

Клинический случай / Clinical case

Синдром раздраженного кишечника и патология билиарного тракта. Клинический разбор

Т.Е. Полунина, ORCID: 0000-0003-2182-8379, e-mail: poluntan@mail.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – рецидивирующее функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), главным симптомом которого является боль в животе в непременной ассоциации с изменением кишечной функции. СРК является функциональным расстройством кишечника, при котором рецидивирующая абдоминальная боль ассоциирована с актом дефекации и с изменением частоты или формы стула. Диагноз СРК остается исключительно клиническим. Сложность изучения СРК, особенно с позиций его эпидемиологии, заключается в отсутствии до сих пор универсального и специфичного биологического маркера. Очень часто пациенты жалуются на симптомы, характерные для нескольких функциональных расстройств, в частности патологии билиарного тракта и СРК. В статье рассматривается многокомпонентность причин и механизмов формирования СРК, которые имеются и при других функциональных заболеваниях ЖКТ. У пациентов с СРК часто выявляются функциональные расстройства билиарного тракта (ФРБТ), которые не связаны с органической патологией. Достоверных различий в частоте и характере ФРБТ у пациентов с СРК, в зависимости от его варианта течения – с преобладанием запоров или диареи, не отмечается. Вследствие этого лечение больных СРК остается сложной задачей, а рецидивирование заболевания зависит от состояния психоэмоциональной сферы, наличия в большинстве случаев синдрома перекреста. В статье приведены основные международные критерии диагностики СРК. Рассматриваются основные подходы к лечению СРК. Хорошие результаты в терапии СРК наблюдаются при применении препаратов, воздействующих на совокупность патофизиологических механизмов заболевания. В статье это подтверждается клиническим случаем из практики. Назначение препарата Спарекс при купировании болевого синдрома у пациентки с СРК и ФРБТ обосновано тем, что он не только купирует боль, но и улучшает реологические свойства желчи, характерные для перекрест-синдрома «СРК-ФРБТ».

Ключевые слова: функциональные заболевания ЖКТ, синдром раздраженного кишечника, функциональные расстройства билиарного тракта, Римские критерии IV, перекрест-синдром, абдоминальная боль, алгоритм диагностики, миотропные спазмолитики

Для цитирования: Полунина Т.Е. Синдром раздраженного кишечника и патология билиарного тракта. Клинический разбор. *Медицинский совет.* 2020;(15):28–38. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-28-38.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Irritable bowel syndrome and biliary tract pathology. Clinical analysis

Tatiana E. Polunina, ORCID: 0000-0003-2182-8379, e-mail: poluntan@mail.ru

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) – a recurrent functional disorder of the gastrointestinal tract (GIT), the main symptom of which is abdominal pain necessarily associated with a change in intestinal function. IBS is a functional intestinal disorder in which recurrent abdominal pain is associated with a defecation act and a change in the frequency or shape of the stool. The diagnosis of IBS remains exclusively clinical. The difficulty in studying IBS, especially from the perspective of its epidemiology, is that there is still no universal and specific biological marker. Very often patients complain about symptoms typical for several functional disorders, in particular, biliary tract pathology and IBS. The article discusses the multi-component causes and mechanisms of IBS formation, which are also present in other functional gastrointestinal tract diseases. Patients with IBS often have functional disorders of the biliary tract (FDBT) that are not associated with organic pathology. There are no reliable differences in the frequency and nature of FDBT in patients with IBS, depending on its current variant - with constipation or diarrhea prevalence. As a result, the treatment of patients with IBS remains a challenge, and the recurrence of the disease depends on the state of psycho-emotional health, the presence of overlap syndrome in most cases. The article presents the main international criteria for diagnostics of IBS. The main approaches to the treatment of IBS are considered. Good results in the treatment of IBS are observed when using drugs that affect the complex of pathophysiological mechanisms of the disease. This is confirmed in the article by a clinical case study. The prescription of the Sparex drug for pain relief in a patient with IBS and FDBT is justified by the fact that it not only eliminates pain, but also improves the rheological properties of bile, typical for overlap "IBS-FDBT" syndrome.

Keywords: gastrointestinal functional disorders, irritable bowel syndrome, functional disorders of the biliary tract, Rome IV criteria, overlap syndrome, abdominal pain, diagnostic algorithm, myotropic spasmolytics

For citation: Polunina T.E. Irritable bowel syndrome and biliary tract pathology. Clinical analysis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):28–38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-28-38.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

28 | медицинский совет | 2020(15):28-38 © Полунина Т.Е., 2020

ВВЕДЕНИЕ

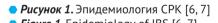
Римские критерии IV определяют функциональные гастроинтестинальные расстройства как «расстройства взаимодействия желудочно-кишечный тракт – центральная нервная система», при которых симптомы не могут быть объяснены наличием структурных или тканевых нарушений/аномалий. Согласно данным Всемирной гастроэнтерологической организации, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречаются практически у 30% взрослого населения и признаны наиболее частой причиной абдоминального болевого синдрома [1, 2].

