

Факторы риска развития СРК: что необходимо учитывать?

О.В. Гаус[✉], М.А. Ливзан, Д.А. Гавриленко

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

Аннотация

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к числу самых распространенных заболеваний пищеварительного тракта из группы расстройств взаимодействия по оси «кишечник–мозг». Общеизвестно негативное влияние СРК на качество жизни пациентов и значимое социально-экономическое бремя заболевания, обусловленное низкой эффективностью существующих лечебных стратегий, которые носят исключительно симптоматический характер без учета факторов и механизмов формирования нарушений функции кишечника. С этих позиций крайне актуальным представляется вопрос изучения факторов, способствующих развитию и персистенции симптомов СРК, для улучшения ранней диагностики заболевания и реализации технологии таргетной профилактики в группах риска. Цель публикации – систематизация данных об основных факторах риска СРК, включая наследственную предрасположенность, стресс и психоэмоциональное состояние, диету и пищевые привычки, перенесенные острые кишечные инфекции.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, факторы риска, наследственная предрасположенность, пищевые привычки, психологические факторы, острые кишечные инфекции, постинфекционный синдром раздраженного кишечника

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А., Гавриленко Д.А. Факторы риска развития СРК: что необходимо учитывать? Терапевтический архив. 2024;96(2):159–167. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202597

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Risk factors for irritable bowel syndrome: A review

Olga V. Gaus[✉], Maria A. Livzan, Darya A. Gavrilenko

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common diseases of the digestive tract from the group of disorders of interaction in the gut-brain axis. IBS has a negative impact of on patients' quality of life and the significant social and economic burden of the disease due to the low effectiveness of available treatment strategies, which are only symptomatic, without impacting factors and mechanisms of intestinal dysfunction. From this perspective, it is critical to study the factors contributing to the onset and persistence of IBS symptoms to improve the early diagnosis of the disease and implement targeted prevention technology in at-risk groups. The objective of this paper is to systematize data on the main risk factors for IBS, including hereditary predisposition, stress and psycho-emotional state, diet and eating habits, and acute intestinal infections.

Keywords: irritable bowel syndrome, risk factors, hereditary predisposition, eating habits, psychological factors, acute intestinal infections, post-infection irritable bowel syndrome

For citation: Gaus OV, Livzan MA, Gavrilenko DA. Risk factors for irritable bowel syndrome: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(2):159–167. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202597

Синдром раздраженного кишечника (СРК) определяется как хроническое расстройство взаимодействия по оси «кишечник–мозг», для которого характерны наличие рецидивирующей абдоминальной боли и связанных с ней нарушений режима работы кишечника [1]. Распространенность СРК в популяции колеблется от 1,5 до 10,1% в зависимости от географического региона и используемых диагностических критериев [2]. Общеизвестно негативное влияние СРК на качество жизни пациентов, связанное с ограничениями в еде, повседневной и социальной активности, межличностных отношениях, а также значимое социально-экономическое бремя заболевания, что обусловлено, прежде всего, низкой эффективностью существующих лечебных стратегий [3, 4].

Поэтому с клинической точки зрения крайне актуальным представляется вопрос изучения факторов, способствующих развитию и персистенции симптомов СРК, для улучшения ранней диагностики заболевания и реализации технологии таргетной профилактики в группах риска. Кроме того, персонализированный подход, основанный на оценке и своевременной коррекции факторов риска, позволит существенно повысить эффективность схем медикаментозной терапии.

Цель исследования – систематизация данных об основных факторах риска СРК, включая наследственную предрасположенность, стресс и психоэмоциональное состояние, диету и пищевые привычки, перенесенные острые кишечные инфекции (ОКИ).

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гаус Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии.
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

Гавриленко Дарья Александровна – клин. ординатор каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии.
ORCID: 0000-0001-5245-7190

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

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

Darya A. Gavrilenko. ORCID: 0000-0001-5245-7190

С современных позиций СРК относится к многофакторным заболеваниям с отсутствием единого патогенетического механизма [1]. Предполагается, что в основе формирования заболевания лежит взаимодействие генетических и эпигенетических факторов посредством вовлечения различных звеньев патогенеза, включая висцеральную гиперчувствительность, изменение моторики толстой кишки, воспаление низкой степени активности, нарушение нейрогуморальной регуляции и функционирования оси «гипоталамус–гипофиз–надпочечники» (ГГН), повышение эпителиальной кишечной проницаемости, модуляцию кишечной микробиоты [5].

Наследственная предрасположенность

С одной стороны, многие пациенты с СРК сообщают о наличии родственников, имеющих схожие гастроинтестинальные симптомы, и целый ряд работ подтверждает семейную агрегацию СРК, что указывает на лежащий в основе заболевания генетический компонент [5–7]. С другой стороны, очевидно, что в семьях люди часто имеют схожий жизненный опыт и подвергаются воздействию одинаковых факторов окружающей среды, которые в равной степени с генетикой могут объяснить семейную кластеризацию СРК. Более того, результаты исследований, проведенных с участием близнецов, противоречивы. В одних установлена повышенная конкордантность диагноза СРК у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными близнецами [8], в других подобной закономерности не выявлено [9]. Скорее всего, это связано с тем, что вклад генетической предрасположенности в развитие СРК является полигенным, при этом решающую роль в определении вероятности наличия заболевания и особенностей его клинических проявлений играет взаимодействие большого числа генов с факторами окружающей среды.

В настоящее время описано множество генов-кандидатов, предположительно ассоциированных с СРК (табл. 1), среди них гены, участвующие в регуляции моторной, секреторной, иммунной и барьерной функций кишечника, процессов центральной и периферической нейротрансмиссии.

В ряде работ выявлена связь между симптомами СРК и вариантами нуклеотидных последовательностей в генах, кодирующих экспрессию рецепторов кортикотропин-рилизинг-гормона, который опосредует реакцию организма на стресс и участвует в регуляции моторики кишечника [24]. Другие исследования обнаружили ассоциацию СРК с редкими патогенными вариантами в генах, кодирующих экспрессию фермента сукразы-изомальтазы [25] или потенциалзависимого натриевого канала *SCN5A* [26], на основании этого сделан вывод, что симптомы заболевания могут быть объяснены непереносимостью дисахаридов или нарушением функции ионных каналов, по крайней мере у части пациентов. Подтверждением гипотезы об участии ионных каналов в патофизиологии СРК являются результаты метаанализа полногеномного исследования ассоциаций (GWAS) пяти европейских когорт [23].

