

Вариант патогенетически обоснованной терапии синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запоров у больных с сочетанной патологией

В.Б. Гриневич, Б.Х. Самедов, Е.И. Сас, И.И. Яровенко, В.А. Добренко

Военно-медицинская академия, 442-й ОВКГ им. З.П. Соловьева, Санкт-Петербург

Широкий спектр метаболических нарушений у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и низкая эффективность консервативного лечения дают основание для продолжения поиска современных препаратов как для профилактики, так и для комплексной терапии данной патологии. В связи с этим значительным достижением последних лет явилось формирование понятия «метаболический синдром», которое в настоящее время объединяет артериальную гипертензию, абдоминальное ожирение, дислиппротеинемии атерогенного профиля, в частности гипертриглицеридемию и гипоальфахолестеринемии, сахарный диабет 2 типа, нарушенную толерантность к глюкозе и нарушенную гликемию натощак, подагру и гиперурикемию. Результаты исследований последних лет существенно расширяют понятие метаболического синдрома (МС). Весьма важным представляется выделение группы ранних признаков МС, которые с высокой вероятностью свидетельствуют о наличии нарушений обмена веществ, трансформируемых в ближайшем будущем в известные клинические компоненты «смертельного квартета». Установлена частая взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, с гастроэнтерологическими заболеваниями – прежде всего с хроническим панкреатитом, неалкогольным стеатогепатозом, язвенной болезнью. Изменилась и структура заболеваемости современного человека. Во всем мире выросло число так называемых «болезней адаптации», связанных с возрастанием роли эколого-профессиональных неблагоприятных факторов: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая и язвенная болезнь, сахарный диабет, атеросклероз, синдром раздраженного кишечника, хронический панкреатит. В основе данной категории заболеваний лежит раннее формирование моторных нарушений желудочно-кишечного тракта, зачастую приводящих к стойкой констипации уже в молодом возрасте [7]. Хотя более 50% населения развитых стран страдает запорами, не все люди однозначно оценивают свое состояние и редко обращаются с этой проблемой за медицинской помощью, предпочитая справляться с ней самостоятельно [11]. Такое решение вопроса приводит к неутешительным результатам. В связи с этим, например, в Англии принято считать констипацию скрытой национальной проблемой. Так, в Великобритании запорами страдает до 30–50% населения, в России, по самым скромным подсчетам, более 30–35% населения проходит терапию в связи с констипацией [10, 11].

В основе формирования запоров лежит, прежде всего, вегетативная дисфункция, развивающаяся под воздействием разнообразных неврогенных факторов. Это психическое перенапряжение, конфликтные ситуации, депрессии, длительное нарушение режима дня, отдыха и др. В свою очередь, формирование констипации приводит к развитию дисбиотических изменений кишечника, которые, в свою очередь, способствуют прогрессии как моторных нарушений кишечника, так и основных составляющих метаболического синдрома, прежде всего дислиппротеинемии атерогенного профиля, нарушений углеводного обмена [1, 8].

Таким образом, следует отметить рост сочетанной патологии в структуре заболеваемости: полиморбидность стала неотъемлемым атрибутом людей как пожилого, так и среднего, наиболее активного возраста. В этих условиях необходимо отметить взаимоотношающее влияние заболеваний, в том числе и на основные гомеостатические параметры организма, что требует разработки новых подходов к лечению данной патологии.

Цель исследования

Целью исследования являлась оценка клинической эффективности комбинированной терапии препаратами «Мукофальк» и «Форлакс» больных синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запоров, сочетающегося с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, хроническим панкреатитом, и ее влияние на основные показатели липидного и углеводного видов обмена.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 36 мужчин в возрасте 36–55 лет, страдающих синдромом раздраженного кишечника (СРК) с преобладанием запоров длительностью от 3 до 6 суток (субкомпенсированное течение). В соответствии с целями исследования пациенты были распределены по группам (табл. 1).

Следует отметить первичность манифестации констипации у пациентов по отношению к формированию ИБС, ГБ и ХП. Сроки диагностики ИБС, ГБ и ХП в зависимости от

Таблица 1. Распределение больных по диагнозам и возрасту

Синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров (СРК)	Сочетанные заболевания		
	Ишемическая болезнь сердца (ИБС) 1 группа	Ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь III ст. (ИБС+ГБ) 2 группа	Ишемическая болезнь сердца и хронический панкреатит с умеренно выраженной внешнесекреторной недостаточностью (ИБС+ХП) 3 группа
n = 36	n = 18	n = 11	n = 7

Таблица 2. Сроки диагностики сочетанной патологии от начала констипации у больных СРК с преобладанием запоров

Группы обследуемых	Сроки диагностики сочетанной патологии от начала констипации			
	До 5 лет	До 10 лет	До 15 лет	Более 15 лет
1 группа (ИБС)	1	6	8	3
2 группа (ИБС+ГБ)	2	5	4	0
3 группа (ИБС+ХП)	2	5	0	0

начала констипации у больных СРК с преобладанием запоров представлена в табл. 2.

