

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-6

Синдром перекреста функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: современные представления о патогенезе и возможностях медикаментозной коррекции

М.А. Ливзан, М.А. Лисовский, О.В. Гаус

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Сочетание функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) является неблагоприятной клинической ситуацией, которая связана с усугублением клинических проявлений каждого из заболеваний и значительным снижением качества жизни. Формирование коморбидности при функциональных гастроинтестинальных расстройствах (ФГИР) обусловлено наличием общих факторов риска и патогенетических механизмов. Целью данного обзора является систематизация имеющихся данных об этиопатогенезе ФГИР. Рассмотрена роль генетических факторов, нервной регуляции, в частности *n. vagus*, обеспечивающего афферентное и эфферентное взаимодействие между кишечником и головным мозгом, а также инфекционных агентов, обуславливающих сохранение воспаления низкой активности в слизистой оболочке кишечника. Показана роль медиаторов тучных клеток, изменяющих секрецию и моторику на протяжении всего пищеварительного тракта. Отдельно рассмотрена роль *Helicobacter pylori* в формировании ФГИР. Отмечена важность тщательного диагностического поиска при обследовании пациентов с ФГИР для исключения серьезной органической патологии со схожей симптоматикой. Обозначены основные методы коррекции в условиях коморбидности ФД и СРК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром перекреста, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, воспаление, коморбидность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ливзан М.А., Лисовский М.А., Гаус О.В. Синдром перекреста функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: современные представления о патогенезе и возможностях медикаментозной коррекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(7):439–444. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-6.

Irritable bowel syndrome and functional dyspepsia overlap: modern ideas concerning the pathogenesis and drug correction opportunities

М.А. Livzan, М.А. Lisovskiy, O.V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD) overlap is an adverse clinical case, which is associated with clinical manifestation aggravation of each of the diseases and a significant life quality reduction. Comorbidity occurrence in functional gastrointestinal disorders (FGID) is due to the presence of common risk factors and pathogenetic mechanisms. This review is aimed at systematization of the available data on the FGID etiopathogenesis. The role of genetic factors, nervous control, in particular *n. vagus*, providing afferent and efferent interaction between intestine and brain, as well as infectious agents that cause the low-grade inflammation preservation in the intestinal mucosa, is considered. The article also shows the role of mast cell mediators that alter gastrointestinal motility and secretion. The role of *Helicobacter pylori* in the formation of FGID is considered separately. The importance of a detailed diagnosis during the examination of patients with FGID was noted to exclude serious organic pathology with similar symptoms. The main methods of correction in the conditions of FD and IBS comorbidity are indicated.

KEYWORDS: overlap syndrome, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, inflammation, comorbidity.

FOR CITATION: Livzan M.A., Lisovskiy M.A., Gaus O.V. Irritable bowel syndrome and functional dyspepsia overlap: modern ideas concerning the pathogenesis and drug correction opportunities. Russian Medical Inquiry. 2023;7(7):439–444 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-6.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается неуклонный рост заболеваемости функциональными гастроинтестинальными расстройствами (ФГИР) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Согласно мировым эпидемиологическим данным более чем у 40% взрослого населения диагностируют функциональную диспепсию (ФД) или синдром раздраженного

кишечника (СРК), при этом отмечается, что дебют клинических проявлений приходится на молодой трудоспособный возраст [1, 2]. Высокая встречаемость ФГИР в популяции обусловила их частое сочетанное течение у одного пациента с формированием так называемых синдромов перекреста. Наиболее значимым с практической точки зрения является перекрест ФД и СРК, характеризующийся

усугублением тяжести имеющихся клинических проявлений, присоединением новых симптомов, значительно снижающих качество жизни пациентов, которое становится сопоставимым с таковым при органической патологии [3]. По данным отдельных эпидемиологических исследований, синдром перекреста формируется у 26,7–48,7% пациентов с СРК и у 20,0–42,1% пациентов с ФД [4, 5]. Вариабельность представленных данных объясняется различиями в диагностических подходах к постановке диагноза и стандартах оказания медицинской помощи пациентам с указанными нозологиями в зависимости от социально-экономического уровня в различных регионах мира.

Причины синдрома перекреста ФД и СРК

Формирование коморбидности при ФГИР связано, прежде всего, с наличием общих факторов риска и патогенетических механизмов. Известно, что в основе развития как ФД, так и СРК лежит взаимодействие факторов генетики и эпигенетики [6, 7].

