10.21518/2079-701X-2017-9-80-84

Н.И. УРСОВА, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

ТАКТИКА ПЕДИАТРА

ПРИ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ У ДЕТЕЙ

Функциональная абдоминальная боль у детей и подростков характеризуется широчайшим диапазоном проявлений, не относится к отдельной нозологической форме, имеет клиническую, прогностическую значимость и поддерживает интерес интернистов к диагностике и лечению. Учитывая большое разнообразие признаков системности процесса в детском возрасте, целесообразно комплексно обследовать больных с абдоминальной болью. Принципиальное значение для педиатрической практики имеет точный синдромный диагноз, который определяет необходимость и стратегию лечения, при этом тактической задачей врача является выбор препарата с наибольшим терапевтическим и наименьшим токсическим потенциалом.

Ключевые слова: *дети, абдоминальная боль, тримебутин.*

N.I. URSOVA, MD, Prof., Moscow Regional Research and Clinical Institute

TACTICS OF PEDITRY IN ABDOMINAL PAIN IN CHILDREN

The functional abdominal pain in children and teenagers is characterized by a wide range of manifestations, doesn't belong to the separate nosologic form, has clinical, prognostic importance and supports interest of internists to diagnostics and therapy. Taking into account a great variety of signs of the process systemic nature in children it's reasonable to examine patients with the abdominal pain as a complex. The accurate syndrome diagnosis that determines the necessity and strategy of treatment is of paramount importance for pediatric practice whereas the task of the doctor is the choice of the drug with the maximum therapeutic and minimum toxic potential.

Keywords: *children, abdominal pain, trimebutin.*

Согласно данным последних исследований, абдоминальная боль – клиническая проблема, часто встречающаяся в гастроэнтерологической практике среди детей и подростков, является основной причиной обращения к врачу и нарушения социальной адаптации ребенка [1]. Специалисты Международной ассоциации боли (IASP) определили ее как неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей; как один из видов чувствительности, возникающих вследствие поступления в центральную нервную систему патологических импульсов с периферии без единого универсального раздражителя [2, 3].

Клинический пример. *Мальчик 7 лет поступил в приемное отделение с жалобами на резкую, спастическую боль в животе, тошноту и рвоту с примесью желчи. Из медицинского анамнеза: эпизоды абдоминальной боли появились год назад, длительностью от 15 до 30 мин, повторяются через различные временные интервалы, не связаны с приемом пищи, физической нагрузкой, актом дефекации, не уменьшаются при изменении положения тела. Со слов мамы пациента, похудения, лихорадки, ознобов, изменения цвета мочи и кала, желтухи не было. Пробное применение антацидных препаратов, спазмолитиков не использовалось. Удалось установить, что накануне данного болевого приступа мальчик был на праздновании дня рождения своего приятеля, где, естественно, имели место погрешности в диете. Физикальное исследование: температура 36,6 °С, интоксикация отсутствует, лежит на спине, ноги согнуты в коленях. Живот напряжен, болезненный при пальпации в околопупочной зоне, кишечные шумы прослушиваются. Клинический анализ крови, биохимические показатели функции печени, активность амилазы и липазы оказались нормальными. Трансабдоминальная ультрасонография по поисковой методике патологии не выявила, желчный пузырь без признаков уплотнения стенки и сладжа, внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки не расширены, печень, доступные исследованию отделы поджелудочной железы, селезенка, почки, мочевой пузырь без эхографических особенностей.*

Таким образом, несмотря на то, что у данного пациента не удалось выявить морфологический субстрат абдоминальной боли, описанная ситуация типична, она часто наблюдается в педиатрической практике. Суммируя результаты анамнеза и реальной объективной оценки обследования ребенка, мы можем заподозрить у него функциональные нарушения в системе билиарного тракта (желчного пузыря), которые до настоящего времени сохраняют лидирующее положение в структуре болезней органов пищеварения у детей. Другая функциональная патология желудочно-кишечного тракта (функциональная желудочная диспепсия, синдром раздраженного кишечника) была исключена на основании подробного анализа клинической картины и четких диагностических критериев функциональных заболеваний желчного пузыря (по официальным рекомендациям Римского консенсуса III и IV) (*табл. 1, 2, 3*) [4–6].

