



СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР)

Маев И. В.⁵, Бордин Д. С.¹, Ерёмина Е. Ю.², Ильчишина Т. А.³, Кайбышева В. О.⁴, Осипенко М. Ф.⁶, Охлобыстина О. З.⁷, Симаненков В. И.⁸, Халиф И. Л.⁹, Черемушкин С. В.⁵, Сабельникова Е. А.¹

¹ ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова ДЗМ (г. Москва, Россия)

² ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва» (г. Саранск, Россия)

³ Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-Клиника» (Санкт-Петербург, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (г. Москва, Россия)

⁵ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, (г. Москва, Россия)

⁶ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России (Новосибирск, Россия)

⁷ ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, Россия)

⁸ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

⁹ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» МЗ РФ (г. Москва, Россия)

IRRITABLE BOWEL SYNDROME. MODERN ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS AND TREATMENT (A REVIEW)

Maev I. V.⁵, Bordin D. S.¹, Eremina E. U.², Ilchishina T. A.³, Kaibysheva V. O.⁴, Osipenko M. F.⁶, Okhlobystin O. Z.⁷, Simanenko V. I.⁸, Khalif I. L.⁹, Cheremushkin S. V.⁵, Sabelnikova E. A.¹

¹ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center (111123, Moscow, Russia)

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University" (430005 Saransk, Russia)

³ "SM-Klinika" (Saint-Petersburg, Russia)

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University (117997, Moscow, Russia)

⁵ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (127473, Moscow, Russia)

⁶ Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (630091, Novosibirsk, Russia)

⁷ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (119991, Moscow, Russia)

⁸ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (191015, Saint-Petersburg, Russia)

⁹ State Scientific Center Of Coloproctology (123423, Moscow, Russia)

Для цитирования: Маев И. В., Бордин Д. С., Ерёмина Е. Ю., Ильчишина Т. А., Кайбышева В. О., Осипенко М. Ф., Охлобыстина О. З., Симаненков В. И., Халиф И. Л., Черемушкин С. В., Сабельникова Е. А. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;158(10): 68–73. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-68-73

For citation: Maev I. V., Bordin D. S., Eremina E. U., Ilchishina T. A., Kaibysheva V. O., Osipenko M. F., Okhlobystin O. Z., Simanenko V. I., Khalif I. L., Cheremushkin S. V., Sabelnikova E. A. Irritable bowel syndrome. Modern aspects of epidemiology, pathogenesis and treatment (a review). Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;158(10): 68–73. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-68-73

Резюме

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является наиболее распространенным функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта, которое приводит к снижению качества жизни у значительной части молодого трудоспособного населения. Распространенность заболевания в мире составляет 10–20%, а клинические особенности имеют зависимость от региона проживания и расовой принадлежности.

В настоящее время СРК рассматривается как полиэтиологичное заболевание со сложными многокомпонентными патофизиологическими механизмами.

Несмотря на наличие международных стандартов лечения и диагностики, СРК остается одним из наиболее сложных гастроэнтерологических диагнозов, о несовершенстве которого свидетельствуют трижды пересмотренные диагностические критерии, а сходство клинических симптомов СРК с другими гастроэнтерологическими заболеваниями не всегда позволяет избежать диагностических ошибок.

Медикаментозное лечение СРК включает в себя применение препаратов, уменьшающих болевой синдром, нормализующих моторику кишки и частоту стула. Однако, симптоматическая терапия, как правило, недостаточно

**Сабельникова
Елена Анатольевна**
Sabelnikova Elena A.
e.sabelnikova@mknc.ru

эффективна, редко приводит к длительной ремиссии заболевания и оставляет неудовлетворенность лечением как у пациента, так и у врача.

В России отсутствуют данные по эпидемиологии заболевания, имеются сложности в диагностике и трудности в лечении СРК, связанные в том числе и с ограничением лекарственных средств, не имеющих регистрации на территории РФ.

Таким образом, в настоящее время в России возникли предпосылки к проведению многоцентрового исследования по составлению регистра больных СРК (РОМЕРУС), которое позволит собрать актуальную информацию об особенностях клинической картины, а также оценить проводимую терапию и возможность применения современных Римских критериев на популяции российских пациентов.