На сегодняшний день установлена корреляция высокого риска возникновения синдрома перекреста у пациентов с полиморфизмом *C825T* гена *GNB3* (гуанин-нуклеотид-связывающий белок β_3 -субъединицы *C825T*) [6, 7]. Известно, что полиморфизм *C825T* вызывает замену цитозина на тимидин в плече 12-й хромосомы и связан с тремя генотипами: *C/C*, *T/T*, *T/C*. Генотипы *T/T*, *T/C* ассоциированы с активацией *G*-белка, усиливающего физиологические реакции пищеварительного тракта [8], в то время как гомозиготный генотип *C/C* характеризуется сниженными реакциями передачи сигнала, приводящими к двигательным или сенсорным нарушениям ЖКТ [9]. Необходимо подчеркнуть, что для формирования синдрома перекреста, как и для изолированных заболеваний в целом, необходимо воздействие на организм эпигенетических факторов риска (вредные привычки, пищевые токсикоинфекции, нарушения режима питания и влияние психосоциальных факторов).

Патофизиология ФГИР остается не до конца изученной. Предполагается, что в основе развития лежит нарушение функционирования оси «мозг — кишечник», которое приводит к моторной дисфункции, висцеральной гиперчувствительности, модуляции микробиоты пищеварительного тракта, иммунной дисрегуляции и нарушению абсорбции желчных кислот [10–12].

Известно, что функциональная связь между центральной нервной системой и энтеральной нервной системой пищеварительного тракта осуществляется посредством блуждающего нерва (*n. vagus*) благодаря взаимодействию его афферентов, подающих сигнал от кишечника в головной мозг, и эфферентов, осуществляющих передачу сигналов в противоположном направлении от головного мозга к кишечнику. Доказательством тому является наличие плотного скопления периферических нервных окончаний в гастродуоденальной зоне с постепенным снижением их количества по направлению к дистальным отделам пищеварительной трубки [13]. Справедливо предположить участие *n. vagus* в формировании ФГИР, поскольку его физиологические функции в значительной степени пересекаются с патофизиологическими изменениями, наблюдаемыми как при ФД, так и при СРК [14].

Помимо всего прочего, *n. vagus* регулирует экспрессию мотилина, холецистокинина, глюкагоноподобного

пептида 1. Мотилин, являясь гормоном М-клеток эпителиальной выстилки тонкой кишки, отвечает за развитие мигрирующего миоэлектрического потенциала, необходимого для продвижения по пищеварительному тракту химуса, пищеварительного сока и слизи [15]. Холецистокинин выступает в качестве медиатора процессов пищеварения и физиологического антидепрессанта. Важным эффектом глюкагоноподобного пептида 1 является угнетение процессов секреции и двигательной активности ЖКТ [16].

В клинических исследованиях у пациентов с ФД выявлена выраженная воспалительная инфильтрация с преобладанием эозинофилов, тучных клеток, макрофагов и лимфоцитов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, по сравнению с контрольными группами [17–20], что послужило основанием для развития теории эозинофильного воспаления в патогенезе ФГИР. Предполагается, что медиаторы, высвобождаемые активированными тучными клетками, изменяют секрецию и моторику на протяжении всего пищеварительного тракта. Так, гистамин сенсibiliзирует транзитный канал ваниллоидного рецептора 1-го типа (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) на периферических нервных окончаниях ноцицептивных подслизистых нейронов энтеральной нервной системы, что приводит к развитию феномена висцеральной гиперчувствительности и болевого синдрома при ФД по типу синдрома боли в эпигастрии и СРК [21, 22]; а протеазы дегранулированных тучных клеток приводят к разрушению белков плотных контактов и усилению проницаемости эпителиального кишечного барьера, снижая тем самым его защитную функцию, а также к стимуляции простаноидных рецепторов P2X на гладкомышечных клетках, генерирующих возбуждающий потенциал и вызывающий их сокращение [23, 24]. Остается открытым для дискуссии вопрос о том, что же провоцирует местное воспаление, являющееся субстратом формирования ФГИР.