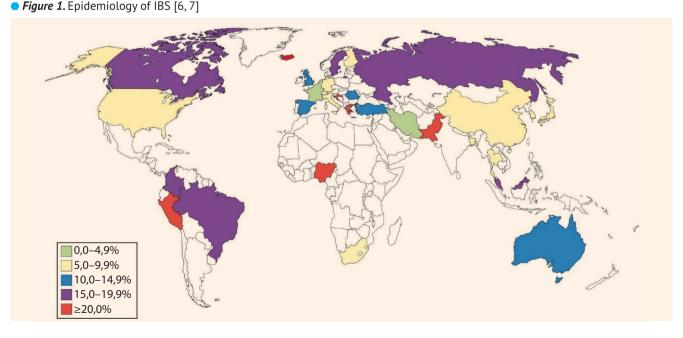
Синдром раздраженного кишечника (СРК) - функциональное расстройство кишечника, при котором рецидивирующая абдоминальная боль ассоциирована с актом дефекации и с изменением частоты или формы стула [3]. Согласно различным эпидемиологическим исследованиям, распространенность СРК в зависимости от региона мира варьируется от 10 до 25% (рис. 1). Сегодня СРК – это рецидивирующее функциональное расстройство ЖКТ, главным симптомом которого является боль в животе в непременной ассоциации с изменением кишечной функции, проявляющейся преобладанием либо диареи (СРК-Д), либо запоров (СРК-З), или их чередованием (СРК-С, смешанный вариант). Диагноз «СРК» остается исключительно клиническим. Сложность изучения СРК, особенно с позиций его эпидемиологии, заключается в отсутствии до сих пор универсального и специфичного биологического маркера [4]. СРК является наиболее частым (до 20% взрослого населения) хроническим заболеванием тонкой и толстой кишки, проявляется болями в животе и нарушениями ритма опорожнения кишечника, не обусловленными, выявляемыми на существующем диагностическом уровне органическими или биохимическими изменениями. Причины до конца не изучены. Не менее 50% пациентов связывают возникновение клинических симптомов со стрессовыми событиями. По результатам исследований с участием психиатров у пациентов с СРК частота депрессии колеблется на уровне 20-30%, тревожных состояний - в пределах 15-25%. У пациентов с СРК чаще, чем у лиц контрольной группы. встречаются тревожно-депрессивные расстройства, фобии, их частота колеблется от 55 до 100% [5].

Сочетанность функциональных заболеваний представляет собой серьезную медико-социальную проблему. При наличии у одного пациента симптомов, характерных для нескольких функциональных расстройств, в частности патологии билиарного тракта и СРК, говорят о синдроме перекреста, или перекрестном синдроме.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Согласно критериям Римских рекомендаций IV, на основе доминирующих симптомов и вида стула выделяют такие формы СРК: с диареей - СРК-Д, с запором -СРК-3, смешанную – СРК-С и неопределенную – СРК-Н. Имеет место боль в животе - постоянная или рецидивирующая, наиболее часто в нижней части живота и в левом нижнем квадранте; может быть острой, схваткообразной, ноющей. При диарее стул водянистый или полужидкий (мазеобразный), редко увеличенного объема; частым испражнениям предшествуют довольно сильные позывы, возникают после еды, психического стресса и в утренние часы. При запоре частота дефекаций уменьшена, стул твердый, в виде твердых фрагментов, напоминающих орехи, отделяемый с усилием; после дефекации часто чувство неполного опорожнения кишечника. У некоторых пациентов чередуются периоды



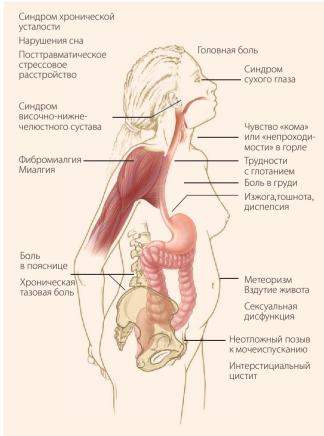


диареи и запора. В обеих формах характерны скудные испражнения. Другие симптомы: вздутие живота (в основном субъективный симптом), примесь слизи в стуле, тошнота, рвота и изжога. Объективное обследование не обнаруживает существенных отклонений от нормы. У некоторых больных обнаруживают повышенную чувствительность при пальпации сигмовидной кишки. У большинства пациентов симптомы рецидивируют, но заболевание протекает легко и никогда не приводит к тяжелым последствиям. Пациенты с СРК часто сообщают о симптомах других функциональных расстройств ЖКТ, включая боль в груди, изжогу, тошноту или диспепсию, затрудненное глотание, ощущение кома в горле или удушье. В обзоре Всемирной гастроэнтерологической организации приводятся следующие цифры: функциональная диспепсия (ФД) отмечается у 42-87% пациентов с СРК, а почти у половины больных с СРК (49%) выявляются функциональные расстройства билиарного тракта (ФРБТ) [8]. На *рис. 2* представлены основные клинические проявления СРК.

У пациентов с СРК примерно в 48% случаев выявляются ФРБТ, которые не связаны с органической патологией. Достоверных различий в частоте и характере ФРБТ у пациентов с СРК, в зависимости от его варианта течения с преобладанием запоров или диареи, не отмечается.

Рисунок 2. Клинические проявления СРК*

Figure 2. Clinical manifestations of IBS



* Irritable Bowel Syndrome (IBS). Available at: https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/_pdfs/small_large_intestine/irritable_bowel_byndrome_IBS.pdf.

У пациентов с СРК и ФРБТ абдоминальный болевой синдром более выражен, чем у пациентов с СРК [9].

Перекрестный синдром встречается достаточно часто. Почти у половины пациентов с СРК имеются проблемы с моторикой желчных путей. Это отражает генерализацию процессов нарушения моторики в пищеварительном тракте. Пациенты с СРК и ФРБТ часто страдают абдоминальным болевым синдромом, у них ярко выражена тревожность, повышена вероятность вегетативной дисфункции, изменены биохимические показатели крови и значительно снижено качество жизни.

У пациентов с СРК нет повышенного риска развития дисфункции билиарного тракта. Тем не менее у пациентов, которые имеют ФРБТ, вдвое выше риск развития дебюта СРК, что позволяет предположить, что дисфункции билиарного тракта могут являться причиной заболевания [10].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Этиопатогенез СРК очень сложен и до сих пор до конца не изучен. В начале изучения СРК было известно о феномене висцеральной гиперчувствительности, который объяснялся нарушением моторики ЖКТ. При этом в связи с недостаточными на тот момент знаниями о нарушениях по оси «головной мозг – ЖКТ» проводились попытки увязать особенности нарушения моторики ЖКТ с каким-либо вариантом СРК [11]. Сегодня среди звеньев этиопатогенеза СРК как наиболее актуальные рассматриваются социально-экономический статус, генетическая предрасположенность, возможность формирования заболевания у ребенка, родители которого страдают СРК, психологические аспекты, висцеральная гиперчувствительность, нарушения моторики ЖКТ, изменения в нейроэндокринной системе (ось «головной мозг – ЖКТ»), low-grade-воспаление, концепция постинфекционного СРК, дисбаланс микробиоты и факторы питания [4]. В концепции формирования заболевания в каждом конкретном случае, очевидно, имеет значение несколько этиологических факторов, запускающих несколько патофизиологических механизмов (рис. 3). И сложность терапии подобных пациентов заключается в том, что в каждом конкретном случае сочетание этиопатогенетических механизмов индивидуально [11].

