

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-11

## Фенотип СРК, ассоциированный с ожирением и избыточной массой тела: стратегия индивидуализированной курации больного

М.А. Ливзан, О.В. Гаус, М.М. Федорин

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

### РЕЗЮМЕ

Одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения в России и мире является увеличение числа лиц, имеющих избыточную массу тела и страдающих ожирением. Общеизвестно, что избыточная масса тела и ожирение повышают риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, желчнокаменной болезни, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Вместе с тем появившиеся в последнее время данные свидетельствуют о том, что на фоне сохраняющейся тенденции к росту распространенности ожирения в популяции отмечается также патоморфоз других хронических неинфекционных заболеваний, для которых наличие избыточной массы тела или ожирения не считается традиционным фактором риска. В статье на примере собственного клинического наблюдения пациентки с сочетанным течением синдрома раздраженного кишечника (СРК) и НАЖБП представлены современные сведения о факторах риска и механизмах формирования подобной коморбидности, предложены подходы к курации, позволяющие повысить эффективность терапии данной когорты пациентов. Наличие общих факторов риска и патогенетических механизмов создает основу для формирования коморбидности СРК и НАЖБП, что требует разработки индивидуализированных подходов к лечению.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром раздраженного кишечника, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, кишечная проницаемость, кишечная микробиота, мебеверин, адеметионин.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Ливзан М.А., Гаус О.В., Федорин М.М. Фенотип СРК, ассоциированный с ожирением и избыточной массой тела: стратегия индивидуализированной курации больного. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):323–331. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-11.

## IBS phenotype associated with obesity and overweight: treatment tactics for patient-centered management

М.А. Livzan, O.V. Gaus, M.M. Fedorin

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

### ABSTRACT

One of the most urgent problems of modern healthcare in Russia and worldwide is the increase in the number of people with overweight and obesity. It is generally recognized that overweight and obesity increase the risk of coronary heart disease, hypertension, type 2 diabetes mellitus, cholelithiasis, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). At the same time, recent data indicate that pathomorphism of other chronic non-infectious diseases was also noted during preserving trend towards an increase in the obesity prevalence, for which the presence of overweight or obesity was not considered a traditional risk factor. Using the example of a clinical case concerning a female patient with a combined course of irritable bowel syndrome (IBS) and NAFLD, the article presents up-to-date information on risk factors and pathogenetic mechanisms of such comorbidity and suggests treatment methods to improve the therapy efficacy for this patient cohort. The presence of common risk factors and pathogenetic mechanisms creates the basis for the formation of comorbidity of IBS and NAFLD, which requires the development of patient-centered management.

**KEYWORDS:** irritable bowel syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, intestinal permeability, intestinal microbiota, mebeverin, ademetionine.

**FOR CITATION:** Livzan M.A., Gaus O.V., Fedorin M.M. IBS phenotype associated with obesity and overweight: treatment tactics for patient-centered management. Russian Medical Inquiry. 2023;7(5):323–331 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-11.

### ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения в России и мире является рост распространенности ожирения как во взрослой популяции, так и среди детей и подростков. В настоящее время ожирением страдают более 500 млн человек по всему миру. Предполагается, что к 2030 г. до 57,8% взрослых во всем мире будут иметь избыточную массу тела или ожирение [1].

Для выявления ожирения в клинической практике наиболее часто используют индекс массы тела (ИМТ) пациента. Однако указанный метод оценки наличия избыточной массы тела и ожирения не учитывает возрастных, половых, этнических различий и не позволяет получить полное представление об объеме и локализации жировой ткани у человека [2]. Установлено, что кардиометаболические риски у лиц с ожирением в большей степени ассоциированы

с наличием висцерального ожирения, чем с общим объемом жировой ткани тела человека. Таким образом, наличие  $ИМТ \leq 25 \text{ кг/м}^2$  не означает отсутствие метаболических рисков, связанных с жировой тканью. Достоверно объем висцеральной жировой ткани может быть оценен с помощью компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии брюшной полости. Для рутинного выявления абдоминального ожирения был предложен ряд показателей, наиболее распространенными из которых стали окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) и соотношение ОТ/ОБ. Также были предложены метаболический показатель висцерального ожирения (METS-VF), индекс формы тела (BSI), индекс конусности (ИК) и индекс округлости тела (BRI) [3].

