

Фенотипы синдрома раздраженного кишечника и стратегии пациентоориентированной курации больного

О. В. Гаус, <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>, gaus_olga@bk.ru

М. А. Ливзан, <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, Scopus Author ID: 24341682600, lyalykova@rambler.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5

Резюме

Цель работы. Предложить пациентоориентированный подход к курации больного с синдромом раздраженного кишечника на основе выделенных фенотипов заболевания.

Материалы и методы. На основе комплексного анализа взаимодействия факторов генетики и эпигенетики выделены и представлены характеристики фенотипов синдрома раздраженного кишечника. Для каждого фенотипа разработаны и апробированы индивидуализированные схемы терапии заболевания. Для оценки эффективности предложенных пациентоориентированных подходов проведено открытое когортное проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах.

Результаты. При постинфекционном синдроме раздраженного кишечника пациентам рекомендовано назначение штамма *Lactobacillus paracasei CNCMI-1572*, а также коррекция пищевых привычек с ограничением соли и продуктов, содержащих лактозу. При фенотипе синдрома раздраженного кишечника с избыточной массой тела и ожирением пациентам предложено ограничение продуктов с высоким гликемическим индексом, дополнительное назначение адеметионина, а также синбиотика, содержащего инулин, штаммы *Bifidobacterium lactis Bl-04*, *Lactobacillus acidophilus La-14*, *Lactobacillus rhamnosus Lr-32* и витамины группы В. При коморбидном фенотипе целесообразно назначение цитопротектора ребамицида. Дополнительно необходима коррекция рациона питания с исключением продуктов-триггеров. При эссенциальном фенотипе пациентам рекомендован прием пробиотического штамма *Bifidobacterium longum 35624*. Применение предложенных пациентоориентированных стратегий дополнительно к стандартной терапии позволило достичь более эффективного купирования клинических проявлений и уменьшения степени тяжести синдрома раздраженного кишечника, повышения душевого благополучия, а также сократить частоту рецидивов заболевания.

Заключение. Предложенные пациентоориентированные подходы к курации больного с синдромом раздраженного кишечника на основе выделенных фенотипов заболевания могут рассматриваться в качестве одного из возможных способов повышения эффективности терапии заболевания.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, фенотип, пациентоориентированный подход к курации, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, коморбидность.

Для цитирования: Гаус О. В., Ливзан М. А. Фенотипы синдрома раздраженного кишечника и стратегии пациентоориентированной курации больного. Лечебный Врач. 2023; 7-8 (26): 36-44. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.8.006>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Phenotypes of irritable bowel syndrome and strategies for patient-oriented curation of patient

Olga V. Gaus, <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>, gaus_olga@bk.ru

Maria A. Livzan, <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, Scopus Author ID: 24341682600, lyalykova@rambler.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia

Abstract

Objective. To propose a patient-oriented approach to the management of a patient with irritable bowel syndrome based on the identified phenotypes of the disease.

Materials and methods. Based on a comprehensive analysis of the interaction of genetic and epigenetic factors, the characteristics of the phenotypes of irritable bowel syndrome have been identified and presented. For each phenotype, individualized treatment regimens for

the disease have been developed and tested. To evaluate the effectiveness of the proposed patient-oriented approaches, an open cohort, prospective, randomized study in parallel groups was conducted.

Results. With post-infectious irritable bowel syndrome, patients are recommended to prescribe a strain of *Lactobacillus paracasei* CNCMI-1572, as well as correction of eating habits with restriction of salt and products containing lactose. With the phenotype of irritable bowel syndrome with overweight and obesity, patients were offered the restriction of foods with a high glycemic index, the additional appointment of ademetonine, as well as a probiotic containing inulin, strains of *Bifidobacterium lactis* Bl-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 and B vitamins. In the comorbid phenotype, it is advisable to prescribe the cytoprotector rebamipide. Additionally, a correction of the diet is necessary with the exclusion of trigger foods. With the essential phenotype, patients are recommended to take the probiotic strain *Bifidobacterium longum* 35624. The use of the proposed patient-oriented strategies in addition to standard therapy made it possible to achieve more effective relief of clinical manifestations and reduce the severity of irritable bowel syndrome, improve mental well-being, and reduce the frequency of relapses of the disease.

Conclusion. The proposed patient-oriented approaches to the management of a patient with irritable bowel syndrome based on the identified disease phenotypes can be considered as one of the possible ways to improve the effectiveness of disease therapy.

Keywords: irritable bowel syndrome, phenotype, patient-centered approach to curation, postinfectious irritable bowel syndrome, comorbidity.

For citation: Gaus O. V., Livzan M. A. Phenotypes of irritable bowel syndrome and strategies for patient-oriented curation of patient. Lechaschi Vrach. 2023; 7-8 (26): 36-44. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.8.006> (In Russ.)

Conflict of interests. Not declared.

Найболее распространенной патологией в трудоспособном возрасте являются функциональные расстройства пищеварительного тракта, а среди них – синдром раздраженного кишечника (СРК). По данным эпидемиологических исследований, на долю пациентов с СРК приходится 25% всех визитов к терапевтам и 50% – к гастроэнтерологам [1]. Хотя СРК не увеличивает риск развития злокачественных новообразований пищеварительного тракта или смертности, его клинические проявления ассоциированы со значительным снижением качества жизни пациентов, эмоционального и ролевого функционирования: в той же степени, что и при бронхиальной астме, ишемической болезни сердца, сахарном диабете и других органических заболеваниях [2]. У части пациентов стойкое сохранение симптомов заболевания приводит к социальной дезадаптации, снижению репродуктивного и трудового потенциала [3]. СРК представляет собой существенное бремя для общественной экономики. Так, ежегодные затраты, связанные с ведением одного пациента, доходят до 7547 долларов в США [4] и 3358 евро в Европе [3]. В Китае общие расходы системы здравоохранения на пациентов с СРК оцениваются в 2 млрд долларов в год [5]. Кроме того, общепризнано, что СРК сопряжен со значительными косвенными издержками из-за потери работоспособности и производительности труда. Согласно метаанализу М. Е. Flacco с соавт., объединившем сведения о 3978 пациентах из 13 европейских стран, ежегодные косвенные затраты, приходящиеся на СРК, составляют 2314 евро на душу населения [3].