Принимая во внимание многокомпонентность причин и механизмов формирования СРК, необходимо отметить, что все эти звенья играют такую же роль и при других функциональных заболеваниях ЖКТ. Факт возможности перекреста функциональной патологии у одного и того же пациента сегодня принят Римским соглашением. Это, в свою очередь, существенно усложняет лечение пациентов, приводит к назначению врачами большого количества препаратов и объясняет низкий уровень приверженности пациентов проводимому лечению. Все это крайне важно учитывать при лечении так называемых «функциональных» пациентов [11].

Синдром перекреста распространен широко в связи с особыми патогенетическими механизмами, протекающими в организме человека, которые для большинства заболеваний ЖКТ являются одинаковыми. Изменения в физиологии пищеварительного тракта формируются посредством центральной и вегетативной нервной системы, посредством генетических и психосоциальных факторов. Вследствие этих воздействий образуется висцеральная гиперчувствительность.

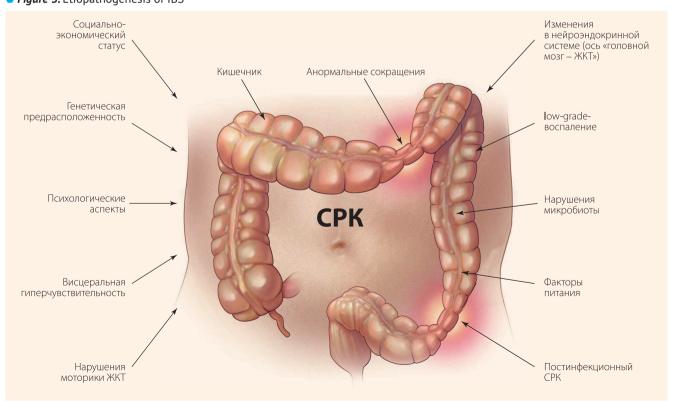
Функциональные расстройства билиарного тракта относятся к моторно-двигательным нарушениям и вызываются либо метаболическими расстройствами, либо первичными расстройствами моторики. ФРБТ сопровождается нарушением поступления желчи в двенадцатиперстную кишку (ДПК) в процессе пищеварения. Нарушается эмульгирование жиров и снижается действие панкреатической липазы, гидролизующей нейтральный жир. Непереваренные компоненты пищи привлекают в просвет жидкость и усиливают дуоденальную гипертензию. Синдром дуоденальной гипертензии может приводить к развитию дуодено-гастрального рефлюкса. Высокое давление в ДПК при дуоденальной гипертензии рефлекторно повышает тонус СО, что приводит к развитию функциональных расстройств сфинктера Одди (СО) и/или желчного пузыря (ЖП), в результате чего формируются предпосылки абдоминального болевого синдрома и относительной внешнесекреторной недостаточности. Кроме того, нарушаются процессы полостного гидролиза и всасывания в тонкой кишке вследствие асинхронизма между поступлением в ее просвет пищи и пищеварительных ферментов, относительной ферментной недостаточности поджелудочной железы и тонкой кишки.

Функциональные расстройства ЖП и СО проявляются билиарными болями [9, 12]. Согласно Римским критериям IV, ФРБТ диагностируются при наличии болей билиарного типа.

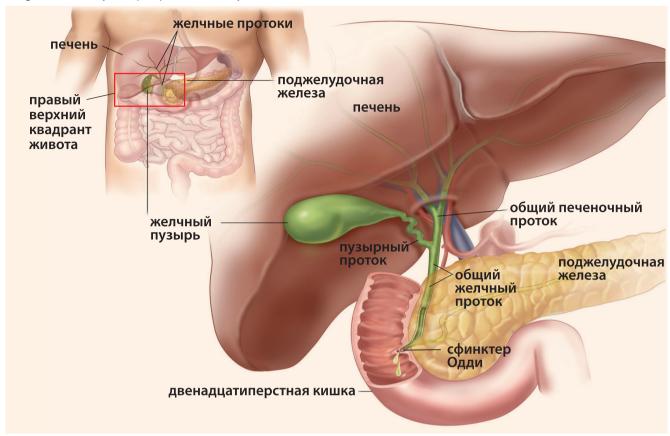
Билиарная боль проявляется в эпигастрии и/или правом верхнем квадранте живота (рис. 4):

- 1. Восстанавливается до устойчивого уровня и длится 30 мин или дольше.
- 2. Появляется с различными интервалами (не ежедневно).
- 3. Боли (умеренные или сильные) могут нарушать повседневную активность и нередко являются основанием для госпитализации.
- 4. Несущественно (<20%) связанные с моторикой кишечника.
- 5. Незначительно (<20%) уменьшаются с помощью изменения положения тела или кислотной супрессии. Вспомогательные критерии: боль может ассоциироваться с:
- 1. Тошнотой и рвотой.
- 2. Иррадиацией в спину и/или в правую подлопаточную область, шею.
- 3. Пробуждением от сна. *Функциональное расстройство ЖП:*
- 1. Билиарная боль.
- 2. Отсутствие желчных камней или другой структурной патологии.
 - Вспомогательные критерии:
- 1. Низкая фракция выброса ЖП на сцинтиграфии.
- 2. Нормальные ферменты печени, билирубин и отношение амилазы/липазы.

