Использование даларгина в комплексной терапии СРК с диареей и СИБР за счет иммуномодулирующего эффекта нормализует уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов.

У пациентов с СРК с диареей и СИБР до лечения выявляется активизация процессов свободнорадикального окисления в слизистой оболочке толстой кишки на фоне снижения антиоксидантной, антирадикальной защиты, что проявляется развитием локального оксидативного стресса. Аналогичные данные получены при других заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Так, при болезни Крона

результаты исследования состояния свободнорадикального окисления в биоптатах слизистой оболочки подвздошной кишки указывают на формирование оксидативного стресса и после комплексной терапии с даларгином достоверно отмечается тенденция к снижению ХМЛ-маркеров уровня свободнорадикального окисления [23]. Включение даларгина в комплексную терапию является важным фактором в предотвращении повреждения ткани кишечника свободными радикалами, что повышает эффективность лечения СРК с диареей в сочетании с СИБР.

## ВЫВОДЫ

Использование даларгина в комплексной терапии СРК с диареей в сочетании с СИБР достоверно в более ранние сроки повышает эффективность лечения симптомов СРК, независимо от купирования СИБР, сокращая сроки госпитализации.

Доказано нормализующее влияние даларгина на аноректальную моторику прямой кишки при СРК и СИБР.

Одним из патогенетических механизмов положительного эффекта даларгина в комплексной терапии СРК с диареей и СИБР является нормализация локального свободнорадикального статуса и ряда показателей системного цитокинового профиля.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сворцов В. В. Актуальные вопросы диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника / В. В. Сворцов, А. В. Тумаренко, Е. М. Сворцова // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. — 2009. — № 1.
2. Баранская Е. К. Особенности диагностики и дифференциальной диагностики при синдроме раздраженного кишечника / Е. К. Баранская, Ю. О. Шульпекова, В. Т. Ивашкин // *Клин. лабор. диагностика*. — 2003. — № 3. — С. 3–7.
3. Ивашкин В. Т. Синдром раздраженного кишечника. Избранные лекции по гастроэнтерологии / В. Т. Ивашкин, Е. К. Баранская. — 2001. — № 1.
4. Nobaek S. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome / S. Nobaek, M. L. Johansson, G. Ю. Molin // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95 (5). — P. 1231–1238.
5. Тимошин С. С. Участие нейропептидов в поддержании тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта / С. С. Тимошин // *Рос. журн. гастроэнтерологии*. — 2001. — № 4. — С. 38–43.
6. Животова Е. Ю. Гастропротективный эффект даларгина при гастропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Е. Ю. Животова, М. Ю. Флейшман, Е. Н. Сазонова, О. А. Лебедев, С. С. Тимошин // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* — 2009. — Т. 147, № 4. — С. 422–426.
7. Тимошин С. С. Влияние даларгина на репаративную способность гастродуоденальной слизистой оболочки у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / С. С. Тимошин, С. А. Алексеев, А. А. Штука // *Клин. мед.* — 1991. — № 3. — С. 75–77.
8. Cullingford G. L. The irritable bowel syndrome (IBS) / G. L. Cullingford, J. F. Coffey, D. L. Carr-Locke. — UK, Leicester Royal Infirmary, Department of Gastroenterology, 2006.
9. Fumi A. Rifaximin Treatment for Symptoms of Irritable Bowel Syndrome / A. Fumi, K. Trexler // *Ann. Pharmacoth.* — 2008. — Vol. 42. — P. 408–412.
10. Bengtsson M., Ohlsson B., Ulander R. // *BMC Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 7. — P. 16.
11. Лебедев О. А. Свободнорадикальный статус неокортекса белых крыс и его модификация экзогенными производными тестостерона / О. А. Лебедев, Б. Я. Рыжковский, О. В. Задворная // *Дальневост. мед. журн.* — 2011. — № 4. — С. 95–99.
12. Patrick D. L. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure / D. L. Patrick, D. A. Drossman, I. O. Frederick, J. DiCesare, K. L. Puder // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 400–411.
13. Posserud I. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome / I. Posserud, P. Stotzer, E. Björnsson, H. Abrahamsson, M. Simrén // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — P. 802–808.
14. Lupascu A. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Prevalence in Irritable Bowel Syndrome / A. Lupascu, C. Lauritano, M. Gabrielli et al. // *Chicago, IL. — Digestive Disease Week 2005, May 14–19.*
15. Pimental M. Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation / M. Pimental et al. // *New England J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 22–32.
16. Pimentel M. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / M. Pimentel, E. J. Chow, H. C. Lin // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98, No. 2. — P. 412–419.
17. Pimental M. The Effect of a Nonabsorbed Oral Antibiotic (Rifaximin) on the Symptoms of the Irritable Bowel Syndrome / M. Pimental, S. Park, J. Mirocha, S. Kane, Y. Kong // *Annals of Internal Medicine*. — 2006. — Vol. 145. — P. 557–563.
18. Posserud I. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome / I. Posserud, P. Stotzer, E. Björnsson, H. Abrahamsson, M. Simrén // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — P. 802–808.
19. Schoenfeld P. Efficacy of current drug therapies in irritable bowel syndrome: what works and does not work / P. Schoenfeld // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2005. — Vol. 34. — P. 319–335.
20. Liebrechts T. Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome, an Inflammation-Immunological Model with Relevance for Other IBS and Functional Dyspepsia / T. Liebrechts, B. Adam et al. // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2010. — Vol. 16, No. 1. — P. 30–34.
21. DiStefano M. Treatment of small intestine bacterial overgrowth and related symptoms by rifaximin / M. DiStefano, G. R. Coraza // *Chemotherapy*. — 2005. — Vol. 51. — P. 103–109.
22. Liebrechts T. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome / T. Liebrechts, B. Adam, C. Bredack, A. Roth, S. Heinzel, S. Lester et al. // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132. — P. 913–920.
23. Ожегов Е. В. Клинико-патогенетическое обоснование применения месалазина и даларгина в лечении болезни Крона: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — 2010.