Перsistенция симптомов заболевания, ассоциированная с низким качеством жизни, высоким бременем экономических затрат, а также недостаточная эффективность существующих схем стандартной терапии заставляют проводить комплексный анализ течения СРК с дальнейшим поиском индивидуализированных подходов к курации пациентов.

В исследовательском центре на базе кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России создан региональный регистр больных с СРК, которые находятся под динамическим наблюдением. Накопленный клинический и исследовательский опыт ведения пациентов с СРК позволил выделить отдельные фенотипы заболевания, помимо известного постинфекционного, в частности, фенотип СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением, коморбидный и эссенциальный фенотипы. Выделение указанных фенотипов

создало основу для разработки и апробации пациентоориентированных подходов к курации больного с СРК.

Целью данного исследования было предложить пациентоориентированный подход к курации больного с СРК на основе выделенных фенотипов заболевания.

Материалы и методы исследования

Под динамическим наблюдением в нашем центре находятся 263 пациента с установленным в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Ассоциации колопроктологов России (АКР) диагнозом СРК [6]. Из них 189 женщин (71,9%), 74 мужчины (28,1%), средний возраст – 29 [25; 35] лет. СРК с преобладанием диареи диагностирован у 84 (31,9%) пациентов, запора (СРК-3) – у 92 (34,8%), со смешанным вариантом нарушения моторики – у 71 (26,9%), неклассифицируемый вариант СРК – у 16 (6,4%). Легкое течение заболевания отмечалось у 110 пациентов (41,9%), среднетяжелое – у 99 (37,6%), тяжелое – у 54 (20,5%).

Для определения характеристик предложенных авторами фенотипов из всей когорты пациентов были выделены следующие подгруппы:

- постинфекционный фенотип СРК ($n = 45$) – при наличии связи появления первых симптомов заболевания с эпизодом острой кишечной инфекции;
- фенотип СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением ($n = 49$) – при наличии индекса массы тела (ИМТ) 25 и более kg/m^2 ;
- коморбидный фенотип СРК ($n = 75$) – при наличии перекреста СРК с другими функциональными расстройствами пищеварительного тракта;
- эссенциальный фенотип СРК ($n = 51$) – при отсутствии характерных признаков других фенотипов. В группу контроля вошли 40 здоровых участников исследования, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами с СРК.

В каждой подгруппе и среди участников группы изучена распространенность и выраженность гастроинтестинальных симптомов с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и опросника GSRS; структура рациона питания, пищевые предпочтения и доступность различных продуктов оценивались по опросникам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) WHO CINDI program questionnaire [7] и «Информация о питании и пищевом поведении» [8]; выраженность тревоги и депрессии –

Гастроэнтерология

Таблица 1

Сравнительная характеристика различных фенотипов СРК [таблица составлена авторами] / Comparative characteristics of various IBS phenotypes [table compiled by the authors]

Показатель	Постинфекционный СРК	СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением	Коморбидный СРК	Эссенциальный СРК
Особенности клинической картины				
Ранний дебют заболевания			Характерно	
Преобладающий тип нарушения моторики	Диарея	Запор	Диарея или смешанный вариант	Запор, реже смешанный вариант
Степень тяжести			Чаще тяжелое течение	Преимущественно легкое течение
Выраженность абдоминальной боли	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑
Особенности питания и диетические предпочтения				
Режим питания	Нет возможности принимать пищу в одно и то же время, ограничено время на прием пищи	Часто переедают, обильные приемы пищи в вечерние часы, нет возможности принимать пищу в одно и то же время	Питаются 1-2 раза в день, боятся принимать пищу вне дома, ограничено время на прием пищи	Возможны эпизоды переедания, ограничено время на прием пищи
Потребление добавленного сахара		↑↑↑		↑
Потребление соли (привычка досаливать пищу)	↑↑	↑	↑↑↑	
Потребление молока и молочных продуктов	↓↓↓	↓	↓↓	↓
Потребление овощей	↓	↓↓↓	↓↓	↓
Потребление фруктов	↓↓	↓	↓↓↓	↓↓
Диетические предпочтения	Соленая пища	Жирная и сладкая пища, мучные и кондитерские изделия	Соленая и остшая пища	Сладкая пища
Психологические факторы				
Выраженность тревоги	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑
Выраженность депрессии	↑	↑↑↑	↑↑	↑
Нейрогуморальные факторы				
Кортизол в слюне (утро)	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑
Кортизол в слюне (вечер)	↑↑	↑	↑↑↑	↑
Серотонин в сыворотке крови	↑↑	↓	↑↑↑	N
Дофамин в плазме крови	↓	↓↓↓	↓↓	↓
Кишечная проницаемость				
Зонулин в кале	↑↑↑	↑↑	↑↑↑↑	↑
Генетические факторы				
Ген COMT (регулирует деградацию катехоламинов)	Преобладающий генотип val/val, связанный с высокой активностью фермента COMT	Преобладающий генотип met/met, связанный с низкой активностью фермента COMT	Преобладающий генотип val/val, связанный с высокой активностью фермента COMT	Преобладающий генотип val/met, связанный с промежуточной активностью фермента COMT
Ген DRD2 (регулирует экспрессию рецептора дофамина 2-го типа)	Преобладающий генотип C/C, ассоциированный с высокой плотностью D2-рецепторов	Преобладающий генотип C/T; высокая частота встречаемости аллеля T, связанного со снижением экспрессии D2-рецепторов	Преобладающий генотип C/T; высокая частота встречаемости аллеля T, связанного со снижением экспрессии D2-рецепторов	Преобладающий генотип C/C, ассоциированный с высокой плотностью D2-рецепторов
Ген SLC6A4 (кодирует синтез транспортера обратного захвата серотонина)	Преобладающий генотип S/L; высокая частота встречаемости короткого аллеля S, связанного со снижением обратного захвата серотонина	Преобладающий генотип L/L; высокая частота встречаемости длинного аллеля L, связанного с повышенным обратным захватом серотонина	Преобладающий генотип S/L; высокая частота встречаемости короткого аллеля S, связанного со снижением обратного захвата серотонина	Преобладающий генотип L/L, реже S/L
Ген FTO (связан с жировой массой и риском развития ожирения)	Преобладающий генотип A/T	Преобладающий генотип A/A, связанный с высоким риском развития ожирения	Преобладающий генотип A/T	Преобладающий генотип A/T