Еще одно ассоциативное исследование (GWAS) большой популяционной когорты Британского биобанка, которое включало данные о генотипе и состоянии здоровья 9576 пациентов с СРК и 336 449 здоровых лиц, а также дополнительно 2045 пациентов с СРК и 7955 лиц контрольной группы из третичных центров Европы и США и небольшой выборки населения из Швеции ($n=249$), выявило значимую связь варианта нуклеотидной последовательности rs10512344 в локусе хромосомы 9 (9q31.2) с развитием СРК с преобладанием запоров (СРК-3) у женщин [27].

Интересно, что для данного варианта нуклеотидной последовательности также описана ассоциация с таким редким наследственным заболеванием, как семейная дизавтономия (синдром Райли–Дея), которое поражает вегетативную нервную систему и характеризуется схожими с СРК симптомами, включая изменение восприятия боли и нарушение моторики пищеварительного тракта [28]. Данный факт может служить подтверждением роли вегетативной дисфункции в патогенезе СРК.

Таким образом, несмотря на то что в настоящее время понимание роли генетики в патогенезе СРК значительно расширилось, по-прежнему остается много нерешенных вопросов, в частности, совокупность каких генов и воздействие каких факторов окружающей среды обеспечивают реализацию наследственной предрасположенности. Поэтому современные подходы к диагностике заболевания не предусматривают проведение рутинного генетического тестирования пациентов с подозрением на СРК. В этой связи особое внимание уделяется выявлению и при возможности коррекции эпигенетических факторов риска.

Психологические факторы

Хорошо известно, что такие психологические факторы, как стресс, неблагоприятные события в раннем возрасте, сопутствующие тревожно-депрессивные расстройства, часто ассоциируются с СРК.

В частности, о связи появления или усугубления симптомов СРК с перенесенным психоэмоциональным стрессом сообщают более 69% пациентов [29]. При этом показано, что стресс тесно связан с тяжестью гастроинтестинальных и внекишечных симптомов СРК, отрицательно влияет на поведение пациента при обращении за медицинской помощью и результаты лечения [30]. Сообщается также, что пациенты с СРК отличаются от здоровых лиц повышенной реакцией на психологический стресс, и это объясняется особенностями секреции физиологических коррелятов воспринимаемого стресса – адренкортикотропного гормона и кортизола [31, 32]. Так, в работе К. Weaver и соавт. более высокие уровни воспринимаемого стресса связаны с СРК с отношением шансов (ОШ) 1,103 (95% доверительный интервал – ДИ 1,028–1,184); $p=0,007$ [31]. Установлено, что пациенты с СРК отличаются от здоровых лиц и с точки зрения применяемых стратегий преодоления стресса. Здоровые люди чаще рассматривают стрессовую ситуацию как вызов или задачу и демонстрируют целенаправленное преодоление трудностей, тогда как для пациентов с СРК характерен эмоционально-ориентированный копинг, связанный с нерешительностью, отсутствием желания менять ситуацию, избеганием взаимодействия с окружающими и плохими навыками решения проблем [33].

Важную роль в развитии СРК играют различного рода психотравмирующие события в раннем возрасте. В частности, в исследовании Т. Ju и соавт. с участием 197 пациентов с СРК и 165 здоровых лиц показано, что наличие неблагоприятных жизненных событий в раннем возрасте и их тяжесть определяют риск развития СРК в последующем – ОШ 1,36, 95% ДИ 1,14–1,62 и ОШ 1,13, 95% ДИ 1,08–1,19 соответственно [34]. Возраст, в котором ребенок перенес травматическое событие, и пол не влияли на вероятность развития заболевания. В другом исследовании S. Park и соавт., проведенном с июня 2010 по апрель 2015 г. и объединившем в общей сложности данные 148 пациентов с СРК и 154 лиц контрольной группы, неблагоприятный жизненный опыт в детстве увеличивал вероятность СРК с ОШ 2,05 (95% ДИ 1,21–3,48; $p=0,008$).

Таблица 1. Гены-кандидаты, предположительно ассоциированные с СРК
Table 1. Candidate genes suspected of being associated with irritable bowel syndrome

Ген	ВНП	Функция гена	Ассоциация	Ссылка на источник
<i>Гены, участвующие в метаболизме серотонина</i>				
SLC6A4	rs4795541	кодирует синтез транспортера обратного захвата серотонина (SERT)	генотип SS – СРК-3	[10]
			генотип LS – СРК-Д	[11]
			генотип S/S – СРК-Д генотип L/L – СРК-3	[12]
HTR2A	1438 G/A 102 T/C	кодирует экспрессию серотониновых рецепторов подтипа 2A	генотип G/A – СРК генотип C/T – СРК	[13]
<i>Гены, регулирующие процессы центральной и периферической нейротрансмиссии</i>				
COMT	rs4680	кодирует экспрессию фермента катехол-О-метилтрансферазы (COMT), участвующего в деградации катехоламинов	генотип Val/Met – СРК	[14]
			генотип Val/Val – СРК-Д генотип met/met – СРК-3	[12]
			генотип Val/Val – СРК	[15]
FAAH	+385C/A	кодирует экспрессию гидролазы амидов жирных кислот	генотипы C/A и A/A – СРК-Д, СРК-См	[16]
ADRA2A	1291C>G	кодирует экспрессию адренорецепторов подтипов $\alpha 2A$ и $\alpha 2C$ соответственно, которые регулируют высвобождение норадреналина из симпатических нервов	генотип C/G – СРК-Д	[17]
ADRA2C	del322-325		СРК-3	[18]
DRD2	rs6277	кодирует экспрессию дофаминовых рецепторов 2-го типа на нейронах	аллель T – СРК генотип T/T – СРК-3	[12]
<i>Гены, связанные с иммунным ответом</i>				
IL10	rs1800896	кодирует экспрессию провоспалительного цитокина интерлейкина-10	генотип T/C – СРК	[19]
TNF α	rs1800629	кодирует экспрессию провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли α	генотип G/A – СРК	[20]
	rs361525		аллель G и генотип GG – СРК	[21]
TLR9	rs5743836	кодирует экспрессию toll-подобных рецепторов распознавания компонентов бактерий 9-го типа (TLR9)	генотип C/C – ПИ-СРК	[12]
	rs352139		аллель A – ПИ-СРК	[22]
<i>Гены, регулирующие функцию эпителиального кишечного барьера</i>				
CDH1	rs16260	кодирует экспрессию белка плотного соединения E-кадгерина	аллель A – ПИ-СРК	[22]
CDC42	rs2473322	кодирует экспрессию Rho гуанозинтрифосфатазы, участвующей в регуляции барьерной функции кишечника посредством дифференцировки и пролиферации стволовых клеток эпителия	генотип T/G – СРК	[23]

Примечание. ВНП – вариант нуклеотидной последовательности, СРК-См – смешанный вариант СРК.

