

УДК 616.34-009:616-008.6:615.03

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Трухан Д.И., Викторова И.А., Багишева Н.В., Голошубина В.В.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения РФ, Омск, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Синдром раздраженного кишечника рассматривается в качестве «эталона» для понимания патогенетической сути функциональных заболеваний органов пищеварения, поскольку является наиболее распространенной, изученной патологией. Вместе с тем, проблема СРК остается актуальной для практической деятельности интерниста и гастроэнтеролога, о чем свидетельствует большое число публикаций в последние годы по этой проблеме, затрагивающих различные аспекты патогенеза, клиники, диагностики и лечения СРК. В статье рассмотрена эволюция диагностических критериев СРК в рамках международного консенсуса «Римские критерии». Недостаточный эффект от терапии СРК *ex juvantibus* часто не является следствием неправильной диагностики, а обусловлен наличием у пациента нарушения кишечного микробиоценоза. В этой ситуации целесообразно провести коррекцию микробного пейзажа кишечника с использованием препаратов пробиотического действия

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, диагностика, лечение, пробиотики

IRRITABLE BOWEL SYNDROME: CURRENT ISSUES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Trukhan D.I., Viktorova I.A., Bagisheva N.V., Goloshubina V.V.

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Irritable bowel syndrome is seen as a «reference» for understanding pathogenetic essence of functional diseases of the digestive system, because it is the most common, studied pathology. However, the problem of IBS remains relevant for practice internist and gastroenterologist, as evidenced by the large number of publications in recent years on this issue, affecting various aspects of the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of IBS. The article describes the evolution of diagnostic criteria for IBS as part of an international consensus «Rome criteria». Lack of effect of the treatment of IBS *ex juvantibus* often not a consequence of an incorrect diagnosis, and due to the presence in the patient's intestinal disorders microbiocenosis. In this situation it is advisable to carry out the correction of the microbial landscape of the intestine with probiotic drugs action

Keywords: irritable bowel syndrome, diagnosis, treatment, probiotics

Среди функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) синдром раздраженного кишечника (СРК) по праву сохраняет ведущие позиции. Согласно рекомендациям группы международных экспертов (1999) «Римские критерии-II», СРК – это функциональные нарушения кишечника, при которых боли в животе сочетаются с дефекацией или изменениями характера стула, обычно с какими-либо его нарушениями, в сочетании с метеоризмом [1].

В 2000 году этой группой экспертов было предложено расширенное определение СРК, однако не меняющее сути предыдущего. СРК – это устойчивая совокупность функциональных кишечных расстройств продолжительностью не менее 12 недель на протяжении последних 12 месяцев, проявляющаяся болью и/или дискомфортом в животе, которые проходят после дефекации, сопровождаются изменениями частоты и консистенции стула и сочетаются на протяжении 25% времени заболевания не менее чем с двумя стойкими симптомами нарушения функции кишечника (изменениями частоты стула, консистенции кала, самого

акта дефекации (императивные позывы, тенезмы, чувство неполного опорожнения кишечника, дополнительные усилия при дефекации), выделением слизи с калом, метеоризмом).

«Римские критерии-III» (2006) ограничили временной критерий СРК: «...рецидивирующая боль и/или дискомфорт, по крайней мере, 3 дня в месяц, связанные с 2 или более симптомами, в течение 12 недель за предшествующий период в 6 месяцев» [2,3]. Последняя редакция консенсуса «Римские критерии-IV» (2016) уточняет временной критерий и диагностические критерии СРК – наличие рецидивирующей абдоминальной боли, в среднем как минимум 1 раз в неделю за предшествующие 3 мес, ассоциированной с 2 и более симптомами/ факторами: 1) дефекацией; 2) изменением частоты стула; 3) изменением формы стула. При этом, симптомы анамнестические должны отмечаться в течение последних 6 месяцев и более, при отсутствии явных анатомических и физиологических отклонений при проведении рутинного клинического обследования [4, 5]. Из последней ре-

дакции определения СРК исключен термин «дискомфорт», на том основании, что не во всех мировых языках имеется данное слово и часто неопределенная трактовка понятия «дискомфорт» пациентами приводит к ошибочному диагнозу. Фраза «облегчение после дефекации» модифицирована и заменена на «связанную с дефекацией», в связи с тем, что у довольно значительной части больных этого облегчения не происходит, а ряд пациентов с СРК отмечают ухудшение после дефекации [5].