Ген <i>TLR9</i> (регулирует транскрипцию толл-подобных рецепторов 9-го типа)	Высокая частота встречаемости минорного аллеля С, связанного с увеличением транскрипции <i>TLR9</i>	Преобладающий генотип Т/Т	Преобладающий генотип Т/Т	Преобладающий генотип Т/Т
Особенности кишечной микробиоты				
	↑ <i>Bacteroides</i> ↑ <i>Escherichia/Shigella</i> ↓ <i>Erysipelatoclostridiaceae</i> ↓ <i>Ruminococcaceae</i>	↑ Firmicutes: <i>Bacteroidota</i> ↓ <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Bacteroides</i> ↑ <i>Alistipes</i> ↑ <i>Methanobrevibacter</i>	↑ [<i>Ruminococcus</i>] <i>torques</i> group ↓ <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Erysipelatoclostridium</i> ↓ <i>Ruminococcaceae</i> ↓ <i>Methanobrevibacter</i> ↓ сниженнный метаболический потенциал в отношении синтеза масляной кислоты	↓ <i>Bifidobacterium</i>

по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS [9]; уровень специфической тревоги в отношении гастроинтестинальных симптомов – по индексу висцеральной гиперчувствительности VSI [10]; качество жизни – по опроснику IBSQoL [11].

Дополнительно у всех пациентов с СРК и участников из группы контроля на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (заведующий – кандидат медицинских наук Д. Г. Новиков) изучена распространенность полиморфизмов генов-кандидатов, ассоциированных с СРК (COMT, DRD2, SLC6A4, FTO, TLR9), методом полимеразной цепной реакции с применением тест-систем производства «Литех» (Россия), а также уровни гормона стресса кортизола в утренней и вечерней порциях слюны (Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада), нейромедиаторов серотонина в сыворотке крови (IBL, Германия) и дофамина в плазме крови (IBL, Германия),

маркера эпителиальной проницаемости зонулина в кале (Immundiagnostik, Германия) методом иммуноферментного анализа. Кроме того, на базе ООО «Кномикс» (Москва) проведено секвенирование 50 образцов микробиоты кишечника среди пациентов различных фенотипов (по 10 образцов каждого фенотипа) и 10 образцов кишечной микробиоты участников из группы контроля.

На основе комплексного анализа генетических и эпигенетических факторов в опубликованных ранее работах [12, 13] нами были представлены характеристики указанных фенотипов (табл. 1).

Для оценки эффективности предложенных нами пациентоориентированных подходов к курации больного с СРК на основе выделенных фенотипов заболевания проведено открытое когортное проспективное рандомизированное

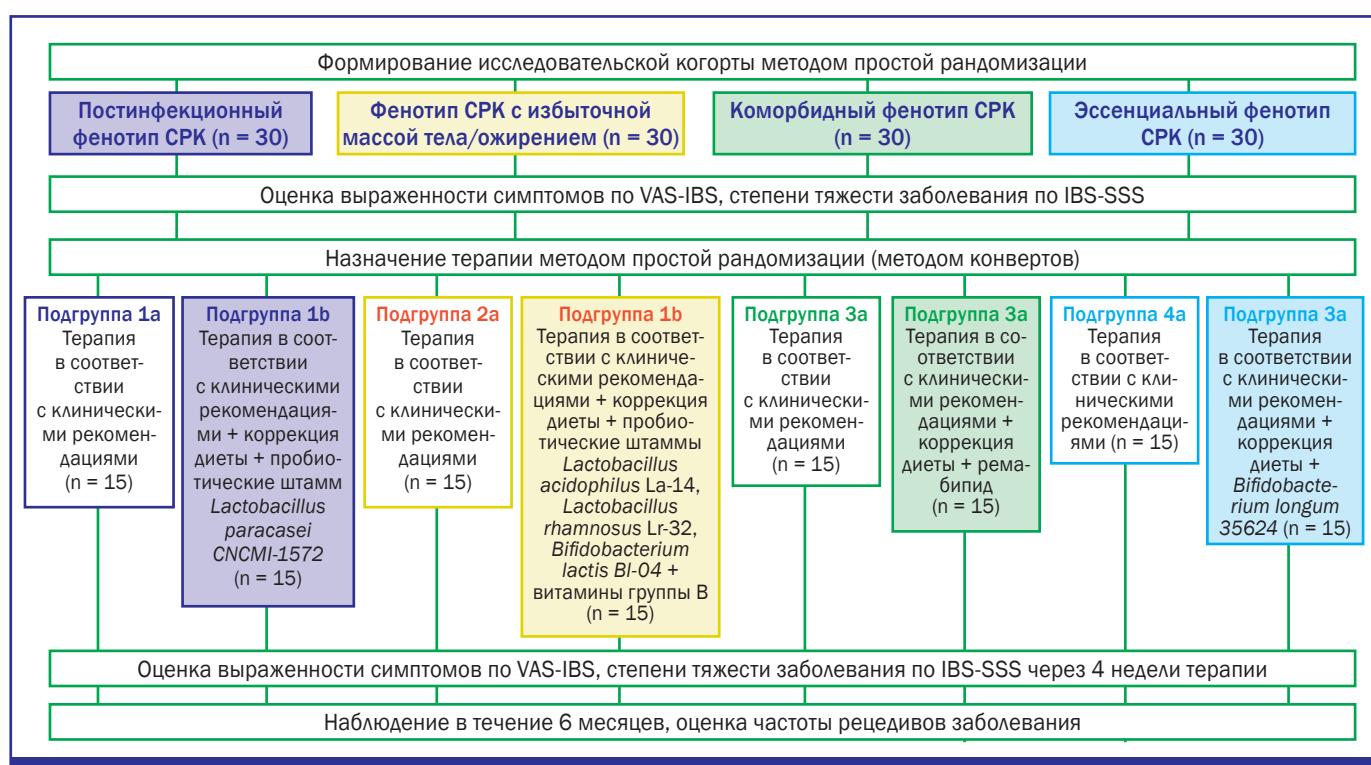


Рис. Дизайн открытого когортного проспективного рандомизированного исследования в параллельных группах для оценки эффективности пациентоориентированных подходов к курации больного с СРК на основе выделенных фенотипов заболевания [рисунок составлен авторами] / Design of an open cohort prospective randomized study in parallel groups to assess the effectiveness of patient-oriented approaches to the treatment of a patient with IBS based on the identified disease phenotypes [figure compiled by the authors]

Гастроэнтерология

исследование в параллельных группах. Дизайн исследования представлен на рис.