Рисунок 3. Этиопатогенез СРК Figure 3. Etiopathogenesis of IBS



- Рисунок 4. Анатомия гепатопанкреатобилиарного тракта
- Figure 4. Anatomy of hepatopancreatobiliary tract



Функциональные расстройства ЖП подразумевают отсутствие ЖКБ или других структурных изменений билиарного тракта и верхних отделов ЖКТ.

Дисфункция СО.

При изолированной дисфункции сфинктера холедоха развиваются билиарные боли. Боль локализуется в эпигастрии или правом подреберье с иррадиацией в спину или правую лопатку. При преимущественном вовлечении в процесс сфинктера панкреатического протока – панкреатические. Боль локализуется в левом подреберье с иррадиацией в спину, уменьшающаяся при наклоне вперед. При патологии общего сфинктера – сочетанные билиарно-панкреатические боли. Боль опоясывающая.

Диагностические критерии функциональных расстройств СО билиарного типа:

- 1. Критерии желчной боли.
- 2. Повышенные ферменты печени или расширенный желчный проток.
- 3. Отсутствие конкрементов желчного протока или другой структурной патологии. Вспомогательные критерии:
- 1. Нормальные показатели амилазы/липазы.
- 2. Патологические показатели манометрии СО.
- 3. Результаты гепатобилиарной сцинтиграфии.

Диагностические критерии для функционального расстройства СО панкреатического типа:

- 1. Документированные повторяющиеся эпизоды панкреатита (типичная боль, сопровождающаяся повышением уровней амилазы или липазы >3 раз от нормы и/или визуальное доказательство острого панкреатита).
- 2. Другие этиологии панкреатита исключены.
- 3. Негативное эндоскопическое УЗИ.
- 4. Аномальная манометрия сфинктера.

ДИАГНОСТИКА СРК

Диагностические критерии

Согласно Римским критериям IV диагноз выставляется, если рецидивирующая боль в животе впервые появилась не менее 6 мес. до постановки диагноза, происходит в течение последних 3 мес. в среднем не менее 1 раза в неделю, ассоциирована с 2 и более нижеприведенными симптомами:

- боль при дефекации;
- изменение частоты стула;
- изменение формы стула.

На рис. 5 в виде алгоритма представлен перечень основных диагностических исследований у пациента с подозрением на СРК. Исследования должны выполняться с учетом исключения органических причин заболевания. Набор рекомендуемых диагностических исследований: общий анализ крови, С-реактивный белок в сыворотке крови или кальпротектин в кале (при наличии диареи), рутинные биохимические исследования крови, ТТГ (при наличии диареи, в случае клинического подозрения на гипертиреоз), серологические тесты на целиакию, анализы кала на наличие бактериальных инфекций и паразитарных инвазий (при наличии диареи); тест на толерантность к лактозе или 2-недельное испытание безлактозной диетой; колоноскопия показана для лиц в возрасте >50 лет без тревожных симптомов и у молодых пациентов с тревожными признаками или с диареей, сохраняющейся, несмотря на эмпирическое лечение (у больных с диареей во время колоноскопии рекомендуется забор биоптатов для исключения микроскопического колита); эндоскопия верхних отделов желудочнокишечного тракта в случае диспепсии или положительных серологических тестов на целиакию; другие дополнительные исследования в зависимости от клинической ситуации.

При постановке диагноза необходимо помнить о тревожных симптомах, указывающих на органическое заболевание: лихорадка, уменьшение массы тела, кровь в кале, анемия, отклонения при объективном обследовании, а также наличие рака или воспалительных заболеваний кишечника в семейном анамнезе. Для облегчения сбора анамнеза рекомендуется использование Бристольской шкалы кала, помогающей и пациенту, и врачу сориентироваться в характере поражения кишки. Такое распространенное заболевание, как СРК, может также сосуществовать с другими заболеваниями ЖКТ. Обобщенный алгоритм дифференциальной диагностики СРК с другими заболеваниями ЖКТ представлен на рис. 6.

ЛЕЧЕНИЕ

- 1. Общие принципы: основой лечения является создание взаимопонимания между врачом и пациентом. Необходимо объяснить пациенту причины симптомов и убедить его в том, что СРК не сопровождается повышением риска развития колоректального рака или воспалительных заболеваний кишечника. Если обычное лечение продолжительностью 3-6 мес. не принесло желаемых результатов, а усиление симптомов связано со стрессом или эмоциональными расстройствами, эффективным может оказаться психологическое лечение (например, когнитивно-поведенческая терапия, гипнотерапия, релакс-тренинг).
- 2. Диета: изменения питания являются первоочередным терапевтическим действием. Приемы пищи должны быть регулярными; если преобладают запоры, необходимо порекомендовать увеличить количество клетчатки в рационе (улучшения не раньше, чем через 2-3 нед.; у некоторых пациентов клетчатка может усугубить симптомы); избегать тех блюд, которые
- **Рисунок 5.** Алгоритм диагностики СРК [13, 14]
- Figure 5. IBS diagnostic algorithm [13, 14]

Анамнез:

Рецидивирующая абдоминальная боль в среднем как минимум 1 день в неделю за последние 3 мес., ассоциированная с 2 и более следующими симптомами: 1 – боль, связанная с дефекацией; 2 – изменения частоты стула; 3 – изменения характера стула (оценка по Бристольской шкале консистенции кала). При условии их наличия в течение последних 3 мес. с началом симптомов не менее 6 мес. до постановки диагноза

Физикальный осмотр:

Лихорадка, гепатомегалия, спленомегалия, лимфаденопатия, болевые ощущения.