При этом психические заболевания члена семьи ($p < 0,001$), эмоциональное насилие со стороны взрослых ($p = 0,004$) и нахождение родственника в заключении ($p = 0,019$) оказались наиболее значимыми предикторами СРК [35]. Кроме того, с повышенным риском развития СРК связаны количество неблагоприятных событий в раннем возрасте и психоэмоциональное состояние, характеризующееся повышенным чувством страха [36].

Согласно результатам собственного исследования среди пациентов с СРК отмечается более высокая встречаемость клинически выраженных признаков тревоги и депрессии по сравнению со здоровыми лицами ($\chi^2 = 14,82$; $p < 0,001$ и $\chi^2 = 8,15$; $p = 0,017$ соответственно). Вместе с тем частота данных расстройств нарастает по мере увеличения

степени тяжести СРК – $\chi^2 = 43,24$; $p < 0,001$ и $\chi^2 = 40,63$; $p < 0,001$ для тревоги и депрессии соответственно [29]. Интересно, что самый высокий уровень тревоги выявлен в группе пациентов с СРК с преобладанием диареи – СРК-Д ($U = 291,5$; $p = 0,001$), депрессии – в группе пациентов с СРК-3 ($U = 342,5$; $p = 0,004$) (U -критерий Манна-Уитни).

В метаанализе M. Zamani и соавт., объединившем данные 73 исследований, распространенность тревожных симптомов и расстройств у пациентов с СРК достигает 39,1% (95% ДИ 32,4–45,8) и 23% (95% ДИ 17,2–28,8) соответственно, депрессивных симптомов и расстройств – 28,8% (95% ДИ 23,6–34) и 23,3% (95% ДИ 17,2–29,4) соответственно [37]. По их же данным, риск развития депрессивных симптомов и расстройств у пациентов с СРК по сравнению со

здоровыми лицами составляет 3,04 (95% ДИ 2,37–3,91) и 2,72 (95% ДИ 2,45–3,02) соответственно, тревожных симптомов и расстройств – 3,11 (95% ДИ 2,43–3,98) и 2,52 (95% ДИ 1,99–3,20) соответственно. Указанные результаты подтверждают двунаправленность связи между гастроинтестинальными симптомами и сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами. Проведенные ранее исследования также показали, что у людей, которые сообщают о симптомах тревоги и/или депрессии и не имеют СРК в анамнезе, со временем развиваются гастроинтестинальные симптомы, и наоборот, у людей с СРК, но без признаков тревоги или депрессии на момент постановки диагноза в последующем присоединяются симптомы психологических расстройств [38].

Основным механизмом, способствующим развитию СРК при воздействии психологических факторов, является нарушение системы связи, которая соединяет кишечник и мозг посредством взаимодействия между вегетативной нервной системой, осью ГГН и кишечным микробиомом [39]. Даже у здоровых лиц стрессовое событие или изменение психоэмоционального состояния приводит к возбуждению вегетативной нервной системы, стимуляции оси ГГН с высвобождением адренкортикотропного гормона и кортизола, которые, как известно, изменяют моторику пищеварительного тракта, эпителиальную кишечную проницаемость и могут вызывать появление гастроинтестинальных симптомов [40]. Однако в физиологических условиях при устранении психологического фактора организм быстро возвращается к состоянию гомеостаза, тогда как у пациентов с СРК дисрегуляция адаптивных систем, наряду с высокой активностью миндалевидного тела и областей головного мозга, отвечающих за обработку эмоций и периферических ноцицептивных стимулов, обуславливает стойкую дисфункцию оси «кишечник–мозг» и персистенцию симптомов заболевания [41]. Кроме того, кишечная микробиота является неотъемлемым компонентом коммуникации между кишечником и мозгом посредством своего влияния на нейроэндокринные и иммунные пути [39]. В литературе даже описан профиль кишечной микробиоты, позволяющий отличить пациентов с СРК, имеющих сопутствующие тревогу и/или депрессию, от пациентов с СРК без психологических расстройств в анамнезе. Так, пациенты с СРК и выраженными симптомами тревоги и/или депрессии имеют более низкое α -разнообразие кишечной микробиоты, а также высокое содержание бактерий *Proteobacteria*, *Prevotella*, *Bacteroides* и низкое *Lachnospiraceae* [42]. Есть работы, свидетельствующие о том, что назначение отдельных пробиотических штаммов может как улучшить психоэмоциональное состояние, так и уменьшить тяжесть гастроинтестинальных симптомов у пациентов с СРК [43].

Интересными представляются данные о том, что на риск возникновения СРК может влиять и психоэмоциональное состояние матери в период беременности [44]. В эксперименте пренатальный материнский стресс привел к висцеральной гиперчувствительности и абдоминальной боли у потомства опосредованно путем повышения экспрессии цистатионин- β -синтазы и нейротрофического фактора в спинном мозге [45], а также за счет усиления передачи болевых сигналов в дорсальном роге спинного мозга в результате снижения экспрессии miR-485 и увеличения количества кислоточувствительных ионных каналов ASIC1 [46]. В клиническом исследовании J. Galley и соавт. установлено, что у младенцев, чьи матери сообщали о перенесенном психологическом стрессе или более высоком

уровне тревоги и/или депрессии во время беременности, отмечается снижение α -разнообразия кишечной микробиоты и относительной представленности некоторых видов *Bifidobacterium*, которые связаны с модуляцией взаимодействия по оси «кишечник–мозг» [47].

Диета и пищевые привычки

Среди модифицируемых факторов риска СРК диете отводится особая роль, учитывая тот факт, что примерно 2/3 (70%) пациентов сообщают о наличии пищевых триггеров, способствующих появлению или усилению симптомов заболевания [48]. Наиболее часто на связь гастроинтестинальных симптомов с приемом пищи указывают пациенты с СРК-Д и тяжелым течением заболевания [29], а перечень основных продуктов-провокаторов включает молоко, изделия из пшеничной муки, жирную и жареную пищу, кофеин, некоторые овощи (капусту, лук), бобовые (горох, фасоль), острые специи и алкоголь [49].