Появляется все больше данных, свидетельствующих о влиянии кишечной микробиоты на патогенез развития ФГИР за счет нарушения функций ЖКТ: моторной, метаболической, иммунной и нейроэндокринной. Эти эффекты опосредуются не только короткоцепочечными жирными кислотами, продуцируемыми микробиотой, но и повышением активности энтероэндокринных и иммунных клеток под воздействием микробиоты [25, 26].

В частности, сообщается о корреляции между СРК и перенесенными в прошлом пищевыми токсикоинфекциями, вызванными: *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile*, *Norovirus*, *Giardia lamblia* и *Trichinella spiralis*. К патогенам, ассоциированным с повышенным риском формирования постинфекционной ФД, относят: *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, *C. jejuni*, *C. difficile*, *Norovirus* и *G. lamblia* [11, 27]. Существует гипотеза, что при локализации патогена в проксимальном отделе кишечника у пациента с большой вероятностью сформируется ФД, а при поражении дистального отдела пищеварительного тракта или толстой кишки — СРК. При вовлечении в патологический процесс как проксимального, так и дистального отделов возрастает риск формирования синдрома перекреста [11].

Возникновение постинфекционных ФГИР после элиминации возбудителя острой инфекции объясняется тем, что, несмотря на восстановление слизистой оболочки после острого повреждения, нарушается способность

иммунной системы подавлять это воспаление. Так, в клинической практике мы видим, что в слизистой оболочке пищеварительного тракта у пациентов с постинфекционным СРК или постинфекционной ФД сохраняется воспалительная низкая степени активности [11, 12]. При этом клетки воспаления высвобождают провоспалительные цитокины (см. рисунок), такие как TNF- α , ИФН- γ , IL-6, -8, -18, и противовоспалительные факторы (IL-10 и IL-13), которые являются важными маркерами иммунного ответа и вносят существенный вклад в регуляцию воспалительного каскада. Помимо прочего, толл-подобные рецепторы, стимуляция которых неизбежна в присутствии патогенов, опосредуют активацию зрелых тучных клеток и отвечают за высвобождение медиаторов воспаления — гистамина, простагландина E2 и триптазы, которые, в свою очередь, могут опосредовать основной механизм нарушения кишечной микробиоты, ассоциированный с воспалением низкой степени активности в слизистой оболочке [28], в то время как воспалительные клетки (тучные клетки и эозинофилы) продуцируют и высвобождают фактор роста нервов (Nerve growth factor, NGF) и нейротрофины, приводящие к локальной гипериннервации тканей, что объясняет феномен висцеральной гиперчувствительности у пациентов с ФД и СРК [29].

Практический интерес представляет и риск формирования ФГИР при инфекции *H. pylori* (*Hp*) [30, 31]. Известно, что *Hp* вызывает воспаление слизистой оболочки желудка и провоцирует нарушения моторики верхних отделов пищеварительного тракта, обуславливая возникновение симптомов диспепсии [32]. Кроме того, инфекция *Hp* является пусковым механизмом избыточного синтеза NGF,

глиального нейротрофического фактора (glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF) и ванилоидных рецепторов 1-го типа, стимулирующих развитие нервных волокон, что приводит к локальной гипериннервации тканей и появлению феномена висцеральной гиперчувствительности [29, 33], о чем свидетельствуют регресс клинических проявлений и повышение качества жизни пациентов после успешной эрадикации инфекции, в том числе у коморбидных пациентов [11, 34, 35].

Существенный вклад в рост заболеваемости ФГИР внесла и пандемия COVID-19, что связано с прямым повреждающим действием SARS-CoV-2 за счет тропности вируса к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), расположенным на энтероцитах; повышением уровня тревожности в условиях социальной изоляции; модуляцией кишечной микробиоты под действием антибактериальных препаратов, применявшихся в составе комплексной терапии [36–39].

Трудности диагностики и актуальные подходы к лечению

В настоящее время для диагностики ФГИР используются Римские критерии IV пересмотра, являющиеся частью поддержки принятия врачебных решений. Следует помнить, что любое ФГИР следует рассматривать только после тщательного обследования пациента [40] и исключения симптомов тревоги, которые могут указывать на органическую патологию: начало заболевания в возрасте старше 50 лет, отягощенный наследственный анамнез, необъяснимое снижение массы тела, сохранение симптомов в ноч-