По поводу запоров 27 больных неоднократно обследовались и лечились стационарно без устойчивого эффекта, эпизодически принимали различные слабительные средства, преимущественно антрагликозиды. Остальные 9 больных принимали слабительные препараты изредка, стул достигался преимущественно за счет соблюдения диеты; в этой группе самостоятельные дефекации происходили в среднем каждые 4 дня. У 29 больных ИБС проявлялась в виде различных вариантов стенокардии напряжения (2 и 3 функционального класса), 7 больных перенесли инфаркт миокарда. ГБ у пациентов второй группы диагностировалась I и II стадии. В третьей группе билиарнозависимый хронический панкреатит предшествовал диагностике ИБС.

Все больные с ИБС и ГБ принимали нитропрепараты, β -блокаторы, ингибиторы АПФ постоянно или по требованию.

У всех больных до начала лечения и через 4–6 недель после завершения проводились следующие исследования:

- определялась выраженность клинических проявлений болевого абдоминального и диспептического синдромов (путем самонаблюдения с использованием балльного шкалирования (визуально-аналоговая шкала) при значениях: 0 – отсутствие симптома, 3 – максимальная его выраженность);
- биохимические (АСТ, АЛТ, билирубин, ЩФ, ГГТП, амилаза, глюкоза, калий, мочевины);
- фенотипирование липопротеидов сыворотки крови (общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, коэффициент атерогенности (КА), триглицериды);
- фиброколоноскопия;
- ирригоскопия;
- ЭКГ, ЭКГГ-60;
- УЗИ органов брюшной полости;
- психологического статуса;
- микробиома пейзажа кишечника (определение основных представителей микрофлоры кишечника).

Учетно-статистическим документом являлась формализованная карта обследования больного. До начала терапии (при сборе анамнеза болезни) указывалась средняя частота дефекаций за неделю, выраженность и интенсивность болевого абдоминального синдрома, синдрома метеоризма. В дальнейшем на фоне проводимой терапии больные оценивали изменения самочувствия (изменения болевого абдоминального синдрома и синдрома метеоризма), изменения (нормализацию) консистенции стула, частоту дефекаций за неделю. При оценке консистенции стула ориентировались на Бристольскую шкалу форм стула.

Весь период наблюдения больные находились на диете № 3, исключая или ограничивая хлеб из муки высших сортов, слоеное и сдобное тесто, супы на жирном и крепком мясном бульоне, жирные сорта мяса, рыбы, копчености, консервы, молоко, сметану, жареные или сваренные вкрутую яйца, рис, саго, манную крупу, бобовые, картофель, чеснок, лук, острые и жирные соусы, острые приправы, кофе натуральный, крепкий чай, алкогольные напитки.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Больные основной группы получали форлак по 2 пакета во время завтрака и по одному пакету мукофалька натошак днем и вечером в течение 4 недель с последующим приемом в течение только мукофалька в суточной дозировке 15 г (по 3 пакета в сутки) натошак. В связи с тем, что прием мукофалька в начале терапии нередко сопровождался развитием метеоризма, больным дополнительно назначали эспумизан по 2 капсулы (80 мг) 3 раза в сутки в течение первых 7 дней.

Больным со сроком заболевания свыше 9 лет и отсутствием самостоятельной дефекации в течение 5–6 суток в начале

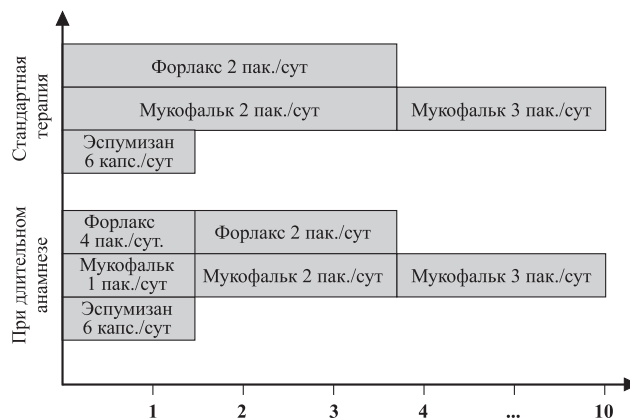


Рис. 1. Дизайн исследования.