Причины и механизмы формирования СРК до настоящего времени окончательно не изучены. В консенсусе отмечается, что одномоментно действуют не один, а несколько причинных факторов, запускающих соответственно несколько патофизиологических механизмов. Среди них сегодня особой актуальностью обладают: социально-экономический статус, генетическая предрасположенность, фенотипическая предрасположенность (возможность формирования заболевания у ребенка родителями, страдающими СРК); психологические аспекты, висцеральная гиперчувствительность, нарушения моторики ЖКТ, изменения в нейроэндокринной системе (ось головной мозг–кишка), субклиническое «low-grade» воспаление, концепция постинфекционного СРК, нарушения кишечного микробиоценоза, диетические факторы [4, 5].

Сложность курации пациентов с СРК заключается в том, что в каждом конкретном случае сочетание причинных факторов и механизмов развития болезни индивидуально. К наиболее значимым факторам риска развития СРК относятся: женский пол (риск в 4 раза выше); возраст (до 30-40 лет); место проживания (мегаполисы); образование (высшее, гуманитарное); профессиональная принадлежность (работники умственного труда и работники культуры); социальная среда обитания (неполные семьи, детские дома); низкий уровень социальной поддержки [3].

СРК служит своеобразным «эталонном» для понимания патогенетической сути функциональных заболеваний органов пищеварения, поскольку является наиболее распространенной, изученной патологией. Вместе с тем, проблема СРК остается актуальной для практической деятельности интерниста и гастроэнтеролога, о чем свидетельствует большое число публикаций в последние годы по этой проблеме, затрагивающих различные аспекты патогенеза, клиники, диагностики и лечения СРК.

Актуальность проблемы СРК определяется и значительным снижением качества жизни пациентов. Так, сравнение качества

жизни пациентов с СРК, а также пациентов с сахарным диабетом, острым инфарктом миокарда, бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и депрессией, показало, что у лиц, страдающих СРК, качество жизни является наиболее низким среди всех указанных групп и сравнимо с пациентами, страдающими депрессией.

Диагностический алгоритм СРК может быть условно разделен на несколько этапов [6]: I этап – постановка предварительного диагноза СРК на основании соответствия жалоб пациента «Римским критериям»; II этап – выделение ведущего симптома (боль, диарея, запор); III и IV этапы включают целенаправленное исключение органической патологии. Для этого проводится рекомендуемый «оптимум» диагностических тестов, куда входят: клинический анализ крови, копрограмма, эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование, сигмоскопия пациентам до 45 лет, в возрасте после 45 лет – ирригоскопия или колоноскопия; V этап – назначение первичного курса лечения на 3–6 недель; VI этап – уточнение диагноза, при неэффективности лечения решается вопрос о дополнительных методах обследования индивидуально для каждого больного с целью его уточнения.

С целью предупреждения ошибочной диагностики СРК у больных с другими формами патологии кишечника, выделена группа симптомов, присутствие которых исключает диагноз СРК (симптомы «тревоги»). Активное выявление этих симптомов позволяют врачу избежать грубых диагностических ошибок [6-8].

К симптомам «тревоги», исключающим диагноз СРК, относятся: 1. Постоянная боль в животе, не связанная со стулом или усиливающаяся после дефекации. 2. Боли, поносы или другие симптомы нарушают ночной сон. 3. Наличие крови в кале. 4. Немотивированная потеря массы тела. 5. Ночная симптоматика. 6. Первое появление симптомов у лиц старше 50 лет. 7. Онкологические болезни кишечника у ближайших родственников. 8. Повышение температуры тел до 37,4°C и выше. 9. Увеличение печени, селезенки, щитовидной железы и другие отклонения в общесоматическом статусе. 10. Анемия. 11. Лейкоцитоз. 12. Увеличение СОЭ. 13. Отклонения в биохимических анализах крови.

Таким образом, активное выявление клинических симптомов СРК и отсутствие симптомов «тревоги» дает возможность поставить диагноз без применения сложных инструментальных исследований и назначить соответствующее лечение. «Римскими критериями-IV» (2016) определен минимум

обследования пациентов с СРК: если болевая симптоматика связана тем или иным образом с изменениями стула, сохраняется в течение 3 мес и мы наблюдаем симптомы 1 раз в неделю каждую неделю, то можно ограничиться минимальным обследованием, включающим общий анализ крови и кала, С-реактивный белок, фекальный кальпротектин [5].

