

# СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

---

С.Д. Подымова

Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Москва

---

Журнал Терапия №2, 2018

Рассмотрены эпидемиология, семиотика, дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника (СРК) на основе Римских критериев IV. Подробно изложено лечение пациентов с СРК, особое внимание уделено новым препаратам базисной и системной терапии, направленной на борьбу с висцеральной гиперчувствительностью и болью.

---

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК), согласно Римским критериям IV, определяется как хроническое функциональное расстройство кишечника, проявляется рецидивирующими болями в животе, возникает не реже 1 раза в неделю и характеризуется признаками (двумя или более), связанными с дефекацией, изменением частоты дефекации и изменением формы стула [1]. Это отличает СРК от функциональной диареи или запора, где боли отсутствуют, и от функционального вздутия, которое не сопровождается модификациями характеристик испражнений.

В новом определении СРК по сравнению с Римскими критериями III исчез термин «дискомфорт» [2, 3]. Второе важное изменение заключается в том, что вместо такого обязательного признака болей, как уменьшение их после дефекации, наблюдается их усиление. Изменена частота возникновения болей с не менее 3 дней в месяц до не менее 1 раза в неделю при общей продолжительности наблюдения не менее 6 мес.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По версии Римских критериев IV, СРК рассматривается как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта. Согласно данным популяционных исследований, распространенность СРК в мире колеблется в пределах между 10 и 25%. В целом в мире общая распространенность СРК у женщин на 67% выше, чем у мужчин. Медико-социальное значение этого заболевания определяется не только высокой распространенностью, но и тем, что у больных

СРК часто отмечается значительное снижение качества жизни, физической и профессиональной активности, нередко приводящее к выраженной социальной дезадаптации.

В Римских критериях 2016 г. сформулировано основное положение патогенеза СРК, который является следствием стрессового воздействия с нарушениями связей по оси «головной мозг – кишечник», в том числе на уровне иммунной регуляции.

Ось «головной мозг — кишечник» представляет собой двунаправленную разветвленную коммуникационную сеть, которая посредством нейроиммунно-эндокринных медиаторов осуществляет мониторинг и интеграцию функций кишечника, реализует связь эмоциональных и когнитивных центров с кишечными механизмами, приспособливает местные адаптивные реакции к стрессовым факторам любого рода. В свою очередь висцеротопические афферентные воздействия воспринимаются головным мозгом и оказывают влияние на ощущение боли, настроение и поведение человека.

Наличие СРК не сопровождается повышением риска развития колоректального рака или воспалительных заболеваний кишечника, а также увеличением смертности.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ**

После установки соответствия симптомокомплекса диагностическим критериям СРК необходимо классифицировать пациента по преобладающему симптому, чтобы в дальнейшем правильно определить лечебную тактику. Однако здесь можно столкнуться с трудностями интерпретации жалоб больного. Например, стул может быть твердым, а дефекации частые – это так называемая псевдодиарея. Наоборот, необходимость натуживания при дефекации может встречаться при мягком или водянистом стуле. Некоторые пациенты жалуются на запор при стуле более одного раза в день, потому что испытывают непродуктивные императивные позывы на дефекацию или чувство неполного опорожнения, которые побуждают их напрягаться после эвакуации каловых масс. При жалобах на натуживание императивный позыв и чувство неполного опорожнения всегда необходимо уточнять спектр формы стула.

В настоящее время именно форма стула, а не его частота считается самым надежным критерием для определения типа СРК и, следовательно, для отбора больных и последующего адекватного их лечения.

Согласно общепризнанным представлениям, исследователи и практические врачи при постановке диагноза и разделении больных на типы СРК должны руководствоваться Бристольской шкалой формы стула и использовать типы 1 и 2 формы стула для идентификации запора и типы 6 и 7 формы стула для идентификации диареи [4, 5].

