

Фенотипы синдрома раздраженного кишечника: ведущие факторы генетики и эпигенетики, механизмы формирования

О.В. Гаус[✉], М.А. Ливзан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Цель. Дать характеристику фенотипов заболевания для разработки индивидуализированных подходов к терапии синдрома раздраженного кишечника (СРК) на основе взаимодействия генетических и эпигенетических факторов.

Материалы и методы. Согласно сформулированной концепции авторов из когорты пациентов с СРК выделены подгруппы – «постинфекционный СРК» ($n=45$), «СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением» ($n=49$), «коморбидный СРК» ($n=75$) и «эссенциальный СРК» ($n=51$). В каждой подгруппе изучена распространенность полиморфизмов генов-кандидатов, ассоциированных с СРК (*COMT*, *SLC6A4*, *FTO*), особенности питания, уровень тревоги и депрессии, секреция кортизола, серотонина, дофамина, уровень зонулина в кале.

Результаты. Пациенты с «постинфекционным СРК» характеризуются носительством аллеля S гена *SLC6A4*, генотипа val/val гена *COMT*, преобладанием диареи, высоким уровнем тревоги, частым отказом от молока и молочных продуктов. При фенотипе «СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением» чаще встречаются генотипы L/L гена *SLC6A4*, met/met гена *COMT* и A/A гена *FTO*, запоры, низкий уровень дофамина в плазме, признаки депрессии, частые эпизоды переедания, пристрастие к жирной и сладкой пище, избыточное потребление сахара, дефицит овощей в рационе. Для «коморбидного фенотипа СРК» характерны более частое выявление генотипа val/val гена *COMT* и носительство аллеля S гена *SLC6A4*, клинически выраженной тревоги и депрессии, ранний дебют заболевания, тяжелое течение, существенные ограничения в еде, значимое повышение эпителиальной проницаемости. При «эссенциальном фенотипе» отсутствуют яркие стигмы заболевания, выделить отличительные генетические и эпигенетические факторы, а также ведущий патогенетический механизм не представляется возможным.

Заключение. Анализ генетических и эпигенетических факторов, ведущих механизмов формирования и течения СРК позволяет выделить дополнительные (помимо «постинфекционного») фенотипы заболевания: «СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением», «коморбидный» и «эссенциальный».

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, фенотип, факторы генетики и эпигенетики, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, гастроинтестинальная коморбидность, ожирение и избыточная масса тела, индивидуализированные подходы к терапии

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А. Фенотипы синдрома раздраженного кишечника: ведущие факторы генетики и эпигенетики, механизмы формирования. Терапевтический архив. 2023;95(2):164–172. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202111

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Irritable bowel syndrome phenotypes: leading factors of genetics and epigenetics, mechanisms of formation

Olga V. Gaus[✉], Maria A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

Aim. To develop individualized approaches to the treatment of irritable bowel syndrome (IBS) based on the interaction of genetic and epigenetic factors, to characterize the phenotypes of the disease.

Materials and methods. According to the formulated concept of the authors, from the cohort of patients with IBS, subgroups were distinguished – “post-infectious IBS” ($n=45$), “IBS in overweight and obese people” ($n=49$), “comorbid IBS” ($n=75$) and “essential IBS” ($n=51$). In each subgroup the prevalence of candidate gene polymorphisms associated with IBS (*COMT*, *SLC6A4*, *FTO*), nutritional habits, levels of anxiety and depression, secretion of cortisol, serotonin, dopamine and zonulin levels in feces were studied.

Results. Patients with “post-infectious IBS” are characterized by the carriage of the S allele of the *SLC6A4* gene, the val/val genotype of the *COMT* gene, the prevalence of diarrhea, a high level of anxiety and frequent refusal of milk and dairy products. The phenotype “IBS in overweight and obese individuals” is characterized by L/L genotypes of the *SLC6A4* gene, met/met of the *COMT* gene and A/A of the *FTO* gene, constipation, low plasma dopamine levels, signs of depression, frequent episodes of overeating, addiction to fatty and sweet foods, excessive consumption of sugar, lack of vegetables in the diet. The “comorbid IBS phenotype” is characterized by more frequent detection of the val/val genotype of the *COMT* gene and the carriage of the S allele of the *SLC6A4* gene, clinically pronounced anxiety and depression, early onset of the disease, severe course, significant food restrictions and significant increase in epithelial permeability. With the “essential phenotype”, there are no bright stigmas of the disease; it is not possible to identify distinctive genetic and epigenetic factors, as well as the leading pathogenetic mechanism.

Conclusion. The analysis of genetic and epigenetic factors, the leading mechanisms of the formation and course of IBS allows us to identify additional (except for “postinfectious”) phenotypes of the disease: “IBS in overweight and obese people”, “comorbid” and “essential”.

Keywords: irritable bowel syndrome, phenotype, genetic and epigenetic factors, post-infectious irritable bowel syndrome, gastrointestinal comorbidity, obesity and overweight, individualized approaches to curation

For citation: Gaus OV, Livzan MA. Irritable bowel syndrome phenotypes: leading factors of genetics and epigenetics, mechanisms of formation. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(2):164–172. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202111

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гаус Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии. Тел.: +7(905)941-51-41; e-mail: gaus_olga@bk.ru; ORCID: 0000-0001-9370-4768

[✉]Olga V. Gaus. E-mail: gaus_olga@bk.ru; ORCID: 0000-0001-9370-4768

Ливзан Мария Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Maria A. Livzan. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – одно из наиболее распространенных функциональных гастроинтестинальных расстройств, и, по оценкам экспертов, в период с 2020 по 2040 г. число больных с СРК в мире увеличится примерно на 120 млн человек [1]. Несмотря на широкую распространенность, значимое влияние на качество жизни и трудоспособность пациентов, а также высокое бремя экономических затрат, сохраняется неудовлетворенность эффективностью существующих схем терапии как со стороны пациентов, так и со стороны врачей [2–5].