Постинфекционная форма СРК составляет 6–17% всех случаев СРК и может развиваться у каждого третьего больного, перенесшего острую кишечную инфекцию [9–12]. К предрасполагающим факторам развития постинфекционной формы СРК относятся женский пол, наличие ипохондрии и неблагоприятные жизненные события на протяжении года, предшествующего заболеванию. Кроме этого, у части пациентов с СРК отмечается высокое бактериальное обсеменение кишечника.

Таким образом, активное выявление клинических симптомов СРК и отсутствие симптомов «тревоги» дает возможность терапевту/врачу общей практики поставить диагноз без применения сложных инструментальных исследований и назначить соответствующее лечение.

Проведение первичного курса лечения с последующей переоценкой диагноза является ключевым моментом диагностики СРК. Целью такого лечения является устранение симптомов заболевания и проверка *ex juvantibus* правильности постановки диагноза, отсутствия необходимости дальнейшего поиска органической патологии и выполнения дополнительных диагностических процедур. В результате лечения пациент должен убедиться, что его состояние улучшается или хотя бы не ухудшается, что позволяет с большей уверенностью и по согласованию с пациентом принять решение не проводить дальнейшее обследование.

Недостаточный эффект от терапии *ex juvantibus* часто не является следствием неправильной диагностики, а обусловлен наличием у пациента нарушения кишечного микробиоценоза. В этой ситуации целесообразно провести коррекцию микробного пейзажа кишечника с использованием пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, а в ряде ситуаций и антибактериальных препаратов. Обоснованность и эффективность применения препаратов для коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника, и, в первую очередь, пробиотиков при СРК отмечены в ряде мета-анализов и обзоров, а также рекомендациях международных экспертов и Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России [13–19] и в последней

редакции консенсуса «Римские критерии-IV» [4, 5].

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма хозяина. К пробиотикам относятся лечебно-профилактические препараты, конструируемые на основе живых бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Aerococcus* или апатогенных спорообразующих микроорганизмов и сахаромикет, при естественном способе введения положительно влияющие на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через стабилизацию функции его нормальной микрофлоры.

В зависимости от состава пробиотика подразделяются на три группы: моноштаммовые, содержащие один штамм бактерий определенного вида; мультиштаммовые, в состав которых входят несколько штаммов одного вида микроорганизмов, и многовидовые (многокомпонентные), состоящие из штаммов различных видов, принадлежащих к одному или к разным семействам бактерий [20].

В настоящее время в РФ зарегистрированы два многокомпонентных пробиотических препарата: РиоФлора Баланс Нео и РиоФлора Иммуно Нео. В состав пробиотика РиоФлора Баланс Нео входит 8 пробиотических микроорганизмов: 2 штамма бифидобактерий (*B. lactis*, *B. bifidum*) и 6 штаммов лактобацилл (*L. plantarum*, *L. acidophilus* W37, *L. acidophilus* W55, *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *L. salivarius*). Каждая капсула содержит не менее $2,5 \times 10^9$ КОЕ/г пробиотических микроорганизмов. Комбинация 9 штаммов пробиотических микроорганизмов содержится в составе пробиотика РиоФлора Иммуно Нео: 3 штамма бифидобактерий (*B. lactis* W51, *B. lactis* W52, *B. longum*), 4 штамма лактобацилл (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. salivarius*), *Lactococcus lactis* и *Streptococcus thermophilus*. Каждая капсула содержит не менее $5,0 \times 10^8$ КОЕ/г пробиотических микроорганизмов.

Прием препаратов РиоФлора у пациентов с разными типами СРК приводил не только к нормализации состава микрофлоры толстой кишки (в частности, значительному уменьшению количество условно-патогенных бактерий), но и к снижению у пациентов с СРК уровня тревожности и депрессивности, на фоне выраженной тенденции к улучшению качества жизни и общего самочувствия [18]. В ряде работ показано, что РиоФлора Баланс Нео может успешно применяться для профилактики и лечения иди-

опатической антибиотико-ассоциированной диарее [21-25]. Однако необходимо отметить, что тезис о том, что «многокомпонентные пробиотики отличаются улучшенной функциональностью, активностью и эффективностью, обусловленной симбиозом и синергизмом разных видов микроорганизмов, входящих в состав препарата» и соответственно предпочтительнее моноштаммовых и мультиштаммовых пробиотиков, базируется лишь на обзоре литературы проведенным Timmerman H.M. et al. [20], в котором он обосновывается на результатах единичных сравнительных экспериментальных исследований у животных.