При классификации СРК в зависимости от характера изменений формы кала выделяют:

- СРК с запором (СРК-3): более чем в 25% дефекаций форма кала соответствует типам 1–2, менее чем в 25% — типам 6–7. Альтернативный вариант постановки диагноза данного

- варианта заболевания: пациент сообщает, что у него отмечается преимущественно запор (типы 1–2);
- СРК с диареей (СРК-Д): более чем в 25% дефекаций форма кала соответствует типам 6–7, менее чем в 25% — типам 1–2. Альтернативный вариант постановки диагноза данного варианта заболевания: пациент сообщает, что у него наблюдается преимущественно диарея (типы 6–7);
  - смешанный вариант СРК (СРК-М): более чем в 25% дефекаций форма кала соответствует типам 1–2 и более чем в 25% — типам 6–7. Альтернативный вариант постановки диагноза данного варианта заболевания: пациент сообщает, что у него возникает как запор (более чем в 1/4 всех дефекаций), так и диарея (более чем в 1/4 всех дефекаций), что соответствует типам 1–2 и 6–7;
  - неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н): жалобы пациента соответствуют диагностическим критериям СРК, но этого недостаточно, для того чтобы были диагностированы первые три варианта заболевания.

## ДИАГНОСТИКА

Как и в случае других нарушений функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), диагноз СРК может быть установлен на основании соответствия симптомов, наблюдающихся у пациента, Римским критериям IV пересмотра при отсутствии органических заболеваний ЖКТ, которые могут послужить причиной возникновения этих симптомов.

Диагноз СРК устанавливают при соответствии жалоб пациента Римским критериям IV, исключении органических заболеваний ЖКТ и отсутствии «симптомов тревоги» [4, 5].

### «Симптомы тревоги»

Приведенные ниже симптомы могут быть проявлением органической патологии и должны служить показанием к углубленному обследованию.

Жалобы и анамнез:

- уменьшение массы тела;
- начало заболевания в пожилом возрасте;
- ночная симптоматика;
- рак толстой кишки, целиакия, язвенный колит и болезнь Крона у родственников;
- постоянная боль в животе как единственный симптом поражения ЖКТ;
- прогрессирующее течение заболевания.

Симптомы, выявленные при непосредственном обследовании:

- лихорадка;
- изменения со стороны внутренних органов (гепатомегалия, спленомегалия и др.).

Лабораторные показатели:

- снижение уровня гемоглобина;
- лейкоцитоз;
- повышение СОЭ;
- наличие скрытой крови в кале;

- изменения в биохимическом анализе крови;
- стеаторея и полифекалия.

Любая функциональная патология является диагнозом исключения. И, когда жалобы и анамнез больного позволяют предположить, например, СРК, следующим обязательным этапом диагностики, равно как и в любом другом случае, является физикальный осмотр, который позволяет успокоить пациента и исключить или заподозрить органическую патологию.

### **Лабораторная диагностика**

Следующим шагом в диагностике СРК является выполнение лабораторных тестов и инструментального обследования, если таковые не проводились ранее или к ним есть определенные показания. Они включают оценку клинического анализа крови, маркеров воспаления, в частности С-реактивного белка крови, эндоскопическое исследование (колоноскопию) всем лицам старше 50 лет либо во всех случаях семейного анамнеза колоректального рака, имеющегося гематохезиса, подозрения на микроскопический колит.

Кроме того, по показаниям необходимо выполнять серологическую диагностику целиакии у пациентов с преобладанием диареи и при смешанном варианте, особенно у тех, кто не ответил на иницированную эмпирическую терапию, оценивать маркеры функции щитовидной железы при клинических подозрениях на ее патологию; исключить инфекционную природу диареи, синдром мальабсорбции желчных кислот, панкреатическую недостаточность, *Clostridium difficile*-ассоциированную болезнь, провести дыхательные тесты и др.