Ключевые слова: Синдром раздраженного кишечника, диагностика, лечение, РОМЕРУС

Summary

The irritable bowel syndrome (IBS) is the most common functional disorder of gastrointestinal tract which can lead to reduced quality of life in a considerable proportion of young working-age population. Global prevalence of IBS is 10–20%, and clinical particulars of the disease depend on the region of habitation and race.

Currently, the IBS is considered as a polyetiologic condition with underlying complex multicomponent pathophysiological mechanisms.

Despite there are international standards of IBS diagnosis and treatment, this disorder remains one of the most complex gastroenterology diagnoses which imperfection is evidenced by the fact that diagnostic criteria for IBS have been revised three times. Besides, the similarity of IBS clinical symptoms with those of other gastroenterology diseases does not always enable to avoid the diagnostic errors.

Medication treatment of IBS includes the use of drugs relieving pain syndrome and normalizing intestinal motor function and frequency of bowel movements. However, as a rule symptomatic therapy is not sufficiently effective and seldom results in prolonged remission leaving both doctor and patient dissatisfied with treatment.

In Russia no epidemiologic data on the IBS are available. Also, there are diagnostic and therapeutic difficulties with the IBS partly associated with limited access to IBS medicinal products not authorized in the Russian Federation.

Therefore, currently in Russia we have the prerequisites for conducting a multicenter study to build the IBS patient registry (ROMERUS) which would allow us to collect the up-to-date information on the particulars of the IBS clinical picture and to evaluate current therapy and the possibility of applying modern Rome criteria for IBS to the population of Russian patients.

Key words: Irritable bowel syndrome, diagnosis, treatment, ROMERUS.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое характеризуется абдоминальной болью, чувством дискомфорта в животе, метеоризмом, расстройством стула и нарушением функций кишечника. В мире СРК является наиболее часто встречающимся диагнозом среди функциональных заболеваний ЖКТ и составляет от 25% до 50% всех обращений к гастроэнтерологу. [1]

Распространенность СРК зависит от региона, но в среднем, по данным мировых исследований, колеблется от 10 до 20%, [2,3], а заболеваемость составляет от 1,35 до 1,5%, [4,5], что подтверждается популяционными исследованиями в Северной Америке и Европе [6,7].

Синдром раздраженного кишечника, дебютирующий в молодом возрасте, как правило, сопровождает пациента в течение всей последующей жизни, значительно снижая ее качество и нарушая социальную адаптацию. От 13 до 88% больных с СРК нуждаются в постоянной помощи. В США ежегодно регистрируется 3,1 млн амбулаторных визитов и 5,9 млн лекарственных назначений для пациентов с СРК, при этом издержки государства на данные цели составляют около 20 млрд долларов в год [8,9]. Пик заболеваемости приходится на возраст от 20 до 40 лет, со значительным преобладанием женского

пола [10]. Женщины страдают СРК чаще, чем мужчины – в соотношении 2:1 и составляют 50% от тех, кто обращается за медицинской помощью [11,12].

Имеются клинические особенности СРК в зависимости от региона проживания и расовой принадлежности. Наиболее высокая распространенность зафиксирована в Южной Америке – 21%, а наиболее низкая – 7% – в Южной Азии. В странах Азиатско-Тихоокеанского региона отмечается меньшая частота выявления СРК у женщин и частое сочетание с диспепсическими явлениями, а в Латинской Америке его течение характеризуется преобладанием диареи, высоким уровнем тревожности и депрессии [13,14].

В России не проводились масштабные эпидемиологические исследования, имеются лишь данные по частоте обращаемости с симптомами СРК к врачам различных специальностей. Несмотря на высокую распространенность заболевания СРК в мире, в РФ отмечается низкий уровень диагностики заболевания. По данным А. В. Яковенко с соавт. (2011) [15,16] в России за медицинской помощью с симптомами СРК обращаются около 10% больных, при этом 5% пациентов попадают к врачам других специальностей – чаще всего к гинекологам, хирургам и эндокринологам. Ранее проведенное анкетирование и обследование 2016 рабочих одного

из крупнейших заводов города Москвы позволило выявить СРК у трети из них, хотя обращались к врачам по поводу симптомов СРК лишь 5,3% [17].

