

регуляторы pH, для контроля ферментации. Эндогенными источниками сульфатов являются высокосульфатированные полисахариды (хондроитинсульфат) и муцины. По сравнению с метаном, который относительно безвреден, сероводород потенциально токсичен для колоноцитов и может иметь определенное патогенетическое значение. К сожалению, в нашем исследовании мы не могли как учитывать поступление сульфатов с пищей, так и оценивать содержание сульфатов в кишечном содержимом.

Стоит отметить, что метан становится детектируемым в выдыхаемом воздухе при концентрации *M. smithii* более 10<sup>8</sup>/г сухого веса содержимого кишки. Следовательно, часть пациентов – с отрицательным тестом на метан – могут быть в пограничном статусе по числу метаногенных бактерий в толстой кишке, и стойкое увеличение ими потребления пищевых волокон может способствовать конверсии их в группу метанопродукторов. В некоторых работах зарубежных авторов высказывалось предположение, что продукция метана независима от поступления с пищей белка, жира, углеводов и пищевых волокон [10], однако относительно короткий период нагрузки (около 10 дней) нутриентами может быть недостаточным для адаптации бактериальной массы толстой кишки к увеличенному поступлению нутриентов и выявлению изменений метаногенного статуса.

Таким образом, внедрение в клиническую практику диагностических методик выявления СИБР у пациентов с СРК с определением метана и водорода позволяет выделить группу пациентов с возможно плохим субъ-

ективным и объективным ответом на лечение СИБР пробиотиками, требующим назначения более эффективных антибактериальных препаратов, например кишечных антисептиков. Для подтверждения данного предположения требуется проведение дополнительных исследований со специально разработанным дизайном.

Наличие характерных отклонений в пищевом статусе (избыточное потребление белка и пищевых волокон, низкое потребление сложных углеводов) у этих пациентов может способствовать формированию избыточной метаногенной флоры и возобновлению жалоб после лечения антибактериальными препаратами. Для достижения стойкого эффекта лечения такие больные нуждаются в диетологической консультации для разработки и применения на постоянной основе более сбалансированного рациона питания.

*Литература*

1. Dominguez-Bello MG, Blaser MJ. Do you have a probiotic in your future? *Microbes and Infection* 2008; 10: 1072–6.
2. Sobko T, Reinders CI, Jansson EA et al. Gastrointestinal bacteria generate nitric oxide from nitrate and nitrite. *Nitric Oxide* 2005; 13: 163–9.
3. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 596–603.
4. Shida K, Nanno M. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff. *Trends Immunol* 2008; 29: 565–73.
5. Spiegel BMR. Questioning the Bacterial Overgrowth Hypothesis of Irritable Bowel Syndrome: An Epidemiologic and Evolutionary Perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 461–9.
6. Quigley EMM, Stanton C, Murphy EF. The gut microbiota and the liver. *Pathophysiological and clinical implications. J Hepatol* 2013; 58: 1020–7.
7. Miller TL, Wolin MJ. Methanogens in human and animal intestinal tracts. *System Appl Microbiol* 1986; 7: 223–9.
8. Levitt MD, Furne JK, Kuskowski M et al. Stability of human methanogenic flora over 35 years and review of insights obtained from breath methane measurements. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 123–9.
9. Stefano MD, Corazza GR. Role of hydrogen and methane breath testing in gastrointestinal diseases. *Digestive and Liver Disease* 2009; 3 (Suppl): 40–3.
10. Fernandes J, Wolever T, Rao AV. Interrelationships between age, total dietary fiber intake and breath methane in humans. *Nutrition Research* 2000; 20: 929–40.

## Применение антидепрессантов в лечении синдрома раздраженного кишечника

И.Д.Лоранская<sup>1</sup>, Ю.А.Козлова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра гастроэнтерологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр Департамента здравоохранения г. Москвы

**Ф**ункциональная патология нижних отделов желудочно-кишечного тракта сегодня занимает первое место среди гастроэнтерологических заболеваний в большинстве стран мира [1]. Наиболее распространенным в данной группе является синдром раздраженного кишечника (СРК), который рассматривается как биопсихосоциальная патология, связанная с нарушением регуляции кишечных функций со стороны центральной нервной системы [2]. Заболевание имеет «доброкачественное» течение, не прогрессирует, не приводит к инвалидизации, но значительно снижает качество жизни больных. Экономические затраты, связанные с СРК, складываются из дорогостоящего об-

следования при верификации диагноза и компенсации временной нетрудоспособности [3].