Дифференциальную диагностику СРК проводят также со следующей патологией:

- ВЗК (болезнь Крона и язвенный колит), при которых возможны ректальное кровотечение, длительная постоянная диарея, инфильтрат в брюшной полости, необъяснимое уменьшение массы тела, анемия, а также перианальными поражениями (свищи, трещины). При подозрении на наличие указанной патологии больной должен быть направлен на илеоколоноскопию. Для подтверждения диагноза необходимо выполнить колоноскопию с биопсией слизистой оболочки ободочной кишки;
- радиационным (постлучевым) колитом;
- колитом, ассоциированным с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов;
- ишемической болезнью органов пищеварения;
- раком толстой кишки;
- острой инфекционной диареей, антибиотик-ассоциированной диареей и псевдомембранозным колитом;
- лямблиозом;
- симптомом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, для которого характерны диарея, вздутие живота и мальабсорбция. Диагностику осуществляют путем проведения дыхательного водородного теста для подтверждения избыточной колонизации тонкой кишки;
- дивертикулитом, при котором могут отмечаться лихорадка, определяться инфильтрат в виде пальпируемого мягкого образования в левой подвздошной области, локализованная боль (как правило, в левой подвздошной области);
- эндометриозом, сопровождающимся циклической болью в нижних отделах живота, увеличением яичников или наличием ретроцервикальных узлов;

- воспалительными заболеваниями органов малого таза, для которых характерны неострые боли в нижних отделах живота, необъяснимая лихорадка, давящая боль с иррадиацией вверх при влагалищном исследовании придатков, набухание придатков;
- раком яичника, который необходимо исключить у женщин старше 40 лет.

К редким причинам СРК-подобных симптомов, в первую очередь диареи, относят болезнь Уиппла, амилоидоз с поражением кишечника, вирусные поражения толстой кишки (цитомегаловирус, вирус простого герпеса).

Следует отметить, что объем обследования больного СРК в итоге зависит от уровня профессионализма врача и должен быть регламентирован показаниями.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

Лечение больных с СРК заключается в коррекции диеты и образа жизни, приеме фармакологических средств, применении психотерапевтических методов воздействия.

Лечение больных СРК, даже с учетом обновленных клинических рекомендаций, остается очень сложной задачей. Это связано с многообразием факторов, приводящих к развитию заболевания, о чем говорилось выше, чрезвычайно сильной зависимостью рецидивирования заболевания от состояния психоэмоциональной сферы, наличием в большинстве случаев коморбидности и синдрома «перекреста».

В настоящее время в арсенале интерниста при курации пациента с СРК нет универсального инструмента, а именно препарата или комбинации препаратов, которые были бы эффективны в большинстве случаев хотя бы одного из вариантов заболевания.

Попытки разработать эффективную схему терапии СРК с пролонгированным действием до сих пор остаются безуспешными. Это связано еще и с тем, что проблема поиска и объективной оценки эффективности того или иного препарата очень непростая из-за чрезвычайно высокого эффекта плацебо у «функциональных» пациентов, который, по самым взвешенным оценкам, составляет от 25 до 59%, в среднем 42% [6, 7].

Вот почему, согласно Римским рекомендациям IV, лекарственную терапию, так же как и в предыдущих редакциях, предлагается назначать по принципу преобладающего симптома (табл.).

