

ЭВОЛЮЦИЯ НАУЧНЫХ ПОЗНАНИЙ О СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Зенченко К.Г., Федорин М.М., Андреев К.А., Горбенко А.В., Шадевский В.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Авторы:

Зенченко Кристина Геннадьевна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID 0000-0003-4243-3210

Федорин Максим Михайлович – ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID 0000-0002-0238-4664.

Андреев Кирилл Андреевич – ассистент кафедры экстремальной и доказательной медицины, ассистент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID 0000-0001-9976-573X.

Горбенко Александр Васильевич – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID 0000-0001-9703-9371.

Шадевский Владимир Михайлович – доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID 0009-0006-9061-4963

Автор, ответственный за переписку:

Федорин Максим Михайлович, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12., mail.maxim.f@gmail.com

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-14-55-70

Аннотация: Исследование причин и механизмов возникновения симптомов функциональных заболеваний кишечника, изучение методов диагностики и поиск наиболее эффективных алгоритмов ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника сохраняли высокую актуальность с момента формирования медицинской науки. Предшествующие исследования строения кишечника на макро- и микроструктурном уровне, физиологических и патофизиологических процессов, внедрение и модификация новых методов диагностики функциональных заболеваний толстой кишки стали основой для современных алгоритмов ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, толстая кишка, история изучения.

THE EVOLUTION OF SCIENTIFIC KNOWLEDGE ABOUT IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Zenchenko K.G., Fedorin M.M., Andreev K.A., Gorbenko A.V., Shadevsky V.M.

Omsk State Medical University

Annotation: The study of the causes and mechanisms of symptoms of functional bowel diseases, the study of diagnostic methods and the search for the most effective algorithms for managing patients with irritable bowel syndrome have remained highly relevant since the formation of medical science. Previous studies of the structure of the intestine at the macro- and microstructural level, physiological and pathophysiological processes, the introduction and modification of new diagnostic methods for functional diseases of the colon have become the basis for modern algorithms for the management of patients with irritable bowel syndrome.

Keywords: irritable bowel syndrome, colon, history of study.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одной из наиболее распространенных функциональных патологий пищеварительного тракта в мире. Известно, что СРК страдает не менее 15% лиц трудоспособного возраста. В то же время известно, что истинные масштабы проблемы намного больше, потому что лишь 25-50% больных СРК обращаются за медицинской помощью [1]. Несмотря на высокую распространенность, значимость функциональных заболеваний в клинической практике терапевта и гастроэнтеролога часто недооценивается. Отсутствие органической этиологии заболевания длительное время оставалось причиной сохранения дискуссий ученых и врачей о патогенезе и методах ведения таких пациентов. Сегодня известно, что ключевыми компонентами патофизиологии формирования СРК считаются изменения, определяющие расстройство взаимодействия связей по оси «мозг-кишечник», висцеральную гиперчувствительность, нарушения функционирования энтеральной нервной системы, изменение состава кишечной микробиоты и повышенную кишечную проницаемость, а к факторам, провоцирующим рецидив заболевания, относят стрессы и особые пищевые привычки. В то же время используемая в лечении СРК посиндромная терапия, несмотря на широкий арсенал препаратов, доступных сегодня клиницисту, далеко не всегда демонстрирует достаточную эффективность купирования симптомов и поддержания ремиссии [2]. Высокая распространенность функциональных заболеваний пищеварительного тракта в условиях роста встречаемости факторов риска диктует необходимость разработки индивидуализированных подходов к ведению таких больных.

Исследование причин и механизмов возникновения симптомов, изучение методов диагностики и поиск наиболее эффективных методов ведения пациентов с заболеваниями пищеварительного тракта сохраняли высокую актуальность с момента формирования медицинской науки. Предшествующие исследования строения пищеварительного тракта, физиологических и патофизиологических процессов, внедрение и модификация новых методов диагностики гастроэнтерологических заболеваний стали основой для современных алгоритмов ведения больных функциональными расстройствами. Таким образом, целью литературного обзора является раскрытие и анализ этапов исторического развития представлений о синдроме раздраженного кишечника как о функциональном заболевании пищеварительной системы. Изучение накопленного опыта позволит создать структурированный теоретический базис для дальнейших исследований функциональных заболеваний толстой кишки.

Глава 1. Научные представления о пищеварительном тракте: вехи истории
§1. Античный период развития гастроэнтерологии
Гастроэнтерология, как отдельная медицинская дисциплина, сформировалась сравнительно недавно - в начале XIX века. Несмотря на это, лечением заболеваний органов пищеварения занимались с античных времен. В это время любая болезнь, равно как и исцеление, считались проявлением воли высших сил, а боль несла в себе некий сакральный смысл. Врач, спасающий человека от недуга, был сродни шаману, выступая посредником между миром физическим и духовным,

стараясь этот скрытый смысл разгадать и объяснить. В силу того, что наука не обладала достаточным потенциалом для того, чтобы определить природу заболеваний, объяснение им древние врачи видели в призме мифологического контекста. В Древнем Египте, Индии, Китае господствовали представления о том, что человек испытывает боль под воздействием неких внешних сил, проникновения злых духов в организм человека, а потому процесс лечения предполагал такие манипуляции, которые могли бы изгнать духов из тела больного, прекратив чихание, рвоту, диарею. Для этого использовались разного рода заклинания и ритуалы, а также вскрытие тел умерших [3].

Несмотря на это, находится большое число подтверждений о проведении исследований строения пищеварительного тракта. Так, в древнекитайском медицинском трактате Huangdi Neijing приводятся данные о плотности печени, вместимости желудка, длине и вместимости кишечника и т. п. Недостаток знаний о функциях органов восполнялся умозрительными представлениями. Древние китайцы считали, что сердце — первая из внутренностей, подчиненных огню, а печень называли матерью сердца и обиталищем души, сыновьями сердца признавали желудок и селезенку, с желчным пузырем связывали мужество [4].