Несмотря на большое внимание, которое уделяется изучению патофизиологии СРК на протяжении ряда десятилетий, основные причины и механизмы развития патологии по-прежнему остаются неясными.

До 1980-х годов формирование и течение функциональных расстройств кишечника связывали исключительно с нарушением его двигательной активности. По мере развития современных методов исследования стало очевидно, что дискинезия кишечника не коррелирует с выраженностью болевого синдрома и другой симптоматикой СРК. Нарушения моторики

при данном заболевании неспецифичны и встречаются при разных органических заболеваниях кишечника, а также у здоровых людей, не предъявляющих никаких жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта [4, 5].

Изучение особенностей восприятия боли при СРК привело к формированию теории висцеральной гиперчувствительности. Так, W.Whitehead с помощью баллонно-дилатационного теста обнаружил снижение порога болевой чувствительности при быстром механическом растяжении стенки кишки при этом заболевании. В дальнейших исследованиях получило подтверждение более интенсивное восприятие боли у лиц с СРК. Однако механизм формирования абдоминалгии до сих пор остается неясным. Детальное изучение личности и характерологических особенностей больных позволило говорить о субъективном искажении болевого ощущения: неспособности отличить физическую боль от эмоционального переживания [6, 7]. Не исключено, что снижение порога болевой чувствительности во время проведения баллонно-дилатационного теста связано с повышенной фиксацией на ощущениях в кишечнике [8].

В качестве возможных этиологических факторов СРК рассматриваются перенесенные острые желудочно-кишечные инфекции, изменение состава микробиоты пищеварительного тракта, пищевая аллергия и непереносимость отдельных продуктов [9, 10].

В последние годы при изучении вопросов патофизиологии заболевания большое внимание уделяется полиморфизму генов, отвечающих за моноаминовый обмен, синтез интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  [11, 12].

Высокая достоверность выявлена при изучении связи СРК с изменениями в психоэмоциональной сфере [13–15]. По данным разных авторов, от 54 до 100% больных демонстрируют изменения личностно-характерологического профиля. Очень высок уровень тревожных и депрессивных расстройств при указанной патологии – как наиболее универсальных реакций со стороны психической сферы при внешнем или внутреннем неблагополучии [16–18]. В ряде исследований указывается на высокий уровень (до 100%) личностной акцентуации у больных с тяжелым течением СРК [19, 20]. Некоторые авторы отмечают преобладание депрессивных расстройств у больных с СРК с констипацией и тревожных (чаще всего в рамках ипохондрического расстройства) – у больных с диарейной формой заболевания [21, 22].

Современный этап изучения патофизиологических механизмов СРК характеризуется смещением акцентов с двигательных нарушений на феномен висцеральной гиперчувствительности и дисфункцию нейрогуморальной регуляции, тесно связанные с изменениями в автономной и психической сферах [20, 23, 24].

Сигналы из высших вегетативных центров в норме оптимизируют работу кишечника, его двигательную и секреторную активность с учетом меняющихся внешних и внутренних факторов. Обратная связь кишечник–мозг посредством сложных рефлекторных влияний участвует в формировании настроения [25].

Многочисленные нервно-психические и информационные перегрузки, стремительный ритм жизни

предъявляют повышенные требования к адаптационной системе человека. Последние десятилетия на фоне распространения психосоматической патологии, связанной с феноменом дезадаптации и сопровождающейся полисистемными вегетативными дисфункциями, наблюдается значительное увеличение числа больных с СРК [1, 26].

Высокий уровень коморбидности СРК с психическими заболеваниями невротического уровня, а также роль автономной дисфункции в патофизиологии функциональных кишечных расстройств послужили основанием для использования антидепрессантов в лечении СРК. Многочисленные научные работы о применении этой группы препаратов при СРК появились более 30 лет назад. Данные современных метаанализов подтверждают высокую эффективность антидепрессантов у пациентов с СРК [17, 27, 28].

