



РОЛЬ РИФАКСИМИНА В КОРРЕКЦИИ СРК-ПОДОБНОЙ СИМПТОМАТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА (обзор литературы)

Белоус С. С., Халиф И. Л., Головенко О. В.
ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» МЗ РФ, Москва

Белоус С. С.
Тел. (499) 166-06-57
E-mail: Sonia249@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Одна из проблем, с которой часто приходится сталкиваться при терапии воспалительных заболеваний кишечника, — сохраняющиеся жалобы больного на боли, вздутие живота, учащенный стул и выделение слизи при наличии картины эндоскопической или рентгенологической ремиссии в пораженных отделах желудочно-кишечного тракта. В данном обзоре рассматриваются возможные причины подобных жалоб, а также некоторые методы их медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК); синдром раздраженного кишечника (СРК); рифаксимин

SUMMARY

One of the important problems in the treatment of patients with inflammatory bowel disease are the persistent complaints of pain, abdominal distention, frequent stools, excretion of mucus with faeces with the presence of endoscopic or roentgenologic remission in the damaged parts of gastrointestinal tract. In this review we describe possible causes of such complaints and some methods of their therapeutic correction.

Группа воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), включающая в себя язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), характеризуется хроническим рецидивирующим воспалением, возникающим вследствие нарушения регуляции иммунной системы слизистой желудочно-кишечного тракта [1]. Периоды обострения при ЯК характеризуются кишечными кровотечениями, диареей, болями в животе, тенезмами и запорами (при дистальных поражениях); для БК помимо болей в животе и диареи с примесью крови характерно наличие перианальных осложнений [2]. В период ремиссии, характеризующейся стиханием воспалительного процесса в пораженных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), интенсивность симптоматики уменьшается либо она исчезает полностью.

В некоторых случаях после проведенного лечения основного заболевания пациент продолжает предъявлять жалобы на учащение стула (или запоры), боли в животе, вздутие, урчание. При отсутствии данных объективного обследования (колоноскопия, интестиноскопия, компьютерная томография) подобная симптоматика может наводить на мысль о наличии сохраняющегося воспаления в пораженных участках ЖКТ. В тех случаях, когда обследование не проводится, пациенту с подобными симптомами может быть назначено медикаментозное лечение основного заболевания. В случае если обследование все-таки проводится, у некоторых пациентов в кишечнике может наблюдаться эндоскопическая ремиссия. В этих случаях мы можем предполагать наличие у пациентов с ремиссией ВЗК СРК-подобную симптоматику [3].

Возможных причин возникновения СРК-подобных симптомов может быть несколько.

Известно, что при ВЗК крайне сложно добиться морфологической ремиссии воспаления. J. Keohane и соавт. [4] выполнили исследование, в котором пытались выявить частоту встречаемости СРК-подобных симптомов у больных ВЗК в фазу ремиссии и их корреляцию с уровнем фекального кальпротектина. В результате соответствие Римским критериям II было отмечено у 37/62 (59,7%) пациентов с БК и у 17/44 (38,6%) пациентов с ЯК. Уровень фекального кальпротектина был повышен в обеих группах, однако более выраженное повышение его уровня отмечалось в группе пациентов с наличием СРК-подобной симптоматики. Таким образом, причиной СРК-подобных симптомов может являться сохраняющееся неспецифическое воспаление.

Также возможной причиной появления подобной симптоматики являются психологические факторы. M. Simrén и соавт. [5] исследовали группу, состоявшую из 43 пациентов с ремиссией ЯК и 40 пациентов с ремиссией БК, подтвержденной лабораторными показателями и эндоскопическим исследованием. Пациенты заполняли 4 опросника, анализирующих кишечную симптоматику, беспокойство, депрессию и общее психологическое состояние больного. В результате общее психологическое состояние больных при наличии ремиссии ВЗК соответствовало уровню в общей популяции (кроме кишечных симптомов). При БК выявлялось больше психических нарушений, ухудшение общего состояния и усугубление кишечной симптоматики (по сравнению с ЯК). У 33% пациентов с ЯК и у 57% пациентов с БК выявлялись СРК-подобные симптомы. В группе с наличием СРК-подобных симптомов (при ЯК и БК) уровень беспокойства и депрессии был выше, а качество общего состояния ниже по сравнению с пациентами, не имевшими СРК-подобной симптоматики. Беспокойство и сниженная жизнеспособность стали независимыми предпосылками СРК-подобной симптоматики у этих пациентов. Следовательно, психологические факторы являются важной составляющей в возникновении СРК-подобных симптомов.