В крупном когортном исследовании во Франции с участием 44 350 человек, из которых 2423 (5,5%) имели СРК, западный стиль питания с избыточным потреблением жиров и сладких продуктов был связан с умеренно повышенным риском развития СРК – ОШ 1,38, 95% ДИ 1,19–1,61 [50]. Установлено также, что с формированием и персистенцией симптомов заболевания ассоциирован ряд таких диетических факторов, как нерегулярный режим питания, частые эпизоды переедания, вкусовые пристрастия к сладкой, мучной, соленой, острой пище, дефицит овощей и фруктов в рационе, низкая информированность по вопросам здорового питания [29]. Примечательно, что наличие одного только нерегулярного режима питания увеличивает риск развития СРК почти в 4 раза – ОШ 3,963, 95% ДИ 1,666–9,427 [51].

Роль фактора питания в патофизиологии СРК подтверждает и тот факт, что рекомендации по питанию являются важной частью стратегии ведения больных, и многие из них отмечают улучшение своего самочувствия при применении различных диет. Так, некоторые пациенты с СРК сообщают о положительном эффекте диеты с ограничением количества продуктов с высоким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP) в своем рационе [52], хотя частота ответа, по данным различных исследований, весьма вариабельна и колеблется от 50 до 86% [53]. Нецелиакичная чувствительность к глютену (НЦЧГ) может встречаться у 0,6–10,6% населения и способствовать появлению гастроинтестинальных симптомов, в том числе соответствующих критериям СРК [54]. Опрос населения Великобритании, проведенный среди 1002 взрослых, показал, что у людей с НЦЧГ наблюдалась более высокая распространенность СРК по сравнению с лицами без НЦЧГ – 20% против 3,89% – ОШ 6,23; $p < 0,0001$ [55]. Однако систематический обзор и метаанализ J. Dionne и соавт. продемонстрировал, что в настоящее время недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать безглютеновую диету пациентам с СРК, и обнаружил только доказательства низкого качества в отношении эффективности диеты с низким содержанием FODMAP [56]. Поэтому большинство современных рекомендаций базируются на индивидуализированном подходе к коррекции рациона питания на основе выявления пищевых триггеров в каждом конкретном случае [1, 57].

Предполагается, что помимо механического и химического раздражения слизистой оболочки кишечника продукты питания могут приводить к появлению гастроинтестинальных симптомов путем модуляции микробиоты. В 2021 г. L. Volte и соавт., исследовав связь между 173 диети-

ческими факторами и микробиомом 1425 человек, в том числе 223 пациентов с СРК, опубликовали высококачественные доказательства, указывающие на то, что характер питания тесно связан с составом кишечной микробиоты у человека [58]. Показано, что избыточное потребление углеводов, обработанных пищевых продуктов и продуктов животного происхождения ассоциируется с более высоким содержанием разрушающих муцин бактерий типа *Firmicutes*, рода *Ruminococcus*, некоторых видов *Blautia*, а также увеличением продукции бактериальных эндотоксинов, что способствует формированию воспаления слизистой оболочки и повышению эпителиальной проницаемости кишечника. Кроме того, чрезмерное потребление углеводов связано с более высоким синтезом хинонов, также поддерживающих воспаление в кишечнике. Напротив, потребление растительной пищи, рыбы и морепродуктов коррелировало с количеством комменсалов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты.

Согласно собственным данным среди пациентов с СРК с избыточным потреблением добавленного сахара, наличием вкусовых предпочтений сладкой и мучной пищи, кондитерских изделий образцы кишечной микробиоты характеризовались повышением соотношения *Firmicutes/Bacteroidota* [59], что связывают с повышенным усвоением вырабатываемой в результате ферментации углеводов энергии и, как следствие, развитием избыточной массы тела и ожирения [60]. У пациентов с СРК, отличающихся низким потреблением свежих овощей и фруктов, в составе кишечной микробиоты выявляли снижение представительства бутират-продуцирующих бактерий семейств *Ruminococcaceae* и *Erysipelatoclostridiaceae*, рода *Bifidobacterium*, а также отмечали низкую метаболическую активность кишечной микробиоты по пути синтеза бутирата. Хорошо известно, что снижение синтеза короткоцепочечных жирных кислот способствует нарушению целостности эпителиального барьера кишечника и повышению кишечной проницаемости, которая является одним из механизмов развития СРК [59].

В ряде работ обнаружено увеличение численности толерантных к желчи бактерий *Alistipes*, *Bilophila*, *Ruminococcus gnavus* с провоспалительным потенциалом у лиц с чрезмерным потреблением насыщенных жиров [61, 62], в том числе при СРК [59].

Интересными представляются данные о том, что углеводы пищи стимулируют секрецию энтероэндокринными L-клетками кишечника глюкагоноподобного пептида-1, подавляя моторику пищеварительного тракта [63]. Описано, что данный механизм может лежать в основе развития СРК-3 [64]. Более того, опубликованное в 2015 г. исследование L. Kelstrup и соавт. продемонстрировало связь между гипергликемией у матери во время беременности и изменением уровня глюкагоноподобного пептида-1 у потомства [65]. Исходя из этого высказано предположение, что особенности питания матери могут представлять собой новый фактор риска развития СРК у ребенка в последующем [44].

Перенесенные ОКИ

Инфекционный гастроэнтерит часто идентифицируется как фактор риска развития СРК, называемого постинфекционным фенотипом заболевания (ПИ-СРК) [66]. Ранние исследования показали, что 1/4 пациентов сообщают о сохранении гастроинтестинальных симптомов через 6 мес после эпизода ОКИ, при этом у одного из 14 эти симптомы соответствуют диагностическим критериям СРК [67]. Систематический обзор и метаанализ 45 когортных исследо-

ваний с участием 21 421 человека, перенесших ОКИ, сообщил о совокупной распространенности ПИ-СРК в 10–15% в течение последующего периода наблюдения от 3 мес до 10 лет [68]. Необходимо подчеркнуть, что большинство исследований, вошедших в данный метаанализ, проводили среди населения Европы и Северной Америки, тогда как риск развития ПИ-СРК может различаться в зависимости от географического региона. В частности, проспективное когортное исследование, проведенное после вспышки шигеллеза в корейской больнице, выявило повышенный почти в 4 раза риск развития ПИ-СРК в течение 3 лет после заражения – ОШ 3,93, 95% ДИ 1,20–12,86 [69].