Исследование проводилось в три этапа: скрининг (1 неделя), распределение по группам на основе выделенных фенотипов, рандомизация, период исследуемой терапии (4 недели) и последующий период наблюдения (6 месяцев).

В исследование случайным образом (метод простой рандомизации) было включено по 30 пациентов каждого из выделенных фенотипов. В исследование не включались пациенты, принимающие трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, нейролептики, антибиотики, в том числе рифаксимин, пробиотики в течение последнего месяца перед скринингом.

Согласно дизайну исследования методом простой рандомизации (методом конвертов) пациенты каждого из фенотипов были разделены на две подгруппы по 15 человек. Пациентам одной подгруппы назначалась терапия в соответствии с клиническими рекомендациями РГА (в качестве спазмолитика всем больным назначался мебеверина гидрохлорид, в качестве слабительного средства – макрогол 4000, для купирования диареи – смектит дюоктадиический), другой подгруппе – предложенная авторами стратегия дополнительно к стандартной терапии.

Оценка динамики симптомов до начала терапии и через 4 недели после проводилась с использованием визуально-аналоговой шкалы СРК (VAS-IBS) [14], степени тяжести заболевания – опросника IBS-SSS [15]. VAS-IBS представляет собой опросник со следующими шкалами: «Абдоминальная боль», «Диарея», «Запор», «Вздутие и метеоризм», «Тошнота и рвота», «Душевное благополучие» и «Влияние на повседневную активность». Шкалы «Абдоминальная боль», «Диарея», «Запор», «Вздутие и метеоризм», «Тошнота и рвота» градуированы от 0 до 100 мм (баллов), где 0 мм означает отсутствие симптома, а 100 мм – его максимальную выраженность. Шкала «Душевное благополучие» градуирована от 0 до 100 мм (баллов), где 0 мм означает плохое, а 100 мм – наилучшее восприятие душевного благополучия. Шкала «Влияние на повседневную активность» градуирована от 0 до 80 мм (баллов), где 0 мм означает отсутствие, а 80 мм – выраженное влияние симптомов заболевания на повседневную активность.

Опросник IBS-SSS для оценки степени тяжести заболевания состоит из четырех вопросов, ответы на которые подсчитывают в баллах от 0 до 100, где баллы, близкие к 0, предполагают отсутствие симптомов, а близкие к 100 соответствуют тяжелым симптомам. Вопросы касаются наличия боли в животе, его вздутия, удовлетворенности привычной деятельностью кишечника и влияния симптомов на повседневную жизнь. Дополнительный вопрос уточняет количество дней с болью в животе за последние 10 суток. Максимально достижимый балл – 500. Баллы < 75 указывают на ремиссию заболевания, от 75 до 174 – на легкое, 175–299 – среднетяжелое, ≥ 300 – тяжелое течение заболевания. Первичной конечной точкой являлось изменение выраженной симптомов СРК через 4 недели от начала терапии относительно исходной по VAS-IBS и степени тяжести заболевания – по IBS-SSS. Эффективность лечения оценивалась по снижению общего балла IBS-SSS. Лечение считалось эффективным при снижении общего балла IBS-SSS на ≥ 50 баллов.

Вторичной конечной точкой исследования стала частота рецидивов заболевания в течение шести последующих месяцев наблюдения после завершения терапии.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов прикладных программ

Microsoft Excel и Statistica v. 10.0 (руссифицированная версия). Значения количественных признаков приведены в тексте как медиана (Me) и межквартильный интервал – в виде Me [P25; P75] либо как среднее выборочное значение (M) и стандартное отклонение (s) в виде M ± s. Для сравнения независимых групп использовали критерий Манна – Уитни (U). Для анализа частот и таблиц сопряженности использовали критерий сопряженности χ^2 Пирсона. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании представленных характеристик фенотипов СРК нами были выделены доминирующие патогенетические механизмы и предложены соответствующие индивидуализированные стратегии для каждого из них.

Так, для постинфекционного СРК ведущим механизмом формирования и персистенции симптомов заболевания является воспаление низкой степени активности в слизистой оболочке толстой кишки, вызванное модуляцией кишечной микробиоты после перенесенной острой кишечной инфекции. Поэтому пациентам данного фенотипа дополнительно к стандартной терапии рекомендовано курсовое назначение пробиотиков. Кроме того, с учетом полученных нами данных, немаловажную роль играет коррекция пищевых привычек с ограничением соли и продуктов, содержащих лактозу.

Среди зарегистрированных и одобренных к применению пробиотических штаммов в нашей стратегии пациентам с постинфекциональным фенотипом СРК был назначен штамм *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572. Известно, что *Lactobacillus* spp. способны подавлять воспаление в слизистой оболочке толстой кишки за счет снижения продукции провоспалительных цитокинов и экспрессии толл-подобных рецепторов, увеличения экспрессии муцинов, способствующих поддержанию барьера функции кишечника, а также стимуляции секреции иммуноглобулина A и дефензинов, обладающих antimикробным действием [16]. В целом ряде исследований показано, что *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 способны модулировать состав кишечной микробиоты, повышая численность бутират-продуцирующих бактерий с потенциально полезными свойствами [17], при этом ингибируя рост условно-патогенных и патогенных представителей семейства *Enterobacteriaceae* [18], что ассоциировалось с уменьшением выраженности симптомов СРК [19].

При фенотипе СРК с избыточной массой тела и ожирением нерациональные привычки питания (компульсивное и эмоциональное переедание, обильные приемы пищи в вечерние часы, избыточное потребление добавленного сахара на фоне низкого содержания овощей в рационе, тяга к сладкой и жирной пище, мучным и кондитерским изделиям), обусловленные нарушениями продукции дофамина и процессов дофаминергической нейротрансмиссии, приводят к сдвигам в таксономическом составе кишечной микробиоты с преобладанием сахаролитических бактерий, которые, с одной стороны, облегчают извлечение энергии из употребляемой пищи и увеличивают ее накопление в жировой ткани хозяина, с другой, изменяют моторную, барьерную и иммунную функции кишечника, а следовательно, способствуют развитию и персистенции симптомов СРК. С учетом этого пациентам с данным фенотипом СРК целесообразна модификация режима питания (частое, дробное, малыми порциями), ограничение продуктов с высоким гликемическим индексом (добавленный сахар, мучные и кондитерские изделия, фрукты с высоким содержанием фруктозы), повышение уровня физической активности. Кроме того, перспективным может стать дополнительное назначение средств, оказыва-

ющих влияние на состав микробиоты пищеварительного тракта и ее метаболическую активность (пре-, про-, синбиотики) [20]. В качестве такого средства в нашей стратегии при фенотипе СРК с избыточной массой тела и ожирением пациентам был назначен синбиотик, содержащий пребиотик инулин, пробиотические штаммы *Bifidobacterium lactis* Bl-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 и витамины группы В.