Учитывая тот факт, что функциональная абдоминальная боль у детей и подростков характеризуется широчайшим диапазоном проявлений и связана с различными функциональными расстройствами пищеварительной системы, врачи должны уметь распознать нозологические

Таблица 1. Диагностические критерии функциональных заболеваний желчного пузыря (с изменениями по: Behar J., Corrazziari E., Guelrud M. Functional qallbladder and sphincter of Oddi disorders. Gastroenterology, 2006,130: 1498-1509)

Приступы боли в эпигастрии или правом подреберье (у детей дошкольного и младшего школьного возраста – в околопупочной зоне), с нормальными биохимическими показателями функции печени и активностью амилазы и липазы, удовлетворяющие всем следующим критериям:	1. Приступы боли продолжаются в течение 30 мин и более. 2. Симптоматика периодически повторяется через различные временные интервалы (не ежедневно). 3. Боль постепенно нарастает до стабильного уровня. 4. Боль вынуждает пациента прерывать занятия и обратиться за неотложной помощью. 5. Боль не уменьшается после дефекации. 6. Боль не уменьшается при изменении положения тела. 7. Боль не уменьшается после приема антацидов. 8. Исключены структурные изменения, которые могли бы давать симптомы, выявленные у пациента
Боль может сопровождаться одним или более из следующих дополнительных симптомов:	• Тошнота и рвота. • Иррадиация в спину и/или в правую подлопаточную область. • Боль вынуждает пациента проснуться среди ночи

Таблица 2. Критерии специфичности жалоб при функциональной желудочной диспепсии

Постпрандиальный дистресс-синдром (meal-induced dyspeptic symptoms)	Синдром эпигастральной боли (epigastric pain)
Обязательные критерии: беспокоящее чувство полноты после еды, возникающее после приема обычного объема пищи, по крайней мере несколько раз в неделю. Быстрая насыщаемость (сытость), в связи с чем невозможно съесть обычную порцию пищи, по меньшей мере несколько раз в неделю	Обязательные критерии: боль или жжение, локализованные в эпигастрии как минимум умеренной интенсивности с частотой не менее одного раза в неделю. Боль периодическая. Нет генерализованной боли или боли, локализующейся в других отделах живота или грудной клетки. Нет улучшения после дефекации или отхождения газов. Нет соответствия критериям функциональных расстройств желчного пузыря или сфинктера Одди
Подтверждающие критерии: могут быть вздутия в верхней части живота или тошнота после еды, или чрезмерная отрыжка. Эпигастральный болевой синдром может сопутствовать	Подтверждающие критерии: боль может быть жгучей. Боль обычно появляется или, наоборот, уменьшается после приема пищи, но может возникать и натощак. Постпрандиальный дистресс-синдром может сопутствовать

Примечание. Римский консенсус IV в зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных жалоб предлагает выделять два основных клинических варианта функциональной желудочной диспепсии [6].

формы этих расстройств, мониторировать их течение и при необходимости быть готовыми к ревизии существующего диагноза. При этом важно учитывать тот факт, что при уже имеющихся функциональных расстройствах всегда повышается риск органических изменений различных органов пищеварительной системы, вплоть до развития осложнений.

Причины развития абдоминальной боли у детей – предмет интенсивных исследований, однако много вопросов остается без ответа. В настоящее время получены весьма убедительные данные о том, что боль представляет собой объективное ощущение человека, формируемое центральными структурами на восприятие импульсов, идущих с периферии [1, 7]. Последние оцениваются чувствительными рецепторами, болевое сообщение передается через первичные афферентные волокна в спинной мозг, где через восходящие нервные пути попадает в синапсы особых зон среднего мозга, варолиева моста и промежуточного мозга. Из этих нижних отделов центральной нервной системы ноцицептивное (болезненное) оповещение может отправляться в лимбические и соматосенсорные зоны коры головного мозга, где происходит детализация боли [8].

В число сигнального рецепторного аппарата, по новейшим данным, входят две категории сенсорных рецепторов. Первая группа рецепторов расположена в клетках периферических органов и тканей: ободочной кишке, тонкой кишке, мочеточнике, мочевом пузыре, желчных путях, сердце – и работает по принципу специфической реакции на вредные раздражители [9]. Другое семейство афферентных висцеральных рецепторов в механизмах контроля боли реагирует не стандартно,

Таблица 3. Диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника

Рецидивирующая абдоминальная боль или дискомфорт в области живота по меньшей мере 4 дня в месяц, связанные с актом дефекации, с изменением частоты дефекации, с изменением формы и консистенции стула
Если абдоминальная боль не исчезает после излечения от функционального запора
Если клинические симптомы после полного обследования не могут быть объяснены другими патологическими состояниями