курса лечения (13 пациентов) назначался форлак в суточной дозировке 4 пакета в сутки (в два приема во время еды) и мукофальк по 1 пакету в сутки натошак в течение недели. В дальнейшем больные получали форлак по 2 пакета во время завтрака и по одному пакету мукофалька натошак днем и вечером в течение 4 недель с последующим приемом в течение 6 недель только мукофалька в суточной дозировке 15 г (по 3 пакета в сутки) натошак.

Полученные данные подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере IBM PC с использованием пакета прикладных программ "Statistica for Windows 6.0" и табличного редактора "Excel 7.0 for Windows".

Результаты исследования

На фоне проводимой терапии (рис. 2) наблюдалось уменьшение выраженности болевого абдоминального синдрома во всех группах больных, в частности, в течение первой недели средние показатели интенсивности болевых ощущений снизились с 1,31 до 0,72 ($p < 0,001$). Примечательно, что в группе больных СРК в сочетании с ХП динамика выраженности болевого абдоминального синдрома была более существенной: средние показатели шкалы интенсивности болевых ощущений снизились в течение первой недели с 1,43 до 0,71 ($p < 0,01$).

Кроме того, полного купирования болевого абдоминального синдрома у больных в 3-й группе (СРК+ИБС+ХП) удалось добиться к 3-й неделе, в то время как у пациентов в остальных группах только к 4-й неделе.

Выраженность метеоризма в течение первой недели лечения практически не изменялась (рис. 3), причем в группе у больных СРК при сопутствующей ИБС отмечалось некоторое нарастание метеоризма (с 0,89 до 1,0, $p > 0,05$) в первую неделю с последующим достоверным уменьшением до 0,17 по

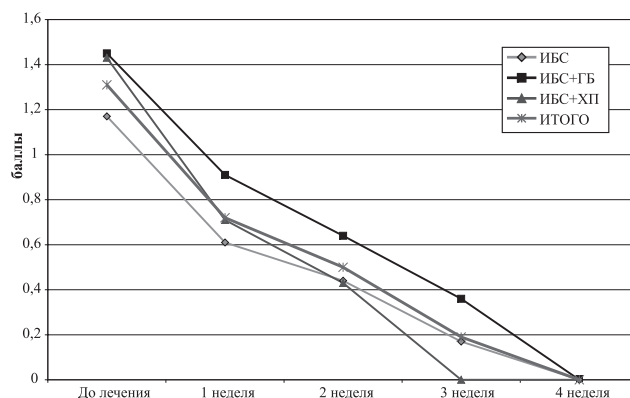


Рис. 2. Динамика выраженности болевого абдоминального синдрома.

сле 3-й недели лечения ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание то, что исходно синдром метеоризма был более выражен у больных СРК, сочетающимся с ИБС и ГБ. На фоне проводимой терапии наблюдалось отчетливое снижение показателей шкалы выраженности метеоризма с 1,55 до 0 к 35-м суткам ($p < 0,001$), но раньше всех купирование метеоризма было достигнуто у больных 3-й группы. Необходимо также отметить, что во всех группах наблюдалось заметное снижение показателей шкалы выраженности метеоризма в период между 7 и 14 сутками наблюдения.

Особую важность представляла оценка частоты актов дефекации у пациентов на фоне проводимой терапии. Так, было отмечено отчетливое увеличение частоты актов дефекации у больных всех групп (рис. 4) к концу 1-й недели – с 1,88 до 5,22 ($p < 0,001$). В последующем динамика не имела столь выраженного характера: с увеличением до 6,33 и 6,44 за последующие 2-ю и 3-ю неделю ($p > 0,05$) соответственно. Дальнейшего на-

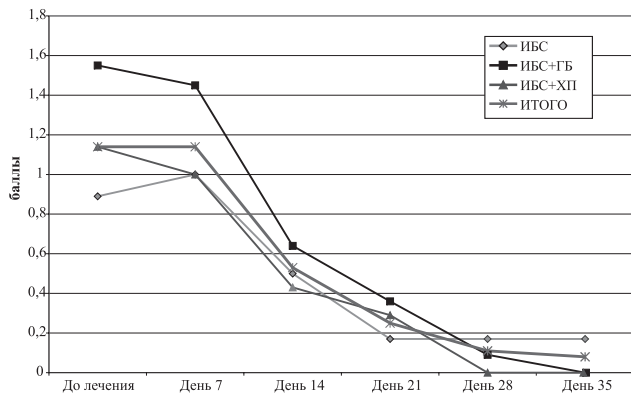


Рис. 3. Динамика нивелирования синдрома метеоризма.