Висцеральная жировая ткань сегодня признана эндокринным органом, продуцирующим гормонально активные молекулы — адипокины, которые не только оказывают влияние на функционирование отдельных органов-мишеней, но и участвуют в развитии системной воспалительной реакции в организме, нарушая баланс между содержанием противовоспалительных и провоспалительных медиаторов в сторону увеличения последних [4]. В условиях повышенного потребления энергии (несбалансированное питание, низкая физическая активность), сопровождающегося избыточной выработкой инсулина, катехоламинов и других гормонов, адипоциты претерпевают гипертрофию и гиперплазию для удовлетворения повышенной потребности в хранении липидов, что приводит к их кислородному голоданию с привлечением иммунных клеток и последующему нарушению секреции адипокинов и цитокинов с формированием хронического системного воспаления [5].

Вместе с тем избыточный объем метаболически активной висцеральной жировой ткани, выделяющей провоспалительные цитокины, ассоциирован с потерей массы скелетных мышц. Данный феномен получил название саркопении [6]. Формирование саркопении в условиях метаболического синдрома повышает риск сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа (СД2) и онкологических заболеваний, включая гепатоцеллюлярную карциному [7, 8]. В физиологических условиях скелетные мышцы при физической нагрузке производят и высвобождают сигнальные молекулы или сигнальные пептиды, называемые миокинами, которые могут оказывать паракринное и эндокринное действие, в том числе на метаболические реакции в миокарде, почечной, костной и печеночной тканях. Известно более 3000 миокинов, среди них: апелин, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), фактор роста фибробластов 21 (FGF-21), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), иризин, фактор ингибирования лейкемии (LIF), интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-15 и миостатин [9]. Потеря массы скелетных мышц и гиподинамия, развивающаяся вследствие формирования саркопении, способствуют дальнейшему накоплению висцерального жира, что в свою очередь усиливает системное воспаление с формированием порочного круга [10].

Значимость проблемы ожирения обусловлена несколькими причинами. С одной стороны, ожирение является фактором риска хронических неинфекционных заболеваний, среди которых ведущее место занимает сердечно-сосудистая патология, СД2 и патология гепатобилиарного тракта, в частности неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). С другой стороны, наличие ожирения может стать причиной метаморфоза заболеваний, для кото-

рых патологическое накопление жировой ткани не является признанным фактором риска, к примеру синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Как НАЖБП, так и СРК широко распространены в популяции, поэтому случаи их коморбидного течения все чаще встречаются в реальной клинической практике и требуют оптимизации существующих подходов к курации пациентов. Представляем собственное клиническое наблюдение.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка В. 1988 года рождения, обратилась с жалобами на абдоминальную боль внизу живота, возникающую 3–4 раза в неделю, как правило, перед опорожнением кишечника, метеоризм, усиливающийся после приема пищи, стул 1–2 раза в день, кал кашицеобразной консистенции без патологических примесей. Эпизодически отмечала тошноту, горечь во рту. Аппетит сохранен, масса тела в течение последнего года стабильная. Указанные симптомы беспокоят в течение трех лет. Со стороны других органов и систем жалоб не предъявляла.

Из анамнеза жизни обращает на себя внимание отягощенная наследственность по СД2, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца. Туберкулез, вирусный гепатит, венерические заболевания отрицает. Операции, гемотрансфузии отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Курение, злоупотребление алкоголем отрицает. Гинекологический анамнез: одна беременность, один роды (2015 г., естественным путем).

