

Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза и диагностики к лечению

Г.А. СОЛОВЬЕВА, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

Журнал «Внутренняя медицина»
2(2) 2007 / Лікарю-практику

Резюме

В статье представлены современные данные эпидемиологии, классификация, патогенез, диагностика, клиническая картина синдрома раздраженного кишечника (СРК). Приведены определения и подходы к диагностике СРК согласно Римским критериям II и III. Сформулированы принципы терапии, представлены современные препараты, которые применяются при различных клинических формах СРК.

Ключевые слова

синдром раздраженного кишечника, диагностика, лечение, спазмолитики.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) остается актуальной проблемой в современной гастроэнтерологии и является традиционным предметом дискуссии по вопросам как этиопатогенеза, так и диагностики и лечения. Интерес к этой патологии подтверждается увеличением числа публикаций по проблеме СРК, которое возросло с 1992 по 2005 год в 10 раз.

Актуальность проблемы СРК определяется, во-первых, его большой распространенностью. На всем земном шаре от проявлений СРК страдают около миллиарда жителей. Синдром раздраженного кишечника является одним из самых частых заболеваний, с которыми сталкиваются терапевты и гастроэнтерологи в своей врачебной практике [6, 7]. Кроме того, большая часть больных предпочитают не обращаться к врачу и справляться самостоятельно со своими проблемами. Например, в США только от 9 до 23 % лиц с симптомами СРК ежегодно обращаются к врачу; от 38 до 46 % посещали врача хотя бы один раз в жизни.

Во-вторых, актуальность СРК связана со значительным снижением качества жизни пациентов. Сравнение качества жизни таких больных, а также пациентов с сахарным диабетом, инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и депрессией показало, что у лиц, страдающих СРК, качество жизни сравнимо с таковым у больных, страдающих депрессией, и является наиболее низким среди всех обследованных групп [3].

В-третьих, эффективность лечения остается недостаточной. Длительной клинической ремиссии удается добиться только у 10 % пациентов, и у 30 % больных наблюдается значительное улучшение самочувствия. Таким образом, около 60 % пациентов, несмотря на проводимое лечение, продолжают испытывать боль в животе, страдать от избыточного газообразования и неустойчивого стула.

В-четвертых, немаловажной проблемой является экономическая значимость заболевания. По данным Американской гастроэнтерологической ассоциации за 2001 год, стоимость медицинской помощи, полученной больными с СРК, оценивалась в 8 миллиардов долларов, а с учетом пропущенных рабочих дней эта сумма возросла до 20 миллиардов долларов [5, 9].

Эпидемиология

Распространенность СРК в большинстве стран мира составляет в среднем 20 %, варьируя от 9 до 48 % [3]. Размах показателей распространенности объясняется тем, что две трети лиц, испытывающих симптомы СРК, к врачам не обращаются. Социальный и культурный уровень во многом определяет показатель обращаемости населения по поводу заболевания. В развитых странах Европы, Америки, в Японии, Китае обращаемость высока и распространенность заболевания достигает 30 %; в Таиланде — 5 %, в Иране — 3,4 % [3]. Заболеваемость СРК составляет 1 % в год. Пик заболеваемости приходится на молодой трудоспособный возраст — 30–40 лет. Соотношение женщин и мужчин среди больных, по разным данным, варьирует от 1 : 1 до 2 : 1. Средний возраст пациентов составляет 24–41 год. Среди лиц пожилого возраста (65–93 года) распространенность СРК составляет 10,9 % по сравнению с 17 % у лиц 30–64 лет. Появление характерных симптомов впервые у пациентов старше 60 лет ставит под сомнение диагноз СРК. У сельских жителей синдром встречается значительно реже, чем у жителей городов. В свою очередь, среди горожан СРК наиболее распространен в крупных мегаполисах и столицах, несколько реже встречается у жителей больших городов и еще реже наблюдается среди населения поселков городского типа.

Подавляющее большинство пациентов (55 %) впервые обращаются к участковым терапевтам; 25 % пациентов впервые приходят к гастроэнтерологу; примерно 15 % больных изначально обращаются к психиатру; 5 % больных попадают к врачам других специальностей, чаще всего к гинекологам, хирургам, эндокринологам.