Упоминания о таких гастроэнтерологических симптомах как боль в животе, изжога, рвота, различные типы желтухи, метеоризм, диарея, изменение цвета языка, потеря аппетита, встречаются еще в вавилонских и ассирийских медицинских сочинениях, клинописью на обожжённых плитках [4]. Важный сдвиг в переосмыслении заболеваний пищеварительной системы оказался связан с фигурой Гиппократом (460-377 гг. до н.э.), который вместе с учениками был нацелен на отказ от

религиозных и мифических представлений о человеческом организме в пользу рациональных оснований медицинской практики [5]. В этом заключался своего рода вызов многочисленным народным лекарям, которые составляли на тот момент конкуренцию Гиппократу в его лечебной деятельности. Именно Гиппократ описал совокупность характерных изменений лица у больных с тяжелыми заболеваниями органов брюшной полости (перитонита, перфорации язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и т. д.), известную сейчас как «маска Гиппократова». Гиппократ выявил связь между качеством и продолжительностью жизни человека и состоянием его кишечника. "Смерть человека начинается с его кишки", — говорил ученый. «Отец медицины» утверждал, что здоровье человека обеспечивается равновесием в организме чёрной и жёлтой желчи, а также крови и флегмы, которым в его представлении соответствовало четыре стихии — воздух, земля, огонь и вода, а причины болезней он видел в нарушении этого баланса. В связи с этим великий врач уделял огромное внимание именно питанию человека для восстановления равновесия между всеми жидкостями и первым ввел понятие «диетотерапия» [5].

В III веке до н. э. Erasistratus изучал функции органов пищеварения на живых земноводных и млекопитающих, в том числе описал наличие перистальтики желудка. Утверждал, что пищеварение происходит путём механического перетирания пищи желудком. Ученый вскрывал человеческие трупы и подробно описал макроскопическое строение печени и жёлчных протоков. Главной же причиной болезней Erasistratus считал излишества в пище и переполнение вен, которые засоряют сосуды, вследствие чего возникает воспаление. В связи с этим, для лечения заболеваний

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) преимущественно применял диету, кровопускания, слабительные и рвотные средства [6].

В I веке нашей эры Claudius Galen в своих трудах дал приблизительное описание язвы желудка, а также пересмотрел концепцию питания человека. Питание организма в представлении Галена происходило за счет крови, которая непрерывно образовывалась из пищевых веществ в результате сложного процесса неизвестной природы, после чего она очищалась в печени и впоследствии использовалась для питания органов и тканей. На этом основании строились многочисленные лечебные диеты, призванные обеспечить более легкое превращение пищи в кровь и ее лучшие свойства. Видное место занимало представление о нарушениях состава крови, а кровопускание считалось эффективным методом лечения. Кровопусканием лечили тиф, холеру, функциональные расстройства ЖКТ, метеоризм и многое другое вплоть до XIX века [5].

Таким образом, античный период развития гастроэнтерологии ознаменовался исследованием и описанием основополагающих научных знаний анатомии и нормальной физиологии пищеварительной системы, введены в использование многие медицинские и биологические термины. Несмотря на ограниченные технические возможности для исследования протекающих в живом организме процессов, в античный период были сформулированы теории и постулаты о причинах и механизмах развития широкого спектра заболеваний пищеварительной системы, что послужило значимым толчком к дальнейшему развитию гастроэнтерологии.

§2. Смена парадигмы медицинского видения

В 1648 году *Jan Baptista van Helmont* предположил, что пищеварение — это идущие внутри тела, например, внутри желудка, химические реакции, важнейшую роль в которых играет химический реагент, названный им «ферментом». Таким образом, Van Helmont подошёл близко к современному пониманию роли ферментов при пищеварении, в разрез с современными для него воззрениями, согласно которым, пищеварение происходит за счёт тепла организма. Позднее в 1780 году Lazzaro Spallanzani экспериментально доказал, что пищевые продукты могут перевариваться желудочным соком [7]. Van Helmont также были предложены и описаны шесть различных стадий пищеварения [7].

Большое значение в развитии исследований пищеварительного тракта имело введение в XVIII в. патологоанатомических исследований, начатых итальянским учёным J.B. Morgagni. Вскрывая тела умерших, J.B. Morgagni сопоставлял изменения в органах с симптомами болезни при жизни. В 1761г. он опубликовал шеститомный труд «О местонахождении и причинах болезней, открываемых посредством рассечения», где он показал, что каждая болезнь вызывает изменения в определённом органе. Таким образом, Morgagni определил для любой болезни материальный субстрат, связал анатомию с клинической медициной. Это сыграло важную роль в развитии взглядов на патогенез, диагноз, прогноз, лечение болезней, повлияло на развитие в том числе и гастроэнтерологии [3,7].

Совершенно революционным прорывом в области исследования желудочно-кишечного тракта было изобретение немецкого врача Philipp Bozzini, который в 1806г. разработал первый эндоскоп, который он предполагал использовать для исследования матки и прямой

кишки. Представление миру этого прибора, в котором источником света первоначально была свеча, стало толчком для развития эндоскопических исследований ЖКТ [8].

Как самостоятельная наука гастроэнтерология окончательно сформировалась в первой половине XIX века, когда в результате патологоанатомических исследований австрийского учёного К. Rokitansky, французского учёного J. Cruvelier и многих других, появилось целостное описание многих болезней органов пищеварения. В том числе были описаны такие состояния как прободение язвы и рак желудка, цирроз печени, ущемление кишки, острая жировая дистрофия печени [9].

Значительный вклад в изучение заболеваний органов ЖКТ внесли французские клиницисты R. Laennec, J. Dieulafoy, V. S. Gano. С введением в клиническую практику в 1867 немецким клиницистом А. Kußmaul толстого зонда, а в 1911 М. Einhorn and V. Lyon тонкого зонда значительно расширились возможности изучения секреторной и кислотообразующей функции желудка, а также патологического состояния желчных путей. Развитие рентгенологического метода исследования позволило устанавливать патологические изменения во всех органах пищеварения [7].