Следует отметить, что антидепрессанты помимо изменения психоэмоционального фона обладают выраженным соматотропным и вегетотропным действием, что объясняет их широкое применение в терапевтической практике [15, 29].

Рекомендации Римского консенсуса III пересмотра включают в себя назначение антидепрессантов трициклической группы и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) при тяжелом, рефрактерном течении СРК [30].

Стандарты диагностики и лечения гастроэнтерологических заболеваний Минздрава России (2012 г.) также рекомендуют применение антидепрессантов данных классов при неэффективности другой медикаментозной терапии заболевания. В рамках Римского консенсуса III препараты трициклической структуры предлагается использовать преимущественно при диарейной форме СРК. В стандартах Минздрава России при СРК с диареей и без диареи рекомендованы медикаменты класса неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов (амитриптилин, кломипрамин, мапротилин) антидепрессанты группы СИОЗС (сертралин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам) [31, 32].

Антидепрессанты трициклической структуры за счет выраженного холинолитического эффекта могут усилить проявления констипации, поэтому при СРК с преобладанием запоров препараты данной группы должны назначаться с осторожностью [15].

Следует также учитывать особенности психического статуса пациентов. При сильной тревоге амитриптилин, кломипрамин, имипрамин будут оказывать более выраженный седативный эффект, в то время как некоторые препараты из группы СИОЗС (флуоксетин) должны активнее использоваться при явных симптомах депрессии. В ряде случаев они могут усиливать тревожность, отрицательно влиять на проявления вегетативной дисфункции, которая встречается при СРК почти в 100% случаев [20, 33].

Дозы антидепрессантов, применяемых при соматической патологии, всегда ниже тех, которые используются в психиатрии. Большинство авторов предлагают начинать с минимальных дозировок, постепенно повышая их до достижения клинического эффекта [34, 35].

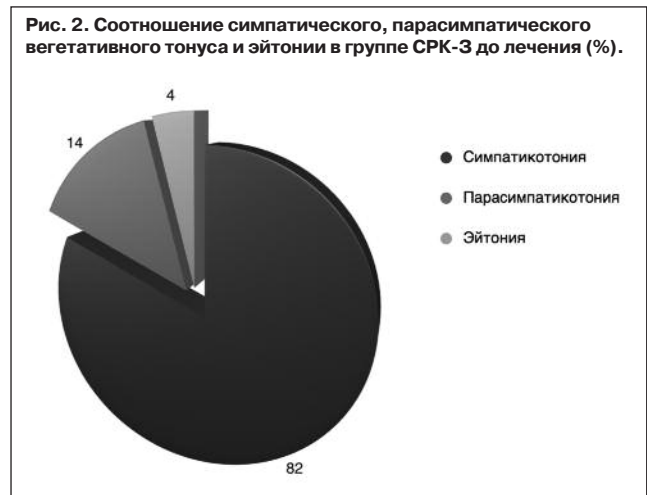
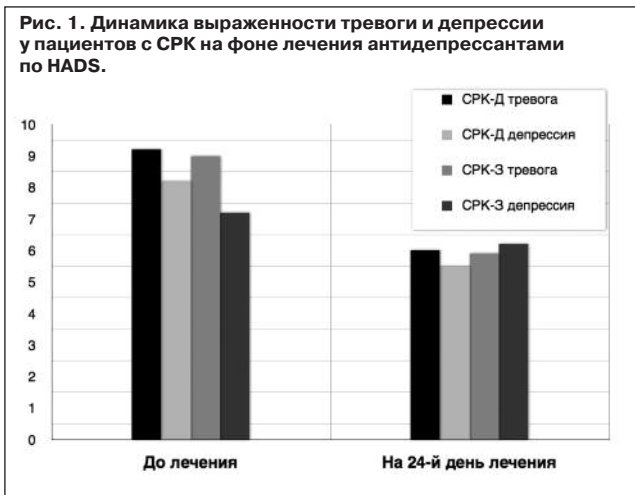
Продолжительность лечения антидепрессантами при СРК в большинстве работ не указывается и должна