Определенную роль в возникновении СРК-подобных симптомов играет висцеральная гиперчувствительность. A. Akbar и соавт. [6] определяли количество ваниллоидных рецепторов 1 (TRPV1) в биопсийном материале.

TRPV1 играет важную роль в ряде патологических состояний: при болях воспалительного характера, раке, нейропатических и висцеральных болях, заболеваниях дыхательных путей, панкреатитах и мигренях. TRPV1 является катион-селективным ионным каналом, который отвечает на присутствие капсаицина кратковременным деполяризующим входящим током и активируется повышенной температурой и низким значением pH. Современные данные, полученные в *in vivo* и *in vitro* экспериментах, позволяют считать TRPV1

важным полимодальным рецептором, который объединяет множественные сигналы о физических и химических стимулах во время воспаления или повреждения тканей в один ноцицептивный ответ. TRPV1 является важнейшим интегратором болевых и воспалительных стимулов, что позволяет рассматривать его как перспективную терапевтическую мишень в лечении болевых состояний. Считается, что в отличие от традиционных анальгетических средств, которые подавляют либо воспалительные процессы, либо передачу болевых сигналов, антагонисты TRPV1 предотвращают боль, блокируя важный рецептор и интегратор болевых стимулов на чувствительных нейронах. Поэтому поиск модуляторов активности TRPV1-рецептора является одним из приоритетных направлений работы научно-исследовательских лабораторий во всем мире [7].

В вышеописанном исследовании биопсийный материал брался из ректосигмоидного отдела у 20 пациентов с ВЗК и СРК-подобной симптоматикой (согласно Римским критериям II), 20 — с ВЗК в фазу эндоскопической ремиссии и у 28 здоровых волонтеров (контрольная группа). Также у этих пациентов определялся уровень абдоминальной боли с помощью опросника и полученные показатели сравнивались с результатами биопсии. По сравнению с контрольной группой уровень TRPV1 был повышен в 3,9 раза у пациентов с СРК-подобной симптоматикой ($p < 0,0001$) и в 5 раз увеличен по сравнению с группой ВЗК в фазу эндоскопической ремиссии ($p = 0,0003$). В пошаговом множественном линейно-регрессионном анализе волокна TRPV1 ($R(2) = 0,8$; $p < 0,0001$) имели доказанную взаимосвязь с активностью абдоминальной боли. Следовательно, TRPV1 может являться патофизиологическим звеном в механизме образования висцеральной гиперчувствительности в группе пациентов с ВЗК и СРК-подобной симптоматикой.

Причиной появления СРК-подобной симптоматики может быть и изменение микрофлоры в кишечнике. При наличии изменений бактериального состава в толстой кишке принято говорить о дисбиозе, тогда как при нарушениях в тонкой кишке мы говорим о синдроме избыточного бактериального роста (СИБР). В норме в двенадцатиперстной и тощей кишке общее количество микроорганизмов составляет 10^2 – 10^4 КФЕ (колониформирующих единиц) /г химуса, в подвздошной и толстой кишке — порядка 10^{10} КФЕ/г содержимого и 10^{10} – 10^{12} КФЕ/г содержимого соответственно. СИБР характеризуется обсеменением проксимальных отделов тонкой кишки, в связи с чем общее количество микроорганизмов превышает 10^4 (КФЕ) /мл кишечного содержимого за счет условно патогенной микрофлоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ (или верхних дыхательных путей) или вследствие ретроградной транслокации условно патогенных представителей микрофлоры толстой кишки [8]. Дисбиоз толстой кишки проявляется в дефиците

бифидо- и лактофлоры и росте количественного содержания различных условно патогенных микроорганизмов.

Учитывая схожую симптоматику, различить синдром раздраженного кишечника (СРК) с преобладанием диареи и СИБР по клинической картине достаточно сложно. СИБР характеризуется симптомами вздутия, боли в животе, учащенной дефекации. Симптоматика СРК с преобладанием диареи и сопутствующим дисбиозом толстой кишки может быть похожей на СИБР. Однако в случае выявления СИБРа терапевтические мероприятия могут проводиться с гораздо большей эффективностью [9; 10].