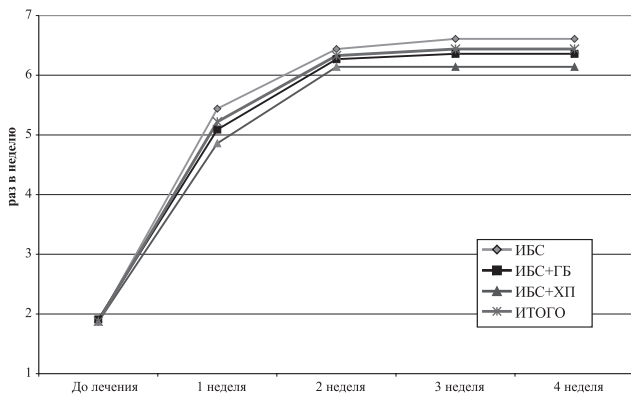


Рис. 4. Динамика изменения частоты стула.

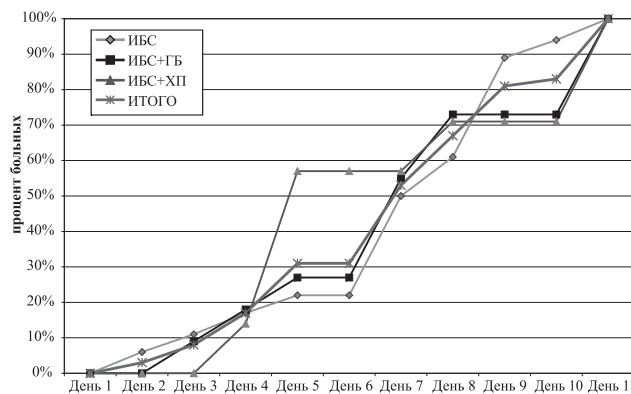


Рис. 5. Динамика нормализации консистенции стула.

растания показателей шкалы частоты актов дефекации за время лечения не было. Таким образом, практически у всех больных к концу 2-й недели удалось добиться регулярного стула.

Нормализация консистенции стула стала проследиваться после 5–7-х суток лечения. Обращает на себя внимание то, что у больных СРК при сопутствующих ИБС и ХП нормализация консистенции стула происходила “ступенчато”: с 0 до 0,57 балла с третьих по пятые сутки (рис. 5). Важно, что к 11-м суткам во всех группах наблюдаемые отмечали нормализацию консистенции стула.

На фоне проводимой терапии все больные отмечали улучшение общего самочувствия, что сопровождалось не только нивелированием болевого абдоминального и диспептического синдромов, нормализацией стула, но и значительным уменьшением или исчезновением головных болей, нормализацией сна. Кроме того, наблюдалось исчезновение чувства “разбитости”, раздражительности, быстрой перемены настроения, а также имевших

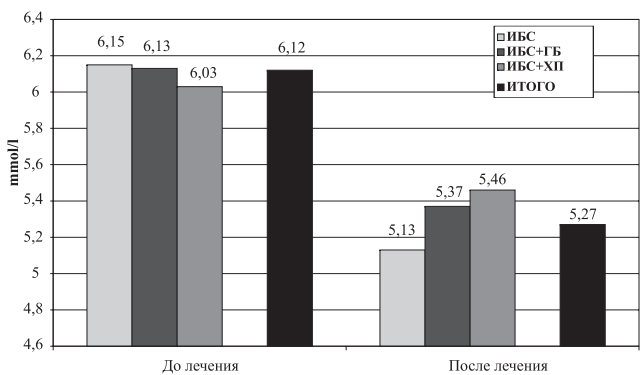


Рис. 6. Динамика изменения уровня общего холестерина.