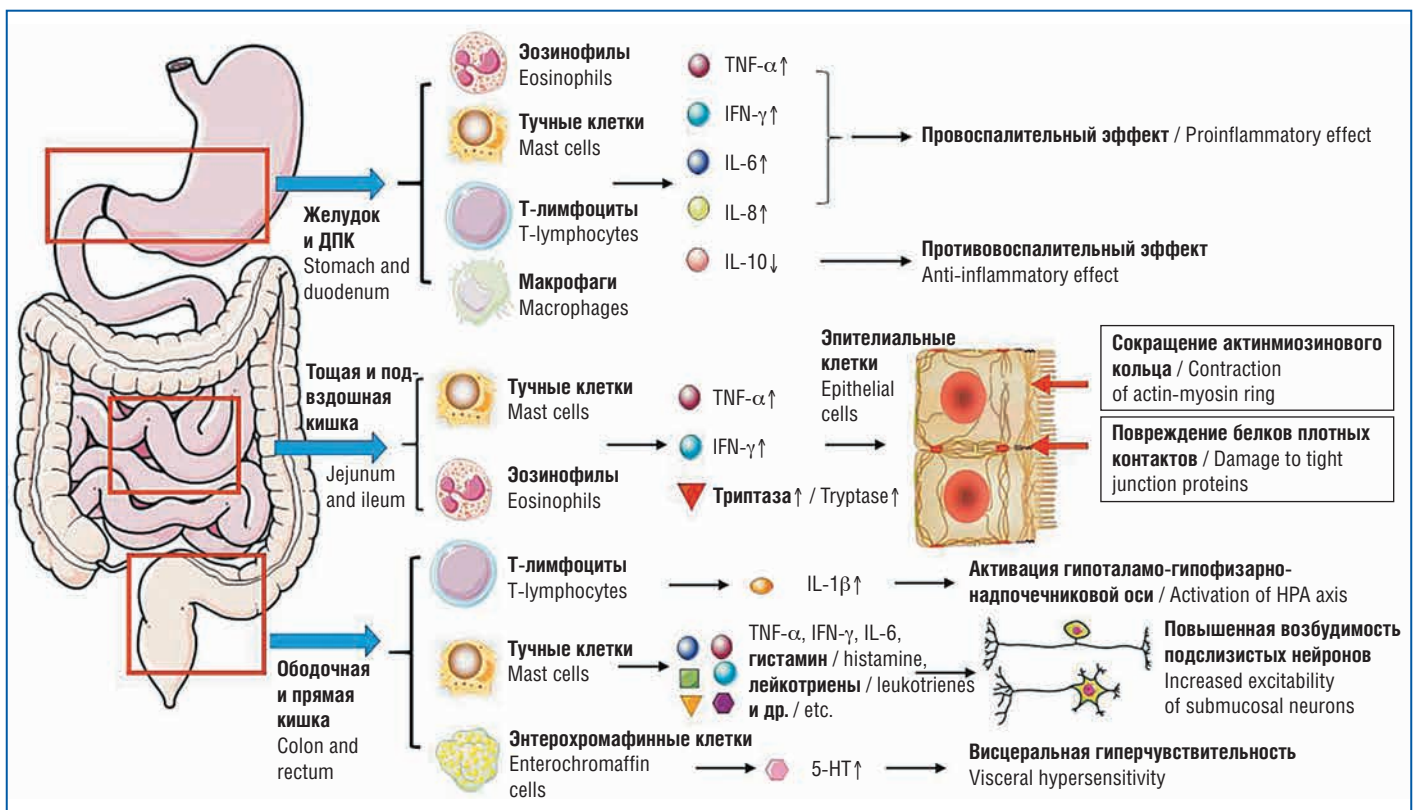


Рисунок. Патогенез ФГИР (адаптировано по [11]).

ДПК — двенадцатиперстная кишка, TNF- α — фактор некроза опухоли α , IL — интерлейкин, IFN- γ — интерферон γ , 5-HT — 5-гидрокситриптамин

Figure. The pathogenesis of functional gastrointestinal disorders (adapted from [11]).

TNF- α — tumor necrosis factor- α ; IFN- γ — interferon- γ ; IL — interleukin; 5-HT — 5-hydroxytryptamine; HPA — hypothalamic-pituitary-adrenal

ные часы, постоянные интенсивные боли в животе (как единственный ведущий симптом), признаки кровотечения из ЖКТ, наличие пальпируемых образований в брюшной полости, повышение уровня воспалительных маркеров в крови, лихорадка, изменение лабораторных показателей (анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка).