Олигосахарид инулин является одним из наиболее распространенных пребиотиков [21], который не только способствует росту и размножению полезных бактерий, но и одновременно с этим увеличивает секрецию пептида YY (PYY), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и снижает концентрацию грелина в сыворотке, что способствует нормализации аппетита и уменьшению потребления пищи [20]. Бактерии родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* spp. также оказывают эффективное воздействие на организм в условиях метаболических нарушений, включая нормализацию массы тела, снижение эндотоксемии и системного воспаления, увеличение продукции короткоцепочечных жирных кислот, повышение экспрессии белков плотных контактов и усиление барьерной функции кишечника [22].

Еще одной особенностью кишечной микробиоты у пациентов с фенотипом СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением, выявленной в нашем исследовании, является повышение количества устойчивых к желчи бактерий рода *Alistipes*. Подобные изменения описаны у лиц, придерживающихся так называемого западного стиля питания, для которого характерно низкое потребление клетчатки и высокое – насыщенных жиров, простых сахаров и рафинированных продуктов [23]. Установлено, что повышение количества устойчивых к желчи бактерий ассоциировано со снижением синтеза желчных кислот (ЖК) [24], а следовательно, целесообразным представляется назначение лекарственных препаратов, способствующих пассажу ЖК и уменьшающих их токсичность. Сообщалось также, что приблизительно у 15% пациентов с СРК-3, а именно этот тип нарушения кишечной моторики наиболее часто встречался среди пациентов данного фенотипа в нашем исследовании, снижено общее содержание ЖК в образцах кала [25]. При этом низкие уровни экскреции ЖК коррелировали с медленным транзитом через толстую кишку.

В этой связи в рамках нашей стратегии пациентам с фенотипом СРК в сочетании с избыточной массой тела и ожирением также был назначен адеметионин, который, помимо свойства улучшать текучесть желчи и экскрецию ЖК, обладает антидепрессивным эффектом [26], а, как уже упоминалось ранее, для пациентов данного фенотипа характерна высокая частота клинически выраженных признаков депрессии.

Основным патогенетическим механизмом при коморбидном фенотипе СРК, на наш взгляд, является синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП), о чем свидетельствует выраженное повышение косвенного маркера СПЭП – фекального зонулина по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с другими фенотипами. Известно, что СПЭП является универсальным механизмом формирования функциональных гастроинтестинальных расстройств на протяжении всего пищеварительного тракта [27]. При этом в нашем исследовании по мере нарастания уровня фекального зонулина отмечалось увеличение выраженности симптомов и степени тяжести заболевания, а наличие СПЭП при данном фенотипе СРК было тесно связано с дисфункцией оси «гипotalamus – гипофиз – надпочечники» и избыточной выработкой утреннего (базального) гормона стресса кортизола, нарушением продукции нейротрансмиттера серотонина и сокращением численности

бутират-продуцирующих бактерий в пищеварительном тракте, а следовательно, низким содержанием бутиратов.

В этой связи пациентам с коморбидным фенотипом СРК в нашей стратегии было предложено курсовое назначение цитопротектора ребамипида. В настоящее время в литературе имеется достаточное количество данных, подтверждающих эффективность и безопасность применения ребамипида в терапии многих заболеваний пищеварительного тракта как органической, так и функциональной природы [28]. В частности, в метаанализе 17 рандомизированных клинических исследований продемонстрировано, что ребамипид может улучшать симптомы функциональной диспепсии на 23% эффективнее по сравнению с плацебо или контрольной группой [29]. Среди немедикаментозных мер пациентам с коморбидным фенотипом СРК рекомендованы коррекция режима и рациона питания, ведение пищевого дневника с выявлением и исключением продуктов-триггеров.

Выделить ведущий патогенетический механизм для пациентов с эссенциальным фенотипом СРК не представляется возможным, однако у части из них отмечены нарушения режима питания и обращает на себя внимание выявленная тенденция к снижению представительства бактерий рода *Bifidobacterium* в составе кишечной микробиоты. Поэтому пациентам с эссенциальным фенотипом СРК нами были предложены коррекция режима питания и прием пробиотического штамма *Bifidobacterium longum* 35624 (ранее *B. infantis*), который уже продемонстрировал эффективность в отношении купирования симптомов СРК и повышения качества жизни в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [30].

В табл. 2 и 3 представлены результаты апробации предложенных пациентоориентированных подходов к курации больных с СРК на основе выделения фенотипов заболевания.

Через 4 недели от начала терапии число отметивших улучшение самочувствия (снижение общего балла по опроснику IBS-SSS ≥ 50 баллов) в подгруппах пациентов, которым было назначено лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, составило 5 (33,3%) для постинфекционного фенотипа, 6 (40%) – для фенотипа СРК у больных с избыточной массой тела и ожирением, 4 (26,7%) – для коморбидного и 7 (46,7%) – для эссенциального фенотипов. Тогда как в подгруппах, где применялись разработанные индивидуализированные стратегии, доля ответивших на лечение была статистически значимо выше и составила 11 (73,3%), 13 (86,7%), 10 (66,7%) и 14 (93,3%) в подгруппах с постинфекционным фенотипом, фенотипом СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением, коморбидным и эссенциальным фенотипами соответственно.