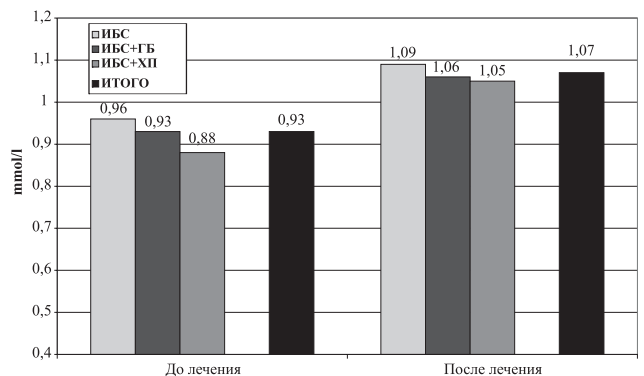


Рис. 7. Динамика изменения уровня ЛПВП.

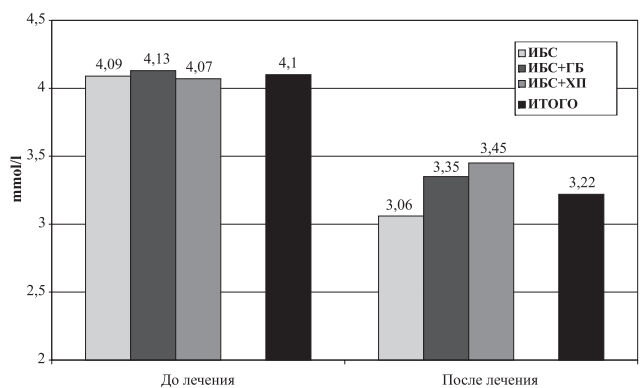


Рис. 8. Динамика изменения уровня ЛПНП.

место различных вегетативных нарушений (повышенной потливости, сердцебиения, чувства нехватки воздуха и т.д.).

Важно, что динамика клинической картины заболевания сопровождалась изменениями биохимических показателей сыворотки крови, в первую очередь, характеризующих липидный и углеводный виды обмена.

У всех больных снизился уровень общего холестерина. Наиболее выраженное влияние проводимой терапии на уровень общего холестерина наблюдалось у больных СРК при сопутствующей ИБС, где имело место снижение на 16,6% ($p < 0,05$).

Терапия сопровождалась повышением уровня ЛПВП в плазме крови в среднем на 15%, в том числе у больных СРК при сопутствующей ИБС и ХП на 19,3% ($p < 0,05$) (рис. 7).

Изменения показателей ЛПНП (рис. 8), напротив, носили противоположный характер: на фоне проведенной терапии наблюдалось снижение на 21,5% с максимальным снижением уровня на 25,2% у больных СРК при сопутствующей ИБС ($p < 0,001$). Менее выраженное уменьшение уровня ЛПНП в плазме крови (на 15,2%) наблюдалось в группе больных СРК при сопутствующей ИБС и ХП ($p < 0,05$).

Коэффициент атерогенности снизился с 5,6 до 3,93 (снижение на 29,2%) ($p < 0,001$). Наиболее выраженное снижение КА (на 31,9%) наблюдалось у больных СРК при сопутствующей ИБС ($p < 0,001$) (рис. 9).

Проведенная терапия сопровождалась также снижением уровня триглицеридов в плазме крови в среднем на 10,9%, максимальное снижение (на 11,5%) наблюдалось в группе больных СРК при сопутствующей ИБС и ХП ($p < 0,01$) (рис. 10).

Аналогичная динамика наблюдалась при определении уровня глюкозы (рис. 11): на фоне проведенного лечения среднее снижение гликемии составило 12,94%. Обращает на себя внимание то, что у больных СРК при сопутствующей ИБС и ГБ эти изменения были минимальными (11,39%), тогда как в груп-

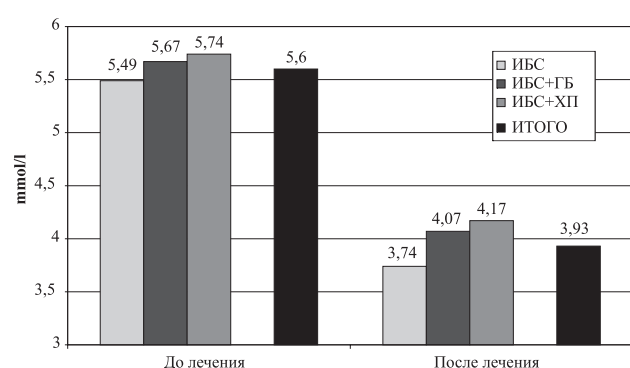


Рис. 9. Динамика изменения коэффициента атерогенности.