**Таблица 1. Динамика выраженности абдоминальной боли и нарушения характера дефекации у больных с СРК на фоне терапии антидепрессантами**

Группы	ВАШ		Характер стула (по Бристольской шкале)	
	при поступлении	на 24-й день терапии	при поступлении	на 24-й день терапии
СРК-Д	4,5±0,38*	1,8±0,29*	6-й тип*	4-й тип*
СРК-З	5,8±0,59**	2,1±0,32**	2-й тип	3-й тип

\*Достоверность различий в группе СРК-Д до лечения и на фоне проводимой терапии ( $p < 0,01$ );

\*\*достоверность различий в группе СРК-З до лечения и на фоне проводимой терапии ( $p < 0,01$ ).



определяться индивидуально. В стандартах Минздрава России средняя продолжительность курса лечения – около 18–30 дней [31, 32], однако стоит отметить, что в большинстве случаев курсы лечения должны быть более продолжительными.

**Целью** нашей работы был анализ состояния больных с рефрактерной формой СРК при лечении антидепрессантами, а также динамики разносторонних проявлений заболевания, связанных с его патофизиологическими механизмами.

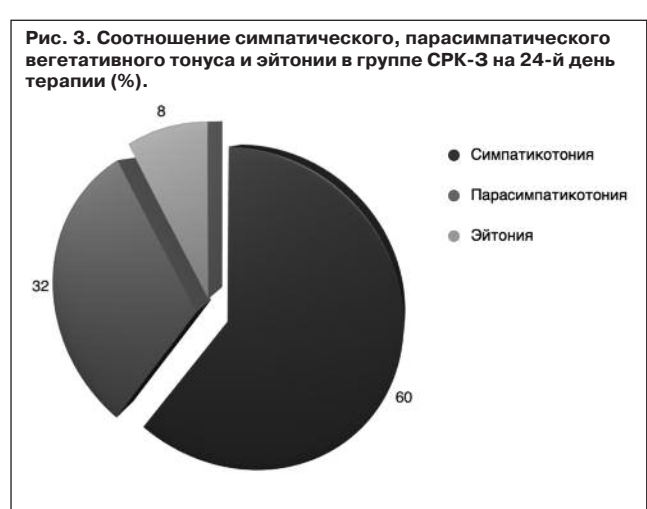
**Материалы и методы исследования**

Мы обследовали 52 женщины с диагнозом СРК. Из них 29 (50%) имели форму СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) и 29 (50%) – с преобладанием запоров (СРК-3). Возраст больных колебался от 19 до 65 лет и в среднем составил 41,2±11,7 года. В исследование отбирались пациентки с рефрактерным течением заболевания, отмечавшие постоянное нарушение стула на протяжении последних 12 мес и более, частые выраженные боли в животе, неэффективность терапии препаратами, стандартно применяемыми в гастроэнтерологии (спазмолитики, синтетические аналоги энкефалина, антидиарейные средства, слабительные препараты, пре- и пробиотики). Длительность заболевания в среднем составила 9,3±4,1 года.

В клиническом аспекте проводилась оценка болевого абдоминального синдрома по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), регистрировался характер дефекации (по Бристольской шкале форм кала).

Для интегральной оценки функционального состояния автономной нервной системы (АНС) использовали расчет вегетативного индекса Кердо, показатели временного анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Отрицательное значение индекса Кердо расценивалось как парасимпатикотония, положительное – симпатикотония. При эйтоническом состоянии АНС индекс равен нулю [36].



Из статистических показателей ВСР в нашей работе использовали SDNN, RMSSD и pNN50%, рассчитываемые по массиву кардиоинтервалов. Применяли также геометрический метод анализа ВСР. Вычисляли индекс вегетативного равновесия (ИВР), показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР), вегетативный показатель ритма (ВПР), индекс напряжения (ИН) регуляторных систем [37].