Определение, терминологические аспекты и содержание понятия «синдром раздраженного кишечника»

Первое клиническое описание СРК было опубликовано Powell в 1818 г. Мысль о единстве патогенеза определенного набора кишечных симптомов и необходимости выделения их в самостоятельный синдром впервые возникла у N.A. Chaudhary и S.P. Truelove в 1962 г. Затем A.P. Manning в 1978 г. постарался выделить наиболее достоверные для клинической диагностики синдрома симптомы и их сочетания, получившие в дальнейшем название «критерии Мэннинга». В 1988 году во время работы IX Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Риме Международная рабочая группа по изучению функциональной патологии ЖКТ во главе с профессором D.A. Drossman (США) впервые официально утвердила термин «синдром раздраженного кишечника», дала его развернутое определение и разработала критерии постановки диагноза, получившие название «Римские критерии СРК I». В ноябре 1999 года в Риме во время VII Европейской гастроэнтерологической недели Международная рабочая группа по изучению функциональной патологии ЖКТ обсудила и приняла «Римские критерии СРК II» [16]. Согласно Римским критериям II, СРК определяется как комплекс функциональных (т.е. не связанных с органическим

поражением кишечника) расстройств, продолжающихся не менее 12 недель на протяжении последних 12 месяцев и включающих в себя боли или дискомфорт в животе, проходящие после дефекации, сопровождающиеся на протяжении 25 % времени двумя из следующих симптомов:

- изменение частоты стула (стул чаще 3 раз в день или реже 3 раз в неделю);
- изменение консистенции кала (твердый, фрагментированный или жидкий, водянистый);
- нарушение акта дефекации (необходимость длительного натуживания, неотложные позывы к дефекации, ощущение неполного опорожнения кишечника);
- выделение слизи с калом;
- скопление в кишечнике газов и ощущение вздутия живота.

Очередной «Римский консенсус III» (Лос-Анджелес, май 2006 года) явился результатом работы 87 экспертов из 18 стран [4]. Основные положения, касающиеся СРК, согласно «Римскому консенсусу III», можно охарактеризовать следующим образом:

- базовые характеристики не изменены;
- изменены временные критерии (продолжительность клинических проявлений);
- изменены классификационные категории;
- унифицированы диагностические критерии.

Что касается временных критериев, то они сокращены. СРК определяется как «рецидивирующая боль или дискомфорт в животе по крайней мере 3 дня в месяц, связанная с 2 или более симптомами, на протяжении 6 месяцев».

В качестве объективного критерия рекомендовано использование Бристольской шкалы кала.

Синдром функциональной абдоминальной боли выделен в самостоятельную категорию, добавлен неспецифический вариант СРК.

Классификация

F. Weber и R. McCallum в 1992 г. предложили клиническую классификацию, согласно которой в соответствии с доминирующим симптомом заболевания выделяют три его основных варианта:

- 1) с преобладанием болей в животе и метеоризмом;
- 2) с преобладанием диареи;
- 3) с преобладанием запоров.

Однако часто выделить ведущий синдром бывает сложно в связи с тем, что отмечается трансформация одной клинической формы в другую.

Этиология

По современной концепции СРК рассматривается как биопсихосоциальное заболевание, в развитии которого важную роль играют как личностные особенности пациента, так и предрасполагающие факторы.

Доказана прямая зависимость возникновения симптомов СРК от наличия стрессовых ситуаций в жизни пациента. При этом психотравмирующая ситуация может быть перенесена в детстве (потеря одного из родителей, сексуальные домогательства), за несколько недель или месяцев до начала заболевания (развод) или же принять хронический характер, сохраняясь длительное время (тяжелая болезнь кого-либо из близких) [5].

Развитию СРК могут предшествовать личностные особенности, обусловленные генетически или сформировавшиеся под влиянием окружающей среды. В отношении генетической предрасположенности к функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта убедительных данных пока не получено.

В настоящее время отдельно рассматривается постинфекционная форма заболевания. В исследованиях, посвященных изучению функциональных расстройств, было определено, что постинфекционная форма составляет в среднем от 6 до 17 % среди всех случаев СРК и от 7 до 33 % больных, перенесших острую кишечную инфекцию, страдают впоследствии от симптомов заболевания [5].

Патогенез

Два основных патогенетических механизма принимают участие в развитии СРК: висцеральная гиперчувствительность и нарушение моторики кишечника.

Для объяснения механизма развития висцеральной гиперчувствительности и нарушения моторики предлагаются концепции о ведущей роли ЦНС в развитии заболевания, а также о вовлечении в процесс серотонинергических механизмов [2].