В России СРК является наиболее сложным гастроэнтерологическим диагнозом вследствие трудностей диагностики, а также разнообразия вариантов лечения. Многообразие клинических симптомов включает в себя: периодические боли в животе различной интенсивности, нарушения стула различного характера и степени выраженности, симптомы диспепсии, а также внекишечные проявления, такие как нарушение функции мочеполовой системы и симптомы фибромиалгии [18].

Многие аспекты этиологии и патогенеза СРК до настоящего времени остаются недостаточно ясными. Очевидным является факт наличия нескольких этиологических факторов, оказывающих влияние на развитие заболевания: социально-экономический статус пациента, генетическая предрасположенность, воздействие психологических факторов, перенесенные кишечные инфекции, особенности питания и наличие висцеральной гиперчувствительности.

Патофизиология СРК сложна и представлена сочетанием нескольких механизмов, таких как: нарушения моторики кишки, связанные с изменением частоты и неравномерности сокращений гладкой мускулатуры кишечной стенки, сопровождающиеся замедлением двигательной активности (при СРК с запором) или ее увеличением (при СРК с диареей); изменение висцеральной чувствительности кишечника в ответ на стимулы, проводящие к ощущению дискомфорта и вздутия живота, и активация иммунной системы слизистой оболочки кишечника, характеризующаяся увеличением определенных иммунных маркеров, оксида азота, гистамина и протеиназ [22].

В настоящее время подтверждено наличие признаков воспаления в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника больных СРК, о чем свидетельствует увеличение тучных клеток, лимфоцитов, интерлейкинов: IL-6, IL-1 β , фактора некроза опухолей- α и других маркеров воспаления по сравнению с контрольной группой. Кроме этого, эпителиальный слой слизистой оболочки тонкой и толстой кишки больных СРК имеет более высокую проницаемость по сравнению со здоровыми людьми, что может приводить к повышенному риску возникновения вирусных и бактериальных инфекций, нарушению абсорбции желчных кислот, усилению перистальтики кишечника и изменению висцеральной чувствительности [19].

Определенное влияние на возникновение СРК имеет перенесенная ранее кишечная инфекция (бактериальной, вирусной или паразитарной природы), в результате которой риск развития СРК увеличивается в шесть раз [20]. По данным ЦНИИ Гастроэнтерологии, основанным на многолетних наблюдениях за 750 больными СРК, у 69,9% из них в копрофильтратах и/или в сыворотке крови обнаружены антигены возбудителей острых кишечных инфекций в составе циркулирующих иммунных комплексов. У 40% больных с маркерами кишечных инфекций, по данным дыхательного водородного теста, выявлен избыточный рост бактерий в тонкой кишке [21,22].

Немаловажную роль в патогенезе СРК играет неконтролируемый, прием антибиотиков и последующие изменения микрофлоры кишечника с развитием синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. По данным Barbara G, et al., больные СРК имеют достоверно значимые отличия в составе микробной флоры от контрольной группы, а применение антибактериальных препаратов у данных пациентов оказывает положительный клинический эффект [23].

В развитии СРК также играют роль такие факторы как чувствительность к определенным продуктам питания, содержащим фруктозу или глютен [24].

Кроме этого, проводимые в последние годы исследования, подтверждают наличие определенной генетической предрасположенности к развитию СРК. Обнаружено, что наличие полиморфизма гена переносчика серотонина может приводить к нарушению перистальтики кишечника, при этом у больных с СРК с запорами обнаружены изменения в полиморфизме гена $\alpha 2CDel322-325$, в то время как у больных с СРК с диареей чаще выявляется полиморфизм 1291-C>G гена $\alpha 2A$. [25].

Одной из ведущих патогенетических гипотез развития СРК является теория взаимодействия между системой ЖКТ и центральной нервной системой, в основе которой лежит влияние психосоциальных стрессоров, которые часто предшествуют появлению гастроэнтерологических симптомов. Подтверждает эту гипотезу факт улучшения гастроэнтерологических симптомов при лечении препаратами, оказывающими влияние на вегетативную нервную систему [26].