Одним из возможных шагов к улучшению результатов лечения любого хронического неинфекционного заболевания является разработка индивидуализированных подходов к терапии, основанных на выделении фенотипов – совокупности признаков, присущих определенной группе пациентов и формирующихся на основе генотипа при участии факторов окружающей среды. В настоящее время активно изучается более 60 генов-кандидатов, ассоциированных с СРК [6], а в качестве основных эпигенетических факторов рассматриваются питание, стресс, наличие сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств, перенесенная острая кишечная инфекция (ОКИ). Взаимодействие указанных факторов посредством изменения функции энтеральной нервной системы, процессов нейротрансмиссии, состояния мукозального барьера, модуляции кишечной микробиоты, развития воспаления низкой степени активности в конечном итоге приводит к формированию висцеральной гиперчувствительности и нарушению моторики кишечника [7]. При этом очевидно, что факторы генетики и эпигенетики могут вносить свой вклад в развитие СРК по-разному, и, вероятно, именно с этим связана гетерогенность когорты пациентов.

Первым из описанных фенотипов СРК следует признать постинфекционный, под которым понимается стойкая персистенция гастроинтестинальных симптомов, возникших после эпизода ОКИ и соответствующих диагностическим критериям СРК [8]. Выделение постинфекционного СРК в отдельный фенотип ознаменовало появление новых подходов к лечению – начало «эры пробиотиков» в терапии заболевания и проведение целого ряда клинических исследований, демонстрирующих высокую эффективность их применения как с целью уменьшения выраженности симптомов у пациентов с уже имеющимся расстройством, так и с целью профилактики его развития у лиц, перенесших ОКИ [9, 10].

Накопленный в нашем центре клинический и исследовательский опыт наблюдения за пациентами с СРК [11–14] позволил нам сформировать концепцию о существовании наряду с постинфекционным других фенотипов с присущими им особенностями клинического течения и требующих коррекции существующих схем стандартной терапии заболевания, в частности фенотип «СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением», «коморбидный СРК» и «эссенциальный СРК» (рис. 1).

Цель исследования – для разработки индивидуализированных подходов к терапии СРК на основе взаимодействия генетических и эпигенетических факторов дать характеристику фенотипов заболевания.

Материалы и методы

Под динамическим наблюдением в нашем центре находятся 263 пациента (189 женщин, 74 мужчины, средний возраст 29 [25; 35] лет) с диагнозом СРК, установленным в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК [15]. Среди них СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) диагностирован у 84 (31,9%), СРК с преобладанием запора (СРК-З) – у 92 (34,8%), СРК со смешанным вариантом нарушения моторики (СРК-См) – у 71 (26,9%), неклассифицируемый вариант СРК – у 16 (6,4%); легкое течение заболевания отмечается у 110 (41,9%) пациентов, среднетяжелое – у 99 (37,6%), тяжелое – у 54 (20,5%).

Согласно выдвинутой концепции авторов из всей когорты пациентов с СРК выделены подгруппы в соответствии с предложенными фенотипами: 1-я подгруппа – «постинфекционный СРК» ($n=45$) при наличии связи появления первых симптомов заболевания с эпизодом ОКИ, 2-я подгруппа – фенотип «СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением» ($n=49$) при наличии индекса массы тела 25 кг/м^2 и более; 3-я подгруппа – «коморбидный СРК» ($n=75$) при наличии перекреста СРК с другими функциональными расстройствами пищеварительного тракта; 4-я подгруппа – «эссенциальный СРК» ($n=51$) при отсутствии характерных признаков других выделенных фенотипов. В группу контроля вошли 40 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами с СРК.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ (протокол №2 от 01.12.2021).

Всем пациентам проведено обследование согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологи-

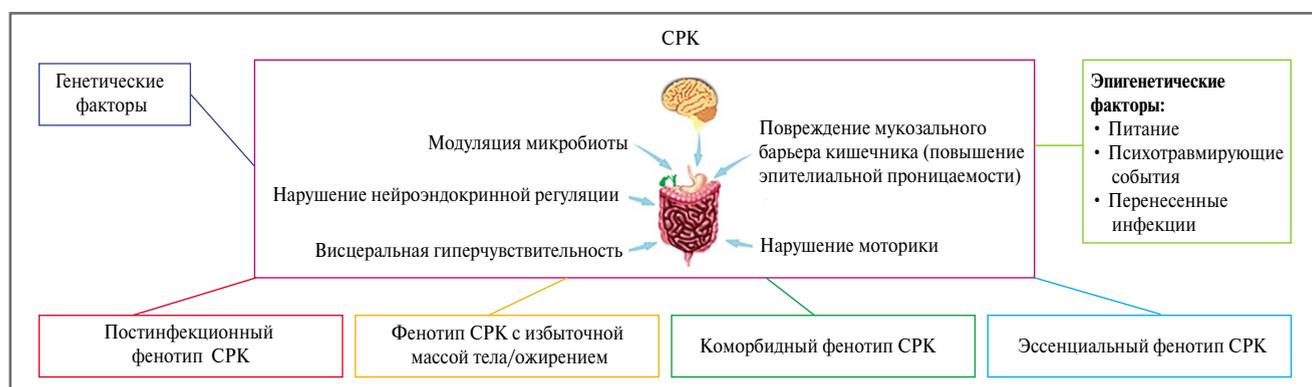


Рис. 1. Концепция выделения фенотипов СРК при взаимодействии генетических и эпигенетических факторов (личная концепция авторов).

Fig. 1. The concept of identification of irritable bowel syndrome (IBS) phenotypes in the interaction of genetic and epigenetic factors (personal concept of the authors).