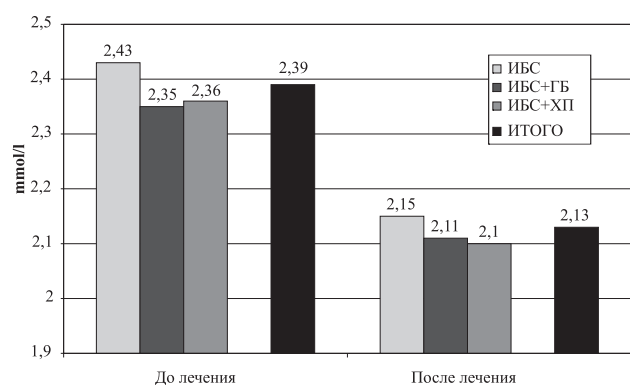


Рис. 10. Динамика изменения уровня триглицеридов.

пе больных при сопутствующей ИБС и ХП – максимальными (14,02%) ($p < 0,001$).

Проведенная терапия сопровождалась снижением уровня мочевины в плазме крови на 19,03% (рис. 12). Максимальное снижение уровня мочевины на 20,68% имело место при сопутствующей ИБС ($p < 0,001$), а минимальное (на 14,81%) наблюдалось в группе больных при сопутствующих ИБС и ХП. Очевидно, что уменьшение уровня мочевины является отражением снижения активности катаболизма белков, что сопровождается закономерными изменениями орнитин-аргининового цикла и косвенно подтверждается снижением уровня триглицеридов и глюкозы сыворотки крови.

Важно, что обнаруженные клинико-биохимические изменения у обследованных больных сопровождалась нормализацией микробиоценоза кишечника (табл. 3).

Проведенное лечение у всех пациентов привело к повышению общего количества бифидобактерий ($p < 0,001$), причем эти изменения более всего были выражены у больных СРК на фоне ИБС и ХП. Аналогичная динамика изменений была выявлена при оценке общего количества лактобактерий и полноценной кишечной палочки ($p < 0,001$). Привлекает внимание то, что у больных СРК на фоне ИБС и ХП увеличение количества лактобактерий было минимальным по сравнению с остальными, но в то же время в этой группе больных наблюдалось более выраженное увеличение общего количества полноценной кишечной палочки. Менее всего изменения количества полноценной кишечной палочки были выявлены у больных СРК на фоне ИБС.

Наряду с увеличением количества бифидо- и лактобактерий, полноценных форм кишечной палочки, проведенная терапия сопровождалась подавлением патогенной микрофлоры. В том числе у больных СРК на фоне ИБС и ХП полностью исчезли лактозонегативная кишечная палочка, условно патоген-

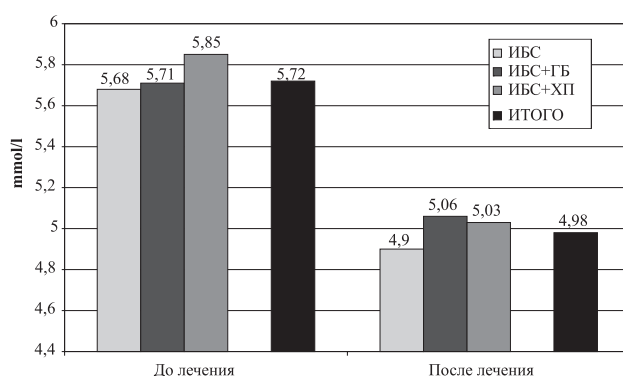


Рис. 11. Динамика изменения уровня глюкозы.

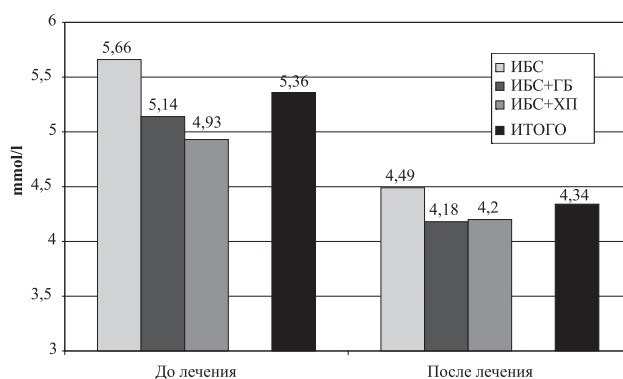


Рис. 12. Динамика изменения уровня мочевины.