Примечательно, что при сравнении динамики выраженности жалоб (табл. 2) статистически значимые различия между подгруппами внутри каждого из четырех фенотипов были получены по шкалам выраженности абдоминальной боли, диареи, запора, вздутия и метеоризма опросника VAS-IBS. Кроме того, в подгруппах пациентов, среди которых применялись описанные индивидуализированные стратегии, отмечалось статистически значимое увеличение показателя по шкале душевного благополучия. Так, среди пациентов с постинфекционным фенотипом средний показатель восприятия душевного благополучия в подгруппе получавших стандартную терапию составил 34 [30,5; 39] балла до начала терапии, а через 4 недели после – 38,5 [35; 40], в подгруппе индивидуализированной терапии – 35,5 [29,5; 38] и 44,5 [42; 50] соответственно. Среди пациентов с фенотипом СРК у больных с избыточной массой тела и ожирением – 36,5 [33,5; 39] и 40 [35; 43,5] в подгруппе стандартной терапии и 34,5 [32,8; 37] и 46 [43; 52,5] – в подгруппе индивиду-

Гастроэнтерология

Таблица 2

Динамика выраженности симптомов СРК по VAS-IBS [таблица составлена авторами] / Dynamics of IBS symptoms according to VAS-IBS [table compiled by the authors]

	Постинфекционный фенотип СРК (n = 30)		СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением (n = 30)		Коморбидный фенотип СРК (n = 30)		Эссенциальный фенотип СРК (n = 30)	
	1a (n = 15)	1b (n = 15)	2a (n = 15)	2b (n = 15)	3a (n = 15)	3b (n = 15)	4a (n = 15)	4b (n = 15)
Абдоминальная боль (до лечения)	42,5 [37,5; 46]	43 [38; 47]	38,5 [37; 43]	40 [36; 42]	60,5 [58,5; 64]	61,5 [59; 65]	32,5 [28; 36]	31,5 [27,5; 35]
Абдоминальная боль (через 4 недели лечения)	35 [31; 40]	28 [24; 33]*	31,5 [29,5; 35]	24,5 [22; 28]*	56,5 [55; 60]	52 [49,5; 57]*	25 [23,5; 29]	20,5 [18; 26]*
Диарея (до лечения)	59 [53,5; 62]	60 [48,5; 62]	40,5 [2,5; 47]	39,5 [7,5; 42]	62 [60,5; 65]	62,5 [57,5; 67]	23 [18,5; 28]	23,5 [9,5; 25]
Диарея (через 4 недели лечения)	53,5 [47; 58]	44,5 [33,5; 51]*	35,5 [3,5; 38]	25,5 [10; 35]	59,5 [56,5; 61]	52,5 [47,5; 55]*	20,5 [15,5; 25]	14,5 [5; 20]*
Запор (до лечения)	29,5 [2,5; 32]	30,5 [10,5; 34]	67,5 [63,5; 69]	66,5 [64,5; 69]	56,5 [51,5; 59]	56,5 [53,5; 59]	33,5 [26; 36]	35 [7,5; 38]
Запор (через 4 недели лечения)	23,5 [2,5; 26]	20 [14,5; 22]	60 [56,5; 62]	50,5 [47,5; 54]*	50 [47,5; 55]	45,5 [43; 49]*	30 [26,5; 35]	24 [2,5; 27]*
Вздутие или метеоризм (до лечения)	54 [48,5; 59]	53,5 [47,5; 59]	70 [67,5; 74]	70,5 [68,5; 75]	67,5 [65; 70]	67 [63,5; 70]	40 [34,5; 45]	42 [22,5; 46]
Вздутие или метеоризм (через 4 недели после лечения)	46 [39,5; 53]	30,5 [28,5; 37]*	61,5 [56,5; 68]	52 [49; 58]*	60 [58,5; 65]	52 [50; 58,5]*	32,5 [29; 38]	28,5 [14,5; 33]*
Тошнота или рвота (до лечения)	13 [7,5; 17]	12 [9; 15]	15,5 [14; 19]	15 [12,5; 18]	25 [22; 27]	24 [20,5; 27]	10 [3; 11]	11 [5; 16]
Тошнота или рвота (через 4 недели после лечения)	10,5 [7; 15]	7,5 [6; 10]	11,5 [10; 15]	7,5 [5; 10]*	20,5 [18,5; 25]	14,5 [11; 18]*	6 [2,5; 10]	7,5 [0; 14]
Душевное благополучие (до лечения)	34 [30,5; 39]	35,5 [29,5; 38]	36,5 [33,5; 39]	34,5 [32,8; 37]	26,5 [24,5; 29]	25 [23,5; 30]	45 [43,5; 51]	43,5 [39; 53]
Душевное благополучие (через 4 недели после лечения)	38,5 [35; 40]	44,5 [42; 50]*	40 [35; 43,5]	46 [43; 52,5]*	30,5 [29; 35]	36,5 [34; 43,5]*	49,5 [45; 54,5]	55 [50,5; 62]*
Влияние на повседневную активность (до лечения)	44,5 [39,5; 48]	45,5 [41; 49]	41 [38,5; 44]	42 [38,5; 45]	51 [49,5; 54]	51,5 [48; 53]	31 [28; 36]	32 [27,5; 39]
Влияние на повседневную активность (через 4 недели после лечения)	40 [37; 45]	34 [28; 37]*	37,5 [35; 40]	30 [27; 35]*	46,5 [45; 50]	41,5 [36; 45]*	28,5 [25; 32]	21,5 [19; 29]*

Примечание. * Статистически значимые различия ($p < 0,05$) между подгруппами при использовании критерия U.

ализированной терапии; при коморбидном фенотипе – 26,5 [24,5; 29] и 30,5 [29; 35], 25 [23,5; 30] и 36,5 [34; 43,5] соответственно; при эссенциальном фенотипе – 45 [43,5; 51] и 49,5 [45; 54,5], 43,5 [39; 53] и 53,5 [49,5; 60] соответственно.

Закономерно, что на фоне более значимого снижения выраженности жалоб и общей оценки тяжести заболевания в подгруппах пациентов с различными фенотипами, у которых применялись пациентоориентированные стратегии, по завершении курса лечения отмечалось достоверное снижение баллов по шкале «Влияние на повседневную активность» опросника VAS-IBS. В частности, на фоне стандартной терапии в группе пациентов с постинфекционным фенотипом СРК влияние симптомов заболевания на повседневную активность уменьшилось с 44,5 [39,5; 48] до 40 [37; 45] баллов, в то время как у прошедших индивидуализированную схему – с 45,5 [41; 49] до 34 [28; 37]; в группе пациентов с фенотипом СРК у больных с избыточной массой тела и ожирением – с 41 [38,5; 44] до 37,5 [35; 40] и с 42 [38,5; 44] до 30 [27; 35] соответственно; в группе с коморбидным фенотипом – с 51 [49,5; 54] до 46,5 [45; 50] и 51,5 [48; 53] до 41,5 [36; 45] соответственно; в группе с эссе-

циальным фенотипом – с 31 [28; 36] до 28,5 [25; 32] и с 32 [27,5; 39] до 21,5 [19; 29] соответственно.

