

АССОЦИИРОВАННЫЕ СИМПТОМЫ У БОЛЬНЫХ СРК

У 125 больных СРК в возрасте от 19 до 45 лет исследованы частота и клинический спектр внекишечных ассоциированных симптомов с помощью анкеты соматизированных расстройств (SOMS_2). Результаты исследования показали высокую частоту встречаемости ассоциированных симптомов. Более чем у 40% исследованных больных на одного пациента приходилось от 16 до 25 негастроэнтерологических симптомов. Чаще всего ассоциированные симптомы проявлялись в виде болей в разных частях тела. Кроме того, наблюдались разнообразные вегетативные и нейро-эндокринно-мотивационные расстройства. Более половины больных отмечали повышенную утомляемость. У женщин, по сравнению с мужчинами, достоверно чаще встречались такие симптомы, как одышка, обморочные состояния, ощущение приливов холода и тепла, расплывчатость зрения, чувство жжения в промежности, боли при половом акте и равнодушие к сексу. Мужчины достоверно чаще, чем женщины, жаловались на боли в грудной клетке. Анализ в зависимости от типа СРК показал преобладание запорного варианта у женщин и диарейного у мужчин. При диарейном варианте СРК при сравнении с другими подгруппами отмечено статистически значимое преобладание затруднений при глотании, снижение аппетита, а также дрожание и чувство внутренней дрожи. Полученные в исследовании данные позволяют внести дополнительные аргументы в биопсихосоциальную модель СРК, однако для уточнения специфичности выявленных фактов необходимо сопоставление внекишечных симптомов больных СРК с таковыми в контроле и при органических моделях (воспалительные заболевания кишечника).

Ключевые слова:

*синдром раздраженного кишечника
возраст, пол
ассоциированные симптомы*

В клинической практике врача любой специальности нередко приходится сталкиваться с больными, у которых, наряду с ведущим клиническим синдромом в одной системе, одновременно присутствуют жалобы на нарушения в других. Последние, как правило, обозначают как ассоциированные или коморбидные расстройства. В настоящее время в литературе широко обсуждается коморбидность в рамках функциональных расстройств, к которым относят: синдром раздраженного кишечника, неязвенную диспепсию, фибромиалгию, синдром хронической усталости, тазовые боли, предменструальный синдром, головные боли напряжения, мультихимическую сенситивность (множественная псевдоаллергия) и др. Основной принцип их выделения – отсутствие органической патологии, объясняющей многочисленные жалобы, а также инвалидизация этих больных, существенно превышающая таковую при феноменологически схожих органических заболеваниях.

Уже давно для обозначения этой категории синдромов в медицинской литературе используют такие термины, как «соматоформные», «соматизированные», «медицински необъяснимые», «функциональные», «дисфункциональные» и т. д. [27]. Нередко в этой ситуации усложняется диа-

гностический процесс и неоправданно увеличиваются экономические затраты на обследование и лечение [6, 28].

В практике гастроэнтеролога типичным примером такого функционального заболевания является синдром раздраженного кишечника (СРК). Несмотря на многолетнюю историю изучения этого заболевания, отсутствует единая концепция его патогенеза. В качестве наиболее вероятной обсуждают биопсихосоциальную модель [25], которая включает: 1) нарушения в системе психосоциальных отношений [3, 23]; 2) дисрегуляцию в системе «мозг – кишечник» [11]; 3) увеличенную висцеральную перцепцию [16]; 4) нарушение кишечной микробиоты [15]; 5) постинфекционные изменения функции ЖКТ [22]; 6) увеличенную иммунологическую реактивность [1].

Отсутствие единого понимания происхождения болезни находит свое отражение и в противоречивых классификациях. Так, в МКБ-10, с одной стороны, СРК кодируется в разделе «Гастроэнтерология» как отдельная клиническая форма [31], а с другой – кодируется в разделе психических заболеваний в категории «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (F-4) в рубрике «соматоформная вегетативная дисфункция нижнего отдела желудочно-кишечного тракта (F-45.32).