*Объективный осмотр.* Состояние удовлетворительное. Положение активное. Телосложение правильное. Тип конституции нормостенический. ИМТ  $32 \text{ кг/м}^2$ . ОТ 101 см, ОБ 108 см, ОТ/ОБ 0,94. Кожный покров естественного цвета, теплый на ощупь, умеренной влажности. Видимые слизистые чистые. Щитовидная железа 0-й степени по классификации Всемирной организации здравоохранения. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Молочные железы без патологических изменений. Позвоночник безболезненный. Перкуторно над легкими звук легочный. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. Артериальное давление 125/80 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс симметричный, ритмичный, удовлетворительных свойств, частота 86 уд/мин. Язык влажный, обложен налетом желтого цвета у корня. Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, правильной формы, участвует в акте дыхания, при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации живот чувствительный по ходу толстой кишки, преимущественно слева. Кишечник вздут, урчит при пальпации. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Симптомы желчного пузыря Кера, Ортнера, Мюсси отрицательные. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Край печени закруглен, ровный, плотноэластической консистенции, чувствительный при пальпации. Селезенка не пальпируется. Поджелудочная железа при пальпации по Гроту безболезненная. Почки не пальпируются, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

*При обследовании.* Показатели общего анализа крови и общего анализа мочи без клинически значимых изменений. В биохимическом анализе крови отмечено повышение аспарагиновой аминотрансферазы — 39 Ед/л (норма 5–37 Ед/л), аланиновой аминотрансферазы — 55 Ед/л (норма 5–40 Ед/л) и общего холестерина — 7,4 ммоль/л

(норма 2,5–5,2 ммоль/л). Копрограмма без особенностей. Кал на яйца гельминтов и паразитов: не обнаружено.

С целью исключения органической патологии кишечника и диффузных заболеваний печени, сопровождающихся синдромом цитолиза, пациентке проведены *дополнительные методы лабораторно-инструментального обследования*. Кальпротектин в кале <19,5 мкг/г. Кал на бактерии кишечной группы: не обнаружено. Маркеры вирусных гепатитов не обнаружены. Уровень гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин), содержание ферритина, церулоплазмينا,  $\alpha$ 1-антитрипсина в сыворотке крови в пределах референсных значений. Антитела к тканевой транслугтаминазе, антинуклеарные антитела, антитела к гладкой мускулатуре, антитела к микросомам печени и почек, антимиохондриальные антитела не выявлены. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости: увеличение размеров печени (косой вертикальный размер правой доли печени 160 мм, толщина правой доли 145 мм, толщина левой доли 75 мм), повышение эхогенности печени. По данным эластометрии печени на аппарате FibroScan степень ригидности печени составила 5,8 кПа, что соответствует стадии фиброза F1 по шкале METAVIR.

При проведении эзофагогастродуоденоскопии со взятием пяти биоптатов по OLGA установлено наличие *Helicobacter pylori*-негативного хронического гастрита, стадия 0, степень 1. При проведении колоноскопии органической патологии не выявлено.

После дообследования пациентке выставлен *заключительный клинический диагноз*: СПК с преобладанием диареи, легкое течение. НАЖБП, стеатогепатит минимальной клинико-биохимической активности, стадия фиброза I.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время НАЖБП является наиболее распространенной причиной синдрома цитолиза и встречается у 20–30% взрослого населения развитых стран, что ассоциировано с ростом распространенности ожирения и СД2 [11, 12]. Важно, что наличие НАЖБП необходимо рассматривать не только в отношении прогрессирования патологии печени, но и в аспекте повышения кардиоваскулярных и метаболических рисков [13, 14].

С современных позиций НАЖБП определяется как хроническое стресс-индуцированное заболевание печени, ассоциированное с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, которое развивается у пациентов, не употребляющих алкоголь в суточных дозах более 40 г чистого этанола для мужчин и 20 г — для женщин и не имеющих других возможных причин развития патологии печени [15]. Патоморфологические стадии НАЖБП включают в себя стеатоз, стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы. Особую тревогу вызывает тот факт, что примерно у 30% пациентов с НАЖБП гепатоцеллюлярная карцинома развивается, минуя стадию цирроза печени [16]. Важно, что именно стадия фиброза печени сегодня считается определяющим фактором прогнозирования характера течения как патологии печени, так и кардиоваскулярных рисков [17, 18]. Сообщается, что в последние десятилетия в США и странах Европы цирроз печени в исходе НАЖБП стал основной причиной для трансплантации печени [19]. Стоит подчеркнуть, что диагноз НАЖБП является диагнозом исключения, а сам термин «НАЖБП» не отражает обусловленно-