Исключение органической патологии, осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки

«Симптомы тревоги»:

- Возраст 50 лет и старше
- Кровь в стуле
- Необъяснимая потеря массы тела
- Отсутствие аппетита Возникновение симптомов
- в ночное время
- Лихорадка
- Объемные образования в брюшной полости



с целью исключения органической патологии

ЖКТ

- Клинический и биохимический анализ крови
- СОЭ, С-реактивный белок
- Общий анализ мочи
- Исследование уровня гормонов щитовидной железы
- Анализ кала: скрытая кровь, бактерии кишечной группы (Shigella spp., Salmonella spp., Yersinia spp. и др.), токсины A и B Cl. difficile, суточная потеря жира
- Определение уровня кальпротектина в кале
- Общий анализ кала
- Определение антител к эндомизию и тканевой трансглутаминазе

Да Отклонения есть? **⊢** Нет

Исследование висцеральной чувствительности Установление диагноза СРК

Проверка наличия «симптомов тревоги» на каждом визите

Проведение водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой. Проведение УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопии с биопсией двенадцатиперстной кишки для исключения целиакии, колоноскопия с биопсией. Ирригоскопия

Продолжать динамическое наблюдение Да терапевтическое лечение Боли исчезли? Провести Да Оценить возможность печение возможно? наличия дисфункции Функциональные расстройства ЖП Терапевтическое сфинктера Одди Her Да холецистэктомию Боли исчезли? Провести HeT других функциональных возможность наличия заболеваний ЖКТ • Figure 6. Algorithm for differential diagnostics of patients with right upper abdominal quadrant pain [15, 16] Рассмотреть Да HeT панкреатические тесты, Холецистит, панкреатит, заболевания почек результаты УЗИ динамического исследования ЖП Печеночные, Результаты КТ, МРТ, эУЗИ -норма? Результаты HeT Нет Да Да норма? области (правый верхний квадрант), продолжающимися Пациент с периодическими болями в эпигастральной более 30 мин, доставляющими беспокойство Да (ГЭРБ, гастрит, язва и др.) Кислотозависимое при дефекации? Результаты ЭГДС -норма? при подавлении с положением заболевание Облегчение Облегчение Нет Связанные Нет Нет Нет КИСЛОТЫ? тела? Да Та Та наличия кислотозависимых наличия функционального кишечного расстройства опорно-двигательного Оцените возможность Оцените возможность Оцените возможность наличия заболевания заболеваний аппарата (CPK)

Рисунок 6. Алгоритм дифференциальной диагностики пациентов с болями в верхнем правом квадранте живота [15, 16]

содержат много углеводов, не расщепляющихся в желудочно-кишечном тракте (например, фасоль, капуста, цветная капуста, брюссельская капуста) или плохо всасывающихся и легко поддающихся брожению (сахароза, лактоза, фруктоза, сорбитол). Не рекомендуется употребление кофе и алкоголя. У некоторых пациентов может быть полезной безглютеновая диета (около 25% пациентов с СРК имеют нецелиакийную чувствительность к глютену) [17].

3. Применение лекарственных препаратов в терапии СРК: Лечение пациентов с СРК остается очень сложной задачей. Это связано с многообразием факторов, приводящих к развитию заболевания, чрезвычайно сильной зависимостью рецидивирования заболевания от психоэмоционального состояния, наличием в большинстве случаев коморбидности и синдрома перекреста. В настоящее время для лечения пациентов с СРК нет универсального лекарственного препарата или комбинации препаратов, которые были бы эффективны в большинстве случаев хотя бы одного из вариантов заболевания.

Согласно Римским критериям IV лекарственную терапию предлагается назначать по принципу преобладающего симптома [3, 11]. При выборе лекарственных препаратов необходимо обращать внимание на следующие свойства и характеристики препарата [11]:

- показания к применению;
- доказанная эффективность:
- известная безопасность;
- возможность длительного применения;
- воздействие на совокупность патофизиологических механизмов заболевания.

На рис. 7 представлены основные лекарственные препараты, рекомендованные для лечения основных симптомов СРК [11, 14].

Основным методом купирования болевых ощущений у пациентов с СРК, в т. ч. и при сочетании с ФРБТ, является спазмолитическая терапия, включая использование комбинации препаратов с различным механизмом действия [9].

Назначение спазмолитиков используется во всех подтипах СРК для лечения таких симптомов, как боль в животе и спазм. Поскольку эти препараты уменьшают сократительную способность кишечника, они полезны при постпрандиальных симптомах, связанных с увеличенным желудочно-кишечным рефлексом [18].

В практике широко 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 [1, 19]. Ограничение в длительности их применения связано с возникновением побочных эффектов, таких как сухость во рту, головокружение, спутанность сознания, задержка мочи и запор [1, 20].

Учитывая хроническое течение заболевания, в качестве препаратов, рекомендованных для длительного применения, используют миотропные спазмолитики [1, 19]. 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 ЖКТ. При этом благодаря блокаде депо кальция клеток, мебеверин обладает нормализующим эффектом на моторику кишечника [1, 21], не вызывая гипотонию кишечника [1, 22]. Важно отметить, что мебеверин уменьшает висцеральную гиперчувствительность. Мебеверин может применяться для лечения боли и спазмов, вызванных различными моторными нарушениями кишечника. Спазмолитический эффект данного препарата и в целом хороший профиль безопасности позволяют использовать его для длительного лечения пациентов с СРК [1]. При назначении длительной терапии для купирования болей и спазмов в животе следует обратить внимание на то, что на российском фармацевтическом рынке появился отечественный препарат мебеверина Спарекс® с уникальной технологией матричного высвобождения лекарственного вещества, изготовленного из европейской субстанции. Препарат характеризуется пролонги-

- Рисунок 7. Основные лекарственные препараты и их дозировка, применяемые для лечения СРК
- Figure 7. Essential drugs and their dosage used for treatment of IBS

Препараты для купирования боли:

Гиосцина бутилбромид 10 мг (по 1-2 табл. 3-5 р/сут)

Мебеверин 200 мг (по 1 капсуле 2 р/сут)

Пинаверия бромид 50 мг, 100 мг (по 1–2 табл. 2 р/сут)

Альверина цитрат 60 мг + **симетикон** 300 мг (по 1 капсуле 2–3 р/сут)

Препараты для купирования запоров:

- Слабительные, увеличивающие объем каловых масс (пустые оболочки семян подорожника).
- Псилиум 850 мг, способ применения: 2-3 капсулы 3 раза в день, обильно запивая жидкостью (40 мл жидкости на 1 капсулу).
- Осмотические слабительные (макрогол 4000, лактулоза) гель для приема внутрь: 5 мл геля (1 мерная ложка) - 1,75 г лактулозы и 3,2 г парафина мягкого белого и парафина жидкого (по 1-3 мерной ложке в сутки вечером).
- Слабительные средства, стимулирующие моторику кишки (бисакодил) 5 мг (по 1-3 табл. однократно в сутки вечером)

Курс не более 13-14 дней.