Разработка и внедрение методов визуализации и инвазивного забора биологического материала стали основой не только совершенствования знаний о нормальной анатомии и физиологии пищеварительного тракта, но и позволили исследовать патофизиологические процессы, описать патологические анатомические изменения живого человека, страдающего патологиями ЖКТ.

Полученные теоретические данные об анатомическом строении и физиологических процессах у здорового

и больного человека позволяли исследовать органическую патологию пищеварительного тракта. В тоже время возможность оценки наличия органических изменений пищеварительного тракта стало причиной недооценки тяжести заболевания и важности лечения больных функциональными патологиями, не имеющих видимых причин развития болезни [3,7].

Итак, описание фундаментальных научных знаний анатомии и нормальной физиологии пищеварительной системы стало основой формирования гастроэнтерологической науки как отдельной дисциплины. Сформулированы теории и постулаты о причинах и процессах возникновения патологий пищеварительной системы, задавшие вектор для последующих исследований и разработок. Несмотря на колоссальные успехи мировой медицины в области изучения анатомии, нормальной и патологической физиологии, основанные на визуализации анатомических структур умерших людей, а также разработке и внедрению методов визуализации у живых пациентов, не представлялось возможным выявление непосредственных причин, симптомов у больных функциональными расстройствами. Отсутствие доступных к изучению анатомических изменений у таких больных существенно ограничивало эффективность помощи, однако стало основой для понимания возможного наличия причин возникновения симптомов неорганической природы.

Глава 2. Выделение функциональных заболеваний в гастроэнтерологии

§1. Теоретические и практические предпосылки к выделению функциональных расстройств пищеварительного тракта (XIX-XX века) Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта являются

одними из наиболее часто встречающихся заболеваний во взрослой популяции, особенно среди лиц трудоспособного возраста [10]. В связи с отсутствием риска развития осложнений и вероятности смерти, значение вклада функциональных заболеваний ЖКТ в качество жизни и трудоспособность человека часто недооценивается. Вариабельность и сочетание клинических проявлений, связь симптомов с наследственными, стрессовыми, средовыми и другими факторами, значительное снижение качества жизни при отсутствии органических изменений актуализируют необходимость изучения данной нозологии. То, что сегодня называется СРК, вероятно, длительное время исследовалось под рядом различных названий с многочисленными объяснениями и методами лечения. В литературе для обозначения функциональных расстройств кишечника использовалось большое количество синонимов: «функциональная колопатия», «кишечная колика», «дискинезия толстой кишки», «слизистая колика», «невроз кишечника», «спастическая толстая кишка», «функциональный кишечный синдром». В России достаточно долго сохранял популярность термин «хронический спастический колит», который также не выдержал испытания временем, поскольку макроскопического воспаления слизистой оболочки ободочной кишки, подобного таковому при воспалительных заболеваниях кишечника, у больных СРК не отмечается. В литературе предложено множество синонимов термина СРК, использованных ранее. Наиболее выразительным из которых можно назвать термин «несчастливая толстая кишка» [11].

Первые исследования патологического состояния, известного сегодня как синдром раздраженного кишечника,

относятся к XIX веку. Впервые клиническое описание данного заболевания было опубликовано в 1818 году R. Powell, который указал на характерные симптомы дисфункции кишечника: болевые ощущения в животе, расстройства пищеварения и чувство вздутия живота. По другим данным, первенство описания симптомокомплекса функциональных расстройств кишечника принадлежит английскому врачу Hosship который в 1820 году опубликовал монографию, посвященную клиническому течению и лечебной тактике при спастическом сужении толстой кишки у больных неврологическими и психическими расстройствами. Исследования данного состояния были проведены V. Gumming в 1949 году, а также William Osler в 1892. William Osler использовал для характеристики данного симптомокомплекса определение «слизистый колит» и отметил, что наиболее часто данное расстройство встречается у пациентов, склонных к истерии и депрессии. Чуть позже свои наблюдения со схожей кишечной симптоматикой описал J.M.Da Costa, используя термин «мукозный энтерит». В 1929 году С. Джордан высказал мнение, что при данном синдроме поражается нервно-мышечный аппарат толстой кишки, что ведет к нарушению координационной и корреляционной функции [7,12].

Считается, что термин «синдром раздраженной толстой кишки» введен Walter C. Alvarez, который занимался изучением физиологии тонкого и толстого кишечника в 1913-1915 годах. Walter C. Alvarez в своих работах отмечал локальное повышение тонуса кишки, изменение характера перистальтики, обуславливающее нарушение транзита кишечного содержимого в зависимости от раздражающих стимулов. Таким образом, было установлено, что СРК локализуется не только в области

ободочной кишки, но и вскоре «синдром раздраженного кишечника» стал общепринятым названием. По другим данным, термин «синдром раздраженного кишечника» был введен De-Lor в 1967 году [7,12].

В 1962 году у ученых N.A. Chaudhary и S.P. Truelove появилось предположение о единстве патогенеза характерного набора кишечных симптомов и необходимости объединения их в отдельный синдром. Авторы дифференцировали от функциональной диареи симптомы, характерные для СРК, что послужило началом активных исследований в этой области. В 1966 году были созданы рабочие группы экспертов по диагностике функциональных желудочно-кишечных расстройств, что в результате привело к тому, что в 1978 году в результате индивидуальных исследований группы ученых во главе с A.P. Manning были выделены симптомы и их сочетания, наиболее характерные для клинической картины синдрома раздраженного кишечника, получившие впоследствии название «критерии Маннинга» [7].