Наиболее часто с риском развития ПИ-СРК ассоциированы ОКИ, вызванные бактериальными патогенами, включая *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, серовар *Salmonella enterica* *Typhimurium* [70], *Clostridioides difficile* [71] и *Vibrio cholerae* [72]. Продемонстрирована также связь ПИ-СРК с перенесенной вирусной инфекцией, в частности норовирусом [73], и протозойными инфекциями, такими как лямблиоз [74].

Риск развития ПИ-СРК достоверно связан с женским полом (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,6–3,1), наличием сопутствующих тревоги (ОШ 2,0, 95% ДИ 1,3–2,9) и соматизации (ОШ 4,1, 95% ДИ 2,7–6,0), а также применением антибиотиков во время лечения инфекции – ОШ 1,7, 95% ДИ 1,2–2,4 [68].

Предполагается, что в основе развития ПИ-СРК лежат вызванные ОКИ изменения кишечной микробиоты, которые создают условия для формирования хронического воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке толстой кишки и связанными с ним повышением эпителиальной проницаемости и нарушениями серотонинергической нейротрансмиссии [5, 66, 75]. Описано, что характерными особенностями кишечной микробиоты пациентов с ПИ-СРК является увеличение относительной представленности *Bacteroidetes*, *Enterobacteriaceae*, *Proteobacteria*, *Methanobacteriales*, *Veillonella* на фоне снижения численности и видового разнообразия бутират-продуцирующих *Bifidobacterium*, *Erysipelotrichaceae*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcaceae* [5, 75].

В целом прогноз для ПИ-СРК и не-ПИ-СРК, по-видимому, одинаков. Сообщается, что, несмотря на проводимое лечение, симптомы сохраняются более 12 мес в ~75% случаев [76]. Однако, учитывая, что распространенность ОКИ во всем мире высока, в частности, по оценкам экспертов, распространенность острой диареи составляет примерно 2,4 млрд случаев в год и вряд ли будет уменьшаться [77], сохраняется интерес к дальнейшему изучению факторов риска и патофизиологии ПИ-СРК.

В настоящее время особую актуальность приобретает ПИ-СРК после инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Многоцентровое исследование G. Magasco и соавт. с участием 883 госпитализированных пациентов (614 – с COVID-19 и 269 – контрольной группы) среди пациентов с COVID-19 отмечалась более высокая частота СРК – 0,5% против 3,2%; $p=0,045$ [78]. Факторы, значимо связанные с диагнозом СРК, включали аллергию в анамнезе (ОШ 10,024, 95% ДИ 1,766–56,891), хронический прием ингибиторов протонной помпы (ОШ 4,816, 95% ДИ 1,447–16,025) и наличие одышки (ОШ 4,157, 95% ДИ 1,336–12,934). Проведенный позже метаанализ, объединивший данные 10 исследований и 2763 пациентов с COVID-19, показал, что распространенность ПИ-СРК у лиц, перенесших инфекцию, составляет 12% (95% ДИ 8–16), а объединенное ОШ развития СРК, учитывая только исследования с проспективной когортой (три исследования) – 12,92, 95% ДИ 3,58–46,60 [79].

Представляем собственное клиническое наблюдение ПИ-СРК у пациента, перенесшего COVID-19.

Клиническое наблюдение

Пациентка Д., 35 лет обратилась за консультацией на кафедру факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» с жалобами на боль в нижней части живота спастического характера, которая усиливается перед дефекацией, урчание по ходу кишечника, стул до 5 раз в сутки в утренние часы, кал – тип 7 по Бристольской шкале, без видимых патологических примесей, снижение массы тела на 8 кг в течение года.

Анамнез заболевания. Считает себя больной в течение года, когда после выписки из стационара по поводу лечения двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии на фоне COVID-19 (40% по данным компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения) впервые появились боли в животе перед дефекацией и учащение стула до 2–3 раз в сутки. Первоначально жалобы связала с предшествующим лечением антибактериальными и противовирусными препаратами, глюкокортикоидными, принимала пробиотики, сорбенты курсами с периодическим положительным эффектом. В последующем отметила увеличение интенсивности абдоминальной боли и частоты стула до 5 раз в сутки, появление слизи в кале на фоне стресса, а также после употребления молочных продуктов, овощей и фруктов. На фоне ограничения питания из-за страха усиления симптомов масса тела снизилась на 8 кг в течение года.

Жалобы со стороны других органов и систем. Нервная система – общая слабость, сниженная работоспособность, эмоциональная лабильность, повышенная тревожность. Сердечно-сосудистая система – ощущение сердцебиения, тахикардия.

Анамнез жизни. Вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекцию, туберкулез отрицает. Операций, гемотрансфузий не было. Наследственный анамнез: рак толстой кишки у дедушки. Аллергологический анамнез без особенностей. Курение, злоупотребление алкоголем отрицает.

Объективно. Состояние удовлетворительное. Тип конституции астенический. Рост 178 см, вес 53 кг, индекс массы тела 19,4 кг/м². Кожный покров обычного цвета, умеренной влажности, чистый. Видимые слизистые бледно-розового цвета, чистые, влажные. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Щитовидная железа 0 степени по классификации Всемирной организации здравоохранения. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 14 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные. Отеков нет. Артериальное давление 100/65 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс ритмичный, симметричный, умеренного наполнения и напряжения, с частотой 92 уд/мин. Живот не увеличен, мягкий, болезненный по ходу толстой кишки, преимущественно слева. Кишечник слегка вздут, громко урчит при пальпации. При глубокой пальпации отмечается болезненность в области сигмовидной кишки. Печень не выступает из-под края реберной дуги, край эластичный, безболезненный. Симптомы Ортнера, Мерфи, Кера отрицательные. Поджелудочная железа, селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Пациентке даны рекомендации по питанию (частый, дробный прием пищи, малыми порциями, с исключением

длительных перерывов между приемами пищи, жирной, острой, соленой и жареной пищи, кофеина, алкоголя, молока и молочных продуктов, свежих овощей и фруктов) и дообследованию. Учитывая наличие выраженного болевого синдрома (выраженность абдоминальной боли по VAS-IBS 60 баллов) в качестве спазмолитика пациентке назначен оригинальный препарат мебеверина гидрохлорид в дозе 200 мг по 1 капсуле 2 раза в день за 20 мин до приема пищи и диоктаэдрический Смектит по 1 пакету (3 г) по требованию, после каждого эпизода жидкого стула (не более 5 раз в день). Мебеверина гидрохлорид относится к группе миотропных спазмолитиков, он устраняет спазм, не вызывая чрезмерного расслабления гладкомышечной клетки, что обеспечивается двойным механизмом действия препарата – блокадой Na⁺-каналов и Ca⁺⁺-депо соответственно. Выбор оригинального препарата мебеверина гидрохлорида обусловлен данными клинических исследований о его высокой эффективности и отсутствии системных побочных эффектов, в том числе антихолинергических [80–83].