Наиболее простым методом определения флоры в тонкой кишке является дыхательный тест [11]. Он основан на определении концентрации водорода в выдыхаемом воздухе после углеводной нагрузки глюкозой или лактозой (дыхательный водородный тест) [12]. При наличии СИБР уровень водорода в выдыхаемом воздухе высокий за счет образования микробных метаболитов в тонкой кишке. Этим же методом можно мониторировать результаты лечения различными препаратами, подавляющими рост избыточной флоры в тонкой кишке. Метод дешев, прост в исполнении, однако, к сожалению, не имеет широкого распространения в России [13].

Каждая нозологическая форма ВЗК имеет свои отличительные особенности со стороны состава микрофлоры. У пациентов с ЯК число пристеночных бактерий выше, чем у здоровых людей, и это различие может влиять на состояние слизистой, которая становится тоньше и содержит меньше сульфатов [14; 15]. Истонченная слизистая оболочка содержит большее число бактерий, что облегчает контакт между антигенами бактерий и иммунной системой слизистой оболочки толстой кишки. Кишечная микрофлора у пациентов с активной формой ЯК различается меньше, чем у здоровых людей [16]. Доподлинно неизвестно, влияют ли напрямую или опосредованно патогенные микроорганизмы и/или просветная флора в целом на возникновение обострения или поддержание активности воспалительного процесса при ЯК. Также неизвестно, какие именно бактериальные компоненты или антигены могут провоцировать подобный воспалительный ответ. Поверхность толстой кишки при ЯК колонизирована огромным количеством различных видов микроорганизмов [17]. *Clostridium histolyticum* / *Clostridium lituseburense* составляют порядка 21% видов при ЯК, тогда как в контрольной группе здоровых волонтеров они не выявляются. Согласно выводам Collins [18], эти филогенетические группы содержат в основном клостридии, принадлежащие кластерам I и II, и части кластера XI (*C. histolyticum*, *Clostridium beijerinckii*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium intestinalis* или *Clostridium lituseburense*, *C. difficile*, *Clostridium bifermentans*). Некоторые из этих микроорганизмов могут быть патогенными. Предполагалось, что *Enterobacteriaceae* также могут

принимать участие в патогенезе ЯК благодаря способности прикрепляться к слизистой оболочке толстой кишки и продуцировать энтеротоксины [19]. *E. coli* и *Klebsiella* составляют порядка 25% ассоциированных со слизистой и 20% пенетрирующих слизистую оболочку микроорганизмов [15]. Большое количество *Enterobacteriaceae* и *B. Fragilis* с большой долей *Pseudomonasaeruginosa* были обнаружены на воспаленной слизистой оболочке после удаления толстой кишки у 12-летней девочки, страдающей ЯК [20]. Бактерии с сульфатредуцирующей способностью заслуживают внимания благодаря своей способности преобразовывать сульфаты в сульфиды, конечный продукт их дыхания. Сероводород легко проникает сквозь клеточные мембраны и ингибирует окисление масляной кислоты в колоноцитах [21] и, возможно, является одним из звеньев патогенеза ЯК [22].

При активных формах ЯК количество лактобактерий снижено [23]. Кроме того, лактобактерии преимущественно находили у пациентов с латентным ЯК, что позволяет предположить их значение в индукции ремиссии [24]. Было высказано предположение, что изменение состояния кишечника может влиять на количественный и качественный состав *Lactobacillus* [25; 26].

Наличие изменений в микрофлоре тонкой кишки при язвенном колите может быть связано с недостаточностью илеоцекального клапана при наличии ретроградного илеита и забросом толстокишечного содержимого в терминальный отдел подвздошной кишки. В этом случае состав микрофлоры будет идентичен толстокишечной флоре.

При анализе 16S рРНК не было выявлено значительных различий в составе микрофлоры между больными ЯК и БК [27]. При ЯК была выявлена тенденция к уменьшению количества разновидностей микроорганизмов, тогда как при БК отмечалось большее видовое разнообразие микроорганизмов [28]. При БК отмечалось увеличение количества *Bacteroides* в составе микрофлоры [29].