Показатели SDNN и RMSSD характеризуют адаптационные возможности организма в целом. Показатель, связанный непосредственно с активностью парасимпатической составляющей вегетативного фона, – pNN50%. По сути, все показатели временного анализа ВСР предназначены для оценки функционального состояния парасимпатической нервной системы. При увеличении симпатической активности АНС отмечается снижение показателей статистического анализа ВСР, при парасимпатикотонии – повышение [38].

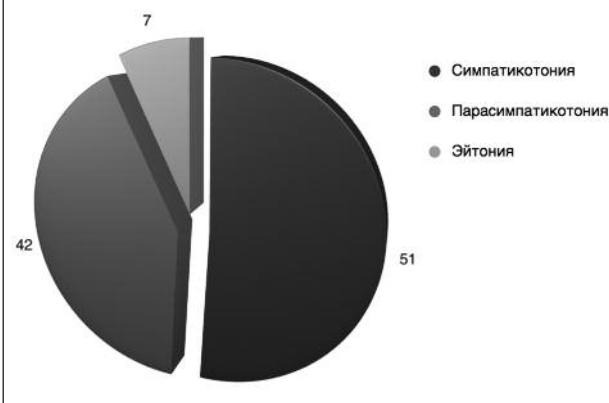
**Таблица 2. Динамика показателей временного анализа ВСР у больных с СРК под действием терапии антидепрессантами**

Показатели ВСР	СРК-Д		СРК-3		Контроль
	до лечения	на 24-й день терапии	до лечения	на 24-й день терапии	
SDNN	21,64±2,82*	34,07±3,64	20,00±2,56*	26,12±3,48	54,04±4,09
RMSSD	14,70±2,78*	18,87±2,78	16,89±3,28*	22,36±1,96	33,88±2,17
pNN50%	6,45±0,20	7,10±0,43	6,14±0,44	6,98±0,84	7,42±0,24
ИВР	148,18±33,46*	84,16±23,15**	160,43±49,17*	90,22±35,80**	19,49±2,10
ПАПР	15,40±2,09*	14,24±1,98	18,40±3,16*	10,20±2,46**	4,50±0,33
ВПР	14,75±1,95*	11,39±1,87	16,81±2,61*	12,80±2,92	5,31±0,29
ИН	1026,90±241,78*	833,28±191,14	1298,58±427,81*	769,98±392,84**	116,88±12,56

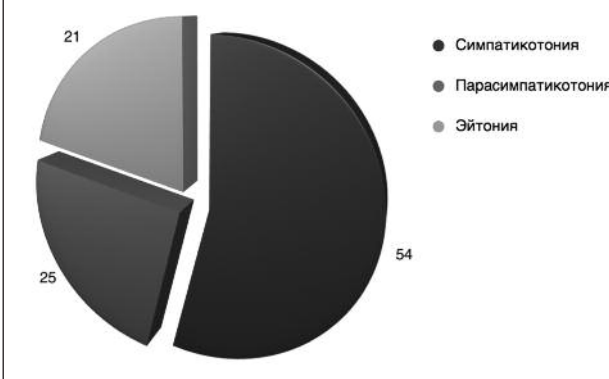
\* Достоверность разницы показателя в группах СРК и группе контроля при первичном обследовании (p<0,01);

\*\* достоверность отличия показателей ВСР в группах СРК-Д и СРК-3 после лечения по сравнению с данными при поступлении (p<0,05).

**Рис. 4.** Соотношение симпатического, парасимпатического вегетативного тонуса и эйтонии в группе СРК-Д до лечения (%).



**Рис. 5.** Соотношение симпатического, парасимпатического вегетативного тонуса и эйтонии в группе СРК-Д на 24-й день терапии (%).



Состояние психоэмоционального статуса пациентов изучалось с применением госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Сумма баллов по соответствующей шкале до 8 расценивалась как норма, от 8 до 11 баллов – как субклинически выраженная тревога или депрессия. Пациенты, имеющие оценку свыше 12 баллов, в исследование не включались из-за сложности дифференциации проявлений СРК и психопатологического расстройства.