Таблица 1. Сравнительная характеристика социодемографических и клинических параметров среди подгрупп пациентов с СПК в зависимости от выделенных фенотипов заболевания и здоровых лиц**Table 1.** Comparative characteristics of socio-demographic and clinical parameters among subgroups of patients with IBS depending on the identified disease phenotypes and healthy individuals

Показатель	Фенотипы заболевания				Группа контроля (n=40)
	1-я подгруппа (n=45)	2-я подгруппа (n=49)	3-я подгруппа (n=75)	4-я подгруппа (n=51)	
	<i>Пол, абс. (%)</i>				
Мужской	17 (37,8)	14 (28,6)	18 (24,0)	11 (21,6)	10 (25,0)
Женский	28 (62,2)	35 (71,4)	57 (76,0)	40 (78,4)	30 (75,0)
	<i>Средний возраст, лет</i>				
	29 [25; 36]	27,5 [25; 31]	29,5 [25,5; 34]	27 [25; 34,5]	28 [24,8; 33]
	<i>Подтип заболевания*, абс. (%)</i>				
СПК-Д	28 (62,2)	8 (16,3)	29 (38,7)	10 (19,6)	–
СПК-З	7 (15,6)	29 (59,2)	16 (21,3)	25 (49,0)	–
СПК-См	10 (22,2)	12 (24,5)	30 (40,0)	16 (31,4)	–
	<i>Степень тяжести заболевания*, абс. (%)</i>				
Легкое течение	14 (31,1)	22 (44,9)	10 (13,3)	35 (68,6)	–
Среднетяжелое течение	21 (46,7)	19 (38,8)	40 (53,4)	12 (23,5)	–
Тяжелое течение	10 (22,2)	8 (16,3)	25 (33,3)	4 (7,8)	–
	<i>Возраст дебюта заболевания*, лет</i>				
	25 [22,1; 29]	23,5 [21,7; 26,2]	20,1 [19,4; 24,2]	24,9 [22,5; 30]	–
	<i>Выраженность симптомов заболевания по опроснику GSRS, балл</i>				
Абдоминальная боль*	2,47 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,5; 4,5]	2,3 [1,3; 3,5]	1,0 [1,0; 1,0]
Диарея*	3,2 [2,0; 4,3]	1,0 [1,0; 2,3]	3,7 [2,3; 5,0]	1,0 [1,0; 2,7]	1,0 [1,0; 1,0]
Запор*	1,0 [1,0; 3,0]	3,5 [2,7; 4,3]	2,8 [1,0; 4,3]	2,7 [2,0; 3,0]	1,0 [1,0; 1,0]

*Статистически значимые различия, $p < 0,001$.

ческой ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СПК [15]. Дополнительно среди всех пациентов и лиц группы контроля проведено анкетирование по опросникам: GSRS, WHO CINDI program questionnaire, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), индекс висцеральной гиперчувствительности (VSI), качество жизни при СПК (IBSQoL); лабораторное исследование по определению уровня кортизола в утренней и вечерней порциях слюны (Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада), серотонина в сыворотке крови (IBL, Германия), дофамина в плазме крови (IBL, Германия) и зонулина в кале (Immundiagnostik, Германия) методом иммуноферментного анализа; генетического полиморфизма rs9939609 гена *FTO* («Литех», Россия), ассоциированного с жировой массой, методом полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов в электрофоретическом геле, а также генетических полиморфизмов rs4680 (мутация катехол-О-метилтрансферазы Val158Met) в гене *COMT* («Литех», Россия), играющем ключевую роль в деградации катехоламинов, и 5-HTTLPR гена *SLC6A4* («Синтол», Россия), кодирующего синтез транспортера обратного захвата серотонина (SERT), методом полимеразной цепной реакции в «режиме реального времени».

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica v.6.1. В связи с наличием распределения, отличного от нормального, для всех количественных

признаков описательная статистика представлена в виде медианы (*Me*), 25 и 75% процентилей (P25 и P75 соответственно). Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна-Уитни (U), трех и более – критерий Краскелла-Уоллиса (H). Для анализа качественных данных и анализа частот использовали критерий сопряженности χ^2 Пирсона. Степень взаимосвязи между двумя переменными устанавливали методом корреляционного анализа Спирмена с определением коэффициента ранговой корреляции (*r*). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что среди пациентов 1-й подгруппы преобладающим типом нарушения моторики является СПК-Д, 2-й подгруппы – СПК-З, 3-й подгруппы – СПК-См и СПК-Д, 4-й подгруппы – СПК-З и СПК-См ($\chi^2=22,76$; $p < 0,001$). Тяжелое течение заболевания чаще встречалось среди пациентов 3-й подгруппы, легкое течение – 4-й подгруппы ($\chi^2=24,84$; $p < 0,001$). Закономерно, что у пациентов 3-й подгруппы отмечалась максимальная выраженность симптомов заболевания, в частности абдоминальной боли (H=102,44; $p < 0,001$) и диареи (H=88,02; $p < 0,001$), оцениваемая в баллах по опроснику GSRS. Высокие баллы по шкале выраженности симптома диареи наблюдались также в 1-й подгруппе, тогда как максимальный средний балл по шкале выраженности запора получен среди пациентов

Таблица 2. Распространенность генотипов генов *COMT*, *LCT*, *FTO* и *SLC6A4* среди подгрупп пациентов с СРК в зависимости от выделенных фенотипов заболевания и здоровых лиц**Table 2. The prevalence of genotypes of the genes *COMT*, *LCT*, *FTO* and *SLC6A4* among subgroups of patients with IBS depending on the selected disease phenotypes and healthy individuals**

Показатель	Фенотипы заболевания				Группа контроля (n=40)
	1-я подгруппа (n=45)	2-я подгруппа (n=49)	3-я подгруппа (n=75)	4-я подгруппа (n=51)	
<i>Распространенность генотипов гена COMT*</i> , абс. (%)					
Met/met	11 (24,4)	23 (47,0)	20 (26,7)	13 (25,5)	11 (27,5)
Val/val	19 (42,3)	12 (24,5)	43 (57,3)	15 (29,4)	9 (22,5)
Val/met	15 (33,3)	14 (28,5)	12 (16,0)	23 (45,1)	20 (50,0)
<i>Распространенность генотипов гена FTO*</i> , абс. (%)					
A/A	9 (20,0)	27 (55,1)	18 (24,0)	11 (21,6)	8 (20,0)
A/T	25 (55,6)	17 (34,7)	41 (54,7)	27 (52,9)	22 (55,0)
T/T	11 (24,4)	5 (10,2)	16 (21,3)	13 (25,5)	10 (25,0)
<i>Распространенность генотипов гена SLC6A4*</i> , абс. (%)					
S/S	12 (26,7)	8 (16,3)	17 (22,7)	10 (19,6)	8 (20,0)
S/L	23 (51,1)	16 (32,7)	38 (50,7)	18 (25,3)	14 (35,0)
L/L	10 (22,2)	25 (51,0)	20 (26,6)	23 (45,1)	18 (45,0)

*Статистически значимые различия, $p < 0,05$.