Возможными причинами СИБР при БК могут быть межкишечные свищи, стриктуры тонкой кишки и нарушение моторики кишечника. Следовательно, наличие БК является предрасполагающим фактором для развития СИБР. В результате у пациентов с БК могут появляться признаки мальабсорбции, такие как потеря веса, водянистый стул, метеоризм и боль в животе, что имитирует симптоматику обострения БК. J. Klaus и соавт. [30] провели исследование, в которое включили 150 пациентов с БК, предъявляющих жалобы на учащение стула, метеоризм и/или абдоминальную боль. Пациенты исследовались на предмет наличия сопутствующего СИБРа с помощью дыхательного теста с глюкозой. В результате у 38 пациентов

(25,3%) был диагностирован СИБР на основании положительных результатов дыхательного теста. Эти пациенты предъявляли больше жалоб на абдоминальную симптоматику и отмечали увеличение частоты стула (5,9 против 3,7 дефекаций в день, $p = 0,003$) и уменьшение массы тела (63,6 против 70,4 кг, $p = 0,014$). Связи с активностью БК отмечено не было. СИБР чаще встречался у пациентов с частичными резекциями толстой кишки или после множественных оперативных вмешательств; склонность к СИБР была отмечена у пациентов с илеоцекальной резекцией, однако статистическая значимость этих данных не подтвердилась. СИБР чаще отмечался при БК в форме илеоколита, тогда как терминальный илеит провоцировал лишь статистически незначимую тенденцию к развитию СИБРа. Все вышесказанное говорит о том, что СИБР достаточно часто осложняет течение БК независимо от наличия активности воспалительного процесса.

Таким образом, можно предположить, что микрофлора играет определенную роль в патогенезе ВЗК и появлении СРК-подобной симптоматики. Одним из аргументов в пользу данной гипотезы является то, что использование антибактериальных препаратов при лечении ВЗК является эффективным [31]. Различные исследования показали, что в сочетании с другими группами препаратов, используемых в лечении ВЗК, антибактериальные препараты, такие как метронидазол, ципрофлоксацин, клофазимин и их комбинации, могут с успехом использоваться в терапии БК [32–34] и ЯК [35]. Однако наличие системных побочных эффектов ограничивает применение данных препаратов, особенно при лечении в течение длительного периода.

В данной ситуации возможным выходом из положения является применение препарата рифаксимин.

Рифаксимин [Рифакс; Ксифоксан; 4-деокси-4-метилпиридо [1,2-1,2] имидазо [5,4-с] рифамицин SV], несистемный антибиотик, производный рифамицина с низкой всасываемостью в ЖКТ, показывает высокую антибактериальную активность [36]. Препарат был впервые использован в 2004 году для лечения диареи путешественников [37]. Клинические исследования также доказали положительное влияние рифаксимина в лечении ВЗК [38].

Рифаксимин является агонистом специфического человеческого прегнан-Х-рецептора (ПХР) [39]. ПХР — лиганд-возбудимый фактор транскрипции, важный для индукции транспорта препарата и начала его метаболизма, особенно индукции цитохрома P450 CYP3A4, вовлекаемого в метаболизм многих лекарственных препаратов. Результаты последних исследований доказали, что ПХР может быть вовлечен в патогенез ВЗК. Исследование генетического материала, взятого из тканей толстой кишки пациентов с ЯК и БК, демонстрируют выраженное торможение ПХР и его генов мишенью по сравнению со здоровыми образцами [40].

Специфический полиморфизм в локусах ПХР, связанный со снижением активности ПХР, коррелирует с увеличением предрасположенности к ВЗК [41]. ПХР ингибирует провоспалительную транскрипцию ядерного фактора каппа-Б, обеспечивающего потенциальные молекулярные механизмы, которые связывают передачу импульсов с ПХР и воспаление [42]. К примеру, при активации ПХР у мышей снижается активность декстран сульфата натрия (ДСН) -индуцированного колита посредством ингибирования ядерного фактора каппа-Б [43]. Кроме того, лиганды ПХР структурно различаются и, как показано выше, имеют видоспецифичность [44]. Рифампицин [3-(4метилпиперазинилиминометил) рифамицин SV] является агонистом человеческого ПХР, но он не активирует ПХР мышей, тогда как предненолон-16 α -карбонитрил, агонист ПХР, специфичных для мышей, не активирует человеческий ПХР [45]. Из-за специфической активации рифаксимин человека ПХР значение этого препарата в лечении ВЗК может вызывать интерес.