Больные в группах (СРК-Д и СРК-З) получали лечение антидепрессантами трициклического ряда (амитриптилин и пипофезин), препаратами СИОЗС (сертралин и флувоксамин), а также антидепрессантами тетрациклической структуры (миансерин и мапротилин). Дозы медикаментов составляли 25–50% от среднетерапевтических, используемых при депрессиях и тревожно-депрессивных расстройствах. Распределение больных осуществлялось таким образом, чтобы равное число пациентов в группах с диареей и запорами получали антидепрессанты всех трех групп соответственно. Обследование больных проводилось при поступлении и в динамике (в среднем на 24-й день терапии).

Группу сравнения при инструментальной оценке состояния автономной сферы составили 22 здоровых добровольца, средний возраст – 40,8±9,9 года.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistika 7.0. В зависимости от типа распределения достоверность различий между группами определяли с использованием критериев Манна–Уитни, Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение

Оценивая динамику основных клинических проявлений СРК (абдоминалгии и нарушений дефекации)

на фоне проводимой терапии антидепрессантами трициклической и тетрациклической структуры, а также препаратами СИОЗС, мы получили данные, приведенные в табл. 1.

У пациентов в группе СРК-З абдоминалгия была более выраженной, чем при диарейной форме заболевания. Из приведенных данных видно, что антидепрессанты значительно уменьшают выраженность абдоминальной боли во всех группах и способствуют нормализации дефекации, особенно при СРК-Д.

Изменения психоэмоционального состояния больных, выраженность тревожного и депрессивного синдрома в динамике лечения приведены на рис. 1.

Как видно на рис. 1, во всех группах отмечалось снижение уровня тревожных и депрессивных изменений психического статуса на фоне проводимой терапии. Изначально уровень тревожности у больных с диареей и констипацией был практически одинаковым, а динамика его снижения по HADS – сопоставимой. Уровень депрессии был незначительно выше у пациентов с диареей, что не согласуется с рядом литературных данных по этому вопросу [21, 22]. Возможно, расхождение связано с изначальными ограничениями при подборе пациентов в исследование: больные с выраженными тревожными и депрессивными изменениями были исключены из протокола.

В динамике проводимой терапии отмечалось снижение уровня депрессии в группах, более выраженное у пациентов с СРК-Д. Достоверной разницы при оценке динамики психического статуса по HADS мы не получили ( $p \leq 0,1$ ).

Учитывая значение вегетативной дисфункции в патогенезе СРК и наличие автономных расстройств у 100% пациентов с рефрактерным течением заболевания, проводилась интегральная оценка состояния вегетативной сферы у пациентов в динамике терапии как клиническими, так и инструментальными методами.

Данные, полученные при расчете вегетативного индекса Кердо в двух группах (при поступлении и на фоне лечения антидепрессантами), представлены на рис. 2–5.

Из рис. 2–5 видно преобладание симпатических влияний в вегетативном фоне у больных с СРК-Д и СРК-З как при поступлении, так и в динамике проводимой терапии. В группе с диареей парасимпатический вегетативный тонус встречался в большем проценте случаев, чем в группе с запорами. На фоне проводимой терапии в группе СРК-З число больных с симпатикотонией заметно уменьшилось за счет увеличения процента эйтонии и усиления парасимпатических влияний. В группе с диареей отмечены незначительный рост симпатикотонии и значительное увеличение процента больных с эйтонией.

Анализ ВСР проводился временными методами при короткой (5 мин) записи. Группа контроля сопоставима по возрасту с обследуемыми пациентами. Статистические и геометрические характеристики ВСР приведены в табл. 2.

Анализ данных табл. 2 показал, что у больных с СРК в двух группах при первичном обследовании отмечается достоверное снижение показателей SDNN и RMSSD. Прослеживается тенденция к снижению показателя рNN50%. Выявленные изменения указывают на уменьшение активности парасимпатической нервной системы и преобладание симпатического тонуса. В динамике лечения отмечается увеличение значений всех показателей статистического анализа, что свидетельствует о повышении парасимпатической активности, тенденции к нормализации в вегетативной сфере. При этом более выраженная положительная динамика отмечалась в группе СРК-Д.

Полученные данные подтверждают результаты клинического исследования вегетативной сферы (расчет индекса Кердо).