Как известно, болевые импульсы от кишки приходят к спинномозговому ганглию, откуда центральные аксоны направляются через задние корешки в задний рог спинного мозга. Главными трансмиттерами боли в терминалях А дельта-волокон, по которым идет болевой импульс, являются такие аминокислоты, как глутамат, аспартат, нуклеотид аденозинтрифосфат (АТФ) и, возможно, двуокись азота. В передаче на уровне заднего рога большое значение имеет также частота поступающих импульсов с периферии. При частоте ноцицептивных сигналов более 3 в секунду постсинаптический разряд становится более продолжительным, а болевые ощущения — более интенсивными. Нарушение синтеза, распада нейротрансмиттеров, а также конфигурации рецепторов могут быть ответственны за искажение болевого импульса, следующего от кишки к головному мозгу. Далее аксон второго

нейрона переходит через переднюю спайку на противоположную сторону в боковой канатик и направляется вверх к ретикулярным активирующим системам ствола мозга и таламусу. Из этих образований афферентный импульс идет далее в островковую часть головного мозга для формирования аффективных, мотивационных и поведенческих характеристик боли, а также в передний отдел поясной извилины, где формируется эмоциональный компонент восприятия боли. В конечном счете импульсы от этих двух структур направляются в префронтальную область коры, где включаются когнитивные процессы формирования боли [1, 2].

По данным многочисленных исследований, у больных с симптомами СРК отмечается усиленный кровоток в области поясной извилины, что свидетельствует о повышенном метаболизме в этой части мозга [2, 14]. Так формируется избыточный поток импульсов от лимбической системы к префронтальной части коры. В то же время память о прошлом болевом опыте или психоэмоциональный стресс могут, воздействуя на лимбическую систему, усиливать тревогу, увеличивая тем самым эмоциональный компонент восприятия боли. Кроме того, у пациентов с СРК снижается выработка эндогенных опиатов, что приводит к угнетению функции эндогенной опиатной антиноцицептивной системы [13].

Несмотря на многоступенчатый путь следования болевого импульса от органа-мишени к ЦНС, деятельность кишечника может регулироваться непосредственно энтеральной нервной системой. Впервые предположение об этом было сделано еще в XIX в. учеными Бейлисом и Старлингом. Сейчас предлагается следующая теория относительной независимости работы кишечника: энтерохромаффинные клетки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта содержат серотонин; выделение его из клеток стимулируется повышением давления в просвете кишки или изменением химического состава ее содержимого. Установлено, что у лиц с симптомами СРК количество энтерохромаффинных клеток превышает нормальный уровень, но остается не вполне ясным, существует ли прямая зависимость между количеством этих клеток и объемом серотонина [17]. Выделившийся серотонин путем паракриной секреции взаимодействует с расположенными в подслизистом слое внутренними и наружными первичными афферентными нейронами. Рецепторы, активирующиеся во внутренних первичных афферентных нейронах, относятся к подтипу 1Р и, возможно, к 4Р, а в наружных — к 3Р. Активация первого подтипа рецепторов приводит к инициации перистальтики и секреции, а третьего подтипа — к неустойчивому настроению, повышению уровня тревожности, агрессии. Взаимодействие с различными типами серотониновых рецепторов позволяет объяснить, почему, например, антагонисты 5НР3-рецепторов не блокируют перистальтику и почему агонист 5НР4-рецепторов тегасерод усиливает моторику. Таким образом, нарушение синтеза или обратного захвата серотонина также может быть ответственным за возникновение симптомов заболевания [12].

Клиника

В клинической картине СРК можно выделить три основных группы симптомов:

- кишечные;
- относящиеся к другим отделам желудочно-кишечного тракта;
- негастроэнтерологические.

Кишечные жалобы включают хорошо известные римские критерии, т.е. варианты течения заболевания с преобладанием боли и метеоризма, а также диареи и запоров.

Абдоминальная боль является обязательным компонентом клинической картины СРК. Она имеет широкий спектр интенсивности: от легкого дискомфорта, терпимой ноющей боли до интенсивной постоянной схваткообразной и даже нестерпимой острой. Как правило, боль локализуется внизу живота, чаще в левой подвздошной области, но может отмечаться практически в любом отделе живота. Боли появляются нередко после приема пищи и уменьшаются после дефекации и отхождения газов. Важной отличительной особенностью болевого синдрома является отсутствие его в ночные часы [6].