сти стеатоза метаболическим синдромом, в связи с чем в 2020 г. решением консенсуса международных экспертов в качестве более подходящего и всеобъемлющего был введен новый термин — «метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП) [20]. По мнению авторов консенсуса, предложенная номенклатура позволяет не только подчеркнуть системность и многофакторность патогенеза поражения печени (например, сочетание дисметаболических и алиментарно-токсических факторов), но и персонализировать лечебно-диагностические подходы при различных клинических вариантах МАЗБП-ассоциированной коморбидности [20–22].

Не вызывает сомнений решающая роль высококалорийного питания, избыточного потребления насыщенных жиров, рафинированных углеводов, сладких напитков, фруктозы, а также гиподинамии в развитии ожирения и формировании жировой дистрофии печени, однако причины развития НАСГ у 10% больных НАЖБП остаются предметом дискуссий. Сегодня все более существенная роль в развитии ожирения и формировании НАЖБП отводится кишечной микробиоте через функциональную ось «печень — кишечник» [23].

Наиболее многочисленными среди комменсальных бактерий, представляющих кишечную микробиоту человека, являются 4 основных типа: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. Известно, что кишечный микробиом пациентов, страдающих ожирением и/или НАЖБП, характеризуется более высоким представительством *Bacteroidetes* и более низким представительством бактерий типа *Firmicutes* по сравнению со здоровыми людьми [23]. Нарушение количественного и качественного состава кишечного микробиома способствует повышению проницаемости кишечного эпителиального барьера вследствие повреждения кишечного эпителия и разрушения белков плотных контактов [24, 25]. Повышенная проницаемость кишечного эпителиального барьера приводит к избыточному поступлению патоген-ассоциированных молекулярных структур и микробных метаболитов, например этанола, в портальный кровоток, стимулируя воспаление путем активации толл-подобных рецепторов (TLR) и других рецепторов распознавания образов в купферовских клетках с дальнейшим воспалительным повреждением печени и формированием фиброза [26, 27]. Кроме того, некоторые побочные продукты бактериального метаболизма могут нарушать обмен глюкозы и липидов, ухудшая течение патологических процессов в печени [28]. Данные литературы указывают на взаимное влияние желчных кислот и микробиоты кишечника. С одной стороны, желчные кислоты, синтезируемые гепатоцитами, предотвращают чрезмерный рост кишечных бактерий и последующую дисфункцию кишечного барьера, с другой стороны, кишечная микробиота способна оказывать влияние на количество и соотношение синтезируемых желчных кислот [29]. Желчные кислоты модулируют метаболизм глюкозы и липидов посредством передачи сигналов через фарнезоидный X-рецептор (FXR) и мембрано-ассоциированный рецептор, связанный с G-белком (TGR5). Таким образом, дисбаланс кишечных бактерий и желчных кислот может быть одной из причин развития метаболического синдрома и НАЖБП [30]. Механизмы модуляции микробиоты кишечника у больного НАЖБП представлены на рисунке 1.

Известно, что наличие ожирения и метаболического синдрома является фактором риска заболеваний сер-