Однако после широкого распространения данных критериев возникла проблема, связанная с их низкой специфичностью. Резко увеличилось количество случаев ложных диагнозов СРК, что приводило к несвоевременной диагностике и позднему лечению органической патологии. В связи с этим, в 1984 году Круисом была проведена работа по определению критериев, основанных на жалобах и результатах обследования [13]. Это позволило снизить риск пропуска патологии органического характера в тех случаях, когда СРК находился в рамках диагностического поиска. Данная методика постановки диагноза СРК включала определение баллов по результатам опроса и данным лабораторных исследований. И хоть при использовании такого подхода

прогностическая ценность имела 94%, данные критерии также обнаружили определенные недостатки. В частности, представленную систему нельзя было использовать при массовом обследовании населения, так как она предусматривала такое большое количество отрицательных баллов при выявлении примеси крови в кале, что наличие этого симптома делало практически невозможной постановку диагноза СРК. Очевидно, что кровь в кале может указывать на серьезное органическое заболевание, например, на рак прямой кишки и ободочной кишки, но вместе с тем она может быть следствием геморроя или хронической анальной трещины, что вполне может сочетаться с функциональной патологией кишечника.

В 1980 году W.E. Whitehead с помощью баллонно-дилатационного теста обнаружил феномен висцеральной гиперчувствительности при быстром механическом растяжении стенки прямой кишки у больных с СРК. Было обнаружено 2 вида висцеральной гиперчувствительности: 1) снижение порога восприятия боли; 2) более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге восприятия. При СРК наблюдался диффузный характер нарушения восприятия боли на всем протяжении кишечника, что является основополагающей патогенеза СРК [14]. Внедрение в клиническую практику понятия СРК имело большое значение, так как позволило определить данную нозологию в группу функциональных заболеваний. Рост распространенности СРК, неудовлетворительные результаты лечения побуждали к дальнейшему изучению болезни, поиску более конкретных критериев диагностики и действующих лечебных стратегий. В конце 80-х годов XX века американский исследователь D.A. Drossman возглавил группу по изучению функциональных заболеваний кишечника. В 1988 году в

Риме напряженная работа участников данной организации на IX Всемирном съезде гастроэнтерологов привела к публичной ратификации континуума «синдром раздраженного кишечника», однозначному его определению, формулировке критериев, необходимых для постановки диагноза. В последствии ими были разработаны «Римские критерии». Принятие этих критериев в значительной мере способствовало более четкому пониманию этиологии и патогенеза заболевания и привело к определенным успехам в этой сфере.

В 1992 году F. Weber и R. McCallum предложили дополнения к Римским критериям I [15]. Исследователи обозначили три основных варианта СРК по основному симптому:

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

Однако в ходе практического применения данных критериев наметилась тенденция к гипердиагностике СРК, довольно часто критерии не отражали некоторые симптомы и особенности их проявления. Это привело к необходимости пересмотра Римских критериев I.

В 1999 г. в Риме снова состоялось заседание по исследованию функциональных заболеваний ЖКТ в рамках VII Европейской гастроэнтерологической недели. Итогом проделанной работы стала публикация Римских критериев II. В рамках этих критериев абдоминальная боль была отмечена в качестве ведущего симптома при СРК [16]. Так же были проработаны критерии исключения СРК, вопросы дифференциального диагноза, стратегии постановки диагноза СРК, схемы терапии пациентов. Однако модифицированные критерии требовали строгой идентификации симптомов, встречающихся при данном заболевании. Специалисты, работающие

в практическом звене медицины, использовали их заметно реже, нежели специалисты научного направления. Однако практикующие врачи имели возможность достаточно достоверно поставить диагноз СРК. Тем не менее, имеющиеся ограничения значительно снижали пользу данных рекомендаций, так как критерии не идентифицировали обязательно СРК, поскольку другие функциональные заболевания также могли соответствовать этому разделу. Кроме того, имелась возможность неоднозначной интерпретации значений некоторых терминов, в частности, «дискомфорт» или «боль», «уменьшение»/«облегчение» после дефекации.

Работа по исследованию чувствительности и специфичности диагностических критериев СРК дала возможность в реальности оценить имеющиеся рекомендации и, следовательно, вести дальнейшую работу по их усовершенствованию. Так, в 2006 году миру были представлены Римские критерии III, которые включали многое из критериев Маннинга, учитывая их недостатки. Согласно Римским критериям III, хронические расстройства отличаются от преходящих нарушений со стороны ЖКТ тем, что должны встречаться в течение 6 месяцев и проявляться не менее 3 дней в месяц в течение последних 3 месяцев. Уточнение временных факторов позволило проводить достоверную дифференциальную диагностику и определять текущую активность процесса. Римские критерии СРК обеспечили единое понимание сути патологического процесса гастроэнтерологами разных школ [17]. Однако медицинское сообщество вновь находилось в ожидании новых Римских критериев, которые должны были еще более оптимизировать практическую и научную работу врачей и исследователей, занимающихся

функциональной патологией ЖКТ и, в частности, СРК. Римские критерии IV пересмотра были опубликованы в 2016 году. Согласно им, под СРК понимается функциональное расстройство, при котором периодические боли в животе наблюдаются в среднем, по крайней мере, 1 день в неделю за последние 3 месяца, связаны с 2 или более следующими критериями:

1. С дефекацией.
2. С изменением частоты стула.
3. С изменением формы стула на протяжении последних 3 месяцев при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев.

Как видно из определения, последние Римские критерии конкретизируют временные рамки наличия симптомов у пациентов, не используют термин «дискомфорт», термин «уменьшается» заменен на «связано», так как часть пациентов не отмечает уменьшения болевого синдрома после дефекации, а наоборот, говорит об ухудшении, что, тем не менее, не исключает СРК [15,18].