Метеоризм, как правило, субъективно тяжело переносится больными с СРК, в связи с чем они нередко отказываются от ремней и тугих поясов, предпочитая носить свободную одежду.

Диарея при СРК также имеет свои характерные отличия. Жидкий (а чаще кашицеобразный стул) обычно отсутствует в ночное время и наблюдается в основном утром, сразу после завтрака. Императивные позывы на дефекацию, возникающие у больных с диарейным вариантом СРК в эти часы, получили в литературе образное название «синдром утренней бури» («morning rush syndrome»). Такое тягостное состояние больных обуславливается тем, что усиленная перистальтика кишечника, вызывающая диарею, усугубляется выраженным метеоризмом. Частота стула обычно не превышает 2–4 раза в день. При этом акты дефекации повторяются в течение короткого времени (через 30 мин — 1 ч) и сопровождаются ощущением неполного опорожнения кишечника. Объем стула в каждой порции бывает небольшим (общий суточный объем, как правило, не превышает 200 г), а его консистенция может изменяться от вполне оформленной (при первом акте дефекации) до кашицеобразной и жидкой (при последующих актах дефекации) [6].

При запорах может отмечаться «овечий» кал, стул в виде «карандаша», а также «пробкообразный» стул, характеризующийся выделением плотных, оформленных каловых масс в начале дефекации, а в дальнейшем — кашицеобразного или даже водянистого кала. Стул не содержит крови и гноя. Выделение слизи с каловыми массами — достаточно частая жалоба при СРК, особенно у мужчин.

Среди симптомов, характерных для поражения других отделов желудочно-кишечного тракта, чаще встречаются признаки функциональной диспепсии (по данным различных исследований, до 87 %) [5].

Негастроэнтерологические проявления нередко играют главную роль в снижении качества жизни. Помимо кишечных расстройств, больные с СРК часто предъявляют жалобы на головную боль по типу мигрени, ощущение кома в горле при глотании, неудовлетворенность вдохом, невозможность спать на левом боку, зябкость рук, учащенное мочеиспускание, расстройства сна. У женщин, страдающих СРК, нередко обнаруживаются изменения в гинекологической сфере (нарушение менструального цикла, боли во время менструации). При обследовании больных часто обращают на себя внимание несоответствие между многообразием жалоб и цветущим видом пациентов, отсутствие прогрессирования заболевания, несмотря на его длительное течение [5, 7].

Диагностика

Для подтверждения диагноза СРК необходимо проведение больным «оптимума» диагностических тестов, к которому относятся [3, 5, 7]:

- клинический анализ крови;
- копрограмма;
- ЭГДС;
- УЗИ;
- в возрасте старше 45–50 лет — ирригоскопия или колоноскопия.

Кроме того, считается целесообразным при обострении болевой формы СРК и выраженном метеоризме сделать обзорный снимок органов брюшной полости для исключения механической обструкции кишечника, а при диарейной форме — провести, по возможности, тест толерантности к лактозе либо лактозный дыхательный тест, либо назначить больному диету с исключением молока и молочных продуктов [3]. Проведение всем пациентам таких диагностических исследований, как ирригоскопия, колоноскопия, компьютерная томография и т.д., безусловно, позволило бы с большей уверенностью исключать тяжелые органические заболевания, но это требует госпитализации, затрат времени, больших финансовых затрат и может усилить тревожно-мнительный синдром, и без того характерный для данного контингента больных. Поэтому считается, что в 80 % случаев у молодых пациентов до 40 лет СРК с уверенностью может быть диагностирован только на основании правильно проведенного расспроса больного, подробного сбора жалоб и анамнеза и исключения симптомов тревоги. К симптомам тревоги (alarm symptoms), или «красным флагам» (red flags), относятся:

- лихорадка;
- примесь крови в кале;
- немотивированное похудение;
- лейкоцитоз;
- анемия;
- повышение СОЭ;
- изменения биохимических и иммунологических проб;
- ночная симптоматика;
- наличие рака толстой кишки у родственников;
- постоянные боли в животе как единственный и ведущий симптом поражения ЖКТ [3, 5].

Выявление у больного каких-либо симптомов из этой группы исключает диагноз СРК и заставляет думать о наличии серьезного органического заболевания.

После проведения обследования назначают первичный курс лечения сроком до 3–6 недель, при эффективности которого ставят окончательный диагноз СРК; недостаточная эффективность лечения служит показанием к назначению дополнительных обследований. Объем такого дополнительного обследования определяется индивидуально для каждого пациента, исходя из доминирующего симптома заболевания, особенностей его клинического течения, возраста больного, возможностей лечебного учреждения.