2-й подгруппы ($N=65,18$; $p < 0,001$). Кроме того, для пациентов 3-й подгруппы характерен более ранний возраст дебюта заболевания ($N=79,94$; $p < 0,001$), средний возраст появления первых симптомов составил 20,1 [19,4; 24,2] года. Сравнительная характеристика демографических и клинических данных среди подгрупп пациентов с СРК в зависимости от выделенных фенотипов заболевания представлена в **табл. 1**.

При анализе распространенности частот встречаемости полиморфизмов генов *COMT*, *FTO*, *SLC6A4* (**табл. 2**) установлено, что для пациентов 1 и 3-й подгрупп характерно доминирование генотипа val/val гена *COMT* с высокой ферментативной активностью, среди пациентов 2-й подгруппы – генотипа met/met с низкой ферментативной активностью ($\chi^2=18,99$; $p < 0,001$). Генотип AA гена *FTO*, ассоциированный с риском развития избыточной массы тела, ожирения и психогенного переедания, статистически значимо чаще встречался во 2-й подгруппе ($\chi^2=18,84$; $p < 0,001$). Носители мутантного аллеля S (генотипы S/S и S/L) гена *SLC6A4*, связанного со снижением экспрессии SERT и нарушением обратного захвата серотонина, достоверно чаще встречались в 1 и 3-й подгруппах, тогда как гомозиготы L/L – во 2-й подгруппе ($\chi^2=14,33$; $p < 0,001$).

Среди эпигенетических факторов, влияющих на развитие СРК, нами изучены характер питания и пищевые предпочтения, а также наличие признаков тревоги и депрессии в анамнезе.

При анализе результатов анкетирования по опроснику WHO CINDI program questionnaire и «Информация о питании и пищевом поведении» выявлены следующие различия между фенотипами (**табл. 3**).

Для пациентов 1-й подгруппы характерны тяга к соленой пище ($\chi^2=67,69$; $p < 0,001$) и привычка досаливать приготовленную пищу ($\chi^2=67,07$; $p < 0,001$), частый отказ от употребления молока ($\chi^2=27,62$; $p < 0,001$) и молочных продуктов ($\chi^2=22,43$; $p < 0,001$).

Пациенты 2-й подгруппы чаще сообщают об эпизодах переедания, в том числе в ночные часы ($\chi^2=61,85$; $p < 0,001$),

пристрастия к жирной ($\chi^2=45,45$; $p < 0,001$) и сладкой пище ($\chi^2=56,24$; $p < 0,001$), мучным и кондитерским изделиям ($\chi^2=49,04$; $p < 0,001$), избыточном потреблении добавленного сахара ($\chi^2=62,60$; $p < 0,001$), крайне низком содержании в рационе овощей ($N=162,25$; $p < 0,001$) на фоне относительно повышенного количества фруктов по сравнению с другими фенотипами.

Пациенты 3-й подгруппы чаще принимают пищу 1–2 раза в сутки ($\chi^2=42,46$; $p < 0,001$), испытывают тягу к острой ($\chi^2=52,81$; $p < 0,001$) и соленой пище ($\chi^2=67,69$; $p < 0,001$), значимо ограничивают употребление молока и молочных продуктов, любят досаливать приготовленную пищу аналогично пациентам 1-й подгруппы и отмечают выраженный дефицит фруктов в питании ($N=175,29$; $p < 0,001$).

Пациенты 4-й подгруппы чаще принимают пищу в одно и то же время по сравнению с лицами других фенотипов ($\chi^2=83,29$; $p < 0,001$). В целом режим питания и диетические предпочтения сопоставимы с лицами группы контроля. Вместе с тем у 1/3 пациентов наблюдаются эпизоды переедания.

При анализе данных опросника HADS получены статистически значимые различия по частоте встречаемости тревоги ($\chi^2=53,13$; $p < 0,001$) и депрессии ($\chi^2=49,53$; $p < 0,001$) между фенотипами. У пациентов 1 и 3-й подгрупп чаще встречалась клинически выраженная тревога, у пациентов 2 и 3-й подгрупп – клинически выраженная депрессия (**табл. 4**). Кроме того, пациенты 3-й подгруппы имели более высокий показатель специфической гастроинтестинальной тревоги по опроснику VSI ($N=130,51$; $p < 0,001$) и самый низкий показатель качества жизни по опроснику IBSQoL ($N=158,20$; $p < 0,001$). Несмотря на то, что снижение качества жизни среди пациентов с СРК наблюдалось по всем шкалам опросника, среди пациентов 2-й подгруппы более значимое снижение отмечено по шкалам «образ тела» ($N=108,18$; $p < 0,001$) и «взаимодействие с другими людьми» ($N=102,19$; $p < 0,001$), среди пациентов 3-й подгруппы – «тревога о здоровье» ($N=122,46$; $p < 0,001$), «ограничения в еде» ($N=128,61$; $p < 0,001$) и «социальная активность» ($N=109,18$; $p < 0,001$).

Таблица 3. Сравнительная характеристика характера питания и пищевых привычек среди подгрупп пациентов с СРК в зависимости от выделенных фенотипов заболевания и здоровых лиц**Table 3. Comparative characteristics of the nature of nutrition and eating habits among subgroups of patients with IBS, depending on the identified disease phenotypes and healthy individuals**