Итак, XIX-XX века ознаменовались выделением функциональных заболеваний в самостоятельную группу патологий пищеварительного тракта. Выдвинутые N.A. Chaudhary и S.P. Truelove предположения о единстве патогенеза симптомов СРК: абдоминальной боли и нарушений моторики толстой кишки у больных, не имеющих органической патологии, позволили акцентировать внимание ученых на функциональных расстройствах ЖКТ. Разработанные А. Р. Manning и коллегами критерии СРК открыли возможности диагностики и терапии функциональной патологии практическими докторами. Разработка «Римских критериев» командой исследователей и их дальнейшая модификация не только продемонстрировала высокую актуальность вопросов диагностики и терапии функциональных заболеваний

толстой кишки для мирового сообщества, но и позволила значительно повысить эффективность диагностики и актуализировать алгоритмы ведения больных, страдающих СРК.

§2. Вклад русских ученых в исследование функциональных заболеваний кишки в XX веке

Одним из ведущих мировых ученых, занимавшихся вопросами функциональных заболеваний кишечника по праву считается выдающийся русский терапевт Образцов В. П. Ученый разрабатывал и совершенствовал методы клинического исследования больного, создал и обосновал метод пальпации органов брюшной полости. Им был разработан и предложен метод перкуссии органов брюшной полости. В своей посмертно изданной книге «Болезни желудка, кишок и брюшины» (1924) ученый выделил главу, названную «Colitis membranacea», отметив, что это заболевание толстой кишки протекает с болевым абдоминальным синдромом, главным образом в левой половине живота, приобретающим иногда характер кишечной колики, характеризуется выделением плотного кала в виде лент, шнурков, трубок, пластинок и орешков, окутанных слизью. При пальпации отрезки толстой кишки спастически сокращены, и определяется симптом подвздошного шнура (cordon iliaque). В качестве наиболее вероятного механизма заболевания Образцов В. П. назвал повышенную возбудимость нервно-мышечного аппарата толстой кишки за счет ее раздражения вследствие неврастения. При этом он образно именовал толстую кишку замученной и гиперчувствительной, находящейся в болезненно возбужденном состоянии, которое проявляется спастической мышечной активностью с выделением плотных комков слизи, внешне напоминающих глисты [11].

Стражеско, Н. Д., являвшийся учеником и преемником Образцова В. П., продолжил разработку методов исследования внутренних органов, и изложил свои труды в книге «Основы физической диагностики заболеваний брюшной полости» [19]. Василенко В. Х. также занимался вопросами физикальных методов исследования в терапии и гастроэнтерологии [18, 20]. Методы, разработанные отечественными учеными Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х. применяются в клинической практике по всему миру и лежат в основе первичной диагностики функциональных заболеваний пищеварительного тракта. Кроме того, ученые занимались исследованием вопросов диагностики и лечения язвенной болезни, рака желудка и поджелудочной железы, печени [18,19,20].

Наши соотечественники Г.М. Гельштейн и В.Ф. Зеленин в 1950г. исследовали функциональные заболевания кишки, называя их «спастический колит» и предлагали рассматривать как вегетативный невроз. Ученые считали, что эти нарушения могут отражать неустойчивость психо-нервно-гуморального соотношения. Известный врач-терапевт и ученый Боткин С.П. также занимался этим вопросом и обратил внимание на то, что у молодых людей наблюдаются кишечные расстройства, достаточно часто не имея под собой патоморфологической основы. Кроме того, российский ученый Фролькис А.В. (1991г.), изучая характерный симптомокомплекс кишечных дисфункций без органических изменений, предложил термин «дискинезия толстой кишки» [12,18].

Таким образом, труды отечественных ученых стали основополагающими учениями в области физикальных методов исследования патологий пищеварительного тракта. Пальпация и перкуссия брюшной полости,

проводимые согласно разработкам российских исследователей с высоким уровнем информативности, не только стали основой первичной диагностики заболеваний кишечника XX века, но и сохранили высокую значимость в настоящее время. Отечественными учеными была также описана связь нервно-психических расстройств с функциональными патологиями пищеварительного тракта, акцентированно внимание на ассоциации психоэмоционального состояния с выраженностью абдоминальной боли и симптомов нарушения стула. Описанные российскими исследователями корреляции в дальнейшем станут одним из ключевых направлений анализа механизмов формирования заболеваний.

Итак, XIX и XX века ознаменовались разработкой методов физикального исследования органов пищеварительной системы, были выделены и описаны международными учеными коллективами критерии диагностики СРК («Римские критерии»), ставшие основополагающим документом в области последующих исследований механизмов и особенностей ведения больных СРК. Используемые сегодня модификации критериев постановки диагноза и алгоритмов ведения больных СРК базируются на трудах, описанных учеными XIX и XX века. Таким образом, можно сказать, что XX век является фундаментом для дальнейших исследований в области диагностики и лечения функциональных расстройств пищеварительного тракта.

Глава 3. Синдром раздраженного кишечника: новые достижения и подходы

§1. Актуальные критерии диагностики и классификации синдрома раздраженного кишечника

В настоящее время для установления диагноза СРК используются Римские

критерии IV, утвержденные в 2016 году, согласно которым СРК определяется как функциональное заболевание кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью животе, возникающей по меньшей мере 1 раз в неделю, которая характеризуется следующими признаками (двумя или более):

1. Связана с дефекацией.
2. Связана с изменением частоты стула.
3. Связана с изменением формы стула [12].

Эти симптомы должны отмечаться у больного последние 3 месяца при общей продолжительности не менее 6 месяцев. В основе классификации СРК лежит характер изменений формы кала.

СРК с запором (СРК-З) соответствует более чем в 25% случаев дефекаций форма кала 1–2 типа по Бристольской шкале, менее чем в 25% 6–7 типа. Также данный вариант СРК может быть выставлен в случае, когда пациент отмечает преимущественно запор (типы 1–2 по Бристольской шкале).

СРК с диареей (СРК-Д) может быть выставлен при дефекациях более чем в 25% случаев калом формы 6–7 типа по Бристольской шкале, менее чем в 25% — 1–2 типа. Данный вариант СРК может быть выставлен в случае, если пациент сообщает, что у него наблюдается преимущественно диарея (типы 6–7 по Бристольской шкале).