В проведенном исследовании лечебный и профилактический эффект рифаксимина изучался при ДСН -итринитробензолсульфон (ТНБС) -индуцированном ВЗК [46], также другой рифамицинподобный антибиотик и агонист человеческого ПХР [47] сравнивался с рифаксимин. В связи с тем, что организмы используемых мышей не могли точно прогнозировать индукцию и возможные лекарственные взаимодействия, опосредованные человеческим ПХР из-за разных ответов на лиганды ПХР [48], использовались ПХР-гуманизированные (гПХР) мыши для изучения роли активации человеческого ПХР у мышей с ВЗК. Мыши с гПХР реагировали только на человеческие ПХР-специфичные лиганды [49]. Мыши с гПХР, получавшие лечение рифаксимин, демонстрировали выраженный предупреждающий и терапевтический эффект человеческого ПХР при ВЗК. Таким образом, терапевтический эффект рифаксимина достигался за счет активации человеческого ПХР, а не за счет антимикробных свойств препарата [50].

Рифаксимин с успехом применяется в лечении СИБРа. Был проведен ряд исследований, в которых пациенты с положительным результатом дыхательного теста получали рифаксимин в дозе 1200 мг/сутки в течение 7–14 дней, затем дыхательный тест повторялся. В 59,4–82,6% повторный дыхательный тест имел отрицательный результат [51; 52].

Peralta и соавт. [53] провели исследование, в которое было включено 115 пациентов с диагнозом СРК (согласно Римским критериям II), 97 из них был выполнен дыхательный тест с лактулозой, при положительном результате теста пациенты получали рифаксимин 1200 мг/сутки в течение 7 дней, затем дыхательный тест был повторен через 3 недели. По результатам теста у 56% пациентов с диагностированным СРК был выявлен СИБР, который и являлся причиной некоторых СРК-подобных симптомов, таких как вздутие живота, абдоминальный

дискомфорт, диарея. После недельного курса терапии рифаксимин у 50% пациентов повторный дыхательный тест оказался негативным, субъективно пациенты отметили уменьшение кишечной симптоматики, особенно при СРК с перемежающимися запорами/диареей.

В связи с тем что рифаксимин является маловсасываемым антибиотиком (в системный кровоток поступает менее 1% препарата), открываются широкие перспективы его применения при СРК. Эффективность и безопасность рифаксимины исследовались в двух двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях (TARGET 1 и TARGET 2). 1260 пациентов с СРК без запоров приняли участие в исследовании и получали либо рифаксимин 550 мг, либо плацебо 3 раза в день в течение 2 недель. Затем были оценены результаты, а наблюдение за пациентами продолжалось в течение 10 недель. Уменьшение симптоматики СРК в течение первых 4 недель после лечения отмечалось чаще у пациентов, получавших рифаксимин ($p < 0,001$). В группе, получавшей рифаксимин, значительно большее число пациентов отметило уменьшение вздутия, абдоминальной боли и нормализацию консистенции стула ($p < 0,001$). Препарат хорошо переносился [54].

J. C. Jolley [55] оценивал дозировку, необходимую для устранения симптоматики СРК. Была отобрана группа пациентов, жалобы которых соответствовали Римским критериям III и имели положительный результат дыхательного теста с лактулозой, которым проводилась терапия рифаксимин 1200 мг/сутки в течение 10 дней. Также была подобрана группа пациентов с соответствующими исходными данными, которые не имели клинических улучшений на дозе рифаксимины 1200 мг и которым была предложена доза рифаксимины 2400 мг/сутки. В результате после окончания лечения пациенты, получавшие 1200 мг рифаксимины в сутки ($n = 162$), в 52% случаев отметили улучшение симптомов СРК. В группе, получавшей 2400 мг/сутки ($n = 81$), в 53% случаев отмечалось улучшение состояния. 49% тех, кто изначально получил 1200 мг/сутки, и 47% пациентов, получивших высокодозную терапию, более чем в 50% случаев отмечали уменьшение симптоматики СРК по меньшей мере в рамках первого контрольного посещения врача.

Для оценки оптимальной дозы препарата, необходимой для устранения СИБРА, было выполнено исследование, в котором сравнивались эффективность, безопасность и переносимость доз 1600 и 1200 мг рифаксимины в сутки. В исследовании участвовали 80 пациентов с диагнозом СИБР, установленным на основании дыхательного теста с глюкозой. Пациенты были рандомизированы по 2 группам, получавшим лечение в течение 7 дней: рифаксимин 1600 мг (группа 1) и рифаксимин 1200 мг (группа 2). Дыхательный тест вновь был проведен через 1 месяц после лечения. Отрицательные результаты дыхательного теста были значительно выше в группе 1 относительно группы 2 в общей выборке (80% по сравнению с 58%; $p < 0,05$). Разницы в наличии или отсутствии побочных эффектов не наблюдалось. Таким образом, при лечении рифаксимин 1600 мг/сутки является наиболее эффективной дозой [56].