Препараты для купирования диареи:

- Лоперамида гидрохлорид. Дозировка 2 мг. Способ применения: при острой диарее первая доза – 4 мг, затем – по 2 мг после каждого акта дефекации в случае жидкого стула. При хронической диарее первая доза составляет 2 мг, поддерживающую дозу подбирают так, чтобы частота стула составляла 1-2 раза в сутки (2-12 мг/сут). Максимальная суточная доза для взрослых составляет 16 мг.
- Диосмектит 3 г (3-6 пакетиков в сутки).
- Рифаксимин 200 мг (по 1 табл. каждые 8 ч). Пробиотики по 1-3 капсулы в день во время еды.

рованным действием. Матричное высвобождение обеспечивает необходимую концентрацию активного вещества в кишечнике в течение 12 ч. Препарат начинает действовать через 15 мин, матричная технология позволяет уменьшить частоту приема до двух раз в сутки, отсутствие всасывания снижает вероятность появления побочных эффектов, а также нивелирует раздражающее действие лекарственного вещества на ЖКТ. По данным исследования [23], российский препарат мебеверина Спарекс® не только улучшает реологические свойства желчи, но и купирует боль, характерную для перекрестсиндрома «СРК – дисфункция билиарного тракта». Спарекс® назначается по 200 мг в два приема перед едой с целью купирования болевого синдрома, устранения спазма и улучшения пассажа желчи в кишку.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Е, 39 лет. Жалобы: тяжесть в правом подреберье, тошнота, опоясывающие боли на фоне погрешности в диете, мигрирующие боли по ходу кишечника спастического характера при эмоциональной нагрузке более 6 мес. с кратностью 3 раза в неделю, метеоризм, кал полуоформленный, тенденция к поносам до 3 раз в сутки.

Анамнез: С 2015 г., после перенесенного сальмонеллеза, пациентка периодически отмечает появление болей в животе, в связи с чем самостоятельно принимала антацидные препараты без положительной динамики. Обращалась за медицинской помощью. Комплексного обследования не проводилось.

С 2018 г. пациентка периодически отмечает появление болей в животе, в связи с чем принимала препараты тримедат, метеоспазмил, дицетел, иберогаст без положительной динамики. Обращалась за медицинской помощью.

С 2019 г. присоединилась тяжесть в правом подреберье, проведена холецистэктомия по поводу ЖКБ.

Настоящее ухудшение самочувствия в течение 6 мес., когда появились эпизоды тошноты и диареи.

Данные осмотра: Правильного телосложения, кожные покровы – чистые, рост – 163 см, вес – 63 кг. ИМТ – 24.

Со стороны органов дыхания, кровообращения – без отклонений от нормы, АД - 130/80 мм рт. ст., ЧСС - 68 в 1 мин. Язык влажный, живот мягкий, слегка болезненный при пальпации в подложечной области и правом подреберье, симптом Кера и симптом Василенко положительные (болезненность при пальпации на вдохе в точке проекции желчного пузыря и болезненность в точке проекции желчного пузыря при поколачивании по правой реберной дуге на вдохе).

Печень 12-10-9 см по Курлову, селезенка перкуторно 8 х 6 см.

Стул кашицеобразный, склонность к поносам. По Бристольской классификации (БК) – 5-й тип.

План обследования для исключения органической

- Клинический и биохимический анализ крови
- СОЭ, С-реактивный белок
- Общий анализ мочи

- Исследование уровня гормонов щитовидной железы
- Анализ кала: скрытая кровь, бактерии кишечной группы (Shiqella spp., Salmonella spp., Yersinia spp. и др.), токсины A и B Cl. difficile, суточная потеря жира
- Определение уровня кальпротектина в кале
- Общий анализ кала
- Определение антител к эндомизию и тканевой трансглутаминазе.

Инструментальное обследование:

- УЗИ БП печени, ЖП, поджелудочной железы;
- компьютерная томография для диагностики опухолей ЖП, метастазов;
- ЭГДС с биопсией двенадцатиперстной кишки для исключения целиакии и лактазной недостаточности; эндоУЗИ;
- Колоноскопия.

При обследовании:

Клинический анализ крови (без отклонения от норм): гемоглобин – 148,8 г/л, эритроциты – 4,86 х 10^{12} /л, гематокрит – 43.9%, лейкоциты – 6.58×10^9 /л, нейтрофилы – 47%, тромбоциты – 172 х 10^9 /л, эозинофилы – 4,48%, лимфоциты – 36%, моноциты – 10,6%, СОЭ – 7 мм рт. ст.

Результаты биохимического анализа крови представлены на *рис.* 8.

- Рисунок 8. Результаты биохимического анализа крови пашиентки
- Figure 8. Results of biochemical analysis of the patient's blood

	Норма		Лабораторные показатели		
АЛТ, ед/л	<31		20		
АСТ, ед/л	<31		23		
ЩФ, ед/л	40-150		55		
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4-20,5		19		
Билирубин прямой, мкмоль/л	<8,6		4,7		
ГГТП, ед/л	<32		20		
Коэффициент атерогенности по Климову	1-3		2		
Общий холестерин, ммоль/л	3,63-6,27	7	4,5		
Липаза, Ед/л	8-78		50		
Панкреатичкская амилаза, Ед/л	8-51		40		
Глюкоза, ммоль/л	4,1-6,0		5,2		

Общий белок и белковые фракции: в пределах нормы. Оценка функции щитовидной железы: без патологии.