Смешанный вариант СРК (СРК-М) может быть выставлен, когда более чем в 25% дефекаций форма кала соответствует типам 1–2 по Бристольской шкале и более чем в 25% — типам 6–7. Альтернативный вариант постановки диагноза данного варианта СРК возможен, когда пациент сообщает, что у него возникает как запор (более чем в $\frac{1}{4}$ всех дефекаций), так и диарея (более чем в $\frac{1}{4}$ всех дефекаций), что соответствует типам 1–2 и 6–7 по Бристольской шкале.

Неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н) выставляют в случаях, когда

жалобы пациента соответствуют диагностическим критериям СРК, но этого недостаточно, для того чтобы были диагностированы первые три варианта заболевания [21].

§2. Новые методы в лечении синдрома раздраженного кишечника

Терапия пациентов с СРК включает в себя модификацию образа жизни и коррекцию пищевых привычек, прием фармакологических средств, а также психотерапевтические методы лечения [21].

Пищевые привычки наиболее часто становятся триггером ухудшения течения заболевания. Большинство больных СРК отмечают связь между употреблением определенных продуктов и возникновением или усилением симптомов. Два из трех пациентов пытаются самостоятельно корректировать свои пищевые предпочтения, что зачастую приводит к продолжительному дефициту питательных веществ и ряда микро- и макронутриентов. Рацион питания больным СРК должен формироваться индивидуально. Ведение пищевого дневника позволяет исключать продукты, вызывающие появление или увеличение выраженности уже имеющихся симптомов. Чаще всего выявляются связь симптомов с потреблением молока и молочных продуктов, продуктов, содержащих глютен, кофеина, капусты, лука, бобовых, острых специй, жареных и копченых продуктов. Пациентам рекомендовано принимать пищу регулярно в одно и то же время, не допуская длительных перерывов между приемами. Поддержание достаточной физической активности также способствует эффективному снижению частоты и выраженности симптомов заболевания, а также существенно повышает качество жизни больных [1,21].

Для купирования абдоминальной боли, ведущего симптома СРК, применяются спазмолитики. Для лечения диареи рекомендовано использование таких препаратов, как лоперамида гидрохлорид, диоктаэдрический смектит, кишечный антибиотик рифаксимин и пробиотики. Препараты позволяют снизить тонус гладкой мускулатуры кишки и замедлить моторику, таким образом снижая количество позывов на дефекацию. Для лечения запоров у лиц с СРК применяют слабительные средства, увеличивающие объем каловых масс (пустые оболочки семян подорожника), осмотические слабительные средства, стимуляторы моторики кишки (бисакодил). При недостаточной эффективности указанных препаратов возможно назначение энтерокинетики прукалоприда. Психотропные препараты применяют для коррекции выраженных эмоциональных и психических нарушений, которые могут развиваться у существенной доли пациентов с СРК [21]. Таким образом, существует достаточно широкий перечень лекарственных препаратов, которые могут быть назначены больным СРК. Тем не менее, предложенная в настоящее время посиндромная терапия далеко не всегда позволяет успешно купировать обострения и профилировать рецидивы заболевания, по данным литературы эффективность терапии СРК сегодня не превышает 25–40%, что диктует необходимость повышения эффективности лечения и оптимизации существующих терапевтических стратегий.

§3. Актуальные данные о течении СРК у больных с избыточной массой тела и ожирением.

Сегодня на фоне повышения частоты встречаемости в популяции факторов риска формирования функциональной патологии толстой кишки и ассоциированных заболеваний крайне

важным представляется выделение отдельных групп больных, имеющих патогенетические и клинические особенности течения заболевания, поиск и описание таргетных мишеней патогенетической терапии с целью разработки и применения индивидуализированных и персонализированных стратегий ведения больных с СРК. В настоящее время в общей когорте больных СРК выделен и описан постинфекционный фенотип СРК, имеющий установленный этиологический фактор. Случаи сохранения гастроинтестинальных симптомов после перенесенного эпизода острой кишечной инфекции впервые были описаны в 1950 году Stewart G.T. на примере больных, перенесших дизентерию. В 1962 году Chaudhary N.A. и Truelove S.C., опубликовали результаты ретроспективного анализа 130 медицинских карт пациентов с СРК, продемонстрировав ассоциацию возникновения симптомов СРК с перенесенным ранее эпизодом острого гастроэнтерита [22]. Сегодня установлено, что в зависимости от причины развития симптомов СРК происходит в 3,7% до 85,5% случаев перенесенной острой кишечной инфекции, что существенно превышает риск развития заболевания в общей популяции. Постинфекционный СРК (ПИ-СРК) характеризуется развитием симптомов, соответствующих критериям постановки диагноза СРК, после перенесенного эпизода острой кишечной инфекции, который сопровождался диареей, рвотой, лихорадкой и/или выделением патогенной культуры в анализе кала [22].

Другим ярким фенотипом, требующим выделения и разработки индивидуализированных, персонифицированных схем терапии, стал особый тип течения СРК, ассоциированный с ожирением и избыточной массой тела,

формирующийся на перекресте двух пандемий – метаболического синдрома и функциональных заболеваний пищеварительного тракта [23].

Сегодня не вызывает сомнений более высокая распространенность СРК у лиц с ожирением по сравнению с людьми, имеющими нормальный вес [24]. Важно, что выраженность симптомов заболевания прямо коррелирует с показателем ИМТ и снижается при проведении оперативных и консервативных вмешательств по коррекции веса у лиц с ожирением и избыточной массой тела [24]. Однако преобладающий характер нарушения стула при СРК в условиях метаболической активности жировой ткани все еще остается предметом дискуссий в связи с разнородными результатами опубликованных исследований [24]. Так, в 2015 году опубликованы результаты исследования с участием 336 человек, страдающих ожирением, которым была проведена оценка висцеральной и подкожной абдоминальной жировой ткани с помощью компьютерной томографии и измерения объема талии. Установлена прямая зависимость распространенности СРК среди пациентов с избытком висцеральной жировой клетчатки, наиболее выраженная связь выявлена с СРК-Д [25]. В исследовании 2016 года с участием 113 пациентов с СРК была отмечена связь избыточной массы тела и ожирения с подтипом СРК-М, в то время как СРК-Д и СРК-З не имели значимых отличий между собой по уровню ИМТ [26]. Опубликованные в мировой литературе данные свидетельствуют о наличии особенностей течения и формирования симптомов в условиях метаболической активности жировой ткани, что диктует необходимость разработки индивидуализированных схем ведения больных СРК с избыточной массой тела и ожирением.