Первоначально в Римских критериях III [5, 32] диагностика СРК строилась исключительно на гастроэнтерологических симптомах, при этом не учитывались ни психоэмоциональные нарушения, ни другие соматические симптомы, необъяснимые с точки зрения органического происхождения, т. е. ассоциированные симптомы. Однако подчеркивалось, что имеющиеся «психоэмоциональные

изменения и коморбидные (ассоциированные) симптомы определяют поведение больного и в конечном итоге клинические особенности».

В 2015 г. президиум Римского постоянного фонда опубликовал «Многомерные клинические параметры для функциональных гастроэнтерологических расстройств» (Multi-Dimensional Clinical Profile for the Functional Gastrointestinal Disorders (MDCP). В них при выборе лечения в обязательном порядке предлагается учитывать психосоциальные факторы, которые в числе прочих включают в себя «соматические симптомы, ассоциированные с дистрессом и озабоченностью состоянием здоровья» (Somatic symptoms associated with distress and health concerns), т. е. ассоциированные симптомы.

Все это ставит на повестку дня вопросы о месте и роли ассоциированных (коморбидных) симптомов в патогенезе и клинических проявлениях СРК. В связи с этим актуальным является уточнение количественных и качественных особенностей ассоциированных симптомов у больных СРК.

Задачей настоящего исследования было изучение клинических проявлений и частоты ассоциированных симптомов, наблюдаемых у больных СРК, и анализ их особенностей в зависимости от пола и клинической формы заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были исследованы 125 больных с синдромом раздраженного кишечника, из которых женщин – 90, мужчин – 35, в возрасте от 19 до 44 (ср. $32,4 \pm 6,9$), клинические формы – СРК по варианту диареи (СРК-Д) – 46, СРК по варианту запоров (СРК-З) – 20, СРК по смешанному варианту – (СРК-СМ) – 59.

Диагноз СРК устанавливался на основании РК-III 2006, если имела место **«рецидивирующая абдоминальная боль или дискомфорт, по крайней мере, 3 дня в месяц за последние 3 мес.** на протяжении максимум полугода, которые ассоциировались с 2 или более следующими признаками:

- улучшение после дефекации,
- связана с изменением частоты стула,
- связана с изменением консистенции стула.

В качестве дополнительных признаков выделяют:

- ненормальную частоту стула (менее 3 испражнений в неделю или больше 3 раз в день),
- неправильную форму стула.

Органический характер заболеваний кишечника был исключен на основании современных методов обследования:

- клинический анализ,
- ирригоскопия,
- колоноскопия с биопсией по показаниям.

С целью изучения внекишечных проявлений использовалась анкета соматизированных расстройств (Screening for Somatoform Symptoms **SOMS-2**) [19]. Анкета SOMS-2 состоит из 2 частей (53 вопроса). В первой части (42 вопроса) перечислены отдельные симптомы, харак-

терные для соматизированных расстройств, а вторая оценивает такие факторы, как длительность симптомов, связь симптомов с самочувствием, эмоциями (страхом и паникой), отношение больного и врачей к симптомам. Нами использовалась первая часть анкеты, но поскольку предметом изучения были больные с СРК, то из этой части опросника были исключены симптомы, характерные для этой категории больных в соответствии с диагностическими критериями СРК (боли в животе, запоры, диарея, метеоризм). Проводился анализ непосредственно самих ассоциированных симптомов (38 вопросов) в группе больных СРК, сравнивалась их представленность у женщин и мужчин, а также в зависимости от клинической формы СРК.

Все больные были обследованы в стационаре и при наличии соответствующих жалоб (дыхательных, урологических, кардиальных, вегетативных, неврологических и пр.) проконсультированы специалистами для исключения органической патологии.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Полученные данные были обработаны параметрическими и непараметрическими методами статпакета «**Statistica 8.0**» и «**SPSS_17**». Результат считался статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ соматизированных симптомов во всей группе больных СРК.

Результаты проведенного исследования по ассоциированным симптомам представлены в *таблицах 1 и 2*.