На 2-м визите с результатами назначенных лабораторно-инструментальных методов обследования через 2 нед от назначенной терапии отмечено уменьшение интенсивности абдоминальной боли (VAS-IBS 32 балла) и урежение частоты стула до 2–3 раз в сутки.

При обследовании. Общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, гормоны щитовидной железы в пределах референсных значений. Серологический скрининг на целиакию – без особенностей. Копрограмма: слизь в небольшом количестве; кал на паразитов и яйца гельминтов методом PARASEP – не обнаружено; кал на скрытую кровь – не обнаружено; кал на цисты *Giardia lamblia* – не обнаружено; кал на бактерии кишечной группы А и В – не обнаружено; кальпротектин в кале – 20,3 мкг/г. Ультразвуковое исследование абдоминальное – без структурных изменений. В связи с наличием у пациентки симптомов тревоги (снижение массы тела, отягощенный наследственный анамнез по колоректальному раку) провели эзофагогастродуоденоскопию (эритематозная гастропатия, *Helicobacter pylori* не выявлен) и колоноскопию (без органической патологии).

Выставлен диагноз. ПИ-СРК-Д, среднетяжелое течение.

Рекомендовано. Продолжить соблюдение диеты и прием мебеверина гидрохлорида в прежней дозе до 8 нед. Дополнительно назначен невсасывающийся антибиотик рифаксимин-а в дозе 400 мг по 1 таблетке 2 раза в день независимо от приема пищи в течение 2 нед с последующим приемом пробиотического штамма *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572* по 1 капсуле в день в течение 4 нед.

По завершении 8-недельного курса терапии пациентка отметила исчезновение абдоминальной боли и нормализацию стула (частота – 1 раз в сутки, кал – тип 4 по Бристольской шкале).

Необходимо добавить, что согласно инструкции оригинального мебеверина гидрохлорида 200 мг, продолжительность применения препарата не ограничена, и при необходимости в случае сохранения симптомов у пациентов с СРК лечение может быть пролонгировано под наблюдением врача до 12 мес при непрерывной схеме терапии или в течение 6 мес при терапии «по требованию»*.

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюспалагин®. Капсулы с пролонгированным высвобождением, 200 мг. П N011303/01.

Заключение

Таким образом, учитывая сохраняющуюся тенденцию к росту распространенности СРК в популяции, а также его значимое негативное влияние на пациентов, систему здравоохранения и экономику, очевидно необходимость оптимизации существующих подходов к лечению заболевания. Низкая эффективность лечебных стратегий может быть связана с ориентацией схем фармакотерапии исключительно на восстановление нарушенной функции кишечника и купирование доминирующего в клинической картине симптома без учета факторов риска, способствующих развитию заболевания. Индивидуализированная оценка факторов риска, выделение ведущего звена патогенеза с их последующей коррекцией могут повысить эффективность лечения СРК и качество оказания медицинской помощи больным.

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. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ГН – [ось] «гипоталамус–гипофиз–надпочечники»
 ДИ – доверительный интервал
 НЦЧГ – нецелиакийная чувствительность к глютену
 ОКИ – острые кишечные инфекции
 ОШ – отношение шансов
 ПИ-СРК – постинфекционный синдром раздраженного кишечника

СРК – синдром раздраженного кишечника
 СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи
 СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров
 FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols) – ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы

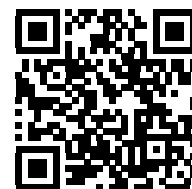
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., et al. 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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74-95 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
- Oka P, Parr H, Barberio B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908-17. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30217-X
- Goodyoory VC, Ng CE, Black CJ, Ford AC. Direct healthcare costs of Rome IV or Rome III-defined irritable bowel syndrome in the United Kingdom. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(1):110-20. DOI:10.1111/apt.16939
- Maev I.V., Okhlobystina O.Z., Khalif I.L., Andreev D.N. Синдром раздраженного кишечника в Российской Федерации – результаты многоцентрового наблюдательного исследования ROMERUS. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):38-51 [Maev IV, Okhlobystina OZ, Khalif IL, Andreev DN. Irritable bowel syndrome in the Russian Federation: results of the ROMERUS multicenter observational study. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(1):38-51 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.01.202043
- Gaus O.V., Livzan M.A. Фенотипы синдрома раздраженного кишечника и стратегии пациентоориентированной курации больного. *Лечащий Врач*. 2023;7-8(26):36-44 [Gaus OV, Livzan MA. Phenotypes of irritable bowel syndrome and strategies for patient-oriented curation of patient. *Lechaschi Vrach*. 2023;7-8(26):36-44 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2023.26.8.006
- Saito YA, Petersen GM, Larson JJ, et al. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a family case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):833-41. DOI:10.1038/ajg.2010.116
- Waehrens R, Ohlsson H, Sundquist J, et al. Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut*. 2015;64(2):215-21. DOI:10.1136/gutjnl-2013-305705
- Bengtson MB, Rønning T, Vatn MH, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut*. 2006;55(12):1754-9. DOI:10.1136/gut.2006.097287
- Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, et al. Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1340-4. DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.41700.x
- Park JM, Choi MG, Park JA, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(11):995-1000. DOI:10.1111/j.1365-2982.2006.00829.x
- 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.
- Gaus O.V., Livzan M.A. Генетические факторы и течение синдрома раздраженного кишечника: ассоциации и взаимосвязи. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(5):237-48 [Gaus OV, Livzan MA. Genetic factors and the course of irritable bowel syndrome: associations and interactions. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(5):237-48 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2023-7-5-1
- Pata C, Erdal E, Yazc K, et al. Association of the -1438 G/A and 102 T/C polymorphism of the 5-Ht2A receptor gene with irritable bowel syndrome 5-Ht2A gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(7):561-6. DOI:10.1097/00004836-200408000-00005