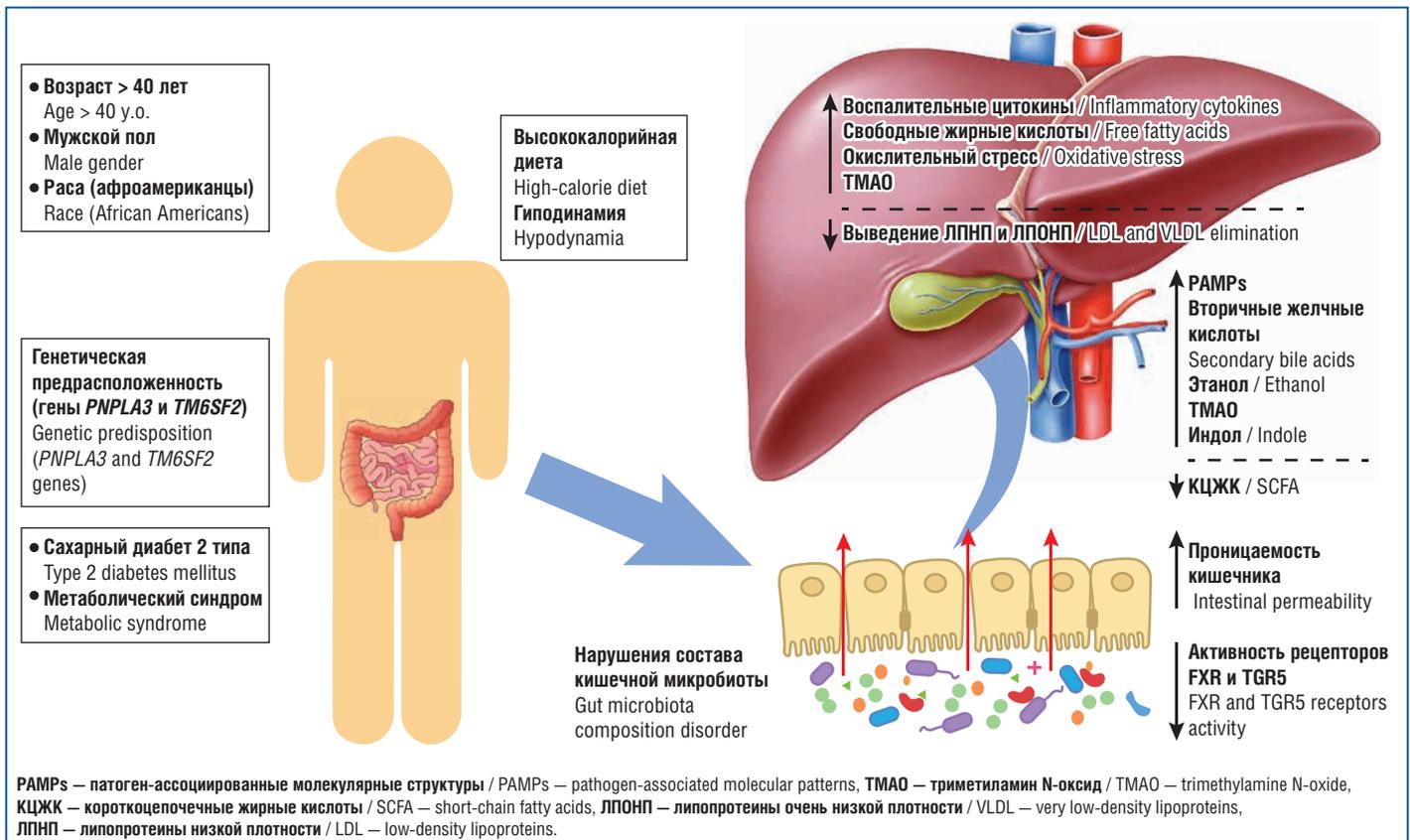


Рис. 1. Модуляция микробиоты кишечника при НАЖБП [15]

Fig. 1. Gut microbiota modulation in NAFLD [15]