Анализ ассоциированной симптоматики по различным системам выявил, что у половины и более больных отмечались «чрезмерная утомляемость», «боли в спине», «головокружение или неустойчивость», «ощущение тошноты». От 30 до 40% больных наряду с болями в спине испытывали боли в руках и ногах, в суставах, в грудной клетке и другие боли. При этом частота симптома «другие боли» достигала 35%. Более детальный анализ этого пункта показал, что преимущественно это были головные боли. Кроме того, болевые синдромы окрашивали другие функции, в частности, они присутствовали в менструальном периоде, при половом акте, при мочеиспускании или проявлялись в виде чувства жжения в промежности.

Вегетативные симптомы были вторыми по частоте встречаемости среди этой категории больных. Их также характеризовала полисистемность – тошнота, гипервентиляционные расстройства, сердцебиение/«перебои в сердце», головокружение, чувство онемения или парестезии, приливы холода или тепла, чувство внутренней дрожи, потливость. Нарушения нейроэндокринной регуляции проявлялись прежде всего мотивационными расстройствами (нарушения аппетита, равнодушие к сексу, импотенция), а также нарушениями в генитальной сфере (боли во время менструации, нерегулярный менструальный цикл, обильные менструации).

Таблица 1. Частота встречаемости ассоциированных симптомов у больных СРК*

Число больных в группе	Количество больных 125 человек	Количество больных (%)
Рвота (кроме периода беременности)	18	14,4%
Тошнота (кроме тошноты при беременности)	66	52,8%
Непереносимость различных блюд	52	41,6%
Боли в руках и ногах	49	39,2%
Боли в спине	74	59,2%
Боли в области суставов	50	40,0%
Боли при мочеиспускании	13	10,4%
Другие боли	44	35,2%
Одышка/нехватка воздуха	48	38,4%
Сердцебиение/перебои в сердце	50	40,0%
Боли в области грудной клетки	51	40,8%
Головокружение/чувство неустойчивости	62	49,6%
Ухудшение памяти	48	38,4%
Затруднение глотания	23	18,4%
Потеря голоса	11	8,8%
Снижение слуха/глухота	8	6,4%
Снижение остроты зрения или двоение	44	35,2%
Расплывчатое зрение	35	28,0%
Слепота	0	0,0%
Обморочные состояния/утрата сознания	24	19,2%
Припадки/приступы судороги	8	6,4%
Затруднения при ходьбе	9	7,2%
Параличи или мышечная слабость	11	8,8%
Задержка мочи/затруднение при мочеиспускании	8	6,4%
Чувство жжения в промежности (половых органах и заднем проходе) не во время полового акта	28	22,4%
Равнодушие к сексу	34	27,2%
Боли при половом акте	24	19,2%
Импотенция	1	0,8%
Боли во время менструации	16	12,8%
Нерегулярный менструальный цикл	35	28,0%
Обильные менструации	30	24,0%
Рвота во время беременности	10	8,0%
Чрезмерная утомляемость	76	60,8%
Снижение аппетита	29	23,2%
Дрожание или чувство внутренней дрожи	51	40,8%
Повышенная потливость	42	33,6%
Чувство онемения или парестезии	24	19,2%
Чувство прилива холода или тепла	43	34,4%

* Курсивом выделены симптомы, частота которых превышает 30%.

Таблица 2. Распределение частоты ассоциированных симптомов у больных СРК

Количество симптомов у одного больного	Количество больных (%)
0	4 (3,2)
1-5	3 (2,4)
6-10	25 (20,0)
10-15	28 (22,4)
16-20	27 (21,6)
21-25	25 (20,0)
26-30	9 (7,2)
31 и более	4 (3,2)

Типичные функционально-неврологические симптомы в виде нарушений слуха, голоса, неустойчивости при ходьбе, судорог, параличей, припадков и прочего в качестве ассоциированных симптомов встречались существенно реже и не превышали 10%.

Как следует из *таблицы 2*, у 84% больных на одного больного приходилось от 6 до 25 ассоциированных симптомов, причем из них более чем у 40% на одного больного приходилось от 16 до 25 симптомов.

АНАЛИЗ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА ПАЦИЕНТОВ

Анализ различий между мужчинами и женщинами показал, что в целом соматизированные симптомы значительно чаще встречаются у женщин (*таблица 3*). При анализе выявлено статистически значимое преобладание у женщин следующих симптомов: одышка, чувство приливов холода и тепла, дрожание, расплывчатость зрения, обморочные состояния, чувство жжения в промежности, равнодушие к сексу, боли при половом акте. У мужчин же отмечалось большая частота «болей в груди», при том что остальные симптомы также встречались, но в значительно меньшем количестве.