14. Wang Y, Wu Z, Qiao H, Zhang Y. A genetic association study of single nucleotide polymorphisms in GN β 3 and COMT in elderly patients with irritable bowel syndrome. *Med Sci Monit.* 2014;20:1246-54. DOI:10.12659/MSM.890315
15. Karling P, Danielsson Å, Wikgren M, et al. The relationship between the val158met catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2011;6(3):e18035. DOI:10.1371/journal.pone.0018035
16. Xiao QY, Fang XC, Li XQ, Fei GJ. Ethnic differences in genetic polymorphism associated with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2020;26(17):2049-63. DOI:10.3748/wjg.v26.i17.2049
17. Choi YJ, Hwang SW, Kim N, et al. Association Between SLC6A4 Serotonin Transporter Gene Lanked Polymorphic Region and ADRA2A -1291C>G and Irritable Bowel Syndrome in Korea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(3):388-99. DOI:10.5056/jnm14020
18. Kim HJ, Camilleri M, Carlson PJ, et al. Association of distinct alpha(2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 2004;53(6):829-37. DOI:10.1136/gut.2003.030882
19. Gazouli M, Wouters MM, Kapur-Pojskić L, et al. Lessons learned – resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(2):77-87. DOI:10.1038/nrgastro.2015.206
20. Van der Veek PP, van den Berg M, de Kroon YE, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(11):2510-6. DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.00257.x
21. Bashashati M, Rezaei N, Bashashati H, et al. Cytokine gene polymorphisms are associated with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(12):1102-e566. DOI:10.1111/j.1365-2982.2012.01990.x
22. Villani AC, Lemire M, Thabane M, et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology.* 2010;138(4):1502-13. DOI:10.1053/j.gastro.2009.12.049
23. Bonfiglio F, Henström M, Nag A, et al. A GWAS meta-analysis from 5 population-based cohorts implicates ion channel genes in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(9):e13358. DOI:10.1111/nmo.13358
24. Komuro H, Sato N, Sasaki A, et al. Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 2 Gene Variants in Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147817. DOI:10.1371/journal.pone.0147817
25. Garcia-Etxebarria K, Zheng T, Bonfiglio F, et al. Increased Prevalence of Rare Sucrase-isomaltase Pathogenic Variants in Irritable Bowel Syndrome Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(10):1673-6. DOI:10.1016/j.cgh.2018.01.047
26. Verstraelen TE, Ter Bekke RM, Volders PG, et al. The role of the SCN5A-encoded channelopathy in irritable bowel syndrome and other gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(7):906-13. DOI:10.1111/nmo.12569
27. Bonfiglio F, Zheng T, Garcia-Etxebarria K, et al. Female-Specific Association Between Variants on Chromosome 9 and Self-Reported Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2018;155(1):168-79. DOI:10.1053/j.gastro.2018.03.064
28. Norcliffe-Kaufmann L, Slangenaupt SA, Kaufmann H. Familial dysautonomia: History, genotype, phenotype and translational research. *Prog Neurobiol.* 2017;152:131-48. DOI:10.1016/j.pneurobio.2016.06.003
29. 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. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2022;25(11):84-91 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20222511184
30. Pellissier S, Bonaz B. The Place of Stress and Emotions in the Irritable Bowel Syndrome. *Vitam Horm.* 2017;103:327-54. DOI:10.1016/bs.vh.2016.09.005
31. Weaver KR, Melkus GD, Fletcher J, Henderson WA. Perceived Stress, Its Physiological Correlates, and Quality of Life in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Biol Res Nurs.* 2018;20(3):312-20. DOI:10.1177/1099800418756733
32. Гаус О.В., Ливзан М.А. Пищевые привычки, уровень тревоги и депрессии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника: клинико-лабораторные сопоставления. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(2):34-44 [Gaus OV, Livzan MA. Eating Habits, Anxiety and Depression in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical and Laboratory Comparisons. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(2):34-44 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2023-33-2-34-44
33. Dąbek-Drobny A, Mach T, Zwolińska-Wcisło M. Effect of selected personality traits and stress on symptoms of irritable bowel syndrome. *Folia Med Cracov.* 2020;60(2):29-41. DOI:10.24425/fmc.2020.135011
34. Ju T, Naliboff BD, Shih W, et al. Risk and Protective Factors Related to Early Adverse Life Events in Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54(1):63-9. DOI:10.1097/MCG.0000000000001153
35. Park SH, Videlock EJ, Shih W, et al. Adverse childhood experiences are associated with irritable bowel syndrome and gastrointestinal symptom severity. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(8):1252-60. DOI:10.1111/nmo.12826
36. Rahal H, Videlock EJ, Icenhour A, et al. Importance of trauma-related fear in patients with irritable bowel syndrome and early adverse life events. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(9):e13896. DOI:10.1111/nmo.13896
37. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(2):132-43. DOI:10.1111/apt.15325
38. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, et al. The brain – gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut.* 2012;61(9):1284-90. DOI:10.1136/gutjnl-2011-300474
39. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1486-501. DOI:10.1053/j.gastro.2020.10.066
40. Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology.* 2006;130(2):304-11. DOI:10.1053/j.gastro.2005.11.033
41. Tanaka Y, Kanazawa M, Kano M, et al. Differential Activation in Amygdala and Plasma Noradrenaline during Colorectal Distention by Administration of Corticotropin-Releasing Hormone between Healthy Individuals and Patients with Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One.* 2016;11(7):e0157347. DOI:10.1371/journal.pone.0157347
42. Simpson CA, Mu A, Haslam N, et al. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome. *J Affect Disord.* 2020;266:429-46. DOI:10.1016/j.jad.2020.01.124
43. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, et al. Probiotic Bifidobacterium longum NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2017;153(2):448-59.e8. DOI:10.1053/j.gastro.2017.05.003
44. Zhou GQ, Huang MJ, Yu X, et al. Early life adverse exposures in irritable bowel syndrome: new insights and opportunities. *Front Pediatr.* 2023;11:1241801. DOI:10.3389/fped.2023.1241801
45. Winston JH, Li Q, Sarna SK. Chronic prenatal stress epigenetically modifies spinal cord BDNF expression to induce sex-specific visceral hypersensitivity in offspring. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(5):715-30. DOI:10.1111/nmo.12326
46. Xu X, Li YC, Wu YY, et al. Upregulation of spinal ASIC1 by miR-485 mediates enterodynia in adult offspring rats with prenatal maternal stress. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(2):244-55. DOI:10.1111/cns.13542
47. Galley JD, Mashburn-Warren L, Blalock LC, et al. Maternal anxiety, depression and stress affects offspring gut microbiome diversity and bifidobacterial abundances. *Brain Behav Immun.* 2023;107:253-64. DOI:10.1016/j.bbi.2022.10.005
48. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome – etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(5):667-72. DOI:10.1038/sj.ejcn.1602367
49. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, et al. Randomized Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in US Adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(12):1824-32. DOI:10.1038/ajg.2016.434
50. Buscail C, Sabate JM, Bouchoucha M, et al. Western Dietary Pattern Is Associated with Irritable Bowel Syndrome in the French NutriNet Cohort. *Nutrients.* 2017;9(9):986. DOI:10.3390/nu9090986