Таким образом, современная наука располагает высоким уровнем информированности о механизмах формирования симптомов СРК. В арсенале клинициста имеется широкий спектр медицинских препаратов и терапевтических стратегий, однако эффективность купирования симптомов и поддержания ремиссии все еще не является достаточной, что диктует необходимость индивидуализации существующих подходов ведения больных. Выделение отдельных групп пациентов с СРК в условиях роста распространённости факторов риска, среди которых одно из ведущих мест занимает ожирение, позволит повысить эффективность терапевтических вмешательств у больных СРК.

Заключение

Итак, длительный период развития медицинской науки, включающий в себя широкий спектр анатомических, диагностических и патофизиологических открытий, предшествовал выделению вопросов ведения больных функциональных заболеваний в качестве отдельного направления гастроэнтерологии и терапии.

Основой формирования гастроэнтерологической науки как отдельного направления медицины стало открытие и описание фундаментальных научных знаний анатомии и нормальной физиологии пищеварительной системы человека, в исследовании которых значимую роль сыграли труды ученых античного времени, среди которых наиболее известны Эрасистрат, Клавдий Гален, Гиппократ. На данном этапе были выдвинуты теории и постулаты, задавшие вектор для последующих исследований. Следующим значимым этапом развития гастроэнтерологии стало внедрение методов визуализации анатомических структур живого человека, а также возможность

получения биологического материала, что создало условия для изучения патологических структурных изменений и процессов у живого пациента.

В период XIX-XX век функциональные заболевания пищеварительной системы, прежде всего функциональная патология толстой кишки, были выделены в самостоятельное направление гастроэнтерологии. Впервые N.A. Chaudhary и S.P. Truelove были выдвинуты предположения о связи абдоминальной боли с нарушениями моторики толстой кишки в рамках СРК. В XX веке были разработаны, а затем модифицированы международные критерии диагностики СРК, согласованы алгоритмы ведения таких больных, что можно считать окончанием формирования отдельного направления науки, посвященного функциональной патологии толстой кишки.

Отдельной вехой истории данного направления гастроэнтерологии следует считать труды отечественных ученых. Трудно переоценить значение работ Образцова В.П., Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х., описавших методику физикального исследования состояния пищеварительного тракта, применяемую сегодня во всем мире. Гельштейн Г.М. и Зеленин В.Ф. предположили наличие взаимосвязи симптомов СРК с нервно-психическими расстройствами, что стало основой для дальнейшего развития исследований функциональной патологии толстой кишки в России. Описанные российскими исследователями ассоциации причин и симптомов СРК являются одними из ключевых научных направлений для

исследования природы данного заболевания.

Накопленные знания создают возможности для разработки эффективных схем ведения больных, в том числе с функциональной патологией толстой кишки. В то же время, несмотря на высокую информированность современного медицинского сообщества о причинах и механизмах развития функциональных заболеваний пищеварительного тракта, рост встречаемости факторов риска формирования СРК в популяции и наличие особенностей течения заболевания в отдельных подгруппах пациентов диктует необходимость индивидуализации существующих схем ведения больных. В условиях пандемии ожирения одним из наиболее актуальных вопросов гастроэнтерологии остается исследование особенностей течения СРК у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Таким образом, анализ этапов исторического развития представлений о синдроме раздраженного кишечника как функциональном заболевании пищеварительной системы демонстрирует наличие широкого теоретического и практического фундамента для дальнейших исследований механизмов формирования, критериев диагностики и алгоритма ведения больных СРК. В описанных условиях одной из важнейших задач становится индивидуализация терапии больных СРК, среди которых значимую долю занимают пациенты с избыточной массой тела и ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. JAMA. 2015 Mar 3;313(9):949-58. doi: 10.1001/jama.2015.0954.
2. Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Синдром раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением: новый фенотип заболевания? Доказательная

гастроэнтерология. 2021;10(2):52–60. [Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV. IBS in overweight and obese individuals: a new disease phenotype? Russian Journal of Evidencebased Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2021;10(2):52–60. (In Russ.).]. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211002152>