Повышенная тревожность, наличие депрессии и/или различных фобий являются одними из частых сопутствующих клинических симптомов у больных с СРК [18]. Учитывая психосоциальные аспекты СРК, лечение желудочно-кишечных симптомов должно проводиться совместно с психотерапией [3,27]. Отмечено, что больные с СРК чаще, чем здоровые люди обращаются к врачам по поводу проблем со здоровьем у своих детей, чаще страдают от изменения настроения (30%), суицидальных мыслей (15–30%) и чувства беспокойства (30–50%) [28,29].

Для стандартизации диагностики функциональных нарушений ЖКТ в 1980 году были предложены диагностические критерии СРК, которые трижды пересматривались и последний вариант (Римские критерии IV) был обнаружен в 2016 году.

В основу новых критериев положено тщательное изучение жалоб пациента и его анамнеза, оценка болевого синдрома в сочетании с изменением характера дефекации, частоты стула и его формы. Предложены критерии диагностики подтипов СРК: с диареей, с запором и смешанного типа.

Однако, сходство клинических симптомов СРК с другими гастроэнтерологическими заболеваниями не всегда позволяет избежать диагностических ошибок на этапе опроса пациента. Воспалительные заболевания кишечника, целиакия, микроскопический колит, колоректальный рак и антибиотикоассоциированная диарея могут проявляться симптомами, сходными с СРК. Поэтому наряду

с тщательным сбором анамнеза и жалоб, необходимо применение лабораторных и инструментальных исследований для исключения этих и других заболеваний. Тем не менее, до сих пор продолжают дискуссии о возможностях применения Римских критериев в реальной клинической практике при первичном обращении пациента к врачу.

Лечение СРК целесообразно начинать с оценки тяжести клинических симптомов. В случае отсутствия существенного влияния заболевания на качество жизни больного, на первом этапе лечения возможно ограничиться рекомендациями по изменению образа жизни и диеты. Информирование пациентов о доброкачественном течении заболевания также может привести к улучшению клинических симптомов [30].

Диетические рекомендации играют немаловажную роль в лечении больных СРК. В настоящее время имеется положительный опыт применения диеты с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP) [31]. Ограничение в рационе данных пищевых продуктов, уменьшает газообразование, и связанное с ним растяжение кишечника, тем самым снижая интенсивность болевого синдрома. Кроме того, удаление из рациона продуктов, содержащих фруктозу, глютен, сорбит и лактозу оказывает положительный эффект на пациентов с непереносимостью данных продуктов [32]. Имеются данные об уменьшении клинических симптомов при соблюдении больными с СРК безглютеновой диеты. Данный эффект отмечался у пациентов СРК, имеющих генетическую предрасположенность к целиакии (HLA-DQ2-положительных) и повышенные значения антиглютеиновых антител класса IgG в сочетании с нормальной гистологической структурой слизистой оболочки тонкой кишки [33].

Медикаментозное лечение СРК включает в себя применение препаратов, уменьшающих болевой синдром, нормализующих моторику кишки и частоту стула. Симптоматическое лечение запоров складывается из применения слабительных, в частности, полиэтиленгликоля (ПЭГ), который доказал свою эффективность для нормализации стула у пациентов с СРК, но не обнаружил снижения болевого синдрома. Некоторые слабительные препараты так же могут быть использованы с целью уменьшения болевого синдрома (любипростон или линаклотид), однако они не имеют разрешения для применения в России.

Для лечения диарейного синдрома первое место по-прежнему отводится лоперамиду, эффективно зарекомендовавшему себя в лечении СРК. Однако следует помнить, что длительный прием препарата может вызывать привыкание, а кроме того, он не оказывает влияния на чувство дискомфорта и болевой синдром. В случае наличия у больных СРК диарейного синдрома, связанного с мальабсорбцией желчных кислот, препаратом выбора должен являться холестирамин [34]. Большие надежды на купирование диареи при СРК в последние годы возлагались на новый лекарственный препарат – алосетрон, который уменьшает перистальтическую активность кишечника и чувствительность

рецепторов стенки кишки к внешним воздействиям, а также улучшает всасывание воды и электролитов. Однако последние данные указывают на наличие ряда побочных эффектов, таких как развитие стойких запоров и ишемического колита, которые могут существенно ограничить его применение. Кроме этого, препарат в настоящее время не зарегистрирован для применения в России.