Показатель	Фенотипы заболевания				Группа контроля (n=40)
	1-я подгруппа (n=45)	2-я подгруппа (n=49)	3-я подгруппа (n=75)	4-я подгруппа (n=51)	
<i>Частота приемов пищи в течение дня*, абс. (%)</i>					
1 раз	2 (4,4)	–	13 (17,3)	–	–
2 раза	28 (62,2)	11 (22,4)	37 (49,4)	7 (13,7)	4 (10,0)
3 раза	14 (31,2)	22 (44,9)	25 (33,3)	34 (66,7)	20 (50,0)
4 раза	1 (2,2)	12 (24,5)	–	9 (17,6)	10 (25,0)
5 раз и более	–	4 (8,2)	–	1 (2,0)	6 (15,0)
<i>Наличие частых эпизодов переедания, в том числе в вечерние часы*, абс. (%)</i>					
	7 (15,6)	35 (71,4)	20 (20,6)	19 (37,3)	–
<i>Невозможность приема пищи в одно и то же время*, абс. (%)</i>					
	24 (53,3)	34 (69,4)	57 (76,0)	9 (17,6)	6 (15,0)
<i>Ограничение времени на прием пищи*, абс. (%)</i>					
	21 (46,7)	26 (53,1)	48 (64,0)	16 (31,4)	2 (5,0)
<i>Пристрастие к жирной пище*, абс. (%)</i>					
	1 (2,2)	17 (34,7)	3 (4,0)	4 (7,8)	–
<i>Пристрастие к острой пище*, абс. (%)</i>					
	10 (22,2)	6 (12,2)	42 (56,0)	5 (9,8)	4 (10,0)
<i>Пристрастие к соленой пище*, абс. (%)</i>					
	24 (53,3)	8 (16,3)	43 (57,3)	3 (5,9)	2 (5,0)
<i>Пристрастие к сладкой пище*, абс. (%)</i>					
	5 (11,1)	40 (81,6)	12 (16,0)	13 (25,5)	9 (22,5)
<i>Пристрастие к мучной пище и кондитерским изделиям*, абс. (%)</i>					
	3 (6,7)	25 (51,0)	8 (10,7)	8 (15,7)	2 (5,0)
<i>Привычка всегда досаливать приготовленную пищу (не пробуя)*, абс. (%)</i>					
	6 (13,3)	2 (4,1)	12 (16,0)	1 (2,0)	–
<i>Полный отказ от употребления молока и молочных продуктов*, абс. (%)</i>					
	35 (77,8)	1 (2,0)	26 (34,7)	4 (7,8)	1 (2,5)
<i>Количество кусков или чайных ложек сахара, добавленное в напитки в течение дня*, абс. (%)</i>					
0	37 (82,3)	8 (16,3)	58 (77,3)	24 (54,7)	28 (70,0)
1–2	8 (17,7)	30 (61,3)	17 (22,7)	27 (45,3)	12 (30,0)
3 и более	–	11 (22,4)	–	–	–
<i>Потребление овощей и фруктов, г/сут</i>					
Фрукты*	60,71 [50,0; 100,0]	130,0 [100,0; 155,0]	46,45 [28,57; 70,0]	100,0 [70,0; 140,0]	300,0 [250,0; 350,0]
Овощи*	120,3 [100,0; 150,0]	50,0 [42,9; 70,0]	100,0 [80,0; 114,3]	150,0 [100,0; 150,0]	200,0 [200,0; 250,0]

*Здесь и далее в табл. 4: статистически значимые различия, $p < 0,001$.

Статистически значимые различия получены также по уровню кортизола в утренней ($N=107,83$; $p < 0,001$) и вечерней порции слюны ($N=102,87$; $p < 0,001$), серотонина в сыворотке крови ($N=70,52$; $p < 0,001$) и дофамина в плазме крови ($N=95,22$; $p < 0,001$). Самые высокие значения утреннего и вечернего кортизола, а также серотонина обнаружены у пациентов 3-й подгруппы, самые низкие показатели дофамина – среди пациентов 2-й подгруппы.

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости рассматривается в качестве одного из ключевых патогенетических звеньев СРК [7, 15]. В проведенном нами исследовании для всех пациентов с СРК характерно увеличение содержания зонулина в кале, являющегося косвенным маркером повышенной эпителиальной проницаемости, по сравнению со здоровыми лицами ($U=11,15$; $p < 0,001$). Вместе с тем при сравнении показателей в зависимости от

Таблица 4. Сравнительная характеристика распространенности тревоги и депрессии, показателей специфической гастроинтестинальной тревоги и качества жизни, секреции гормонов и нейромедиаторов, маркера повышенной кишечной проницаемости среди подгрупп пациентов с СРК в зависимости от выделенных фенотипов заболевания и здоровых лиц

Table 4. Comparative characteristics of the prevalence of anxiety and depression, indicators of specific gastrointestinal anxiety and quality of life, secretion of hormones and neurotransmitters, a marker of increased intestinal permeability among subgroups of patients with IBS depending on the identified disease phenotypes and healthy individuals

Показатель	Фенотипы заболевания				Группа контроля (n=40)
	1-я подгруппа (n=45)	2-я подгруппа (n=49)	3-я подгруппа (n=75)	4-я подгруппа (n=51)	
<i>Распространенность тревоги по подшкале HADS-A*, абс. (%)</i>					
Клинически выраженная	15 (33,3)	6 (12,2)	35 (46,7)	2 (3,9)	–
Субклиническая	18 (40,0)	17 (34,7)	37 (49,3)	17 (33,4)	4 (10,0)
Отсутствие	12 (26,7)	26 (53,1)	3 (4,0)	32 (62,7)	36 (90,0)
<i>Распространенность депрессии по подшкале HADS-D*, абс. (%)</i>					
Клинически выраженная	6 (13,3)	17 (34,6)	16 (21,3)	1 (2,0)	–
Субклиническая	8 (17,8)	16 (32,7)	27 (36,0)	13 (25,5)	2 (5,0)
Отсутствие	31 (68,9)	16 (32,7)	32 (42,7)	37 (72,5)	38 (95,0)
<i>Показатель специфической гастроинтестинальной тревоги по опроснику VSI*, балл</i>					
	48 [36; 60,5]	47,5 [40; 57]	53 [45; 64]	37 [27,5; 44]	3 [0; 8]
<i>Показатель качества жизни по опроснику IBSQoL*, балл</i>					
	61,4 [47,8; 84,6]	62,4 [50,0; 70,2]	49,8 [41,0; 58,4]	86,8 [81,3; 89,7]	100 [99,3; 100]
<i>Содержание гормонов и нейромедиаторов, нг/мл</i>					
Кортизол в слюне (утро)*	40,22 [36,49; 62,8]	35,86 [29,86; 48,03]	55,13 [31,54; 75,46]	28,67 [22,44; 36,74]	19,0 [16,5; 21,7]
Кортизол в слюне (вечер)*	18,92 [16,22; 28,64]	16,89 [13,54; 20,98]	21,81 [17,83; 28,75]	15,26 [10,89; 19,85]	9,7 [8,5; 10,5]
Дофамин в плазме крови*	36,65 [24,1; 49,45]	22,11 [14,29; 39,82]	26,53 [19,09; 32,84]	39,16 [28,44; 43,52]	58,2 [48,15; 66,62]
Серотонин в сыворотке крови*	219,5 [183,5; 279,9]	144,5 [128,7; 288,7]	226,7 [169,7; 288,7]	152,6 [121,9; 189,2]	148,8 [135,99; 159,9]
<i>Содержание маркера кишечной проницаемости, нг/мл</i>					
Зонулин в кале*	165,0 [113,9; 235,5]	132,0 [115,1; 170,05]	207,8 [125,0; 273,2]	109,85 [100,0; 120,4]	72,3 [63,7; 78,45]

фенотипа заболевания наиболее высокий показатель зонулина в кале выявлен в 3-й подгруппе (N=145,20; $p<0,001$).