Таблица. Препараты для купирования преобладающего симптома

Симптом	Терапия	Доза	Замечания
Диарея	Лоперамид	2–4 мг по требованию, макс. 16 мг/сут	Снижет частоту стула, не влияет на симптомы СРК, нельзя применять длительно
	Диета	С низким содержанием глютена или безглютеновая. С низким содержанием FOD-MAP-углеводов	
	Секвестранты желчных кислот: – холестирамин; – колестипол – колесевелам	9 г 2–3 р/сут 2 г 1–2 р/сут 625 мг 1–2 р/сут	Ранее были зарегистрированы
	Пробиотики, содержащие отдельные штаммы микроорганизмов или их комбинацию	Согласно инструкции	В РФ применять препарат, содержащий активные ингредиенты Bifidobacterium bifidum (>10 <sup>9</sup> КОЕ), B. longum, b. infantis, Lactobacillus rhamnosus и неактивные ингредиенты (микросталлическая целлюлоза, кальций стеарат, лактоза)
	Рифаксимин	550 мг 2 р/сут	С осторожностью, избегать повторных назначений, антибиотикорезистентно
Запор	Псиллиум	До 30 г/сут	Эффективность отмечена в РКИ и метаанализе
	Полиэтиленгликоль	17–34 г/сут	Возможно двукратное уменьшение дозы, предполагается эффект последовательного приема
Абдоминальная боль	Гладкомышечные миорелаксанты	Согласно инструкции	Для длительного применения доступен пинаверия бромид, гиосцина бутилбромид, тримебутин, альверина цитрат, мебеверин
	Трициклические антидепрессанты	Начальная доза 10–50 мг, далее коррекция дозы	Антихолинергические побочные эффекты
	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Начало с малых доз, постепенное увеличение дозы	Возможны побочные эффекты со стороны ЖКТ, рвота, диарея

В Римских критериях IV даны подробные рекомендации по лечению больных СРК в зависимости от характера и тяжести симптомов, их корреляции с приемом пищи и дефекацией, наличием социальной дезадаптации и психологической коморбидности. Поэтому при планировании терапии рекомендуется выделять больных с легким, среднетяжелым и тяжелым течением СРК.

### Легкое течение

Пациенты с легкими и нечастыми симптомами составляют примерно 40% всех больных. Они чаще обращаются к врачу первичного звена, чем к гастроэнтерологу. Жалобы обычно ограничиваются гастроинтестинальной дисфункцией (диарея, запор), боль носит минимальный или легкий характер, у пациентов нет доминирующей психопатологической симптоматики, а качество их жизни, как правило, не страдает или меняется незначительно. Для купирования симптомов в периоде обострения назначаются гладкомышечные релаксанты, слабительные или антидиарейные средства по показаниям.

## Течение средней тяжести

Таких пациентов несколько меньше — около 30–35%. Они чаще наблюдаются у гастроэнтерологов, отмечают ухудшение качества жизни, повседневной активности, обычно испытывают боль умеренной интенсивности и отмечают психологический дистресс, могут иметь сопутствующие заболевания, включая психопатологию, всегда нуждаются в назначении медикаментозного лечения, проводимого в зависимости от преобладающего(их) симптома(ов). Пациентам рекомендуется ежедневный мониторинг симптомов в течение 2 нед с целью идентификации возможных провоцирующих факторов и последующего воздействия на них. Кроме того, таким больным рекомендуется психологическое лечение, включая когнитивно-поведенческую терапию, релаксацию, гипноз и др.

## Тяжелое течение

Около 20–25% больных имеют выраженные и нередко рефрактерные симптомы. У них обычно имеется и зачастую доминирует психопатологическая симптоматика, существенно ухудшается качество жизни, они часто обращаются за консультациями к врачам разных специальностей и проводят множество ненужных диагностических исследований, ставят перед собой нереальные цели лечения. В таких случаях врач должен назначать дополнительные исследования в соответствии с объективными данными, а не по требованию больного, ставить реальные цели лечения (например, улучшение качества жизни, а не полное избавление от боли), усиливать ответственность больного за эффективность лечения и выполнение врачебных рекомендаций. Кроме того, обычно проводится психологическое лечение и назначаются антидепрессанты (трициклические или ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина). Наибольший эффект оказывает мультидисциплинарный подход к ведению таких больных.

В Римских критериях IV существенно расширен список лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения СРК. Появились препараты, селективно действующие на определенные клетки, участвующие в формировании симптомов заболевания. Впервые для лечения СРК рекомендованы антибактериальные препараты. Но, к сожалению, многие из новых рекомендованных лекарственных средств недоступны к применению в России, дороги по цене.