Использование препаратов, нормализующих состояние кишечной микрофлоры (пре- и пробиотиков), может приводить к улучшению клинической симптоматики у некоторых пациентов с СРК, однако достоверных исследований, подтверждающих их эффективность, не проводилось [35]. Определенный положительный эффект в лечении диарейного синдрома может быть достигнут с помощью применения кишечных антисептиков, в частности препарата рифаксимины, который положительно зарекомендовал себя в лечении данной патологии. [36] Однако, симптоматическая терапия не охватывает патофизиологию заболевания: нарушенную моторику кишки, измененную висцеральную гиперчувствительность и психоэмоциональное состояние.

Купирование болевого синдрома при СРК осуществляется с помощью спазмолитических препаратов, которые, как правило, назначаются в качестве терапии первой линии. Для лечения больных СРК применяются спазмолитические препараты, относящиеся к группе миотропных спазмолитиков, холинолитиков и селективных блокаторов кальциевых каналов. Назначение того или иного вида препарата зависит от интенсивности и продолжительности болевого синдрома. Блокаторы холинергических рецепторов, такие как дицикломин и гиосциамин, применяются для кратковременного облегчения острых болей [13]. Ограничение в длительности их применения связано с возникновением побочных эффектов, таких как: сухость во рту, головокружение, спутанность сознания, задержка мочи и запор [37]. Учитывая хроническое течение заболевания, в качестве препаратов, рекомендованных для длительного применения, используют миотропные спазмолитики [13].

Мета-анализ, опубликованный еще в 2001 году, показал, что миотропные спазмолитики эффективно уменьшают болевой синдром по сравнению с плацебо и могут применяться как для длительного использования, так и в качестве терапии «по требованию» [38,39].

Одним из таких препаратов, положительно зарекомендовавших себя при лечении СРК, является мебеверин. Мебеверин является селективным миотропным спазмолитиком, который блокируя Na^+ каналы, оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта. При этом, благодаря блокаде депо кальция клеток, мебеверин обладает нормализующим эффектом на моторику кишечника [54–55], не вызывая гипотонию кишечника [53]. Важно отметить, что мебеверин уменьшает висцеральную гиперчувствительность. Дюспаталин® (мебеверин) может применяться для лечения боли и спазмов, вызванных различными моторными нарушениями кишечника. Во время перорального приема в дозах 400–405 мг в день частота

развития побочных эффектов не различалась с плацебо. [40]. Уникальный спазмолитический эффект данного препарата, и в целом хороший профиль безопасности позволяет использовать его для длительного лечения больных СРК [41]. Эффективность и безопасность были продемонстрированы в 10 контролируемых исследованиях и во многих открытых клинических испытаниях [42–50].

Психологическая реакция на стресс играет важную роль в возникновении СРК и в поддержании его гастроэнтерологических симптомов. Совокупность нарушений нервной деятельности с патологической настороженностью и повышенным вниманием к своим симптомам составляют нейрофизиологическую основу для изменения висцеральной чувствительности и отражает прямую связь между головным мозгом и кишечником. При лечении больных с СРК могут быть эффективны психотропные препараты.

Трициклические антидепрессанты являются наиболее изученными препаратами в терапии СРК. Помимо улучшения психологического состояния, антидепрессанты обладают болеутоляющим эффектом, и замедляя перистальтику кишечника, уменьшают проявления диарейного синдрома. В частности, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина более эффективно улучшают клинические симптомы у больных СРК по сравнению с плацебо [52]. Однако доказательная база положительного применения психотропных препаратов в лечении больных с СРК все еще недостаточно весома. Сложности проведения плацебо контролируемых исследований связаны с трудностями оценки эффекта в группе плацебо, где возможность положительного эффекта от лечения напрямую зависит от квалификации психолога, уровня ожидания лечебного эффекта и комплаентности пациента [53].

СРК является наиболее распространенным функциональным расстройством ЖКТ, которое приводит к снижению качества жизни у значительной части молодого трудоспособного населения. Обилие факторов, способных участвовать в развитии заболевания, делает важной правильную оценку роли каждого из них у конкретного пациента в определенный период, поскольку этим во многом будет определяться направление последующего лечения.