Примечание. Определение синдрома раздраженного кишечника, данное Всемирной гастроэнтерологической организацией (World Gastroenterology Organisation, WGO) в 2009 г., характеризует рассматриваемую патологию как функциональное расстройство кишечника, при котором абдоминальная боль или дискомфорт ассоциируется с дефекацией и/или изменением в его схеме. Согласно действующему международному соглашению – Римским критериям III и IV, диагноз устанавливают соответственно следующим диагностическим критериям (*табл. 3*). Любое несоответствие представленным критериям является показанием к расширенному диагностическому поиску потенциальной причины абдоминальной боли.

а только на высокий разряд импульсов. При нормальном диапазоне раздражения рецепторы передают об органе физиологическую информацию (механическую, химическую, термальную или осмолярную). В ответ на экстремальную стимуляцию восприимчивость чувствительности рецепторного аппарата усиливается, происходит патологическая активация данных рецепторов с индукцией гиперчувствительности, которая считается основным инициирующим фактором в реализации боли [9].

По мнению ряда авторов, наиболее важную роль играют специфические ноцицептивные рецепторы [10–12]. Чем более специфичны рецепторные связи, тем острее и непродолжительнее будет боль. В последующем, соответственно универсальным закономерностям сигнального каскада, при рецидивирующем стрессовом воздействии подключаются дополнительные неспецифические рецепторы. При этом абдоминальная боль усиливается, становится более упорной, в центральной нервной системе образуются прочные взаимосвязи, которые поддерживают персистирование боли. Психологические факторы, обусловливающие сложные компоненты психосоциальной дисфункции, также имеют важное значение в предикции перехода боли в хроническую фазу [13, 14]. Эти сведения являются принципиально важными в клиническом отношении, так как они объясняют, почему хроническую боль лечить значительно труднее, чем острую, и обосновывают необходимость как можно раннего назначения препаратов, устраняющих абдоминальный синдром.

Патогенетические механизмы формирования болевых ощущений у пациентов с функциональной желудочной диспепсией, функциональным расстройством желчного пузыря, синдромом раздраженного кишечника, очевидно, многофакторны и до конца не изучены [10–12]. Однако на сегодняшний день висцеральная гиперчувствительность вышеперечисленных органов считается универсальным и релевантным патофизиологическим механизмом в отношении абдоминальной боли [6–10, 14]. Висцеральная гиперчувствительность является причиной формирования избыточного корригирующего ответа – чрезмерно сильного сокращения и/или растяжения стенки органа выше ноцицептивного порога. Висцеральная гиперчувствительность складывается также и в результате выброса в межклеточную жидкость, окружающую болевые рецепторы, биохимических и иммунологически активных медиаторов (ионы водорода и калия, серотонин, гистамин, простагландины, брадикинин). Это, в свою очередь, нарушает физиологическую и химическую среду вокруг ноцицепторов и усиливает их возбуждение [13–16]. Большинство из данных нейромедиаторов обнаруживают как в кишечнике, так и головном мозге, что создает потенциал для интегрированных результатов болевой модуляции. Предполагается, что возрастные и индивидуальные колебания уровня вышеперечисленных гормонов также имеют значение в возникновении дисрегуляции деятельности тонкой и толстой кишок при абдоминальном синдроме.

Кроме того, повышение чувствительности первичного ноцицептора приводит к усилению активности нейронов, посылающих импульсацию в синапсы спинномозговых ганглиев и задних рогов спинного мозга. Последние считаются центром модуляции нормального болевого сигнала. В связи с этим изменения, происходящие в заднем роге в условиях патологии, во многом являются определяющими для развития центральной сенситизации. Следует иметь в виду, что в условиях длительной стимуляции нарушается и функция антиноцицептивных структур, что, в свою очередь, приводит к формированию в центральной нервной системе целого комплекса перевозбужденных нейронов, которые становятся источником импульсов, активизирующих ретикулярную формацию, ядра таламуса, лимбическую систему, соматосенсорные поля коры головного мозга. Важную роль в развитии хронического паттерна боли играет эмоциональный фактор [17–20]. Для эпизодических проявлений абдоминальной боли причиной служат преходящие эмоциональные переживания, например конфликт в школе, ссора с близкими, друзьями, неудачно выполненное ответственное поручение и любые другие, внезапно возникающие неприятности. В случаях когда конфликтная или стрессовая ситуация затягивается надолго, пребывание в состоянии хронического эмоционального напряжения не позволяет ребенку расслабиться, возникает опасность появления ежедневных болевых эпизодов.