Отдельную сложность в клинической практике представляет ведение пациентов с перекрестом ФД и СРК. При курации таких пациентов следует придерживаться общих принципов лечения, согласно действующим протоколам оказания медицинской помощи при изолированном течении ФД и СРК. Пациентам рекомендуют соблюдать диету и выполнять рекомендации по медикаментозной коррекции в зависимости от клинических проявлений заболевания.

Не имея возможности повлиять на причину возникновения ФГИР, в том числе при коморбидном течении, возможно назначение симптоматической терапии, на чем и основаны действующие подходы в терапии данных заболеваний. Так, возможно назначение антисекреторных, прокинетикических препаратов при доминировании симптомов ФД, спазмолитиков, противодиарейных и слабительных препаратов при преобладании симптомов СРК, а при неэффективности данной терапии рекомендуется рассмотреть возможность назначения антидепрессантов [41, 42]. Однако ключевой акцент в условиях отсутствия этиотропного лечения целесообразно делать на препаратах, воздействующих на патогенез заболеваний.

В этой связи отдельного внимания заслуживает препарат Колофор[®] фармацевтической компании «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», представляющий собой уникальную комбинацию технологически обработанных (ТО) аффинно очищенных антител к человеческому фактору некроза опухоли α (ФНО- α), мозгоспецифическому белку S-100 и гистамину. Колофор[®] обладает широким спектром действия относительно нарушений функционирования пищеварительного тракта за счет нормализации его моторики и регуляции работы вегетативной нервной системы, что клинически проявляется уменьшением выраженности абдоминальной боли, в том числе за счет снижения феномена висцеральной гиперчувствительности, и восстановлением скорости транзита кишечного содержимого¹ [42]. На сегодняшний день препарат одобрен для лечения ФД и СРК и является привлекательным для лечения коморбидных пациентов, имеющих синдром перекреста. Лечение предусматривает курсовое назначение препарата в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами. Рекомендованная продолжительность курса приема — 1–3 мес., при необходимости курс лечения может быть продлен до 6 мес. На фоне обострения заболевания возможно увеличение частоты приема относительно стандартной дозировки на срок до 14 дней [42].

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* установлено, что активные компоненты препарата модифицируют взаимодействие ФНО- α , гистамина и белка S-100 с соответствующими рецепторами. Как следствие, ТО-антитела к ФНО- α оказывают противовоспалительное действие, тогда как ТО-антитела к гистамину, помимо противовоспалительного, обладают спазмолитическим и противоотечным

эффектами. ТО-антитела к белку S-100 обеспечивают широкий спектр психотропной активности, в том числе анксиолитическую, антидепрессивную, антиастеническую и ноотропную¹ [43, 44].

Эффективность и безопасность препарата Колофор[®] подтверждены в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, свидетельствующих об отсутствии нежелательных явлений и влияния на витальные функции, в том числе при его длительном использовании [45–47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, распространенность ФГИР среди населения имеет тенденцию к росту. Перекрест ФГИР, в частности ФД и СРК, представляет собой широко распространенное явление в клинической практике и характеризуется не только значительным снижением качества жизни пациентов, но также является причиной полипрагмазии и, как следствие, снижения комплаентности пациентов, а также влечет за собой большие финансовые затраты. Особый интерес вызывает представитель нового класса лекарственных препаратов, представляющий собой ТО-антитела к факторам, участвующим в реализации патогенетических механизмов функциональных нарушений ЖКТ, часто выступающих в качестве коморбидных состояний, который продемонстрировал хорошую эффективность, переносимость и высокий уровень приверженности пациентов лечению и может быть рекомендован для лечения ФГИР.