При анализе взаимосвязи повышенного уровня утреннего кортизола с пищевыми привычками оказалось, что у лиц с избыточной продукцией гормона стресса отмечается пристрастие к соленой пище ($\chi^2=4,98$; $p=0,021$) и острым закускам ($\chi^2=6,22$; $p<0,001$). Высокий уровень кортизола в утренней порции слюны коррелировал с тяжелым течением заболевания ($r_s=0,707$; $p<0,001$), более высокими баллами по шкале тревоги HADS-A ($r_s=0,687$; $p<0,001$) и опроснику VSI ($r_s=0,672$; $p<0,001$), а также более низким качеством жизни по опроснику IBSQoL ($r_s=-0,678$; $p<0,001$).

Повышенный уровень серотонина коррелировал с частотой стула ($r_s=0,811$; $p<0,001$), показателем специфической гастроинтестинальной тревоги VSI ($r_s=0,444$; $p<0,05$), а среди пациентов 3-й подгруппы – также с выраженностью абдоминальной боли ($r_s=0,304$; $p=0,003$) и степенью тяжести заболевания ($r_s=0,756$; $p<0,001$).

Между уровнем дофамина в плазме крови обнаружена обратная корреляционная связь с тяжестью течения СРК

($r_s=-0,375$; $p=0,032$), выраженностью абдоминальной боли ($r_s=-0,489$; $p<0,05$), выраженностью депрессии по HADS-D ($r_s=-0,629$; $p<0,001$) и более низким качеством жизни по опроснику IBSQoL ($r_s=-0,461$; $p<0,05$). Во 2-й подгруппе уровень дофамина ассоциировался с выраженностью запоров ($r_s=-0,598$; $p<0,001$), количеством потребляемых овощей ($r_s=0,526$; $p<0,001$). Кроме того, для лиц с низким уровнем дофамина характерными пищевыми привычками являлись тяга к сладкой пище ($\chi^2=8,27$; $p=0,002$), мучным и кондитерским изделиям ($\chi^2=9,43$; $p<0,001$), частые эпизоды переедания ($\chi^2=24,24$; $p<0,001$).

Уровень зонулина в кале коррелировал с тяжестью течения заболевания ($r_s=0,682$; $p<0,001$), баллами по шкале тревоги HADS-A ($r_s=0,788$; $p<0,001$) и опроснику VSI ($r_s=0,786$; $p<0,001$), а также уровнем серотонина в сыворотке крови ($r_s=0,631$; $p<0,001$), утреннего кортизола в слюне ($r_s=0,771$; $p<0,001$). В 3-й подгруппе уровень зонулина в кале коррелировал также с выраженностью абдоминальной боли ($r_s=0,630$; $p<0,001$) и низким качеством жизни по опроснику IBSQoL ($r_s=-0,767$; $p<0,001$).

Известно, что нарушение нейроэндокринной регуляции, повышенная эпителиальная проницаемость и модуляция кишечной микробиоты являются ведущими механизмами формирования и персистенции симптомов СРК [7, 15]. Полученные в нашем исследовании данные позволяют сделать вывод о том, что данные механизмы вносят свой вклад в развитие заболевания по-разному, в зависимости от выделенного фенотипа. В частности, нарушение продукции гормона стресса кортизола, нейромедиаторов серотонина и дофамина отмечено среди всей когорты пациентов, при этом при «коморбидном фенотипе СРК» наблюдается значимое повышение уровня кортизола и серотонина, тогда как при фенотипе «СРК с избыточной массой тела и ожирением» – снижение дофамина. Повышение эпителиальной проницаемости также характерно для всех пациентов с СРК в целом, но наиболее выражено при «коморбидном фенотипе». Возможно, именно наличие синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, участие которого описано в патогенезе других функциональных гастроинтестинальных расстройств, прежде всего функциональной диспепсии, и лежит в основе их частого сочетанного течения с СРК [16, 17].

Обсуждение

Представленные результаты позволяют дать характеристику пациентам с различными фенотипами СРК.

Безусловно, «постинфекционный СРК» как отдельный фенотип уже достаточно хорошо описан в литературе, поэтому мы хотели лишь уточнить имеющиеся данные применительно к своей когорте пациентов и выделить отличительные особенности фенотипа по отношению к другим выделенным фенотипам. Согласно результатам проведенного нами исследования пациенты с «постинфекционным СРК» характеризуются носительством аллеля S гена *SLC6A4*, генотипа val/val гена *COMT*, склонностью к потреблению соленой пищи и частым отказом от молока и молочных продуктов, а среди патогенетических механизмов доминируют повышение кортизола в слюне, серотонина в сыворотке крови и зонулина в кале. Кроме того, у пациентов данного фенотипа чаще встречаются СРК-Д и признаки тревоги, что согласуется с опубликованными ранее работами [18–20]. Сообщалось и о большей распространенности у пациентов непереносимости молока и молочных продуктов из-за частого наличия сопутствующего синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке после перенесенной ОКИ или приема антибактериальных препаратов [21]. Имеются также данные о том, что у пациентов с диарейным вариантом «постинфекционного СРК» преобладает генотип SS гена *SLC6A4* и отмечается более высокая концентрация серотонина в крови по сравнению с лицами, страдающими СРК-3 или СРК-См [22]. В целом эксперты сходятся во мнении, что ключевая роль в развитии и сохранении симптомов заболевания при данном фенотипе отводится персистенции воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке толстой кишки вследствие изменения состава кишечной микробиоты после ОКИ, с чем и связана отмеченная эффективность в лечении пробиотиков [23].