Используя полученные результаты, можно сделать несколько заключений:

- при наличии ремиссии ВЗК велика вероятность развития СРК-подобной симптоматики, обусловленной наличием морфологической активности воспаления, психологической лабильностью, висцеральной гиперчувствительностью и изменением микрофлоры кишечника;
- под маской СРК-подобной симптоматики может скрываться СИБР, состояние, связанное с избыточным обсеменением микроорганизмами проксимальных отделов тонкой кишки и сопровождающееся развитием мальабсорбции;
- при дифференциальной диагностике СИБР, СРК и обострения ВЗК может использоваться водородный дыхательный тест с глюкозой или лактозой;
- рифаксимин, невсасываемый кишечный антибиотик широкого спектра действия, является эффективным в комплексной терапии ЯК, БК с сопутствующим СИБР, а также СРК без запоров и СРК-подобных симптомов при ремиссии ЯК. При дозировке до 2400 мг в сутки переносимости и побочных эффектов препарата не отмечается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim, J. M. Inflammatory bowel diseases and inflammasome / J. M. Kim // Korean J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 58, No. 6. — P. 300–310.
2. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г. И. Воробьев, И. Л. Халиф. — Миклош, 2008. — С. 136–148.
3. Barratt, S. M. Prodromal irritable bowel syndrome may be responsible for delays in diagnosis in patients presenting with unrecognized Crohn's disease and celiac disease, but not ulcerative colitis / S. M. Barratt, J. S. Leeds, K. Robinson et al. // Dig. Dis. Sci. — 2011. — Vol. 56, No. 11. — P. 3270–3275. Epub 2011 Jun 22.
4. Keohane, J. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? / J. Keohane, C. O'Mahony, L. O'Mahony et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 105, No. 8. — P. 1788, 1789–1794.
5. Simrén, M. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors / M. Simrén, J. Axelsson, R. Gillberg et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97, No. 2. — P. 389–396.
6. Akbar, A. Expression of the TRPV1 receptor differs in quiescent inflammatory bowel disease with or without abdominal pain / A. Akbar, Y. Yiangou, P. Facer et al. // Gut. — 2010. — Vol. 59, No. 6. — P. 767–774.
7. Андреев, Я. А. Исследование природных модуляторов функциональной активности TRPV1 рецепторов: дис. ... канд. биол. наук. — М., 2009.
8. Reddymasu, S. C. Intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: are there any predictors? / S. C. Reddymasu, S. Sostarich, R. W. McCallum // BMC Gastroenterol. — 2010.