Именно на эти аспекты следует обратить особое внимание. Так, для стартового лечения СРК-Д широко применяются невсасывающиеся антимикробные препараты. Их преимуществами по сравнению с системными антибиотиками являются возможность непосредственного воздействия на бактериальный агент при низком риске развития резистентности штаммов; практически полное отсутствие негативного влияния на нормальную микрофлору; незначительная частота развития системных побочных реакций; отсутствие лекарственного взаимодействия, так как они не оказывают влияния на ферменты системы цитохрома P450.

Из лекарственных средств этой группы особого внимания заслуживают нитрофурановые препараты, антибактериальная активность которых обусловлена продукцией нитроанионов, ингибирующей активность альдозаз, дегидрогеназ, транскетолаз и синтез макробелковых комплексов патогенных микроорганизмов. В результате подавления синтеза белка в клетках

бактерий нарушаются процессы их роста и деления. Поэтому при применении препаратов, содержащих **нифуроксазид**, не развиваются резистентные штаммы патогенных микроорганизмов и перекрестная устойчивость бактерий к другим противомикробным средствам.

Помимо этого, **нифуроксазид** не только не угнетает местный иммунитет, а стимулирует его за счет повышения фагоцитарной активности лейкоцитов, усиления комплемент-связывающей способности сыворотки крови и других неспецифических механизмов. Важным фактором является также то, что при повторном применении препарата к нему не развивается резистентность условно-патогенных бактерий, он не изменяет чувствительность микроорганизмов к другим антимикробным средствам.

Основной группой препаратов для лечения болевого синдрома СРК по-прежнему остаются гладкомышечные релаксанты. Спазмолитики используются для лечения боли в животе и спазмов при всех клинических вариантах СРК. Метаанализ с участием 12 различных спазмолитиков показал, что этот класс препаратов лучше, чем плацебо, для профилактики рецидивов симптомов СРК. В клинической практике спазмолитики назначаются для купирования постпрандиальных симптомов за 30 мин до еды.

В России при СРК отдается предпочтение высокоселективным миотропным спазмолитикам, таким как **мебеверин**. Препарат оказывает эффективное спазмолитическое действие, нормализует моторную функцию кишечника. В терапевтических дозах **мебеверин** обладает прямым блокирующим эффектом на натриевые каналы, что ограничивает приток ионов  $\text{Na}^+$  и предотвращает последовательность событий, приводящих к мышечному спазму. Кроме мускариновых рецепторов, клетки гладкой мускулатуры в стенке ЖКТ также имеют  $\alpha 1$ -адренорецепторы, уровень  $\text{Ca}^{2+}$  из внеклеточной среды. Стимуляция рецепторов норадреналином приводит к мобилизации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из этого депо во внутриклеточное пространство — процесс, обуславливающий открытие канала для ионов  $\text{K}^+$ , что приводит к гиперполяризации и снижению тонуса. **Мебеверин** блокирует наполнение депо внеклеточным  $\text{Ca}^{2+}$ . Таким образом, если  $\alpha 1$ -адренорецептор активируется в присутствии препарата, депо опустошается, но заполниться снова не может. Соответственно отток ионов  $\text{K}^+$  кратковременен и постоянной релаксации или гипотонии не возникает, что дает возможность использовать данный препарат не только для купирования острых состояний, но и для длительного курсового лечения.

Прием **мебеверина** в терапевтической дозе не вызывает типичных для холинолитиков побочных эффектов, таких как сухость во рту, ухудшение зрения и нарушения мочеиспускания. Частота побочных эффектов, вызванных **мебеверином**, сравнима с таковой при приеме плацебо. При приеме внутрь **мебеверин** в плазме не обнаруживается, так как в печени подвергается пресистемному гидролизу с формированием мебеверинового спирта и 3,4-диметоксибензойной кислоты (вератровая кислота). Выводится препарат в основном с мочой только в виде метаболитов — мебеверинового спирта и 3,4-диметоксибензойной кислоты, в небольших количествах метаболиты определяются в желчи. **Мебеверин** выводится полностью в течение суток после приема однократной дозы. В организме не кумулируется.