На фоне стремительного роста в популяции лиц с избыточной массой тела и ожирением появляются данные об особенностях течения на их фоне различных заболеваний, в том числе СРК. Нами разработана концепция о существовании отдельного фенотипа заболевания – «СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением», для которого характерно наличие генотипов L/L гена *SLC6A4*, met/met гена *COMT* и A/A гена *FTO*, преобладание СРК-3, низкий уро-

вень дофамина в плазме, ассоциированный с признаками депрессии, частыми эпизодами переедания, в том числе в ночные часы, пристрастием к жирной и сладкой пище, мучным и кондитерским изделиям, избыточным потреблением добавленного сахара, дефицитом клетчатки за счет резкого сокращения овощей в рационе. Проведенные ранее исследования об особенностях течения СРК у лиц с ожирением немногочисленны и достаточно противоречивы, как правило, они касаются изучения преобладающего варианта нарушения моторики [24–26]. В ряде работ также показано, что у пациентов с СРК на фоне ожирения чаще выявляются сопутствующие тревожно-депрессивные расстройства в анамнезе, более выраженные гастроинтестинальные симптомы и более низкое качество жизни по сравнению с имеющими нормальную массу тела [27, 28]. Сообщалось, что типичный для лиц с ожирением «западный стиль питания» – преобладание продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров и легко ферментируемых углеводов при пониженном количестве пищевых волокон – посредством влияния на осмолярность кишечного содержимого и моторику кишечника может способствовать развитию СРК [29]. Также высказано предположение, что симптомы СРК могут быть более распространены у лиц с ожирением вследствие частого переедания из-за нарушения у них сигналов насыщения в головном мозге [30]. Мы предполагаем, что имеющиеся у лиц с избыточной массой тела и ожирением пищевые привычки, обусловленные низким уровнем дофамина, через модуляцию кишечной микробиоты приводят к развитию СРК. Вероятно, наибольший эффект при курации пациентов с данным фенотипом будет получен при модификации питания и дополнительном введении пищевых волокон в схему терапии заболевания.

Высокая частота сочетанного течения функциональных гастроинтестинальных расстройств в реальной клинической практике позволила нам также выделить наряду с другими фенотипами «коморбидный фенотип СРК» с присущими ему особенностями: более частое выявление генотипа val/val гена *COMT* и носительство аллеля S гена *SLC6A4*, ранний дебют заболевания, тяжелое течение, большая выраженность абдоминальной боли, в равной степени частая встречаемость СРК-См и СРК-Д, признаков тревоги и депрессии. Как правило, пациенты данного фенотипа принимают пищу 1–2 раза в сутки, испытывают тягу к острой и соленой пище, значительно ограничивают молоко и молочные продукты, а также отмечают критически низкое потребление фруктов. В проведенных ранее исследованиях показано, что при коморбидном течении СРК и функциональной диспепсии наблюдается феномен «взаимного отягощения» и увеличивается выраженность симптомов каждого из заболеваний, а также возрастает частота выявления тревожно-депрессивных расстройств и соматизации [31]. Имеются данные о том, что ген *SLC6A4* связан с перекрестом СРК с функциональной диспепсией, а вариант полиморфизма гена определяет характер течения сочетанной патологии и может прогнозировать эффективность терапии: выраженные симптомы описаны для генотипа S/L, плохой ответ на лечение – для генотипа L/L [32]. Основными патогенетическими механизмами, на наш взгляд, при данном фенотипе следует считать дисфункцию энтеральной нервной системы, нарушение процессов нейротрансмиссии (увеличение кортизола в слюне и серотонина в сыворотке крови) и повышение эпителиальной проницаемости (увеличение зонулина в кале), а перспективным с точки зрения повышения эффективности лечения целесообразно рассматривать назначение цитопротекторов.

При «эссенциальном фенотипе» отсутствуют яркие клинические или лабораторные стигмы заболевания, выделить отличительные генетические и эпигенетические факторы, а также ведущий патогенетический механизм не представляется возможным. В целом пациенты с «эссенциальным СРК» во многом схожи со здоровыми лицами. При сравнении с другими фенотипами в подавляющем большинстве случаев заболевание имеет легкое течение и невыраженные клинические симптомы, преобладающим вариантом нарушения оказываются СРК-3, реже СРК-См. Из особенностей питания, как и для всех пациентов с СРК в целом, характерно пониженное потребление овощей и фруктов, у части пациентов возможны эпизоды переедания. Как правило, отсутствуют признаки клинически выраженной тревоги и депрессии. Отмечается незначительное снижение дофамина в плазме крови и повышение зонулина в кале по сравнению с группой контроля.

В заключение хотелось бы отметить, что интересным и перспективным, на наш взгляд, является также оценка вклада взаимодействия генетических и эпигенетических факторов на модуляцию кишечной микробиоты у пациентов с различными фенотипами заболевания. Выявленные нами особенности фенотипов легли в основу разрабатываемой нами системы поддержки принятия врачебных решений в курации пациентов с СРК.

Заключение

Детальный анализ генетических и эпигенетических факторов, ведущих механизмов формирования и течения СРК позволяет выделить дополнительные (помимо постинфекционного) фенотипы заболевания: СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением, коморбидный фенотип и эссенциальный фенотип. Характеристика фенотипов создает условия для разработки и реализации индивидуализированных систем сопровождения пациентов, прежде всего посредством модификации эпигенетических факторов, характерных для пациентов каждого фенотипа.