АНАЛИЗ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА СРК

Прежде всего следует отметить, что тип СРК-Д с равной частотой встречались у мужчин и женщин, а СРК-З наблюдался исключительно у женщин, при смешанном варианте СРК также существенно преобладали женщины. Мужчины достоверно чаще сообщали о наличии у них жидкого стула ($p < 0,004$).

При анализе соматизированных симптомов в зависимости от типа СРК было обнаружено, что при диарейном варианте СРК при сравнении с другими подгруппами статистически значимое преобладание было в отношении «снижения аппетита» и «затруднений при глотании» и «головокружения».

Среди вегетативных симптомов более значимым для диарейного варианта явился симптом «дрожание и чувство внутренней дрожи» в отличие от СРК-З. Большая частота симптома «равнодушие к сексу» в подгруппе СРК-З, вероятнее всего, связана с преобладанием в этой подгруппе женщин.

ДИСКУССИЯ

В многочисленных исследованиях, касающихся СРК, показано, что симптоматика со стороны ЖКТ часто сочетается с внекишечными расстройствами [9, 30, 8]. Вопрос о частоте и вариантах ассоциативных синдромов при СРК остается дискуссионным. В настоящем исследовании мы поставили следующие вопросы:

- Как часто и какие ассоциативные симптомы встречаются у больных СРК?
- Какие симптомы преобладают у женщин и какие у мужчин?
- Какие ассоциированные симптомы чаще встречаются при разных клинических вариантах СРК?

Для ответа на эти вопросы мы использовали стандартизованную анкету [19], 42 вопроса которой касаются симптомов, наиболее часто встречающихся у больных с расстройствами соматизации. Поскольку анкета изучалась у больных с СРК, то при исследовании частоты отдельных симптомов мы исключили 4 симптома, входящих в критерии СРК по РК-III (боли в животе, запоры, поносы, метеоризм). С помощью данной анкеты были исследованы 125 стационарных больных СРК в возрасте от 19 до 45 лет. Все больные были детально обследованы для исключения органических причин их симптомов.

Основные результаты исследования можно сформулировать в следующих положениях.

От 28 до 51% больных СРК имели 16 негастроэнтерологических симптомов, причем их количество в разных сочетаниях у одного больного достигало 21 из 38 симптомов.

Чаще всего ассоциированные симптомы проявлялись в виде болей в разных частях тела. Кроме того, наблюдались разнообразные вегетативные и нейро-эндокринно-мотивационные расстройства (нарушения аппетита, равнодушие к сексу, импотенция, дисменорея). Практически половина больных отмечала повышенную утомляемость.

У женщин по сравнению с мужчинами достоверно чаще встречались такие симптомы, как одышка, дрожь, чувство приливов холода и тепла, расплывчатость зрения, обморочные состояния, чувство жжения в промежности, равнодушие к сексу и боли при половом акте.

Запорный вариант СРК в нашем исследовании наблюдался исключительно у женщин, диарейный с равной частотой встречался у мужчин и женщин, а при смешанном варианте СРК также существенно преобладали женщины.

Для СРК_Д по сравнению с другими формами СРК статистически значимы были снижение аппетита и затруднения при глотании, при том что их частота была 28 и 39% соответственно. Среди вегетативных симптомов более значимым для подгруппы СРК_Д явился симптом «дрожание и чувство внутренней дрожи», в отличие от СРК_3. Большая частота симптома «равнодушие к сексу» в подгруппе СРК_3, вероятнее всего, связана с преобладанием в этой подгруппе женщин.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЧАСТОТА АССОЦИИРОВАННЫХ (КОМОРБИДНЫХ) ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ СРК

Анализ нашего материала показал высокую частоту встречаемости ассоциированных симптомов. Так, у 84% больных на одного больного приходилось от 6 до 25 ассоциированных симптомов, причем из них более чем у 40% на одного больного приходилось от 16 до 25 симптомов.