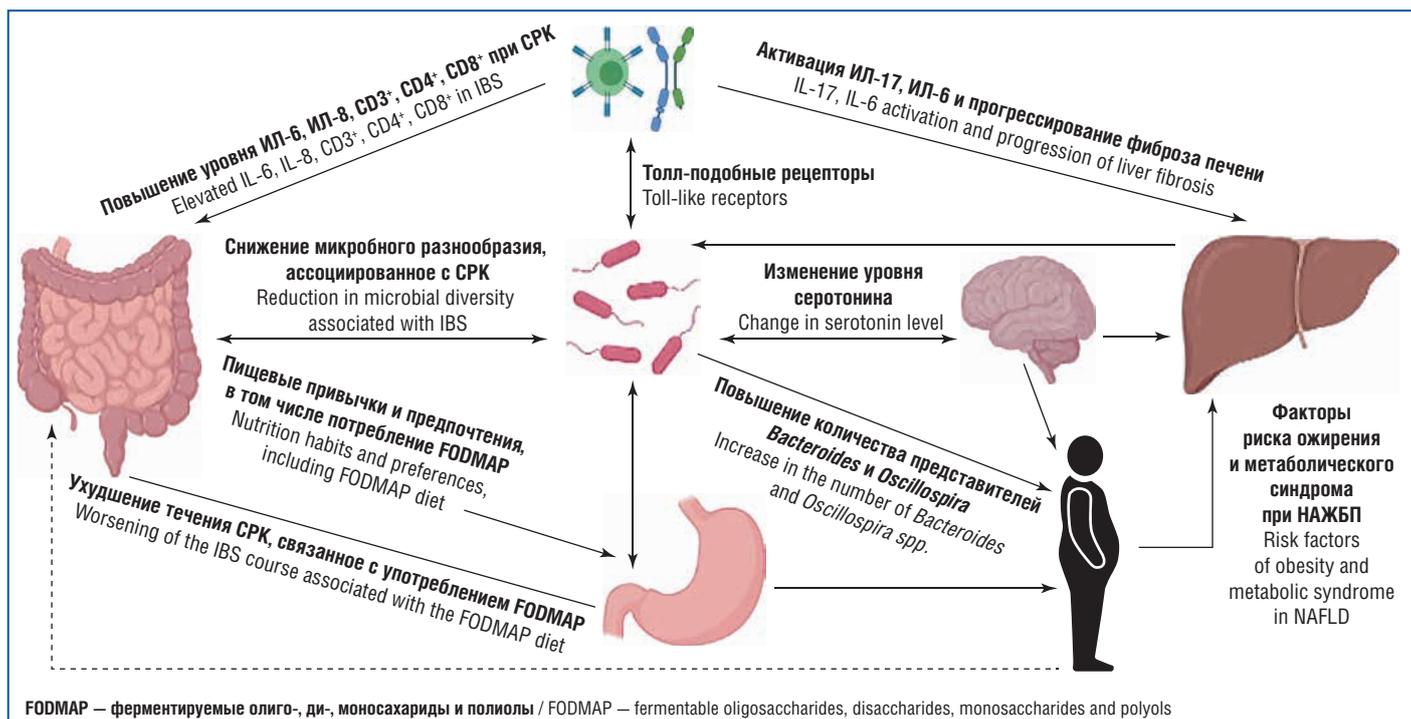
дечно-сосудистой, эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата и злокачественных новообразований. Изменения состава кишечной микробиоты, повышение проницаемости эпителиального барьера кишечника, нарушение моторики толстой кишки и высокий уровень системного воспаления у больных с метаболическим синдромом создают условия для формирования и утяжеления течения заболеваний пищеварительного тракта, в том числе функциональной патологии кишечника. В течение последних десятилетий установлена корреляция роста заболеваемости НАЖБП с увеличением заболеваемости СРК [31, 32].

В зарубежной литературе описана более высокая частота встречаемости симптомов СРК, депрессии и тревоги у пациентов с НАЖБП [33]. Так, в проспективном когортном исследовании с участием 396 838 человек из 22 центров в Англии, Уэльсе и Шотландии риск возникновения СРК у пациентов, страдающих НАЖБП, на 13% превышал риск возникновения СРК у лиц без НАЖБП [34]. Кроме того, у пациентов с выраженным стеатозом печени и максимальными значениями индекса FLI (Fatty liver Index) риск развития СРК повышался на 21% по сравнению с лицами без стеатоза. При этом в обоих случаях положительная ассоциация была более выражена у женщин. В заключение авторы делают вывод о том, что полученные результаты могут иметь большое значение для общественного здравоохранения. Так, по оценкам исследователей, приблизительно 7,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 4,2–10,3%) всех случаев СРК и 10,3% (95% ДИ 6,3–14,3%) случаев СРК среди женщин можно было бы избежать, если бы все члены когорты снизили исходный FLI более чем на 27.