Синбиотики представляют собой соответствующую комбинацию про- и пребиотиков. Синбиотический эффект совмещает эффекты тех и других. К синбиотикам можно отнести: Биовестин (бифидогенные факторы + *V. adolescentis*), Биовестин-лакто (бифидогенные факторы + *V. bifidum* + *V. adolescentis* + *L. plantarum*), Бион-3 (*L. gasseri* + *V. bifidum* + *V. longum* + 9 микроэлементов + 12 витаминов + инулин) и другие.

Препараты Биовестин и Биовестин-лакто содержат живые активные бифидо- и лактобактерии, которым не требуется время для «активации» в кишечнике. Концентрация бифидо- и лактобактерий в препаратах сохраняется высокой до конца срока годности. *V. adolescentis* MC-42 – донорский штамм, что снижает риск развития бактерицидной реакции местной иммунной системы и конкуренцию резистентного штамма. *V. bifidum* 792 и *L. plantarum* 8 PA3 относятся к фармакопейным штаммам. Используемые в препаратах Биовестин и Биовестин-лакто штаммы кислотоустойчивы, а также обладают устойчивостью к большинству антибиотиков 1-го поколения. Взрослым и детям старше 12 лет препараты назначаются в суточной дозе 12 мл в течение 4 недель. В зависимости от клинической ситуации допускается прием биовестинов в течение нескольких месяцев [16, 26, 27].

Исторически соли висмута использовались в медицине как сильное вяжущее средство и активно применялись для лечения различного рода диарей [28-30]. Вяжущее действие висмута обуславливает замедление моторики кишечника и способствует наступлению ремиссии СРК с преобладанием диареи. Висмута трикалия дицитрат обладает прямым бактерицидным действием не только по отношению к *Helicobacter pylori*, но и в отношении кишечной палочки с гемолитической активностью, сальмонелл, шигелл, холерного вибриона, кампиллобактера, иерсиний, ротавирусов, клостридий, клебсиелл. Это позволяет обоснованно при-

менять висмута трикалия дицитрат для лечения постинфекционной кишечной диспепсии, а также предупреждения и терапии «диареи путешественника» [31-34].

В ряде работ описан пробиотический эффект висмута трикалия дицитрата, который обусловлен широким спектром антибактериального действия препарата на патогенную кишечную микрофлору с последующим конкурентным замещением нормофлорой, выраженными противовоспалительными и адсорбирующими свойствами [6, 31-36].

Прием висмута трикалия дицитрата по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3 недель способствует более быстрому купированию основных симптомов СРК (абдоминальная боль, метеоризм) [35] и достоверному восстановлению физиологической кишечной микрофлоры: примерно на порядок возрастает количество бифидо- и лактобактерий, в 7–8 раз увеличивалось содержание в кишечнике мукозной нормофлоры, при этом эффект висмута трикалия дицитрата сохраняется в течение не менее трех месяцев после завершения терапии [31]. В исследовании, проведенном под руководством профессора Е.И. Ткаченко [37] было проведено исследование эффективности препарата висмута трикалия дицитрата – Новобисмол® у пациентов с СРК по смешанному типу при отсутствии тяжелой сопутствующей патологии. Положительный клинический эффект был отмечен у всех наблюдаемых пациентов: уменьшилась выраженность болевого синдрома, снизилась частота встречаемости гастроинтестинальных и общих жалоб. При этом наблюдалась положительная динамика по всем шкалам качества жизни (статистически значимые различия были обнаружены в динамике показателей шкал общего состояния здоровья, жизненной активности и психического здоровья), была отмечена и благоприятная динамика психоэмоционального статуса пациентов, которая проявлялась уменьшением степени выраженности ситуационной тревожности, личностной тревожности и уменьшением проявлений депрессивных состояний.

Большой выбор препаратов с пробиотическим действием, расширяет терапевтические возможности интерниста в лечении пациентов с СРК и позволяет повысить эффективность проводимой терапии, поскольку часто лекарственные препараты, эффективные в лечении СРК у одного пациента, не дают практически никакого эффекта у другого.

Список литературы

1. Drossman D. A. Presidential Address: Gastrointestinal illness and Biopsychosocial Model. *Psychosom Med* 1998; 60: 258–267.

2. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Douglas A. Drossman (Editor). Degnon Associates, Inc.; 3 rd edition. 2006. 1048 p.
3. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-79.
4. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1262–79.
5. Brian E. Lacy, Fermin Mearin, Lin Chang et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393–407.
6. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 144 с.
7. Тарасова Л. В., Трухан Д. И. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний кишечника. Чебоксары.: Изд-во ЧувГУ, 2013. – 154 с.
8. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. 367 с.
9. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника // *Лечащий врач*. – 2010; 7:16-9.
10. Агафонова И.А., Яковенко Э.П., Иванов А.Н. и соавт. Особенности терапии больных с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника // *Фарматека*. – 2011; 15: 50-5.
11. Успенский Ю.П., Захаренко С.М., Фоминых Ю.А. Инфекционные агенты и синдром раздраженного кишечника // *Терапевтический архив*. – 2011;2:64-7.
12. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю., Борщ М.В. Постинфекционный синдром раздраженной кишки – особая форма функциональной кишечной патологии. *Лечащий врач*. 2012; 7:16-21.
13. Викторова И.А., Трухан Д.И., Солдатова Е.Ю. Сравнительный анализ схем комплексной и монотерапии больных с синдромом раздраженного кишечника // *Омский научный вестник*. – 2008; 1 (65) : 97-104.
14. Агафонова Н.А., Попова Е.В., Яковенко Э.П. и соавт. Роль кишечной микрофлоры в формировании синдрома раздраженного кишечника (СРК) и СРК-подобных нарушений. *Вопросы терапии // Фарматека*. – 2012; 2:18-23.
15. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний кишечника. – Изд-во Чуваш. ун-та, 2013. – 154 с .
16. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 144 с .
17. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2014; 24 (2):92–101.
18. Халиф. И.Л., Белоус С.С. Лечение синдрома раздраженного кишечника: равнение на пробиотики // *Справочник поликлинического врача*. 2014;7:56-60.
19. Ki Cha B, Mun Jung S, Hwan Choi C et al. The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrheadominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 220–7.
20. Timmerman HM, Koning CJ, Mulder L. et al. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics-A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol*. 2004 Nov 15; 96(3):219-33.
21. Фоминых Ю.А., Пахомова И.Г. Антибиотик- ассоциированные состояния в медицинской практике: актуальность проблемы, пути решения. *Русский медицинский журнал*. 2012; 15:754-7
22. Щербачев П.Л., Щербачева М.Ю., Парфенов А.И. и др. Клиническая эффективность функционального питания у больных с желудочно-кишечной патологией // *Терапевтический архив*. – 2014; 8:62-9.
23. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Антибиотик-ассоциированная диарея – новая проблема цивилизации. *Consilium medicum*. 2012; 8:51-6.
24. Успенский Ю.П., Захаренко С.М., Фоминых Ю.А. Перспективы использования мультивидовых пробиотиков для профилактики развития антибиотик-ассоциированной диареи // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013; 2: 54-64/
25. Яковенко Э.П., Аникина Е.В., Яковенко А.В. и др. Инновационные многовидовые мультиштаммовые пробиотики в клинической практике // *Лечащий врач*. 2014; 5: 77-80.
26. Хасанова Е.Е., Леонтьева Н.С., Скворцова Н.Н. Клинико-лабораторная эффективность жидких синбиотиков «биовестин» и «биовестин-лакто» при дисбактериозе кишечника у детей // *Практическая медицина*. 2010;7:139.
27. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. – М.: Практическая медицина, 2016. – 168 с.
28. Tack J. Functional diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012 Sep;41(3):629-37.
29. Thazhath SS, Haque M, Florin TH. Oral bismuth for chronic intractable diarrheal conditions? *Clin Exp Gastroenterol*. 2013;6:19-25.
30. Трухан Д.И., Киселева Д.С., Тарасова Л.В. Диарея: актуальные вопросы дифференциальной диагностики // *Гастроэнтерология* 2014;1: 51-4.
31. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника. *Болезни органов пищеварения*. 2006; 2:78-81.
32. Koo HL, DuPont HL. Current and future developments in travelers' diarrhea therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006 Jun;4(3):417-27.
33. DuPont HL. Travellers' diarrhoea: contemporary approaches to therapy and prevention. *Drugs*. 2006;66(3):303-14.
34. DuPont HL. Systematic review: prevention of travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 May;27(9):741-51.
35. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Прянишникова А.С. и др. Применение висмута трикалия дицитрата (Де-нола) – перспективное направление в патогенетической терапии синдрома раздраженного кишечника с диареей // *Клиническая медицина*. 2008; 10:47-52.
36. Старостин Б.Д., Старостина Г.А. Висмута трикалия дицитрат в лечении неспецифического язвенного колита. *Consilium medicum // Гастроэнтерология*. 2008; 1: 53-6.
37. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Ситкин С.И. и др. Использование препаратов висмута в лечении синдрома раздраженного кишечника. – СПб., 2014. – 9 с.