Серологический анализ крови: Shiqella spp., Salmonella spp., Yersinia spp. – отр. Антитела к эндомизию и тканевой трансглутаминазе в пределах нормы.

Анализ мочи: общий анализ и диастаза в пределах нормы.

Анализ кала: умеренная стеато-, креаторея, микрофлора кишечника - патологии не выявлено, сальмонелла не выявлена. БК 5-й тип, крови в кале на выявлено, токсины A и B Cl. difficile – отриц. Кальпротектин – 35 мкг/г (норма менее 50 мкг/г). Панкреатическая эластаза - 250 мкг/г (норма более 200 мкг/г).

УЗИ печени и желчного пузыря: структура паренхимы печени и поджелудочной железы не изменена. Желчный пузырь удален. Дилатация общего билиарного протока.

ЭГДС и дуоденография: Просвет кишки свободен. Фатеров сосок 5-6 мм. Слизистая оболочка ДПК без особенностей. Устье свободно.

ЭндоУЗИ негативное.

Биопсия: СОЖ НР - отриц., ДПК - нормолактаземия и целиакия отвергнута.

Колоноскопия: толстая кишка без патологии. Спастические сокращения толстого кишечника гиперкинетической формы.

Диагноз: К 58.0. Синдром раздраженного кишечника с диареей. К91.5. Постхолецистэктомический синдром. ЖКБ. Холецистэктомия в 2019 г. Функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

Назначено лечение: Диета. Стол 5.

Лекарственная терапия: Мебеверин (Спарекс®) 200 мг 2 раза в день за 20 мин до еды 1 мес.

В результате 1 мес. лечения: купированы болевой синдром, диспепсические явления. Стул нормализовался.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с Римскими критериями IV в схему лечения пациентов с СРК включаются миотропные спазмолитики, препаратом является мебеверин (Спарекс®). Хорошие результаты наблюдаются при применении препаратов, воздействующих на совокупность патофизиологических механизмов заболевания. Это подтверждается в представленном клиническом случае из практики. Назначение препарата Спарекс как раз и обосновано тем, что он не только купирует боль, но и улучшает реологические свойства желчи, характерные для перекрест-синдрома «СРК-ФРБТ». Спарекс® повышает комплаентность при курсовом лечении пациентов с СРК и ФРБТ.

> Поступила / Received 20.08.2020 Поступила после рецензирования / Revised 09.09.2020 Принята в печать / Accepted 10.09.2020

Список литературы

- 1. Маев И.В., Бордин Д.С., Ерёмина Е.Ю., Ильчишина Т.А., Кайбышева В.О., Осипенко М Ф и до 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.
- 2. Самсонов А.А., Семенова А.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Лобанова Е.Г., Кузнецова Е.И. Синдром перекреста функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: состояние вопроса на сегодняшний день. Фарматека. 2018;(2):13-17. doi: 10.18565/pharmateca.2018.2.13-17.
- 3. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. 2016;150(6):1257-1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах коррекции. М.; 2016. 64 с.
- Морозова М.А., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Маевская М.В., Полуэктова Е.А. и др. Дисфорический спектр эмоциональных расстройств у больных с синдромом раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(1):12-22. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-12-22.
- Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin Epidemiol. 2014;6:71-80. doi: 10.2147/CLEP.S40245.
- 7. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(7):712-721. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
- Hunt R., Quigley E., Abbas Z., Eliakim A., Emmanuel A., Goh K.-L. et al. Coping with common GI symptoms in the community: A Global Perspective on Heartburn, Constipation, Bloating, and Abdominal Pain/Discomfort. World Gastroenterology Organization; 2013. 137 p. Available at: https://www. worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/common-gisymptoms/common-gi-symptoms-english.
- Осипенко М.Ф., Бут-Гусаим В.И., Волошина Н.Б., Бикбулатова Е.А. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2008;(5):21-26. Режим доступа: https://elibrary.ru/item. asp?id=11684136.
- 10. McNally M.A., Locke G.R., Zinsmeister A.R., Schleck C.D., Peterson J., Talley N.J. Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28(3):334-343. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03715.x.
- 11. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Алгоритм ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV. РМЖ. 2017;25(10):718-722. Режим доступа: https://

- www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritm_vedeniya_pacientov_s_ sindromom razdraghennogo kishechnika Rimskie kriterii IV.
- 12. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J. Functional gall bladder and sphincter of oddi disorders. Gastroenterology. 2006;130(5):1498-1509. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.063.
- 13. Полунина Т.Е. Перспективные направления и возможности в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Терапия. 2016;(2):27-35. Режим доступа: https://therapy-journal.ru/ru/archive/ article/32934
- 14. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С В и до Клинические рекоменлации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(5):76-93. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
- 15. Corazziari E.S., Cotton P.B. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. Am J Gastroenterol. 2010;105(4):764-769. doi: 10.1038/ajg.2010.67.
- 16. Полунина Т.Е. Дискинезия желчевыводящих путей. Римский консенсус IV. Терапия. 2017;(6):16-28. Режим доступа: https://therapy-journal.ru/ru/ archive/article/35489.
- 17. Mansueto P., Seidita A., D'Alcamo A., Carroccio A. Non-celiac gluten sensitivity: literature review. J Am Coll Nutr. 2014;33(1):39-54. doi: 10.1080/07315724.2014.869996.
- 18. Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E., Lembo AJ, Saito Y.A., Schiller L.R. et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterol. 2014;109:2-26. doi: 10.1038/ajg.2014.187.
- 19. Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E., Schiller L.R., Schoenfeld P.S., Spiegel B.M. et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2009;104(S1):1-35. doi: 10.1038/ajg.2008.122.
- 20. Chey W.D., Maneerattaporn M., Saad R. Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. Gut Liver. 2011;5(3):253-266. doi: 10.5009/qnl.2011.5.3.253.
- 21. Daly J., Bergin A., Sun W.M., Read N.W. Effect of food and anti-cholinergic drugs on the pattern of rectosigmoid contractions. Gut. 1993;34(6):799-802. doi: 10.1136/gut.34.6.799.
- 22. Den Hertog A., Van den Akker J. The action of mebeverine and metabolites on mammalian non-myelinated nerve fibres. Eur J Pharmacol. 1987;139(3):353-355. doi: 10.1016/0014-2999(87)90594-2.
- 23. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. Билиарный сладж: возможности консервативной терапии. Лечебное дело 2016;(3):14-20. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=27327540.