9. *Cuoco, L.* Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with Rifaximin / L. Cuoco, M. Salvagnini // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* — 2006. — Vol. 52. — P. 89–95.
10. *Majewski, M.* Efficacy of Rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth / M. Majewski, S.C. Reddymasu, S. Sostarich et al. // *Am. J. Med. Sci.* — 2007. — Vol. 333. — P. 266–270.
11. *King, C.E.* Breath tests in the diagnosis of small intestine bacterial overgrowth / C.E. King, P.P. Toskes // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* — 1984. — Vol. 21. — P. 269–281.
12. *Gut Microflora. Digestive Physiology and Pathology* / Ed. J. — C. Rambaud, J. — P. Butsetall. — Paris: JL Eurontext, 2006.
13. *Белоусова, Е.А.* Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки при хроническом панкреатите / Е.А. Белоусова // *Рус. мед. журн.* — 2009. — № 5.
14. *Pullan, R.D.* Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis / R.D. Pullan, G.A.O. Thomas, M. Rhodes et al. // *Gut.* — 1994. — Vol. 35. — P. 353–359.
15. *Corfield, A.P.* Colonic mucins in ulcerative colitis: Evidence for loss of sulphation / A.P. Corfield, N. Myerscough, N. Bradfield et al. // *Glycocon. J.* — 1996. — Vol. 13. — P. 809–822.
16. *Nishikawa, J.* Diversity of mucosa-associated microbiota in active and inactive ulcerative colitis / J. Nishikawa, T. Kudo, S. Sakata et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 44. — P. 180–186.
17. *Kleessen, B.* Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls / B. Kleessen, A. J. Kroesen, H. J. Buhr, M. Blaut // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 37. — P. 1034–1041.
18. *Collins, M.D.* The phylogeny of the genus *Clostridium*: Proposal of five new genera and eleven new species combinations / M.D. Collins, P.A. Lawson, A. et al. Willems // *Int. J. Syst. Bacteriol.* — 1994. — Vol. 44. — P. 812–826.
19. *Kotlowski, R.* High prevalence of *Escherichia coli* belonging to the B2+D phylogenetic group in inflammatory bowel disease / R. Kotlowski, C.N. Bernstein, S. Sepehri, D.O. Krause // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 669–675.
20. *Wang, M.* High proportions of proinflammatory bacteria on the colonic mucosa in a young patient with ulcerative colitis as revealed by cloning and sequencing of 16S rRNA genes / M. Wang, G. Molin, S. Ahrne et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 620–627.
21. *Rowan, F.E.* Sulphate-reducing bacteria and hydrogen sulphide in the aetiology of ulcerative colitis / F.E. Rowan, N.G. Docherty, J.C. Coffey, P.R. O'Connell // *Br. J. Surg.* — 2009. — Vol. 96. — P. 151–158.
22. *Pitcher, M.C.* The contribution of sulphate reducing bacteria and 5-aminosalicylic acid to faecal sulphide in patients with ulcerative colitis / M.C. Pitcher, E.R. Beatty, J.H. Cummings // *Gut.* — 2000. — Vol. 46. — P. 64–72.
23. *Fabia, R.* Impairment of bacterial flora in human ulcerative colitis and experimental colitis in the rat / R. Fabia, A. Ar'Rajab, M.L. Johansson et al. // *Digestion.* — 1993. — Vol. 54. — P. 248–255.
24. *Andoh, A.* Terminal restriction fragment length polymorphism analysis of the diversity of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis / A. Andoh, S. Sakata, Y. Koizumi et al. // *Inflamm. Bowel. Dis.* — 2007. — Vol. 13. — P. 955–962.
25. *Zoetendal, E.G.* Mucosa-associated bacteria in the human gastrointestinal tract are uniformly distributed along the colon and differ from the community recovered from feces / E.G. Zoetendal, A. von Wright, T. Vilpponen-Salmela et al. // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2002. — Vol. 68. — P. 3401–3407.
26. *Zhang, M.* Structural shifts of mucosa-associated lactobacilli and *Clostridium leptum* subgroup in patients with ulcerative colitis / M. Zhang, B. Liu, Y. Zhang et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2007. — Vol. 45. — P. 496–500.
27. *Swidsinski, A.* Mucosal flora in inflammatory bowel disease / A. Swidsinski, A. Ladhoff, A. Pernthaler et al. // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122. — P. 44–54.
28. *Butterworth, A.D.* Probiotics for induction of remission in Crohn's disease / A.D. Butterworth, A.G. Thomas, A.K. Akobeng // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008, CD006634; doi:10.1002/14651858. CD006634. pub2.
29. *Weiss, J.F.* Pharmacologic approaches to protection against radiation-induced lethality and other damage / J.F. Weiss // *Environ. Health Perspect.* — 1997. — Vol. 105. — P. 1473–1478.
30. *Klaus, J.* Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's Disease / J. Klaus, U. Spaniol, G. Adler et al. // *BMC Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 9. — P. 61.
31. *Guslandi, M.* Antibiotics for inflammatory bowel disease: do they work? / M. Guslandi // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 17. — P. 145–147.
32. *Feller, M.* Long-term antibiotic treatment for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials / M. Feller, K. Huwiler, A. Schoepfer et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 50. — P. 473–480.