Лечение

В лечении пациентов с СРК можно выделить три основных направления.

Первое — это общие мероприятия, включающие в себя разъяснительную работу с больными, «снятие напряжения», диетические рекомендации и ведение пищевого дневника.

Второе направление — это симптоматическая медикаментозная терапия. Она строится с учетом наличия у пациента того или иного клинического варианта заболевания. Основными препаратами, применяющимися для купирования болей у пациентов с СРК, служат лекарственные средства, обладающие спазмолитическим действием. Метаанализ двойных слепых рандомизированных исследований показал, что эффективность спазмолитиков при лечении больных с СРК составляет 53–61 %, тогда как при приеме плацебо не превышает 31–41 % [7, 8, 10].

Среди спазмолитиков применяются препараты различных фармакологических групп:

I. Антихолинергические препараты.

Среди холинолитиков используются препараты красавки: метацин, платифиллин, бутилскопаламин и др. Однако при использовании препаратов данной группы развивается широкий спектр побочных эффектов, включая сухость во рту, затруднение мочеиспускания, нарушение зрения, что очень ограничивает их применение.

Антихолинергические препараты нового поколения (циметропия бромид, клидиния бромид, октилония бромид, дицикламин) обладают высокой спазмолитической активностью, но все же системные проявления антихолинергического действия сохраняются при применении и этих лекарственных препаратов.

В связи с тем что в мышечных клетках кишки локализуются главным образом мускариновые рецепторы третьего типа, не так давно были созданы селективные М₃-антихолинергические соединения, замифенацин и дарифенацин, находящиеся в стадии клинических испытаний.

II. Миотропные спазмолитики.

Миотропные спазмолитики относятся к наиболее часто назначаемым препаратам, эффективность и безопасность которых доказана в многочисленных исследованиях.

Спазмолитики миотропного ряда, к числу которых относятся папаверин, дротаверин, бенциклан, сегодня применяются реже из-за системного характера спазмолитического действия.

Важное место среди препаратов этой группы отводится блокаторам кальциевых каналов. Пинаверия бромид (дицител), избирательно блокирующий потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа гладкой мускулатуры кишечника, широко используется в лечении СРК.

Мебеверин (Дуспаталин) обладает селективной спазмолитической активностью в отношении гладкой мускулатуры кишечника, очень популярен в Европе, является по механизму действия блокатором натриевых каналов. Он препятствует попаданию в клетку ионов натрия, вследствие чего невозможным становится последующее поступление туда ионов кальция. Дуспаталин является препаратом, обладающим высокой спазмолитической активностью и одновременно не вызывающим мышечную гипотонию. Опубликованные результаты плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о высокой эффективности мебеверина в лечении больных с СРК, составляющей 81–83 % и значительно превышающей показатели использования плацебо [15]. Назначается Дуспаталин по 200 мг (1 капсула) 2 раза в день.

Таким образом, с учетом высокой эффективности и отсутствия выраженного побочного действия Дуспаталин может считаться наиболее оптимальным лекарственным средством для терапии болевого синдрома у пациентов с СРК.

При преобладании в клинической картине заболевания диареи возможно применение препаратов следующих групп:

1. Агонисты мю-опиоидных рецепторов (лоперамид).
2. Антагонисты 5HT₃-рецепторов серотонина (алосетрон, силансетрон).

В связи с развитием такого побочного эффекта, как ишемический колит, в настоящее время препараты данной группы могут быть назначены только при тяжелой форме течения заболевания в начальной дозе 1 мг в день.

3. Агонисты α₂-адренергических рецепторов (клонидин) не получили широкого распространения в связи с наличием системного действия, проявляющегося гипотензивным эффектом.

4. Препараты, связывающие желчные кислоты (холестирамин). Но исследований, подтверждающих его эффективность при СРК, не проводилось.

5. Антациды (маалокс). Антациды могут применяться как адсорбенты желчных кислот, что уменьшает их стимулирующее влияние на перистальтику кишечника.

В настоящее время начались исследования по применению в лечении СРК с диареей пробиотиков (*Bifidobacterium infantis*).