Формирование НАЖБП и СРК ассоциировано с рядом общих факторов риска и патофизиологических механизмов, включая особенности питания, изменение состава кишечной микробиоты, повышение проницаемости эпителиального барьера кишечника, нарушение нейрогуморальной регуляции, системное воспаление [33–35].

Изменение количественного и качественного состава кишечной микробиоты не только оказывает влияние на риск возникновения и тяжесть течения НАЖБП, но и способствует развитию симптомов, характерных для СРК. Микробный состав у пациентов с СРК характеризуется изменением соотношения представителей *Firmicutes* и *Bacteroides*, снижением количества бактерий родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, что приводит к снижению продукции метаболически активных короткоцепочечных жирных кислот, в первую очередь бутирата, который является энергетическим субстратом для колоноцитов, обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, участвует в регуляции липидного и углеводного обмена [36]. Изменение микробного пейзажа и функциональной активности бактерий при СРК в конечном итоге способствует повышению кишечной проницаемости, нарушению моторики толстой кишки и создает условия для формирования висцеральной гиперчувствительности. Снижение секреции серотонина кишечной микробиотой может стать причиной развития тревожных и депрессивных расстройств, широко распространенных среди пациентов с НАЖБП и СРК [37]. Модуляция состава кишечной микробиоты в указанных когортах больных может быть связана и с особыми пищевыми привычками [38].

Известны группы продуктов, которые, с одной стороны, усиливают гастроинтестинальные симптомы СРК, с дру-



**Рис. 2.** Ассоциации механизмов формирования СРК и НАЖБП [30]

**Fig. 2.** Associations of pathogenetic mechanisms of IBS and NAFLD [30]

гой — способствуют развитию НАЖБП. К такой категории продуктов относятся жирная, жареная, копченая пища, сладкие газированные напитки [39]. Хорошо известно, что продукты, в большом количестве содержащие осмотически активные углеводы из группы FODMAP (ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы), подвергаясь бактериальной ферментации с избыточной продукцией газов, вызывают симптомы СРК — метеоризм, абдоминальную боль, нарушения стула [40]. Установлено также, что избыточное потребление углеводов связано с НАЖБП [41], а их ограничение в рационе снижает гликемическую нагрузку, увеличивает секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы и улучшает чувствительность тканей к инсулину [42]. Диеты с низким содержанием углеводов повышают уровень липопротеинов высокой плотности, нормализуют уровень триглицеридов и глюкозы в сыворотке крови [43]. В ретроспективном анализе 52 пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью диета с низким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров (40 и 45% от общего количества калорий в день соответственно) статистически значимо чаще приводила к нормализации уровня аминотрансфераз и инсулина в сыворотке по сравнению с диетой с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров (60 и 25% соответственно) [44].

За последние десятилетия в мире отмечено значительное увеличение потребления дисахарида фруктозы, обычно используемой в качестве подсластителя в напитках и продуктах питания [45]. При этом метаболизм фруктозы увеличивает выработку свободных радикалов, проницаемость эпителиального кишечного барьера, липогенез в печени и способствует избыточному бактериальному росту [41, 46]. Продукты с высоким содержанием фруктозы блокируют или разрушают субстрат инсулинового рецептора, приводя к нарушению передачи внутриклеточных сигнальных путей инсулина и инсулинорезистентности, что способствует развитию НАЖБП [47]. Сообщается, что избыточное

потребление фруктозы повышает риск развития фиброза печени у пациентов с НАСГ [48].

Напротив, приверженность средиземноморской диете, богатой омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами, цельнозерновыми злаками, способствует снижению массы тела и регрессу стеатоза печени у больных НАЖБП, а также уменьшает выраженность симптомов СРК [18, 40].