33. *Rahimi, R.* A meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active Crohn's disease / R. Rahimi, S. Nikfar, A. Rezaei, M. Abdollahi // *Clin. Ther.* — 2006. — Vol. 28. — P. 1983–1988.
34. *Nikfar, S.* Efficacy and tolerability of immunoregulators and antibiotics in fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials / S. Nikfar, H. Mirfazaelian, M. Abdollahi // *Curr. Pharm. Des.* — 2010. — Vol. 16. — P. 3684–3698.
35. *Rahimi, R.* A meta-analysis of antibiotic therapy for active ulcerative colitis / R. Rahimi, S. Nikfar, A. Rezaei, M. Abdollahi // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 2920–2925.
36. *Koo, H.L.* Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases / H.L. Koo, H.L. DuPont // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 26. — P. 17–25.
37. *Laustsen, G.* 2004 drug approval highlights: FDA update / G. Laustsen, L. Wimmett // *Nurse Pract.* — 2005. — Vol. 30. — P. 14–29; quiz 29–31.
38. *Day, A.S.* Rifaximin and Crohn's disease: a new solution to an old problem? / A.S. Day, R.B. Gearry // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55. — P. 877–879.
39. *Ma, X.* Rifaximin is a gut-specific human pregnane X receptor activator / X. Ma, Y.M. Shah, G.L. Guo et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2007. — Vol. 322. — P. 391–398.
40. *Langmann, T.* Loss of detoxification in inflammatory bowel disease: dysregulation of pregnane X receptor target genes / T. Langmann, C. Moehle, R. Mauerer et al. // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127. — P. 26–40.
41. *Dring, M.M.* The pregnane X receptor locus is associated with susceptibility to inflammatory bowel disease / M.M. Dring, C.A. Goulding, V.I. Trimble et al. // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 341–348; quiz 592.
42. *Xie, W.* Xenobiotic receptor meets NF- κ B, a collision in the small bowel / W. Xie, Y. Tian // *Cell Metab.* — 2006. — Vol. 4. — P. 177–178.
43. *Shah, Y.M.* Pregnane X receptor activation ameliorates DSS-induced inflammatory bowel disease via inhibition of NF- κ B target gene expression / Y.M. Shah, X. Ma, K. Morimura et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2007. — Vol. 292. — G1114–G1122.
44. *Ma, X.* The pregnane X receptor: from bench to bedside / X. Ma, J.R. Idle, F.J. Gonzalez // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2008. — Vol. 4. — P. 895–908.
45. *Zhou, C.* The steroid and xenobiotic receptor (SXR), beyond xenobiotic metabolism / C. Zhou, S. Verma, B. Blumberg // *Nucl. Recept. Signal.* — 2009. — Vol. 7. — e001.
46. *Ma, X.* Rifaximin is a gut-specific human pregnane X receptor activator / X. Ma, Y.M. Shah, G.L. Guo et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2007. — Vol. 322. — P. 391–398.
47. *Bertilsson, G.* Identification of a human nuclear receptor defines a new signaling pathway for CYP3A induction / G. Bertilsson, J. Heidrich, K. Svenson et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95. — P. 12208–12213.
48. *Jones, S.A.* The pregnane X receptor: a promiscuous xenobiotic receptor that has diverged during evolution / S.A. Jones, L.B. Moore, J.L. Shenk et al. // *Mol. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 14. — P. 27–39.
49. *Ma, X.* The pregnane X receptor gene-humanized mouse: a model for investigating drug-drug interactions mediated by cytochromes P450 3A / X. Ma, Y. Shah, C. Cheung et al. // *Drug Metab. Dispos.* — 2007. — Vol. 35. — P. 194–200.
50. *Cheng, J.* Therapeutic Role of Rifaximin in Inflammatory Bowel Disease: Clinical Implication of Human Pregnane X Receptor Activation / J. Cheng, Y.M. Shah, Xiaochao Ma et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2010. — Vol. 335, No. 1. U.S. Government work not protected by U.S. copyright 170225/3625903. — JPET. — Vol. 335. — P. 32–41.
51. *Cuoco, L.* Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin / L. Cuoco, M. Salvagnini // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* — 2006. — Vol. 52, No. 1. — P. 89–95.
52. *Fumi, A.L.* Rifaximin treatment for symptoms of irritable bowel syndrome / A.L. Fumi, K. Trexler // *Ann. Pharmacother.* — 2008. — Vol. 42, No. 3. — P. 408–412.
53. *Peralta, S.* Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: Experience with Rifaximin / S. Peralta, C. Cottone, T. Doveri et al. // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15, No. 21. — P. 2628–2631.
54. *Schey, R.* The role of rifaximin therapy in patients with irritable bowel syndrome without constipation / R. Schey, S.S. Rao // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 5, No. 4. — P. 461–464.
55. *Jolley, J.* High-dose rifaximin treatment alleviates global symptoms of irritable bowel syndrome / J. Jolley // *Clin. Exp. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 4. — P. 43–48.
56. *Scarpellini, E.* High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth / E. Scarpellini, M. Gabrielli, C.E. Lauritano et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25. — P. 781–786.