Эти результаты соответствуют данным литературы, в которых отмечается, что 50% больных СРК имеют как минимум 1 коморбидную соматическую жалобу и многие соответствуют критериям других функциональных расстройств. [29]. Показано, что пациенты СРК с наличием коморбидных симптомов по сравнению с больными СРК без таковых обнаруживают больше психопатологии, большее нарушение качества жизни и чаще теряют работу в связи с заболеванием [21, 18].

Согласно данным литературы, в структуре коморбидных расстройств у больных СРК преобладают фибромиалгия, хроническая усталость, хронические тазовые боли и сексуальные расстройства [21, 29]. В нашем исследовании также наиболее частыми были слабость и утомляемость и разнообразные болевые расстройства. Около трети больных испытывали те или иные вегетативные симптомы. Прежде всего, их характеризовала полисистемность – тошнота, гипervентиляционные расстройства, сердцебиение/«перебои в сердце», головокружение, чувство онемения или парестезии, приливы холода или тепла, чувство внутренней дрожи, потливость. Эти симптомы часто наблюдают у своих пациентов врачи общей практики и обозначают их как неспецифические. Показано, что их частота коррелирует с изменениями в эмоциональной сфере и является отражением как тревожных, так и депрессивных расстройств [10].

В меньшей степени отмечены нарушения нейроэндокринной регуляции и мотивационные расстройства (нарушения аппетита, равнодушие к сексу, импотенция), а также нарушения в генитальной сфере (боли во время менструации, нерегулярный менструальный цикл, обильные менструации).

Таблица 3. Частота соматизированных симптомов у больных СРК в зависимости от пола

Симптом	Женщины, n = 90		Мужчины, n = 35		p1	p2
	Абсолютное количество больных	%	Абсолютное количество больных	%		
12. Одышка/нехватка воздуха	39	43%	9	26%	0,0538	0,069
14. Боли в груди	32	36%	19	54%	0,0587	0,0557
21. Расплывчатое зрение	30	33%	5	14%	0,0151	0,0332
23. Обморочные состояния/утрата сознания	21	23%	3	9%	0,0249	0,0599
28. Чувство жжения в промежности (половых органах и заднем проходе) не во время полового акта	24	27%	4	11%	0,0342	0,0665
29. Равнодушие к сексу	28	31%	6	17%	0,0842	0,1151
30. Боли при половом акте	23	26%	1	3%	0	0,0038
39. Дрожание или чувство внутренней дрожи	41	46%	10	29%	0,0692	0,0828
42. Чувство прилива холода или тепла	35	39%	8	23%	0,0697	0,0902

* Курсивом отмечены симптомы, различия по которым имеют тенденцию к достоверности.

АССОЦИИРОВАННЫЕ (КОМОРБИДНЫЕ) ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА БОЛЬНЫХ СРК

В проведенном исследовании соотношение женщин и мужчин составляло $90/35$, т. е. преобладание женщин было в 2,5 раза. Те же соотношения были подтверждены в других исследованиях [3, 29], при анкетной диагностике они составляли 2:1, а при анализе данных клинической практики – 4:1 [2].

Среди ассоциированных симптомов у женщин по сравнению с мужчинами статистически чаще наблюдались: одышка, расплывчатость зрения, обморочные состояния, чувство приливов холода и тепла, чувство жжения в промежности, равнодушие к сексу, боли при половом акте, т. е. преимущественно вегетативные и урогенитальные, и симптомы сексуальных расстройств. Кроме того, более трети женщин в нашем исследовании имели нерегулярные и/или обильные месячные.

Закономерно у женщин, страдающих СРК, находят высокую ассоциацию с фибромиалгией, хроническими тазовыми болями и урогенитальными и сексуальными проблемами. Так, в исследовании Prior et al. среди 63 женщин, направленных к гинекологу по поводу диспареунии, у 52,4% обнаружены симптомы со стороны кишечника, позволившие диагностировать СРК. [17]. Объяснение этому находят в особой роли женских половых гормонов в процессах восприятия как висцеральной, так и мышечно-скелетной боли и их модулирующей способности менять чувствительность к стрессу. Например, показано, что эстроген-зависимая гиперчувствительность к стрессу может способствовать иммунной активации или нарушению барьерной функции кишки [12]. Более того, выдвигается концепция модулирующей роли половых гормонов на различных уровнях оси, включающей мозг, кишку и микробиоту. Для понимания этих взаимосвязей даже предлагается термин «микрогендерома» [13].