Таблица 3. Динамика изменений микробиоценоза кишечника

	ИБС			ИБС+ГБ			ИБС+ХП			ВСЕ		
	До	После	p	До	После	p	До	После	p	До	После	p
Бифидобактерии	6,94±0,4	8,5±0,24	p<0,001	6,18±0,74	8,45±0,31	p<0,001	5,86±0,51	8,86±0,28	p<0,001	6,5±0,34	8,56±0,16	p<0,001
Лактобактерии	6,44±0,24	7,83±0,24	p<0,001	6,27±0,28	7,64±0,3	p<0,001	6,47±0,37	7,43±0,58		6,4±0,16	7,69±0,19	p<0,001
<i>E. coli</i> (полноценная)	7,03±0,48	8,03±0,43	p<0,001	6,5±0,26	8,09±0,49	p<0,001	6,61±0,34	8,57±0,58	p<0,001	6,79±0,27	8,15±0,29	p<0,001
<i>E. coli</i> (дефектная)	1,1±1,17	0,67±0,71		2,73±1,86	1,85±1,25	p<0,05	2,53±2,34	1,87±1,74		1,88±0,94	1,26±0,63	p<0,001
<i>E. coli</i> (лактозонегативная)	0,56±0,75	0,46±0,62		1,19±1,21	0,94±0,97		0,61±1,2	0		0,76±0,57	0,52±0,43	
<i>E. coli</i> (со сниженной ферментативной активностью)	1,98±1,33	1,62±1,11	p<0,05	1,64±1,66	1,44±1,46		3,61±1,99	2,9±2,14		2,19±0,93	1,81±0,82	p<0,01
<i>E. coli</i> (гемолизующая)	3,51±1,68	2,5±1,28	p<0,01	2,35±1,97	1,45±1,19		2,71±2,52	1,43±1,34		3±1,13	1,97±0,78	p<0,001
Условно-патогенные микроорганизмы	0,87±1,17	0,56±0,75		0,71±1,39	0,45±0,89		0,51±1,01	0±0		0,75±0,73	0,42±0,46	p<0,05
Энтерококки	7,41±0,68	7,45±0,26		6,76±0,89	6,69±0,65		6,84±1,15	7,47±0,52		7,1±0,49	7,22±0,28	
Стафилококки	1,78±1,21	0,33±0,45	p<0,05	0,45±0,89	0,27±0,53		0	0		1,03±0,7	0,25±0,27	p<0,05
Группа неферментирующих микроорганизмов	0	0		0	0		0	0		0	0	
Грибы рода кандиды	1,32±0,8	0,44±0,48	p<0,05	1,14±0,94	0	p<0,05	1,19±1,53	0,86±1,08		1,24±0,56	0,39±0,32	p<0,001

ные микроорганизмы семейства кишечных, а в группе больных СРК при сопутствующей ИБС и ГБ лечение сопровождалось полным подавлением роста грибов рода кандиды.

Обсуждение

Рекомендуемый лечебный комплекс, основанный на применении препаратов «Мукофальк» и «Форлак» в индивидуально подобранной дозировке, позволил не только купировать в ранние сроки болевой абдоминальный и диспепсический синдромы, но и достигнуть нормализации частоты и консистенции стула.

Низкая эффективность лечения запоров с помощью обычных средств связана с привыканием к ним, возникновением побочных результатов [9, 12]. Существующее сочетание СРК с преобладанием запоров и ИБС, ГБ, ХП сопровождается развитием выраженных метаболических нарушений и усугублением констипации. Это в значительной степени ограничивает терапевтические возможности гастроэнтеролога. Крайне важным в данных условиях является возможность включения в состав комбинированной терапии больных СРК с преобладанием запоров, сочетающегося с ИБС, ГБ и ХП, препаратов, не только избирательно нормализующих моторную функцию кишечника, но и благоприятно воздействующих на углеводный и липидный виды обмена.

Принципиально важно, что клинический и гомеостатический эффекты лечебного комплекса реализуются через физиологические механизмы использования балластных веществ. Известно, что балластные вещества ускоряют пассаж содержимого по кишечнику благодаря увеличению массы кала и его размягчению. У неструктурированных балластных веществ связывание воды происходит с помощью гидроколлоидов в гели и вязкозные растворы.

Балластные вещества увеличивают бактериальную массу кала и тем самым повышают собственную ферментативную активность бактерий. Кроме того, продукты бактериально-

го расщепления балластных веществ, особенно короткоцепочечные жирные кислоты (масляная, уксусная, пропионовая и др.), обеспечивают нормальную жизнедеятельность клеток эпителии слизистой оболочки кишечника и регулируют моторику кишечника.