В настоящее время, несмотря на несомненные успехи фармакотерапии сохраняются значительные трудности в лечении больных СРК. Современные лекарственные средства способны контролировать клинические симптомы лишь на некоторое время и не у всех пациентов. Кроме этого, пациенты с СРК отличаются достаточно низкой комплаентностью к лечению, что требует высокого профессионализма врача.

В России, помимо вышеуказанных сложностей, имеются дополнительные в виде отсутствия ряда не зарегистрированных к применению препаратов, а также сложностей с назначением психотропных препаратов врачами первичного звена.

Таким образом высокая распространенность СРК в мире, и в то же время низкий уровень обращений к врачу в России, сложности в диагностике, особенно на первичном этапе и недостаточная эффективность медикаментозной терапии послужили основанием для проведения многоцентрового исследования по составлению регистра больных СРК в России – РОМЕРУС.

РОМЕРУС – многоцентровое наблюдательное исследование профиля пациентов с СРК в России, которое позволит не только собрать актуальную информацию по характеру жалоб пациентов с СРК и проводимой терапии, но и оценить возможность применения современных Римских критериев на популяции российских пациентов.

Конфликт интересов:

Данная публикация написана при поддержке компании ООО «Эбботт Лэбораториз»

Литература | Reference

1. Everhart J.E., Renault P.F. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology* 1991;100 (4):998–1005.
2. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 71–80.
3. Drossman D.A., Camilleri M., Mayer E.A., et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123(6):2108–31
4. Ford A.C., Forman D., Bailey A. G. et al. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1229–39.
5. Halder S.L., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D. et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology* 2007; 133: 799–807
6. Lovell, R.M.; Ford, A. C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, 10, 712–721.
7. Chey, W.D.; Kurlander, J.; Eswaran, S. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *JAMA* 2015, 313, 949–958
8. Everhart J.E., Ruhl C.E. Burden of digestive diseases in the United States, part II: lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2009;136(3):741–754.
9. Agarwal N., Spiegel B.M. The effect of irritable bowel syndrome on health-related quality of life and health care expenditures. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2011, 40: 11–19
10. Gibson, P.R.; Varney, J.; Malakar, S.; Muir, J. G. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015, 148: 1158–1174
11. Mayer E. A. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med* 2008;358(16):1692–9.
12. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150(6):1393–407.
13. Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E. et al. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104 (Suppl. I). – S. 8–35,
14. Tack J., Muller-Lissner S., Bytzer P. et al. A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation. *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1707–1713.