При изучении динамики геометрических показателей ВСР видно, что в группах с СРК отмечаются выраженные признаки вегетативной дисфункции, значительное напряжение регуляторных систем организма. При первичном обследовании достоверно повышены все показатели в группах СРК-Д и СРК-З по сравнению со здоровыми индивидами.

В динамике лечения отмечается достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение индекса вегетативного равновесия в каждой из групп, показателей адекватности процессов регулирования, ИН в группе СРК с констипацией.

Полученные данные свидетельствуют об уменьшении выраженности вегетативной дисфункции и симпатикотонии за счет повышения активности парасимпатического отдела АНС у больных с СРК на фоне лечения антидепрессантами. Динамика геометрических показателей ВСР согласуется с данными, полученными при изучении психоэмоционального состояния пациентов: по HADS выраженность тревоги и депрессии на субклиническом уровне на фоне терапии снижается до нормальных величин.

## Выводы

Анализ результатов проведенного исследования показал, что антидепрессанты трициклической и тетрациклической структуры, а также антидепрессанты из группы СИОЗС эффективно купируют основные проявления СРК с рефрактерным течением, влияя на ряд патогенетических механизмов заболевания, таких как изменения психоэмоциональной сферы, дисфункция автономных структур регуляции.

Особенности моноаминового обмена при СРК еще плохо изучены, не исключено, что ингибиторы обратного захвата моноаминов позитивно влияют на динамику абдоминальной боли, нарушения чувствительности и кишечной моторики именно через этот механизм.

В дальнейшем представляется перспективным детальное изучение сравнительной эффективности разных групп антидепрессантов при различных типах СРК.

Антидепрессанты должны более широко применяться у пациентов с СРК, резистентных к другим средствам медикаментозной терапии.

## Литература

1. Самсонов АА, Баранова ЕЮ, Плотникова МВ, Краснова НГ. Синдром раздраженного кишечника – болезнь со многими неизвестными, некоторые терапевтические аспекты. *Лечащий врач*. 2012; 2: 34–48.
2. Jones MP, Dille J, Drossman DA, Crowell MD. Brain-gut connections in functional disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 91–103.
3. Бельмер С.В., Коваленко АА., Гасилина Т.В. и др. Синдром раздраженного кишечника: новые горизонты медикаментозной терапии. *Лечащий врач*. 2012; 2: 58–61.
4. Турко Т.В., Махов В.М. Синдром раздраженного кишечника. *Рус. мед. журн.* 2006; 1: 52–61.
5. Abrahamson H, Tornblom H, Van Oudenbove L. Colonic transit time and its influence on abnormal bowel habits, IBS symptoms and psychological symptoms. Sweden, Stockholm: UEGW 2011; p. 22–6.
6. Головенко О.В., Михайлова Т.Л., Макаrchук П.А. Синдром метеоризма: причины и возможности лечения. *Фарматека*. 2009; 2: 64–7.
7. Delvaux M. Do we need to perform rectal distention test to diagnose IBS in clinical practice? *Gastroenterology* 2002; 122: 2075–8.
8. Полуэктова Е.А., Ивашкин В.Т., Шентулин А.А. и др. Обоснование применения психотропных препаратов у больных с синдромом раздраженного кишечника. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2007; 9 (7): 50–3.
9. Лоранская И.Д., Лаврентьева О.А. Синдром раздраженного кишечника. *Уч. пособие*. М., 2011.
10. Ткач С.М., Сизенко А.К. Модификация диеты как одна из ключевых стратегий ведения больных с синдромом раздраженного кишечника. *Сучасна гастроентерологія*. 2013; 2 (70): 119–27.
11. Pata C, Erdal E, Yazc K et al. Association of the -1438G/A and 102T/G polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 561–6.
12. Saito YA, Petersen GM, Locke GR III, Talley NJ. The genetics of Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (11): 1057–65.
13. Quigley EM, Abdel-Hamid H, Barbara G et al. A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology

14. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62 (6): 591–9.
15. Лоранская И.Д., Козлова Ю.А. Поиск новых возможностей лечения синдрома раздраженного кишечника с рефрактерным течением. *Фарматека*. 2013; 2: 73–8.
16. Drossman DA. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med* 1995; 123: 688–97.
17. Friedrich M, Grady SE, Wall GC. Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression. *Clin Ther* 2010; 32 (7): 1221–33.
18. Данилов Д.С., Морозова В.Д., Коробкова И.Г., Лукьянова Т.В. Синдром раздраженного кишечника в практике психиатра (проблема нозологической самостоятельности) и возможности его лечения антидепрессантами (на примере эффективности пароксетина). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; 2: 46–51.
19. Лоранская И.Д., Гехт А.Б., Козлова Ю.А. Синдром раздраженного кишечника с рефрактерным течением: психоэмоциональные особенности пациентов и динамика клинических проявлений под действием антидепрессантов. *Сб. тезисов XXXIX сессии ЦНИИГ «Мультидисциплинарные подходы к гастроэнтерологическим проблемам»*. М., 2013; с. 100–1.
20. Макарова И.А. Состояние сердечно-сосудистой системы, вегетативного и психоэмоционального статуса у пациентов с патологией толстой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.
21. Колесников Д.Б. Синдром раздраженной толстой кишки (психосоматические состояния, типология, терапия). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
22. Бадюкова Е.В. Психический статус пациентов с синдромом раздраженного кишечника и пути его фармакологической коррекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005.
23. Elsenbruch S, Rosenberger C, Enck P et al. Affective disturbances modulate the neural processing of visceral pain stimuli in irritable bowel syndrome: an fMRI study. *Gut* 2010; 59 (4): 489–95.
24. Manabe N, Tanaka T, Hata I et al. Pathophysiology underlying irritable bowel syndrome—from the viewpoint of dysfunction of autonomic nervous system activity. *J Smooth Muscle Res* 2009; 45 (1): 15–23.
25. Liss JL, Alpers D, Woodruff RA. The irritable colon syndrome and psychiatric illness. *Dis Nerv Sys* 1973; 34: 151–7.
26. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. *Практ. рук-во для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
27. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций доказательной медицины. *Пособие для врачей и клинических фармакологов*. СПб., 2008.
28. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009; 58 (3): 367–78.
29. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. *Практ. рук-во для врачей*. СПб.: Мед. информ. агентство, 1995.
30. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377–90.
31. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 9 ноября 2012 г. № 774н. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (с диареей)». *Рос. газета (спец. выпуск)*. 2013; 17 (123/1) [6099/1].
32. Приказ от 24 декабря 2012 г. № 1420н. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (без диареи)». *Рос. газета (спец. выпуск)*. 2013; 125/1 (6101/1).
33. Лоранская И.Д., Козлова Ю.А., Готовцева Г.Н., Тумуров Д.А. Синдром раздраженного кишечника: динамика вегетативных изменений под действием психофармакотерапии. *Сб. тезисов 40-й научной сессии ЦНИИГ «Дискуссионные вопросы гастроэнтерологии»*. М., 2014; с. 117.
34. Cole C. The Brain-Gut Axis: When and How to Prescribe TCAs and SSRIs for IBS. [www.bcplive.com/conferences/acg\\_2010/The-Brain-Gut-Axis-When-and-How-to-Prescribe-TCAs-and-SSRIs-for-IBS](http://www.bcplive.com/conferences/acg_2010/The-Brain-Gut-Axis-When-and-How-to-Prescribe-TCAs-and-SSRIs-for-IBS)
35. Crowell MD, Jones MP, Dineen TN et al. Review Antidepressants in the treatment of irritable bowel syndrome and visceral pain syndromes. *J Neurogastroenterol Motil* 2004; 5 (7): 736–42.
36. Kérdő I. Statistical analysis of vegetative reactions under various meteorological conditions. *Vortrag, gehalten am 5.IX.1963 zu Pau anlässlich des III. Internat Kongresses d Intern Ges f Biometeorologie (künftige Publikation in den Proceedings des Kongresses, Pergamon Press, London)*.
37. Баяевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М.: Медицина, 2000.
38. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Маусаев Ю.А. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. Ставрополь, 2002.