Выделение ведущих факторов патогенеза СРК, характерных для каждого из фенотипов заболевания (синдром повышенной эпителиальной проницаемости при коморбидном фенотипе, нарушение нейрогуморальной регуляции с дефицитом дофамина у лиц с ожирением и избыточ-

ной массой тела), обосновывают индивидуализированные программы курации пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ, протокол №2 от 01.12.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Omsk State Medical University, Omsk, Russia, Protocol №2 of 01.12.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

ОКИ – острая кишечная инфекция
СРК – синдром раздраженного кишечника
СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи
СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора
СРК-См – синдром раздраженного кишечника со смешанным вариантом нарушения моторики

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии
IBSQoL – опросник качества жизни при синдроме раздраженного кишечника
VSI – опросник индекса висцеральной гиперчувствительности

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(8):473-86. DOI:10.1038/s41575-020-0286-8
- Frändemark Å, Törnblom H, Jakobsson S, Simrén M. Work Productivity and Activity Impairment in Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Multifaceted Problem. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(10):1540-9. DOI:10.1038/s41395-018-0262-x
- Ballou S, McMahon C, Lee HN, et al. Effects of Irritable Bowel Syndrome on Daily Activities Vary Among Subtypes Based on Results From the IBS in America Survey. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(12):2471-8.e3. DOI:10.1016/j.cgh.2019.08.016
- Weerts ZZRM, Vork L, Mujagic Z, et al. Reduction in IBS symptom severity is not paralleled by improvement in quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(8):e13629. DOI:10.1111/nmo.13629
- Spiegel BM, Gralnek IM, Bolus R, et al. Clinical determinants of health-related quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164(16):1773-80. DOI:10.1001/archinte.164.16.1773
- Mahurkar-Joshi S, Chang L. Epigenetic Mechanisms in Irritable Bowel Syndrome. *Front Psychiatry.* 2020;11:805. DOI:10.3389/fpsy.2020.00805
- Videlock EJ, Chang L. Latest Insights on the Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021;50(3):505-22. DOI:10.1016/j.gtc.2021.04.002
- Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2019;156(1):46-58.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2018.07.011

9. Zhang Y, Li L, Guo C, et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):62. DOI:10.1186/s12876-016-0470-z
10. Pinto-Sánchez MI, Smecuol EC, Temprano MP, et al. Bifidobacterium infantis NLS Super Strain Reduces the Expression of α -Defensin-5, a Marker of Innate Immunity, in the Mucosa of Active Celiac Disease Patients. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(9):814-7. DOI:10.1097/MCG.0000000000000687
11. Гаус О.В., Ливзан М.А. «Гастроинтестинальная» коморбидность при синдроме раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;190(6):104-11 [Gaus OV, Livzan MA. "Gastrointestinal" comorbidity in irritable bowel syndrome. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologija.* 2021;190(6):104-11 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-190-6-104-111
12. Гаус О.В., Ливзан М.А. Влияние социодемографических факторов, пищевых привычек и психологического статуса на развитие синдрома раздраженного кишечника. *Профилактическая медицина.* 2022;25(11):84-91 [Gaus OV, Livzan MA. Social and demographic factors, eating habits, and psychological status in developing irritable bowel syndrome. *Profilakticheskaia medicina.* 2022;25(11):84-91 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20222511184
13. Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Синдром раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением: новый фенотип заболевания? *Доказательная гастроэнтерология.* 2021;10(2):52-60 [Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV. IBS in overweight and obese individuals: a new disease phenotype? *Dokazatel'naiia gastroenterologija.* 2021;10(2):52-60 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro20211002152
14. Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Клинические особенности и пищевые предпочтения у лиц с синдромом раздраженного кишечника на фоне избыточной массы тела и ожирения. *Consilium Medicum.* 2022;24(5):306-11 [Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV. Clinical features and food preferences in persons with irritable bowel syndrome against the background of overweight and obesity. *Consilium Medicum.* 2022;24(5):306-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.5.201730
15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А., и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(5):74-95 [Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA, et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2021;31(5):74-95 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
16. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut.* 2019;68(8):1516-26. DOI:10.1136/gutjnl-2019-318427
17. Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(1):9-21. DOI:10.1038/nrgastro.2016.169
18. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009;136(6):1979-88. DOI:10.1053/j.gastro.2009.02.074
19. Rusu F, Mocanu L, Dumitraşcu DL. Phenotypic features of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *Med Pharm Rep.* 2019;92(3):239-45. DOI:10.15386/mpr-1317
20. Nielsen HL, Engberg J, Ejlersen T, Nielsen H. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after *Campylobacter concisus* infection. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(5):545-51. DOI:10.3109/00365521.2014.886718
21. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver.* 2017;11(2):196-208. DOI:10.5009/gnl16126
22. Kumar S, Ranjan P, Mittal B, Ghoshal UC. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21(1):31-8.
23. Spiller R, Lam C. An Update on Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Role of Genetics, Immune Activation, Serotonin and Altered Microbiome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012;18(3):258-68. DOI:10.5056/jnm.2012.18.3.258
24. Kibune Nagasako C, Garcia Montes C, Silva Lorena SL, Mesquita MA. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(2):59-64. DOI:10.17235/reed.2015.3979/2015
25. Lee CG, Lee JK, Kang YS, et al. Visceral abdominal obesity is associated with an increased risk of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):310-9. DOI:10.1038/ajg.2014.422
26. Fysekidis M, Bouchoucha M, Bihan H, et al. Prevalence and occurrence of upper and lower functional gastrointestinal symptoms in patients eligible for bariatric surgery. *Obes Surg.* 2012;22(3):403-10. DOI:10.1007/s11695-011-0396-z
27. Liu DR, Xu XJ, Yao SK. Increased intestinal mucosal leptin levels in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2018;24(1):46-57. DOI:10.3748/wjg.v24.i1.46
28. Russo F, Chimienti G, Clemente C, et al. Adipokine profile in celiac patients: differences in comparison with patients suffering from diarrhea-predominant IBS and healthy subjects. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(12):1377-85. DOI:10.3109/00365521.2013.845907
29. Pickett-Blakely O. Obesity and irritable bowel syndrome: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2014;10(7):411-6.
30. Talley NJ, Quan C, Jones MP, Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(4):413-9. DOI:10.1111/j.1365-2982.2004.00530.x
31. Barberio B, Yiannakou Y, Houghton LA, et al. Overlap of Rome IV Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia and Effect on Natural History: A Longitudinal Follow-Up Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(2):e89-101. DOI:10.1016/j.cgh.2021.04.011
32. Lee JY, Kim N, Park JH, et al. Sex and Gender Differences in Overlap Syndrome of Functional Gastrointestinal Disorder and Effect of Genetic Polymorphisms in South Korea: A Long-term Follow-up Study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022;28(1):145-58. DOI:10.5056/jnm21047

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2023