Особо следует подчеркнуть преобладание урогенитальных и сексуальных проблем у женщин с СРК по сравнению

с мужчинами. Статистически значимые различия были получены по факторам: «чувство жжения в промежности», «равнодушие к сексу», «боли при мочеиспускании», «боли при половом акте».

Связь урогенитальных проблем и СРК в женской популяции подчеркивается во многих исследованиях. Так, в гинекологической практике встречается большой процент больных с СРК, и наоборот: значительная часть больных в гастроэнтерологии страдает гинекологическими проблемами.

АССОЦИИРОВАННЫЕ (КОМОРБИДНЫЕ) ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА СРК

В нашем исследовании исключительно запорный вариант СРК наблюдался только у женщин, в смешанном типе преобладали женщины, а в диарейном распределении женщин и мужчин было примерно одинаковым. В ряде гендерных исследований при СРК показано, что запорный вариант СРК преобладает у женщин, а диарейный – у мужчин [7, 24, 26], хотя не во всех исследованиях прослеживаются эти закономерности.

При анализе ассоциированных симптомов в зависимости от вариантов СРК не было получено существенных различий по частоте ассоциированных симптомов. Этот факт представляется закономерным, поскольку само клиническое выделение разных типов не является надежным. Подтверждением этого тезиса является преобладание смешанного типа СРК и наблюдающиеся в клинической практике переходы одного типа в другой.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что у подавляющего большинства больных СРК имеются ассоциированные симптомы (болевые, вегетативные и мотивационные), которые чаще встречаются у женщин независимо от варианта СРК. Обращает внимание, что у мужчин практически минимально представлен вариант СРК с запорами.



ЛИТЕРАТУРА

- Barbara G, Cremon C, Carini G et al. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011, 17: 349–59.
- Chial HJ, Camilleri M. Gender differences in irritable bowel syndrome. *J Gend Specif Med*, 2002, 5: 37–45.
- Drossman D. Abuse, Trauma, and GI Illness: Is There a Link? *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 14–25;
- Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology*, 1997, 112: 2120–2137.
- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome process. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1377–1390.
- Fink P. The use of hospitalizations by persistent somatizing patients. *Psychol Med*, 1992, 22: 173–80.
- Herman J, Pokkunuri V, Braham L, Pimentel M. Gender distribution in irritable bowel syndrome is proportional to the severity of constipation relative to diarrhea. *Gend Med*, 2010, 7: 240–246.
- Hershfield HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hershfield%20NB%22%5BAuthor%5D" NB Nongastrointestinal symptoms of irritable bowel syndrome: an office-based clinical survey. *Can J HYPERLINK "javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Can%20J%20Gastroenterol');" Gastroenterol HYPERLINK "javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Can%20J%20Gastroenterol');". 2005 Apr;19(4):231–4.*
- Kim SE, Chang L. Overlap between functional GI disorders and other functional syndromes: what are the underlying mechanisms? *Neurogastroenterol Motil* (2012) doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01993.
- Matalon A, Kotliroff A, Blumberg Gari, Yaphe J, Kitai E. Non-specific symptoms as clues to changes in emotional well-being. *BMC Family Practice*, 2011, 12: 77.
- Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med*, 2011, 62: 381–96.
- Meleire M, Matricon J. Gender-related differences in irritable bowel syndrome: Potential mechanisms of sex hormones. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(22): 6725–6743.
- Mulak A, Taché Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10): 2433–2448.
- Multi-Dimensional Clinical Profile (MDCP): For the Functional Gastrointestinal Disorders 1-st edition. Ed. DROSSMAN D.A. et al. 2015.
- Pimentel M. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: IBS vs healthy controls (not historical definitions). *Gut*, 2008, 57: 1334–5.

Полный список литературы
вы можете запросить в редакции.