Сложность патогенетических механизмов абдоминальной боли отражается и в терапевтических аспектах. Несмотря на широкую встречаемость синдрома в педиатрии, в настоящее время отсутствуют гарантированно эффективные стандарты его лечения. Принципиальное значение для медицинской тактики имеет точный нозологический диагноз абдоминальной боли, который определяет необходимость, стратегию и объем медицинских вмешательств. Стоит отметить, что общепризнана целесообразность системного подхода к терапии, который ориентирован на самые разные звенья патогенеза и включает мероприятия по нормализации режима, характера питания, назначения лекарственных средств с доказанным уровнем преимущества в безопасности и широким спектром терапевтических возможностей.

Патогенетические механизмы формирования болевых ощущений у пациентов с функциональной желудочной диспепсией, функциональным расстройством желчного пузыря, синдромом раздраженного кишечника, очевидно, многофакторны и до конца не изучены

В настоящее время очевидно, что большое значение для ребенка имеет пищевой рацион, при этом все диетические мероприятия должны предусматривать элиминацию индивидуально непереносимых продуктов и напитков. Было доказано, что три специфические группы пищевых веществ являются несомненным триггерным фактором, способным вызвать развитие гастроинтестинальных симптомов у детей [21–25]. Во-первых, это FODMAP – англоязычный акроним, обозначающий коротко-

цепочечные углеводы (олигосахариды, дисахариды, моносахариды и близкие по строению сахароспирты – полиолы), которые не полностью всасываются в тонкой кишке, приводят к повышенному газообразованию и вызывают постпрандиальное растяжение кишечного просвета. Во-вторых, это биологически активные химические вещества, содержащиеся в пище: салицилаты, амины и глутаматы, пищевые добавки (глутаматы, для усиления вкуса, бензоаты, сульфиты и нитраты), используемые в качестве консервантов и красителей. К сегодняшнему дню известно, что они являются основными афферентными стимулами энтеральной нервной системы. Химические вещества способны активировать TRP-каналы (transient receptor potential channels), которые ответственны за формирование висцеральной гиперчувствительности, а также влиять на тучные клетки, продуцирующие цистеиновые провоспалительные лейкотриены, вызывающие спазм гладкой мускулатуры и увеличение сосудистой проницаемости. В-третьих, это глютен, в частности его непереносимость, не связанная с целиакией [25, 26].

Таким образом, к настоящему времени назрела необходимость пересмотра существующих групповых диетических рекомендаций и расширения возможности использования продуманной индивидуальной диетической коррекции, имеющей важное терапевтическое значение особенно у гастроэнтерологических больных. Становится очевидным, что с помощью специальных наборов продуктов и характера лечебной диеты можно влиять на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта. Данное обстоятельство особенно актуально в педиатрии, так как, по сути, любая лимитирующая диета может способствовать развитию нутритивных нарушений, проявляющихся специфическими видами алиментарного дефицита, что опасно для растущего организма ребенка.

Своевременное купирование болевого синдрома в детской гастроэнтерологии – задача основная, трудная, и ее решение зависит от интенсивности и продолжительности боли, сопутствующих заболеваний и предшествующего опыта применения спазмолитических препаратов. Кроме того, спазмолитики последнего поколения, доказавшие свою высокую эффективность в купировании приступов абдоминальной боли у взрослых, не назначаются пациентам моложе 18-летнего возраста (мебеверин гидрохлорид, пинаверия бромид, гимекромон). Спазмолитики же первого поколения, к сожалению, имеют существенные индивидуальные различия эффективности, а также многочисленные недостатки с проявлением универсального системного эффекта, которые имеют обратимый характер, но ограничивают возможность препаратов в широком клиническом применении. Современные руководства в качестве лекарственного средства направленного действия, купирующего спазмы и болевой синдром с нормализацией моторно-тонической функции желудочно-кишечного тракта, предлагают использование российского препарата Тримедат®.

Тримебутин (Тримедат®) представляет собой химическую структуру 2-диметиламино-2-фенилбутилэфир 3,4,5-триметоксибензойной кислоты. Был синтезирован в 1969 г. во Франции, зарегистрирован и вошел в клиническую практику как перспективный препарат для лечения различных клинических форм функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей (с 3 лет) и взрослых.