В качестве так называемой базисной, или приоритетной, терапии СРК, направленной на борьбу с висцеральной гиперчувствительностью и соответственно с болью, свою актуальность сохранили спазмолитики с NNT 5 и трициклические антидепрессанты, также имеющие NNT 5 [8]. Далее в зависимости от варианта нарушения стула рассматривается назначение псиллиума, полиэтиленгликоля и других препаратов с целью нормализации стула, в ряде случаев с дополнительным положительным влиянием на боль.

Для коррекции нарушений кишечной микробиоты используют пробиотики, которые действуют только во время курсового лечения ими и в течение нескольких дней после прекращения приема. Пробиотики доказали свою эффективность и оказались полезны при синдроме раздраженного кишечника. Комбинация лакто- и бифидобактерий может помочь отрегулировать дефекации пациентам с СРК, способствовать уменьшению вздутия живота от газов, что для больных СРК иногда является серьезной проблемой, некоторые штаммы могут уменьшать боль и в дополнение к этому улучшать общее самочувствия (*B. infantis*).

Данные о положительном действии пробиотиков для лечения синдрома раздраженного кишечника были опубликованы в недавно выполненном метаанализе, включавшем 43 клинических исследования, в которых проводили оценку эффективности и безопасности пробиотиков, подтверждено позитивное влияние препаратов данной группы на основные симптомы СРК [9]. Доказана эффективность пробиотиков, содержащих различные штаммы лактобактерий [10] и бифидобактерий [11].

Эффективность пробиотиков в отношении уменьшения выраженности боли в животе, нормализации частоты актов дефекации и консистенции кала доказана в плацебо-контролируемых РКИ (УДД 2b, УУР В) [12, 13].

## Список литературы

1. Brian E. Lacy, Fermín Mearin, Lin Chang, William D. Chey, Anthony J. Lembo, Magnus Simren, Robin Spiller. *Gastroenterology* 2016; 150:1393-407.
2. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. Functional bowel disorders *Gastroenterology* 2006; 130:1480-91.
3. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения. *Рос. журн. гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26 (5).
4. Маев И.В., Черемушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника. Пособие для врачей. 2012. 51 с.
5. Levy R.L., Jones K.R., Whitehead W.E. et al. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001; 121: 799–804.
6. Flik C.E., Bakker L., Laan W. et al. Systematic review: The placebo effect of psychological interventions in the treatment of irritable bowel syndrome // *World J Gastroenterol*. 2017. Vol. 23(12). P. 2223–2233.
7. Charlesworth J.E.G., Petkovic G., Kelley J.M. et al. Effects of placebos without deception compared with no treatment: a systematic review and meta-analysis // *J Evid Based Med*. 2017 Apr 27. doi: 10.1111/jebm.12251

8. Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J. et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // *Cochrane Database Syst Rev.* 2011. Vol. 10(8)/ P. CD003460. doi: 10.1002/14651858.CD003460.pub3.
9. Urbanska A.M., Bhathena J., Martoni C., Prakash S. Estimation of the potential antitumor activity of microencapsulated *Lactobacillus acidophilus* yogurt formulation in the attenuation of tumorigenesis in Apc (Min/+) mice. *Dig Dis Sci* 2009; 54:264-73
10. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю. Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Saccharomyces boulardii* в лечении больных с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника. *Рос. Журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2015; 25(2):10-21.
11. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю. Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и *прукалоприда* в лечении больных с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2015; 25(3):21-32.
12. Creed F. Relationship between IBS and psychiatric disorder // *Irritable bowel syndrome* / Ed. M. Camilleri, R.C. Spiller; 2002. 45-54
13. Xie C., Tang Y., Wang Y., Yu T., Wang Y., Jiang L., Lin L. Efficacy and Safety of Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015 Aug 7; 10(8).