Поскольку цель терапии СРК включает не только купирование симптомов и повышение качества жизни пациентов, но также профилактику рецидивов в качестве вторичной конечной точки оценки эффективности разработанных пациентоориентированных подходов к курации, нами изучена частота обострений заболевания в течение последующих 6 месяцев наблюдения. По завершении периода наблюдения оказалось, что частота рецидивов СРК, которая оценивалась по числу обращений пациентов за консультацией, в подгруппах пациентов, получавших индивидуализированные схемы терапии, была достоверно ниже, чем в подгруппе тех, кто находился на стандартной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями. Среди пациентов на стандартной терапии частота рецидивов заболевания в течение 6 месяцев наблюдения составила $2,0 \pm 0,85$ в группе с постинфекционным фенотипом, $1,47 \pm 0,64$ – с фенотипом СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением, $2,73 \pm 1,03$ – в группе с коморбидным СРК и $0,87 \pm 0,64$ – в группе с эссенциальным фенотипом, тогда как среди вошедших в соответствующие подгруппы с индивидуализи-

Таблица 3

Параметры оценки эффективности пациентоориентированных подходов к курации пациентов с СРК в зависимости от фенотипа заболевания [таблица составлена авторами] / Parameters for evaluating the effectiveness of patient-oriented approaches to the treatment of patients with various IBS phenotypes [table compiled by the authors]

	Постинфекционный фенотип СРК (n = 30)		СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением (n = 30)		Коморбидный фенотип СРК (n = 30)		Эссенциальный фенотип СРК (n = 30)	
	1a (n = 15)	1b (n = 15)	2a (n = 15)	2b (n = 15)	3a (n = 15)	3b (n = 15)	4a (n = 15)	4b (n = 15)
Общий балл IBS-SSS до лечения	252 [210; 310]	245 [207,5; 315]	248 [190; 295]	242,5 [220; 300]	328 [295; 343]	329 [302,5; 359]	145,5 [115; 175]	139,5 [120; 179]
Общий балл IBS-SSS через 4 недели лечения	200 [190; 290]	175 [147,5; 245]*	204,5 [157,5; 250]	157,5 [125; 205]*	298,5 [240,5; 310]	240 [217,5; 270]*	112,5 [82,5; 125]	80; [75; 105]*
Доля пациентов, ответивших на лечение (снижение общего балла IBS-SSS ≥ 50 баллов)	5 (33,3%)	11 (73,3%)**	6 (40%)	13 (86,7%)**	4 (26,7%)	10 (66,7%)**	7 (46,7%)	14 (93,3%)**
Средняя частота рецидивов за 6 месяцев наблюдения	2,0 ± 0,85	1,13 ± 0,64**	1,47 ± 0,64	0,67 ± 0,72**	2,73 ± 1,03	1,33 ± 0,72**	0,87 ± 0,64	0,27 ± 0,46**

Примечание. * Статистически значимые различия ($p < 0,05$) между подгруппами при использовании критерия U. ** Статистически значимые различия ($p < 0,05$) между подгруппами при использовании критерия χ^2 .

рованными схемами терапии эти показатели составили $1,13 \pm 0,64$, $0,67 \pm 0,72$, $1,33 \pm 0,72$ и $0,27 \pm 0,46$ соответственно.

Таким образом, применение предложенных стратегий дополнительно к стандартной терапии позволяет достичь более эффективного купирования симптомов СРК, а также способствует более значимому повышению восприятия душевного благополучия и снижению выраженности влияния заболевания на повседневную активность.

Кроме того, предложенные пациентоориентированные подходы к курации больных СРК способствуют снижению тяжести симптомов заболевания. При этом доля ответивших на лечение к концу 4-й недели в подгруппах пациентов с индивидуализированными стратегиями была статистически значимо выше, а частота рецидивов заболевания в течение последующих 6 месяцев наблюдения, напротив, ниже.

Безусловно, исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего, это касается открытого дизайна самого исследования, малой выборки исследуемых подгрупп и относительно короткого периода наблюдения. Вместе с тем полученные результаты открывают широкие перспективы для изучения эффективности предложенных стратегий при курении пациентов с различными фенотипами СРК. В настоящее время работа в данном направлении также продолжается в нашем исследовательском центре.

Выводы

1. Пациентам с постинфекционным фенотипом СРК рекомендована модификация пищевых привычек с ограничением соли, продуктов, содержащих лактозу, курсовое назначение пробиотического штамма *Lactobacillus paracasei CNCM I-1572*.

2. Пациентам с фенотипом СРК на фоне избыточной массы тела и ожирения рекомендованы коррекция режима питания с ограничением продуктов с высоким гликемическим индексом, повышение уровня физической активности, курсовое назначение адеметионина, а также синбиотика, содержащего инулин, пробиотические штаммы *Bifidobacterium lactis Bl-04*, *Lactobacillus acidophilus La-14*, *Lactobacillus rhamnosus Lr-32* и витамины группы В.

3. Пациентам с коморбидным фенотипом СРК рекомендованы коррекция рациона питания с выявлением и последующим исключением продуктов-триггеров, курсовое назначение цитопротектора ребамицида.

4. Пациентам с эссенциальным фенотипом СРК рекомендованы коррекция режима питания, курсовое назначение пробиотических штаммов *Bifidobacterium longum 35624*. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

- Black C. J., Ford A. C. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 17 (8): 473-486. DOI: 10.1038/s41575-020-0286-8.
- Lacy B. E., Patel N. K. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. J. Clin. Med. 2017; 6 (11): 99. DOI: 10.3390/jcm6110099.
- Flacco M. E., Manzoli L., De Giorgio R., et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis. Eur. Rev. Med Pharmacol. Sci. 2019; 23 (7): 2986-3000. DOI: 10.26355/eurrev_201904_17580.
- Nellesen D., Yee K., Chawla A., Lewis B. E., Carson R. T. A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation. J. Manag. Care. Pharm. 2013; 19 (9): 755-764. DOI: 10.18553/jmcp.2013.19.9.755.
- Zhang F., Xiang W., Li C. Y., Li S. C. Economic burden of irritable bowel syndrome in China. World. J. Gastroenterol. 2016; 22 (47): 10450-10460. DOI: 10.3748/wjg.v22.i47.10450.
- Ивашин 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). Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2021; 31 (5): 74-95 DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.