Своевременное купирование болевого синдрома в детской гастроэнтерологии – задача основная, трудная, и ее решение зависит от интенсивности и продолжительности боли, сопутствующих заболеваний и предшествующего опыта применения спазмолитических препаратов

Тримебутин быстро адсорбируется из тонкой кишки, в печени окисляется микросомными ферментами и трансформируется в метаболит N-дисметилтримебутин, который более фармакологически активен, чем его предшественник. Тримебутин и его активный метаболит специфичны в отношении опиатных рецепторов, которые находятся как в структурах нервной системы, так и в клетках периферических органов и тканей (в окончаниях афферентных нейронов, нервных ганглиях, мезентериальных сплетениях желудочно-кишечного тракта). В основе их механизма действия лежит лиганд-рецепторное взаимодействие с последующими многочисленными физиологическими эффектами. Учитывая гетерогенность опиатных рецепторов, тримебутин таргетно влияет на основные звенья развития абдоминального синдрома, потенцируя различные эффекты, которые можно дифференцировать по категориям. Первая категория – способность тримебутина к саморегуляции, т. е. оказывать прямое стабилизирующее влияние на патологически измененный тонус гладкомышечных клеток и периферическую активность органов желудочно-кишечного тракта. Например, при гиперкинетических состояниях препарат связывается с κ-рецепторами, расположенными на миоцитах и ганглиях энтеральной нервной системы, и проявляет тормозящий эффект, уменьшая мышечную активность. При исходной гипотонии тримебутин вызывает стимуляцию μ- и δ-рецепторов, восстанавливая нормальную перистальтику.

Вторая категория – возобновление нормальной висцеральной чувствительности. Препарат способен непосредственно оказывать регуляторное воздействие на функционирование ноцицепторов, повышая их адаптацию, а также уменьшать чувствительность афферентных нейронов энтеральной нервной системы, проявляя местное анестетическое действие. Обезболивающий четко выраженный эффект объясняется в том числе посредством задействования секреторных факторов, взаимодействующих с Na+-зависимыми каналами. Стало известно также о молекулярном влиянии тримебутина на Ca++-зависимые каналы, которое после подавления гипермоторики и гипертонуса препятствует развитию нежелательной вторичной мышечной гипотонии.

Таким образом, терапевтическое действие тримебутина (Тримедат®) обусловлено сочетанием обезболивающего, спазмолитического и возобновляющего моторную

активность полых органов желудочно-кишечного тракта эффектов, что, соответственно, способствует гармоничному восстановлению нарушенных функциональных механизмов при функциональной желудочной диспепсии, дискинезии желчного пузыря, синдроме раздраженного кишечника [27–32].

Для симптоматической терапии функциональной абдоминальной боли широко используют энтеросорбенты. Биологический смысл адсорбции заключается в том, что она происходит под влиянием молекулярных сил поверхности адсорбента и ведет к уменьшению свободной поверхностной энергии, что отчасти объясняет известные явления дезинтоксикации в медицинской практике. Согласно имеющимся данным, Смекта и Энтеросгель обладают адсорбционной способностью по отношению к веществам различной молекулярной массы, поэтому адсорбируют бактерии, вирусы и бактериальные токсины. Кроме того, повышают адсорбционную емкость и реализуют обволакивающее действие в отношении слизистой оболочки кишечника.

Логичным дополнением к вышеизложенным видам лечения является назначение современных пробиотиков (Энтерол, Нормобакт L, Хилак форте), которые обладают рациональным терапевтическим воздействием практически при любых острых и хронических заболеваниях, меняющих функциональность микробиоты и кишечного барьера.