15. Yakovenko E.P., Ivanov A. N., Pryanishnikova A. S. et al. Patogeneticheskiye podkhody v lechenii sindroma razdrazhennogo kishechnika. [Pathogenetic approaches in the treatment of irritable bowel syndrome] *Lechashchiy vrach*. 2011, 7: 36–41
16. Yakovenko E.P., Agafonova N. A., Yakovenko A. V. et al. Rol motornykh narusheniy v mekhanizмах formirovaniya klinicheskikh proyavleniy sindroma razdrazhennogo kishechnika (SRK) i SRK-podobnykh narusheniy. Voprosy terapii. [The role of motor disorders in the formation of clinical manifestations of irritable bowel syndrome (IBS) and IBS-like disorders], *Consilium medicum*. 2011, Vol. 1. P. 69–73.
17. Ruchkina I. N. Sindrom razdrazhennogo kishechnika Kand. Diss. [Irritable bowel syndrome. Kand. Diss.] Moscow, 1996. 22 p.
18. Saha L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J. Gastroenterol*. 2014, 20: 6759–6773.
19. Vanner SJ, et al. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology* 2016;150:1280–91.
20. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(4):535–44.
21. Parfenov A.I., Ruchkina I. N. Postinfektsionnyy sindrom razdrazhennogo kishechnika. [Postinfection irritable bowel syndrome]. *Lechashchiy vrach* 2010;7:16–19.
22. Parfenov A.I., Albulova E. A., Ruchkina I. N. Irritable bowel syndrome in the light of Rome consensus III (2006): 10 years later *Ter Arkh*. 2016;88(2):4–9.
23. Barbara G, et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016;150: 1305–18
24. DiNicolantonio, J.J.; Lucan, S. C. Is fructose malabsorption a cause of irritable bowel syndrome? *Med. Hypotheses* 2015, 85, 295–297
25. Saito YA, Larson JJ, Atkinson EJ, Ryu E, Almazar AE, Petersen GM, Talley NJ. The role of 5-HTT LPR and GNβ3825C>g; T polymorphisms and gene-environment interactions in irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci*. 2012;57: 2650–2657.
26. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016;150(6):1262–79.
27. Iorio, N.; Makipour, K.; Palit, A.; Friedenberg, F. K. Post-traumatic Stress Disorder Is Associated With Irritable Bowel Syndrome in African Americans. *J. Neurogastroenterol. Motil*. 2014, 20, 523–530.
28. Van Oudenhove L, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150:1355–67. 17.
29. Wilkins T, Pepitone C, Alex B, et al. Treatment of irritable bowel syndrome in adults. *Am Fam Physician* 2012;86(5):419–26.
30. Johannesson E, Simre 'n M, Strid H, et al. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(5):915–22
31. Halmos, E.P.; Power, V.A.; Shepherd, S.J.; Gibson, P.R.; Muir, J.G. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014, 146, 67–75
32. de Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, et al. The low FOD-MAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract* 2013;67(9):895–903
33. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013;144(5):903–11
34. Odunsi-Shiyanbade ST. Effects of chenodeoxycholate and a bile acid sequestrant, colestevlam, on intestinal transit and bowel function. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(2):159–65.
35. Guandalini S. Are probiotics or prebiotics useful in pediatric Irritable Bowel Syndrome or Inflammatory Bowel Disease? *Front Med (Lausanne)* 2014;1:23.
36. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364(1):22–32.
37. Chey WD, Maneerattaporn M, Saad R. Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2011;5:253–266.
38. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:355–361.
39. Evangelista S. Benefits from long-term treatment in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:936960.
40. Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;8:499–510
41. Dumitrascu DL, Chira A, Bataga Set al. The use of mebeverine in irritable bowel syndrome. A Position paper of the Romanian Society of Neurogastroenterology based on evidence. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2014 Dec;23(4):431–5
42. Ritchie JA, Truelove SC. Comparison of various treatments for irritable bowel syndrome. *Br Med J*. 1980;281:1317–1319.
43. Berthelot J, Centonze M. Controlled double blind trial of Duspatalin (mebeverine) against placebo, in the treatment of irritable colon. *Gaz Med de France*. 1981;85:2341–2343.
44. Prout BJ. The treatment of irritable bowel syndrome. Two doses of mebeverine compared. *Practitioner*. 1983;227:1607–1608.
45. Connell AM. Physiological and clinical assessment of the effect of the musculotropic agent mebeverine on the human colon. *Br Med J*. 1965;2:848–851.
46. Baume P. Mebeverine, an effective agent in the irritable colon syndrome. *Aust N Z J Med*. 1972;2:34–36.
47. Eisenburg J, Kruis W, Schüssler P, Weinzierl M. [The irritable colon syndrome. New therapeutic possibilities in the treatment of a frequent syndrome] *Fortschr Med*. 1978;96:2064–2070.
48. Hürzeller Castamer JC. Functional colitis: A multi centre study with mebeverine in 380 patients. *Der Inf Arzl*. 1986;2:54–56.
49. Liem KS, Timmermans HS. Final report on a double-blind placebo controlled tolerance study of mebeverine in healthy volunteer subjects. 1973, Duphar Report No. 56638/1482/7.
50. Lüttecke K. A three-part controlled study of trimebutine in the treatment of irritable colon syndrome. *Curr Med Res Opin*. 1980;6:437–443.
51. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(8): CD003460.
52. Flik CE, Bakker L, Laan W, van Rood YR, Smout AJ, de Wit NJ Systematic review: The placebo effect of psychological interventions in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 28;23(12):2223–2233.
53. Den Hertog A, Van den Akker J. The action of mebeverine and metabolites on mammalian non-myelinated nerve fibres. *Eur J Pharmacol*. 1987;139:353–5.
54. Daly J, Bergin A, Sun WM, Read NW. Effect of food and anti-cholinergic drugs on the pattern of rectosigmoid contractions. *Gut* 1993;34:799–802
55. Evans PR, Bak YT, Kellow JE. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996 Oct;10(5)
56. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393–1407