3. Симонян Р. З. История медицины: с древнейших времен до современности: Учебное пособие. Чебоксары.: ИД «Среда». 2020;224.[Simonjan R.Z.Istorija mediciny: s drevnejshih времен do sovremennosti: Uchebnoe posobie. Cheboksary.: ID «Sreda»; 2020. 224. (In Russ.)]. doi 10.31483/a 143.
4. Сперанский В.С., Гончаров Н.И. Краткий очерк истории анатомии: Учебное пособие. Волгоград.: Издатель. 2001;116. [Speranskij V.S., Goncharov N.I. Kratkij ocherk istororii anatomii: Uchebnoe posobie. Volgograd.: Izdatel'; 2001. 116. (In Russ.)].
5. Гончаров Н.И. Зримые фрагменты истории анатомии: научное издание. Волгоград.: Издатель. 2005;309. [Goncharov N.I. Zrimye fragmenty istorii anatomii: nauchnoe izdanie. Volgograd.: Izdatel'; 2005. 309. (In Russ.)].
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В. Философия экстренной хирургии: теория – практика. М.: Форте Принт. 2013;80. [Maev I.V., Kucherjavij Ju.A., Cherjomushkin S.V. Filosofija jekstrennoj hirurgii: teorija – praktika. M.: Forte Print; 2013. 80. (In Russ.)].
7. Мультиановский М.П. История медицины. М.: Медицина. 1967;272. [Multanovsky M.P. Istorija mediciny. M.: Medicine. 1967;272. In Russ.)].
8. Хрячков, В. В., Федосов Ю. Н. , Давыдов А. И. и др. Эндоскопия. Базовый курс лекций: Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012;160. [Hrjachkov, V. V., Fedosov Ju. N., Davydov A. I. i dr. Jendoskopija. Bazovij kurs lekciy: uchebnoe posobie. M.: GJeOTAR-Media; 2012. 160. In Russ.)].
9. Ойноткинова О.Ш., Есипов А.В., Паценко М.Б., Мироненко Д.А., Тыщук А.В. Из истории острых мезентериальных окклюзий (эпоха нового времени). Часть I. Архив внутренней медицины. 2015;(6):37-41. [Oynotkinova O.Sh., Esipov A.V., Pacenko M.D., Mironenko D.A., Tyschuk A.V. From the History of acute mesenteric occlusion (the epoch of new time). Part I. The Russian Archives of Internal Medicine. 2015;(6):37-41 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-6-37-41>.
10. Суханова С.А., Тимакова А.Ю., Ливзан М.А. и др. Приверженность лечению пациентов с синдромом раздраженного кишечника: состояние вопроса. Профилактическая медицина. 2021; 24 (8): 101–108. [Suhanova S.A., Timakova A. Yu., Livzan M.A., et al. Adherence to treatment of patients with irritable bowel syndrome: state of the issue (in Russ.)]. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2021; 24 (8): 101–108. <https://doi.org/10.17116/profmed202124081101>
11. Образцов В.П. Болезни желудка, кишок и брюшины. Киев. 1924;64-69. [Obrazcov V.P. Bolezni zheludka, kishok i brjushiny. Kiev.: 1924. 64-69. (in Russ.)].
12. Циммерман Я.С. Синдром раздраженной кишки: какова его истинная сущность? Клиническая медицина. 2014; 92(7): 19-29 [Tsimmerman Ya.S. Irritated bowel syndrome: what is its real nature? Clinical medicine. 2014; 92(7): 19-29. (in Russ.)].
13. Kruis W, Thieme C, Weinzierl M, Schüssler P, Holl J, Paulus W. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. Gastroenterology. 1984 Jul;87(1):1-7.
14. Whitehead WE, Crowell MD, Davidoff AL, Palsson OS, Schuster MM. Pain from rectal distension in women with irritable bowel syndrome: relationship to sexual abuse. Dig Dis Sci. 1997 Apr;42(4):796-804. <https://doi.org/10.1023/a:1018820315549>.
15. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. J Neurogastroenterol Motil. 2017 Apr 30;23(2):151-163. <https://doi.org/10.5056/jnm16214>.
16. Talley NJ, Silverstein MD, Agréus L, et al. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 1998 Mar;114(3):582-95. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70542-6](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70542-6).
17. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology. 2006 Apr;130(5):1466-79. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.059>.
18. Рапопорт С.И., Колесников Д.Б., Вознесенская Л.А. Функциональные заболевания с позиции В. Х. Василенко. Клиническая медицина. 2012; 90(9): 35-37 [Rapoport S.I., Kolesnikov D.B., Voznesenskaya L.A. Functional disorders from the perspective of V.Kh.Vasilenko's theory. Clinical medicine. 2012; 90(9): 35-37. (in Russ.)].
19. Стражеско Н.Д. Основы физической диагностики заболеваний брюшной полости: Пособие для студентов и врачей. Харьков: Гос. изд-во Украины. 1924 [Strazhesko N.D. Osnovy fizicheskoy diagnostiki zabolevanij brjushnoj polosti: Posobie dlja studentov i vrachej. Har'kov: Gos. izd-vo Ukrainy; 1924 (in Russ.)].
20. Симоненко В.Б. Владимир Харитонович Василенко — продолжатель традиций С.П. Боткина, В.П. Образцова, Н.Д. Стражеско. Клин. мед. 2017;95(6):485–489. [Simonenko V.B. Vladimir Kharitonovich Vasilenko, a successor to the traditions of S.P. Botkin, V.P. Obratstov, N.D. Strazhesko. Klin. med. 2017;95(6):485–489. (in Russ.)]. doi 10.18821/0023-2149-2017-95-6-485-489.
21. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской

- гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (5): 74–95. [Ivashkin V. T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021; 31 (5): 74–95 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.
22. Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Клинические особенности и пищевые предпочтения у лиц с синдромом раздраженного кишечника на фоне избыточной массы тела и ожирения. Consilium Medicum. 2022;24(5):306–311. [Fedorin M.M., Livzan M.A., Gaus O.V. Clinical features and food preferences in persons with irritable bowel syndrome against the background of overweight and obesity. Consilium Medicum. 2022;24(5):306–311 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201730>.
23. Федорин М.М., Гаус О.В., Ливзан М.А., Суханова С.А. Лица с избыточной массой тела и СРК имеют характерные пищевые привычки и повышенный уровень кишечной проницаемости. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;190(6): 50–56. [Fedorin M. M., Gaus O.V., Livzan M.A., Sukhanova S.A. Typical dietary habits and elevated intestinal permeability in people with excess body weight and IBS. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;190(6): 50–56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-50-56>.
24. Pugliese G, Muscogiuri G, Barrea L, et al. Irritable bowel syndrome: a new therapeutic target when treating obesity? Hormones (Athens). 2019 Dec;18(4):395-399. <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00113-9>.
25. Lee CG, Lee JK, Kang YS, et al. Visceral abdominal obesity is associated with an increased risk of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2015 Feb;110(2):310-9. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.422>.
26. Kibune Nagasako C, Garcia Montes C, Silva Lorena SL, Mesquita MA. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. Rev Esp Enferm Dig. 2016 Feb;108(2):59-64. <https://doi.org/10.17235/reed.2015.3979/2015>.