References

- 1. Maev I.V., Bordin D.S., Eremina E.U., Ilchishina T.A., Kaibysheva V.O., Osipenko M.F. et al. Irritable Bowel Syndrome. Modern Aspects Of Epidemiology, Pathogenesis And Treatment (a review). Ehksperimentalnaya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;158(10):68-73. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658ecg-158-10-68-73.
- Samsonov A.A., Semenova A.V., Andreyev D.N., Goncharenko A.Yu., Lobanova E.G., Kuznetsova E.I. Overlap syndrome of functional dispepsia and irritable bowel syndrome: up-to-date state of the problem. Farmateka = Pharmateca. 2018;(2):13-17. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2018.2.13-17.
- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. 2016;150(6):1257-1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A. Irritable bowel syndrome. Rome IV criteria. On the role of visceral hypersensitivity and methods of correction. Moscow; 2016. 64 p. (In Russ.)
- Morozova M.A., Rupchev G.Y., Alekseyev A.A., Beniashvili A.G., Mayevskaya M.V., Poluektova Y.A. et al. Dysphoric spectrum of emotional disorders at irritable bowel syndrome. Rossiyskiy zhurnal qastroehnterologii, qepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(1):12-22. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-12-22.
- Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin Epidemiol. 2014;6:71-80. doi: 10.2147/CLEP.S40245.
- Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(7):712-721. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
- Hunt R., Quigley E., Abbas Z., Eliakim A., Emmanuel A., Goh K.-L. et al. Coping with common GI symptoms in the community: A Global Perspective on Heartburn, Constipation, Bloating, and Abdominal Pain/Discomfort. World Gastroenterology Organization; 2013. 137 p. Available at: https://www. worldgastroenterology.org/quidelines/qlobal-quidelines/common-gisymptoms/common-gi-symptoms-english.
- Osipenko M.F., ButGusaim V.I., Voloshina N.B., Bicbulatova E.A. "Overlap syndrome" irritable bowel syndrome and functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2008;(5):21-26. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=11684136.
- 10. McNally M.A., Locke G.R., Zinsmeister A.R., Schleck C.D., Peterson J., Talley NJ. Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28(3):334-343. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03715.x.
- 11. Maev I.V., Cheryomushkin S.V., Kucheryavy Yu.A., Cheryomushkina N.V. Algorithm for managing patients with irritable bowel syndrome. Roman criteria IV. RMZh = RMJ. 2017;25(10):718–722. (In Russ.)

- Available at: https://www.rmi.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritm vedeniya_pacientov_s_sindromom_razdraghennogo_kishechnika_ Rimskie_kriterii_IV.
- 12. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J. Functional gall bladder and sphincter of oddi disorders. Gastroenterology. 2006;130(5):1498-1509. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.063.
- 13. Polunina T.Ye. Perspective trends and opportunities in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. Terapiya = Therapy. 2016;(2):27-35. (In Russ.) Available at: https://therapy-journal.ru/ru/ archive/article/32934.
- 14. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belousova Y.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(5):76-93. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
- 15. Corazziari E.S., Cotton P.B. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. Am J Gastroenterol. 2010;105(4):764-769. doi: 10.1038/ajq.2010.67.
- 16. Polunina T.E. Biliary dysfunction. Rome consensus IV. Terapiya = Therapy. 2017;(6):16-28. (In Russ.) Available at: https://therapy-journal.ru/ru/ archive/article/35489.
- 17. Mansueto P., Seidita A., D'Alcamo A., Carroccio A. Non-celiac gluten sensitivity: literature review. J Am Coll Nutr. 2014;33(1):39-54. doi: 10.1080/07315724.2014.869996.
- 18. Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E., Lembo AJ, Saito Y.A., Schiller L.R. et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterol. 2014;109:2-26. doi: 10.1038/ajg.2014.187.
- 19. Brandt LJ., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E., Schiller L.R., Schoenfeld P.S., Spiegel B.M. et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2009;104(S1):1-35. doi: 10.1038/ajg.2008.122.
- 20. Chey W.D., Maneerattaporn M., Saad R. Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. Gut Liver. 2011;5(3):253-266. doi: 10.5009/gnl.2011.5.3.253.
- 21. Daly J., Bergin A., Sun W.M., Read N.W. Effect of food and anti-cholinergic drugs on the pattern of rectosigmoid contractions, Gut. 1993;34(6):799-802. doi: 10.1136/gut.34.6.799.
- 22. Den Hertog A., Van den Akker J. The action of mebeverine and metabolites on mammalian non-myelinated nerve fibres. Fur J Pharmacol. 1987;139(3):353-355. doi: 10.1016/0014-2999(87)90594-2.
- 23. Agafonova N.A., Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Ivanov A.N. Biliary sludge and its treatment. Lechebnoe delo = Medicine. 2016;(3):14-20. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=27327540.

Информация об авторе:

Полунина Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: poluntan@mail.ru

Information about the author:

Tatiana E. Polunina, Dr. of Sci. (Med), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: poluntan@mail.ru