Таким образом, представленные в настоящей статье данные однозначно показывают, что абдоминальная боль является серьезной проблемой интернистов, требующей дифференцированного подхода. Наиболее часто она возникает при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта и не всегда поддается стандартной терапии. При использовании спазмолитиков возникает ряд проблем, основными из которых являются выбор препарата, определение суточной дозы и продолжительность лечения. Тримедат® позволяет воздействовать на важные патофизиологические механизмы, вызывающие абдоминальную боль, а за счет эффекта саморегуляции имеет преимущества перед другими спазмолитическими средствами. В связи с многокомпонентным действием препарат используется сегодня в широкой клинической практике для лечения функциональных расстройств как у детей, так и взрослых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sperber AD, Drossman DA. Functional Abdominal Pain Syndrome. The American Journal of *Gastroenterology*, 2010, 105: 770-75.
2. ISAP, Pain: Clinical updates Vol. XX, issue 2 march 2012, Identification and treatment of Neuropathic Pain in patients with cancer http://www.iosp-pain.org.
3. Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickeuson AH. Pharmacology of pain: ISAP Press 2010, 622 p.
4. Drossman DA. The functional Gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology,* 2006, 130(5): 1377-90.
5. Thompson WG. The road to Rome. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1466-79.
6. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staino A, van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1469-80.
7. Al-Chaer E, Feng Y, Willis WD. Visceral Pain: A disturbance in the sensorimotor continuum? *Pain Forum*, 1998, 3: 117-125.
8. Zeltzer LK, Arnoult S, Hamilton A, DeLaura S. In: Human PE ed. Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders. New York: Academy Professional Information Services, 1994: 155-176.
9. Cervero F. Mechanisms of Visceral Pain, Past and Present. In: Gebhart GF, eds. Visceral Pain: Progress in Pain Research and Management. Seattle, WA: IASP Press, 1995: 25-40.
10. Devor M. Pain mechanism and pain syndromes. 1996. An Updated Review, IASP Press: 103-12.
11. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med.* 2012, 367(17): 1626-35.
12. Gao C, Liu S, Hu HZ, Gao N, Kim GY, Xia Y, Wood JD. Serine proteases excite myenteric neurons through protease-activated receptors in guinea pig small intestine. *Gastroenterology,* 2002, 123: 1554-64.
13. Barbara G, Stanghellini V, DeGiorgio R, Gremon C, Cottrell Gs, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cell in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology,* 2004, 12: 693-702.
14. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, Gremon C, Cottrell Gs, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, Bunnett NW, Grundy D, Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology,* 2007, 132: 26-37.
15. Новиков А.В., Яхно Н.Н. Невропатическая боль, патофизиологические механизмы и принципы терапии. *РМЖ*, 2001, 9(7-8): 318-27.
16. Крыжановский Г.Н. Дисрегуляционная патология. Руководство для врачей и биологов. М.: Медицина, 2002. 38 с.
17. Bonaz B. Visceral sensitivity perturbations integrations in the brain-gut axis in functional digestive disorders. *J Physiol Pharmacol*, 2003, 54(4): 27-42.
18. De Zwart IM, de Ross A. MRI for the evalution of gastric physiology. *Eur Radiol*, 2010, 20: 2609-16.
19. Van Oudenhove L, Coen SJ, Aziz Q. Functional brain imaging of gastrointestinal sensation in health and disease. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(25): 3438-45.
20. Irving GA, Wallace MS. Pain Management for the Practicing Physician. New York, NY: Churchill Livingston, 1997.
21. Tighe MP, Gummings JR, Afzal NA. Nutrition and inflammatory bowel disease: primary or adjuvant therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care,* 2011, 14(5): 491-96.
22. Staudacher YM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet,* 2011, 24(5): 487-95.
23. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, Marciani L, Gowland P, Spiller RC. Differential Effects of FODMAPs (Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides and Polyols) on Small and Large Intestinal Contents in Healthy Subjects Shown by MRI. *Am J Gastroenterol,* 2014, 109: 11-119.
24. Yang J, Fox M, Cong Y, Chu H, Zheng X, Long Y, Fried M, Dai N. Lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients with diarrhea: the roles of anxiety, activation of the innate mucosal immune system and visceral sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(3): 302-311.
25. Verdu EF. Can gluten contribute to irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 516-18.
26. Yoon SL, Grundmann O, Koepp I, Faffell L. Management of irritablebowelsyndrome in adults: conventional and complementary/alternativeapproaches. *Altern Med Rev*, 2011, 16(2): 134-51.
27. Schang JC, Devroede G, Pilote M. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection. *Dis Colon Rectum*, 1993, 36(4): 330-36.
28. Delvaux M., Wingate D. Trimabutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*, 1997, 25(5): 225-46.
29. Walters JM, Crean P, McCarthy CF. Trimebutine, a new antispasmodic in the treatment of dyspepsia. *Ir Med J*, 1980, 73(10): 380-81.
30. Kountouras J. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology,* 2002, 49(43): 193-97.
31. Dupon C. Effect du Trimebutine dans les colopathies fonctionnelles de l'enfant. *Medicine Enfance*, 1982, 2: 6.
32. Ruepert T, Quartero A, de Wit N, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JWM. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 8: CD003460.