Литература / References

1. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
2. Sperber A.D., Freud T., Aziz I. et al. Greater overlap of Rome IV disorders of gut-brain interactions leads to increased disease severity and poorer quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):e945–e956. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.042.
3. Von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J. et al. Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in the clinical setting: prevalence and risk factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480–486. DOI: 10.1007/s10620-018-5343-6.
4. Kibune Nagasako C., Garcia Montes C., Silva Lorena S.L., Mesquita M.A. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(2):59–64. DOI: 10.17235/reed.2015.3979/2015.
5. Perveen I., Rahman M.M., Saha M. et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol*. 2014;33(3):265–273. DOI: 10.1007/s12664-014-0447-1.
6. Achamrah N., Déchelotte P., Coëffier M. Glutamine and the regulation of intestinal permeability: from bench to bedside. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(1):86–91. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000339.
7. Kim H.G., Lee K.J., Lim S.G. et al. G-Protein Beta3 Subunit C825T Polymorphism in Patients With Overlap Syndrome of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(2):205–210. DOI: 10.5056/jnm.2012.18.2.205.
8. Baumgart D., Naber C., Haude M. et al. G protein beta3 subunit 825T allele and enhanced coronary vasoconstriction on alpha(2)-adrenoceptor activation. *Circ Res*. 1999;85(10):965–969. DOI: 10.1161/01.res.85.10.965.
9. Holtmann G., Gschossmann J., Neufang-Hüber J. et al. Differences in gastric mechanosensory function after repeated ramp distensions in non-consulters with dyspepsia and healthy controls. *Gut*. 2000;47(3):332–336. DOI: 10.1136/gut.47.3.332.

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Колофор[®]. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=8ca722fa-0d6a-4835-a5e4-2117a7309495. (дата обращения: 05.07.2023).

10. Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F. et al. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020;396(10263):1689–1702. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30469-4.
11. Wang C., Fang X. Inflammation and overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(2):153–164. DOI: 10.5056/jnm20175.
12. Fukudo S., Okumura T., Inamori M. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(3):193–217. DOI: 10.1007/s00535-020-01746-z.
13. Wang F.B., Powley T.L. Topographic inventories of vagal afferents in gastrointestinal muscle. *J Comp Neurol*. 2000;421(3):302–324. PMID: 10813789.
14. Li H., Page A.J. Altered vagal signaling and its pathophysiological roles in functional dyspepsia. *Front Neurosci*. 2022;16:858612. DOI: 10.3389/fnins.2022.858612.
15. Ohno T., Mochiki E., Kuwano H. The roles of motilin and ghrelin in gastrointestinal motility. *Int J Pept*. 2010;2010:820794. DOI: 10.1155/2010/820794.
16. Wettergren A., Schjoldager B., Mortensen P.E. et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci*. 1993;38(4):665–673. DOI: 10.1007/BF01316798.
17. Walker M.M., Talley N.J., Prabhakar M. et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(7):765–773. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03937.x.
18. Talley N.J., Walker M.M., Aro P. et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1175–1183. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.015.
19. Walker M.M., Salehian S.S., Murray C.E. et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy — an association with allergy and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(11):1229–1236. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04282.x.
20. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T. et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63(2):262–271. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303857.
21. Cenac N., Christophe A., Jean-Paul M. et al. Potentiation of TRPV4 signalling by histamine and serotonin: an important mechanism for visceral hypersensitivity. *Gut*. 2010;59(4):481–488. DOI: 10.1136/gut.2009.192567.
22. Ливзан М.А. Болевой синдром в гастроэнтерологии — алгоритм терапии. *Медицинский совет*. 2010;3–4:69–71. [Livzan M.A. Pain syndrome in gastroenterology — therapy algorithm. *Meditsinskiy sovet*. 2010;3–4:69–71 (in Russ.).]
23. Carco C., Young W., Gear R.B. et al. Increasing evidence that irritable bowel syndrome and functional gastrointestinal disorders have a microbial pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:468. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00468.
24. Гаус О.В., Ливзан М.А. «Гастроинтестинальная» коморбидность при синдроме раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;190(6):104–111. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-104-111. [Gaus O.V., Livzan M.A. "Gastrointestinal" comorbidity in irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;190(6):104–111 (in Russ.).] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-104-111.
25. Fukui H., Xu X., Miwa H. Role of gut microbiota-gut hormone axis in the pathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(3):367–386. DOI: 10.5056/jnm18071.
26. Simrén M., Barbara G., Flint H.J. et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159–176. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302167.
27. Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(2):177–188. DOI: 10.1111/apt.13006.
28. Bhattarai Y., Muniz Pedrogo D.A., Kashyap P.C. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(1):G52–G62. DOI: 10.1152/ajpgi.00338.2016.
29. Stanzel R.D., Lourens S., Blennerhasset M.G. Inflammation causes expression of NGF in epithelial cells of the rat colon. *Exp Neurol*. 2008;211(1):203–213. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.01.028.
30. Li C., Shuai Y., Zhou X., Chen H. Association between *Helicobacter pylori* infection and irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(50):e22975. DOI: 10.1097/MD.00000000000022975.
31. Camilleri M., Bharucha A.E. Drawing a blank in functional dyspepsia? *Gastroenterology*. 2006;130(2):593–596. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.10.069.
32. Suzuki H., Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(3):168–174. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.9.
33. Choi Y.J., Kim N., Kim J. et al. Upregulation of vanilloid receptor-1 in functional dyspepsia with or without *Helicobacter pylori* infection. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19):e3410. DOI: 10.1097/MD.0000000000003410.
34. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002096. DOI: 10.1002/14651858.CD002096.
35. Oh J.H., Kwon J.G., Jung H.K. et al. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(1):29–50. DOI: 10.5056/jnm19209.
36. Ghoshal U.C., Ghoshal U., Rahman M.M. et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(3):489–498. DOI: 10.1111/jgh.15717.
37. Berenguera A., Jacques-Aviñó C., Medina-Perucha L., Puente D. Long term consequences of COVID-19. *Eur J Intern Med*. 2021;92:34–35. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.08.022.
38. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518–1519. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
39. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T. et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(7):1820–1827. DOI: 10.1111/jgh.15346.
40. Каторкин С.Е., Быстров С.А., Лисин О.Е. и др. Синдром раздраженного кишечника — взгляд врача-хирурга. *РМЖ*. 2019;7:30–33. [Katorkin S.E., Bystrov S.A., Lisin O.E. et al. Irritable bowel syndrome: surgeon's view. *RMJ*. 2019;7:30–33 (in Russ.).]
41. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(1):50–61. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2017;27(1):50–61 (in Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.
42. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K. 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 Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
43. Ливзан М.А., Гаус О.В. Новые подходы к ведению пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(6):391–397. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-391-397. [Livzan M.A., Gaus O.V. New methods to the patient management with irritable bowel syndrome. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):391–397 (in Russ.).] DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-391-397.
44. Хакимова Г.Р., Дугина Ю.Л., Эртузун И.А., Эпштейн О.И. Противовоспалительная, анальгетическая и иммуномодулирующая активность РА анти-ФНО- α -действующего вещества лекарственных препаратов Артрфоон и Колофорг. *Патогенез*. 2016;14(4):22–29.