51. Guo YB, Zhuang KM, Kuang L, et al. Association between Diet and Lifestyle Habits and Irritable Bowel Syndrome: A Case-Control Study. *Gut Liver*. 2015;9(5):649-56. DOI:10.5009/gnl13437
52. Eswaran S. Low FODMAP in 2017: Lessons learned from clinical trials and mechanistic studies. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(4). DOI:10.1111/nmo.13055
53. Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(1):36-45.
54. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, et al. The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. *Nutrients*. 2017;9(11):1268. DOI:10.3390/nu9111268
55. Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(1):33-9. DOI:10.1097/01.meg.0000435546.87251.f7
56. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(9):1290-300. DOI:10.1038/s41395-018-0195-4
57. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021;70(7):1214-40. DOI:10.1136/gutjnl-2021-324598
58. Bolte LA, Vich Vila A, Imhann F, et al. Long-term dietary patterns are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory features of the gut microbiome. *Gut*. 2021;70(7):1287-98. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322670
59. Гаус О.В., Ливзан М.А. Модуляция микробиоты кишечника как ведущий фактор патогенеза формирования фенотипов синдрома раздраженного кишечника. *РМЖ*. 2023;5:12-9 [Gaus OV, Livzan MA. Gut microbiota modulation as a leading factor in the pathogenesis of the IBS phenotypes. *RMJ*. 2023;5:12-9 (in Russian)].
60. Riva A, Borgo F, Lassandro C, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol*. 2017;19(1):95-105. DOI:10.1111/1462-2920.13463
61. Zhuang P, Shou Q, Lu Y, et al. Arachidonic acid sex-dependently affects obesity through linking gut microbiota-driven inflammation to hypothalamus-adipose-liver axis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(11):2715-26. DOI:10.1016/j.bbadis.2017.07.003
62. Berding K, Vlckova K, Marx W, et al. Diet and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. *Adv Nutr*. 2021;12(4):1239-85. DOI:10.1093/advances/nmaa181
63. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(2):513-48. DOI:10.1152/physrev.00013.2014
64. Chen Y, Li Z, Yang Y, et al. Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of experimental irritable bowel syndrome rat models. *Int J Mol Med*. 2013;31(3):607-13. DOI:10.3892/ijmm.2013.1252
65. Kelstrup L, Clausen TD, Mathiesen ER, et al. Incretin and glucagon levels in adult offspring exposed to maternal diabetes in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1967-75. DOI:10.1210/jc.2014-3978
66. 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
67. Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ*. 1997;314(7083):779-82. DOI:10.1136/bmj.314.7083.779
68. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1042-54.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2016.12.039
69. Youn YH, Kim HC, Lim HC, et al. Long-term Clinical Course of Post-infectious Irritable Bowel Syndrome After Shigellosis: A 10-year Follow-up Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(3):490-6. DOI:10.5056/jnm15157
70. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(4):535-44. DOI:10.1111/j.1365-2036.2007.03399.x
71. Wadhwa A, Al Nahhas MF, Dierkhisng RA, et al. High risk of post-infectious irritable bowel syndrome in patients with *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(6):576-82. DOI:10.1111/apt.13737
72. Ghoshal UC, Rahman MM. Post-infection irritable bowel syndrome in the tropical and subtropical regions: *Vibrio cholerae* is a new cause of this well-known condition. *Indian J Gastroenterol*. 2019;38(2):87-94. DOI:10.1007/s12664-019-00959-2
73. Zanini B, Ricci C, Bandera F, et al. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(6):891-9. DOI:10.1038/ajg.2012.102
74. Hanevik K, Wensaas KA, Rortveit G, et al. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 6 years after giardia infection: a controlled prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):1394-400. DOI:10.1093/cid/ciu629
75. Jalanka J, Salonen A, Fuentes S, de Vos WM. Microbial signatures in post-infectious irritable bowel syndrome – toward patient stratification for improved diagnostics and treatment. *Gut Microbes*. 2015;6(6):364-9. DOI:10.1080/19490976.2015.1096486
76. Card T, Enck P, Barbara G, et al. Post-infectious IBS: Defining its clinical features and prognosis using an internet-based survey. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(8):1245-53. DOI:10.1177/2050640618779923
77. GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):909-48. DOI:10.1016/S1473-3099(17)30276-1
78. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, et al.; GI-COVID19 study group. Post COVID-19 irritable bowel syndrome. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-328483. DOI:10.1136/gutjnl-2022-328483
79. Marasco G, Maida M, Cremon C, et al. Meta-analysis: Post-COVID-19 functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;58(1):6-15. DOI:10.1111/apt.17513
80. Hou X, Chen S, Zhang Y, et al. Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Investig*. 2014;34(11):783-93. DOI:10.1007/s40261-014-0233-y
81. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты применения пролонгированных форм мебеверина гидрохлорида. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(9):134-42 [Ramenskaya GV, Shokhin IE, Simanenko VI, Tihonov SV. Prolonged-release dosage forms of mebeverine hydrochloride: clinical pharmacological and pharmaceutical aspects. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(9):134-42 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-157-9-134-141
82. Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(3):210-58. DOI:10.2165/00003088-199732030-00004
83. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103-41. DOI:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.01.2024



OMNIDOCTOR.RU