Гастроэнтерология

- [Ivashkin V. T., Maev I. V., Shelygin Yu. A. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. Ros. zhur. gastroenterol., hepatol., koloproktol. 2021; 31 (5): 74-95. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95. (In Russ.)]
7. WHO Europe. CINDI Health Monitor: A Study of feasibility of a health behaviour monitoring survey across CINDI countries. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/240236/e79396.pdf (access date: 25 June 2023).
8. Ерофеев Ю. В., Болдырева М. С., Турчанинов Д. В. и др. Организация и методика проведения социологических исследований здоровья сельского населения для информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга: Метод. рекомендации. Омск: ФГУ ЦГСЭН Омской области, 2004. [Erofeev Ju. V., Boldyreva M. S., Turchaninov D. V., et al. Organization and methods of conducting sociological studies of the health of the rural population for information support of the system of social and hygienic monitoring: Method. recommendations. Omsk: FGU CGSJeN Omsk region, 2004. (In Russ.)]
9. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale // Acta Psychiatr. Scand. 1983; 67 (6): 361-370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.
10. Labus J. S., Bolus R., Chang L., et al. The Visceral Sensitivity Index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004; 20 (1): 89-97. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02007.
11. Drossman D. A., Patrick D. L., Whitehead W. E., et al. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. Am. J. Gastroenterol. 2000; 95 (4): 999-1007. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01941.x.
12. Gaye O. B., 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. [Gaus O. V., Livzan M. A. Irritable bowel syndrome phenotypes: leading factors of genetics and epigenetics, mechanisms of formation. Ter. Arkh. 2023; 95 (2): 164-172. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202111. (In Russ.)]
13. Gaye O. B., Ливзан М. А. Генетические факторы и течение синдрома раздраженного кишечника: ассоциации и взаимосвязи. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023; 7 (5): 237-248. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-1. [Gaus O. V., Livzan M. A. Genetic factors and the course of irritable bowel syndrome: associations and interactions. RMZh. Meditsinsko obozrenie. 2023; 7 (5): 237-248. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-1. (In Russ.)]
14. Bengtsson M., Ohlsson B., Ulander K. Development and psychometric testing of the Visual Analogue Scale for Irritable Bowel Syndrome (VAS-IBS). BMC Gastroenterol. 2007; 7: 16. DOI: 10.1186/1471-230X-7-16.
15. Francis C. Y., Morris J., Whorwell P. J. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. Aliment. Pharmacol. Ther. 1997; 11 (2): 395-402. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.142318000.x.
16. Zakostelska Z., Kverka M., Klimesova K., et al. Lysate of probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 ameliorates colitis by strengthening the gut barrier function and changing the gut microenvironment. PLoS One. 2011; 6 (11): e27961. DOI: 10.1371/journal.pone.0027961.
17. Ferrario C., Taverniti V., Milani C., et al. Modulation of fecal Clostridiales bacteria and butyrate by probiotic intervention with Lactobacillus paracasei DG varies among healthy adults. J. Nutr. 2014; 144 (11): 1787-1796. DOI: 10.3945/jn.114.197723.
18. D'Incà R., Barollo M., Scarpa M., et al. Rectal administration of Lactobacillus casei DG modifies flora composition and Toll-like receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis. Dig. Dis. Sci. 2011; 56 (4): 1178-1187. DOI: 10.1007/s10620-010-1384-1.
19. Cremon C., Guglielmetti S., Gargari G., et al. Effect of Lactobacillus paracasei CNCM I-1572 on symptoms, gut microbiota, short chain fatty acids, and immune activation in patients with irritable bowel syndrome: A pilot randomized clinical trial. United. European. Gastroenterol. J. 2018; 6(4): 604-613. DOI: 10.1177/2050640617736478.
20. Asadi A., Shadab Mehr N., Mohamadi M. H., et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. J. Clin. Lab. Anal. 2022; 36 (5): e24420. DOI: 10.1002/jcla.24420.
21. Geurts L., Neyrinck A. M., Delzenne N. M., et al. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. Benef Microbes. 2014; 5 (1): 3-17. DOI: 10.3920/BM2012.0065.
22. Torres-Fuentes C., Schellekens H., Dinan T. G., Cryan J. F. A natural solution for obesity: bioactives for the prevention and treatment of weight gain. A review. Nutr. Neurosci. 2015; 18 (2): 49-65. DOI: 10.1179/1476830513Y.0000000099.
23. Popkin B. M., Gordon-Larsen P. The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2004; 28 Suppl 3: S2-S9. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802804.
24. Natividad J. M., Lamas B., Pham H. P., et al. Bilophila wadsworthia aggravates high fat diet induced metabolic dysfunctions in mice. Nat. Commun. 2018; 9(1): 2802. DOI: 10.1038/s41467-018-05249-7.
25. Vijayvargiya P., Busciglio I., Burton D., et al. Bile acid deficiency in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome with constipation based on biomarkers in serum and fecal samples. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2018; 16 (4): 522-527. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.039.
26. Wilson A. S-Adenosyl Methionine (SAMe) for Depression in Adults. Issues. Ment. Health. Nurs. 2019; 40 (8): 725-726. DOI: 10.1080/01612840.2017.1392161.
27. Singh R., Zogg H., Ghoshal U. C., Ro S. Current Treatment Options and Therapeutic Insights for Gastrointestinal Dysmotility and Functional Gastrointestinal Disorders. Front. Pharmacol. 2022; 13: 808195. DOI: 10.3389/fphar.2022.808195.
28. Lee J. S., Jeon S. W., Lee H. S., et al. Rebamipide for the Improvement of Gastric Atrophy and Intestinal Metaplasia: A Prospective, Randomized, Pilot Study. Dig. Dis. Sci. 2022; 67 (6): 2395-2402. DOI: 10.1007/s10620-021-07038-7.
29. Jaafar M. H., Safi S. Z., Tan M. P., et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig. Dis Sci. 2018; 63 (5): 1250-1260. DOI: 10.1007/s10620-017-4871-9.
30. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology. 2005; 128 (3): 541-551. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.050.

Сведения об авторах:

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; gaus_olga@bk.ru

Ливзан Мария Анатольевна, член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; mlivzan@yandex.ru

Information about the authors:

Olga V. Gaus, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; gaus_olga@bk.ru

Maria A. Livzan, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; mlivzan@yandex.ru

Поступила/Received 17.07.2023

Поступила после рецензирования/Revised 23.07.2023

Принята в печать/Accepted 31.07.2023