[Khakimova G.R., Dugina J.L., Ertuzun I.A., Epstein O.I. Anti-inflammatory, analgesic and immunomodulatory activity of RA ANTI-TNF- α — the active ingredient of Artrofoon and Kolofort drugs. Pathogenesis. 2016;14(4):22–29 (in Russ.).]

45. Авалуева Е.Б., Адашева Т.В., Бабаева А.Р. и др. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. Гастроэнтерология. 2014;1:36–43.

[Avalueva E.B., Adasheva T.V., Babaeva A.R. et al. Kolofort efficacy and safety in irritable bowel syndrome: results of multi-centre double-blinded placebo-controlled randomised clinical trial. Gastroenterology. 2014;1:36–43 (in Russ.).]

46. Маев И.В., Самсонов А.А., Яшина А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования). Consilium medicum. 2016;18(8):19–26.

[Maev I.V., Samsonov A.A., Yashina A.V. et al. Clinical efficacy and safety of irritable bowel syndrome treatment regimens (comparative trial data). Consilium Medicum. 2016;18(8):19–26 (in Russ.).]

47. Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Glazunov A.B. et al. Pathogenetic approach to the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract and their intersection: results of the Russian observation retrospective program COMFORT. ВМС. Gastroenterology. 2019;20(1):2. DOI: 10.1186/s12876-019-1143-5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Лисовский Максим Андреевич — ординатор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9674-0545.

Гаус Ольга Владимировна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

Контактная информация: Гаус Ольга Владимировна, e-mail: gaus_olga@bk.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 12.07.2023.

Поступила после рецензирования 04.08.2023.

Принята в печать 29.08.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Maria A. Livzan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, rector, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Maxim M. Lisovskiy — resident of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9674-0545.

Olga V. Gaus — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

Contact information: Olga V. Gaus, e-mail: gaus_olga@bk.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 12.07.2023.

Revised 04.08.2023.

Accepted 29.08.2023.