Для нормализации частоты стула больным с хроническими запорами требуется значительно большее содержание балластных веществ, чем здоровым людям. Но, учитывая возможность связывания балластных веществ с кальцием, железом и цинком с возникновением последующих нарушений минерального обмена, следует избегать их передозировки. В связи с данным обстоятельством оправдан прием специальных послабляющих лекарственных средств. В подобных случаях предпочтение следует отдавать препаратам, оказывающим регулирующее (нормализующее) влияние на функцию кишечника, в частности, мукофальку, который не просто вызывает опорожнение, а регулирует деятельность кишечника при запорах. Содержащаяся в препарате оболочка семян подорожника псиллиум способна удерживать вокруг себя воду в количестве, во много раз превосходящем собственный вес, что, в свою очередь, приводит к увеличению объема кала и его размягчению. Кроме того, оболочка семян подорожника псиллиум обладает способностью защищать в определенной мере эпителиальные клетки толстой кишки от неблагоприятного воздействия токсических желчных кислот.

Механизм действия псиллиума – наряду с его способностью связывать воду и желчные кислоты – связан, возможно, с его расщеплением микроорганизмами. В кишечнике балластные вещества частично превращаются бактериями в летучие жирные кислоты, состоящие из коротких цепей (прежде всего масляную, уксусную, пропионовую). Указанные кислоты могут затем всасываться через слизистую оболочку толстой кишки.

Этим данным соответствуют также результаты исследований, в которых была отмечена непосредственная эффективность таких короткоцепочечных жирных кислот при лечении

различных заболеваний слизистой оболочки кишечника, а также сопряженных изменений липидного и углеводного видов обмена [12].

Многочисленными исследованиями показано, что после приема растительных волокон в результате увеличенного связывания солей желчных кислот волокнистыми веществами происходит снижение уровня холестерина плазмы, причем гиполипидемическое действие присуще, в первую очередь, набухающим балластным веществам.

По данным Anderson и соавт. [4], на фоне терапии псиллиумом наблюдалось заметное улучшение показателей содержания липидов в сыворотке крови, что выразилось в снижении уровня холестерина и ЛПНП в крови. Подобная динамика содержания липидов наблюдалась в исследовании Bell и соавт. [5].

Приведенные исследования и полученные нами результаты позволяют прийти к заключению, что применение препаратов псиллиума может представлять собой ценное дополнение к другим мероприятиям, направленным на снижение уровня холестерина в крови.

Выводы

1. Дифференцированные изменения морфогенеза липидов и углеводного обмена у больных СРК с преобладанием запоров в условиях сочетанной патологии свидетельствуют о различных патогенетических механизмах реализации сформировавшихся нарушений гомеостаза.

2. Нормализация консистенции и частоты стула сопровождается позитивными изменениями липидного и углеводного видов обмена, а также оказывает эубиотическое воздействие на динамическое состояние микробиоты кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гребенев А.Л., Мязкова Л.П. Болезни кишечника. – М.: Медицина, 1994. – 28 с.
2. Парфенов А.И. Понос и запор // Клин. мед. – 1997. – Т. 3, № 6. – С. 53–60.
3. Парфенов А.И. Профилактика и лечение запоров у беременных // Гинекология. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 14–17.
4. Anderson J.W. et al. Cholesterol-lowering effects of psillium hydrophilic mucilloid for hypercholesterolemic men // Arch. Intern. Med. – 1988. – Vol. 148. – P. 292–296.
5. Bell L.P. et al. Cholesterol-lowering effects of psillium hydrophilic mucilloid // JAMA. – 1989. – Vol. 261. – 3419–3423.
6. Dukas L., Willett W., Giovannucci E. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – P. 1790–1796.
7. Lembo A., Camilleri M. Chronic constipation // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 1360–1368.
8. Paille F. et al. An open six-month study of the safety of Transipeg for treating constipation in community medicine // J. Clin. Res. – 1999. – Vol. 2. – P. 65–76.
9. Talley N. Definitions, epidemiology, and impact of chronic constipation // Rev. Gastroenterol. Disord. – 2004. – Vol. 4 (suppl. 2). – P. S3–S10.
10. Tramonte S., Brand M., Mulrow C. et al. The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review // J. Gen. Intern. Med. – 1997. – Vol. 12, No. 1. – P. 15–24.
11. Tytgat G., Heading R., Muller-Lissner M. et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 18. – P. 291–301.
12. Voskuil W., de Lorijn F., Verwijns W. et al. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial // Gut. – 2004. – Vol. 53, No. 11. – P. 1590–1594.