Для лечения СРК с запорами применяются следующие группы препаратов:

1. Слабительные: лактулоза (дуфалак), макроголь 4000 и др.
2. Агонисты 5HT₄-рецепторов серотонина. Тегасерод 4–12 мг в сутки (2–6 мг 2 раза в сутки) увеличивает частоту актов дефекации, уменьшает выраженность болей и метеоризма. Прукалоприд остается пока на стадии клинических испытаний.
3. Проводятся также исследования антагонистов холецистокинина (декслоксиглюмида).
4. В лечении СРК с запорами могут применяться ферментативные препараты, содержащие желчные кислоты (фестал), которые усиливают сократительную функцию желчного пузыря, увеличивают поступление желчных кислот в кишечную трубку, что способствует разрешению запора.

В лечении СРК с запорами изучается действие 5HT₄-агониста / 5HT₃-антагониста рензаприда и активатора хлорных каналов любипростона.

Третье направление лечения больных с СРК — применение психотропных средств и психотерапевтических методов. Проведенный различными авторами метаанализ контролируемых исследований подтвердил достоверно более высокую эффективность трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в отношении уменьшения выраженности болей в животе и диареи по сравнению с плацебо. Благоприятное действие этих препаратов объясняется, с одной стороны, снижением уровня депрессии и тревожности, а с другой — способностью антидепрессантов непосредственно уменьшать проявления кишечных симптомов за счет влияния на ось «головной мозг — кишечник» [11].

Таким образом, несмотря на то что СРК характеризуется в целом достаточно благоприятным течением, лечение пациентов с этим синдромом нередко представляет для врача значительные трудности. Наилучшие результаты достигаются в тех случаях, когда назначаемая терапия носит комплексный характер и включает обязательное проведение общих мероприятий, коррекцию диеты, прием лекарственных препаратов, прицельно влияющих на функции кишечника. Следует сказать, что при всех клинических формах СРК применяются препараты спазмолитического действия.

Литература

1. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Данилов А.Б. и др. Болевые синдромы в неврологической практике. — М.: МЕДПресс, 1999.
2. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Белхушет С. Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 6. — С. 2-10.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Избранные лекции по гастроэнтерологии. — М.: Медпресс-информ, 2002. — С. 85.
4. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии: Пособие для врачей. — Витебск, 2006. — 152 с.
5. Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника (СРК) — от патогенеза к лечению // Южно-Российский мед. журнал. — 2004. — № 4. — С. 39-43.

6. Шептулин А.А. Особенности диагностики и дифференциальной диагностики при синдроме раздраженного кишечника // Клиницисты о лабораторной диагностике. — 2003. — № 6. — С. 3-7.
7. Шептулин А.А. Современные принципы лечения больных с синдромом раздраженного кишечника // Рос. журнал гастроэнтерологии, гематологии, колопроктологии. — 2003. — № 3. — С. 15-20.
8. Akehurst R., Kaltenthaler E. Treatment of irritable bowel syndrome: a review of randomized controlled trials // Gut. — 2001. — Vol. 48. — P. 272-282.
9. American Gastroenterological Assotiation. The burden Gastrointestinal Diseases, 2001.
10. Camilleri M. Serotogenic drugs: emerging therapies for IBS // Camilleri M., Spiller R.C. Irritable bowel syndrome. — London, 2002. — P. 179-190.
11. Clouse R.E., Lustmen P.I. Antidepressants for IBS // Camilleri M., Spiller R.C. Irritable bowel syndrome. — London, 2002. — P. 162-172.
12. Grider J.R., Foxx-Orenstein A.E., Ji-Guand J. 5-Hydroxytryptamine-4-receptor agnists initiate the peristaltic reflex in human rat, and guinea pig intestine // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 370-380.
13. Lembo T., Naliboff B.D., Matin K. et al. Irritable bowel syndrome patients show altered sensitivity to exogenous opioids // Pain. — 2000. — Vol. 87. — P. 137-147.
14. Mertz H., Morgan V., Tanner G et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distetion // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 118. — P. 842-848.
15. Pace F., Coremans G., Dapoigny M. Therapy of irritable bowel syndrome — an overview // Digestion. — 1995. — Vol. 56. — P. 433-442.
16. Rome II: A Multinational Consensus Document on Functional Gastrointestinal Disorders // Gut. — 1999. — Vol. 45 (Suppl. II). — P. 43-47.
17. Spiller R.S. Post-infectious IBS // Camilleri M., Spiller R.C. Irritable bowel syndrome. Diagnostic and treatment. — W.B. Saunders, 2002.