Характерные пищевые привычки посредством модуляции кишечной микробиоты могут быть взаимосвязаны с повышением проницаемости эпителиального барьера кишечника, дисфункцией иммунной системы и формированием хронического системного воспаления как у пациентов с НАЖБП, так и у больных с СРК. Активация TLR с привлечением макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов способствует высвобождению воспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (ФНО-α), и активных форм кислорода. Инфильтрация печени В-клетками и CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами приводит к повреждению гепатоцитов и развитию хронических воспалительных процессов в печени. В-клетки играют профиброгенную роль путем стимуляции звездчатых клеток и макрофагов печени. CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты дифференцируются в Т-хелперы, продуцирующие ИЛ-17, который способствует прогрессированию НАЖБП [5, 23, 49].

Аналогично этому при СРК описана картина слабовыраженного системного воспаления с увеличением числа CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в кишечнике и сыворотке крови. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, на фоне снижения концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) у больных с СРК ассоциировано с формированием висцеральной гиперчувствительности и, как следствие, абдоминальной боли, нарушений моторики кишечника, а также оказывает влияние на развитие тревожно-депрессивных расстройств [49]. Взаимосвязь механизмов формирования СРК и НАЖБП представлена на рисунке 2.

Накопленный в нашем центре клинический и исследовательский опыт наблюдения за пациентами с СРК [5, 50, 51] позволил предложить концепцию существования отдельного фенотипа СРК — имеющего место у лиц с избыточной массой тела и ожирением [38]. Согласно собственным данным пациенты с СРК, имеющие избыточную массу тела и ожирение, демонстрировали более тяжелое течение заболевания, чем пациенты с нормальным весом. Наличие избыточной массы тела и ожирения у больных с СРК было ассоциировано с более выраженными симптомами абдоминальной боли, запора и метеоризма, а также низким качеством жизни. Кроме того, в данной когорте пациентов выявлен низкий уровень дофамина в плазме, ассоциированный с признаками депрессии, частыми эпизодами переедания, в том числе в ночные часы, пристрастием к жирной и сладкой пище, мучным и кондитерским изделиям, с избыточным потреблением добавленного сахара, дефицитом клетчатки за счет резкого сокращения овощей в рационе. Примечательно, что фенотип СРК, ассоциированный с ожирением и избыточной массой тела, характеризовался и специфической модуляцией микробиоты кишечника. Так, в проведенном нами исследовании, где для оценки качественного и количественного состава кишечной микробиоты использовался метод 16s-секвенирования бактериальной РНК, в подгруппе пациентов с СРК с избыточной массой тела и ожирением отмечено сокращение представительства бактерий родов *Bifidobacterium* и *Bacteroides* на фоне повышения количества бактерий родов *Alistipes* и *Methanobrevibacter*. При этом снижение бактерий рода *Bifidobacterium* коррелировало с выраженностью абдоминальной боли и депрессии, а также низким уровнем дофамина, тогда как увеличение бактерий рода *Methanobrevibacter* — с выраженностью запора, а повышение численности бактерий рода *Alistipes* — с уровнем маркера кишечной проницаемости — фекального зонулина.

## Терапия пациентов с НАЖБП и СРК

Терапия пациентов с коморбидными заболеваниями осуществляется на тех же принципах, что и при их изолированных формах, при этом оптимальной стратегией ведения является применение мультитаргетных и многоцелевых лекарственных средств [52].

*Цели терапии пациентов с коморбидным течением НАЖБП и СРК:*

1. Управление СРК: устранение факторов риска, купирование симптомов заболевания и повышение качества жизни.
2. Управление НАЖБП: устранение факторов риска, нормализация аминотрансфераз, профилактика прогрессирования заболевания и формирования дополнительных метаболических рисков.

Диетотерапия — неотъемлемая часть стратегии курации пациентов как с СРК, так и с НАЖБП, учитывая весомую значимость фактора питания в патогенезе обоих заболеваний [22, 53]. В соответствии с этим нашей пациентке даны рекомендации по коррекции рациона: повысить потребление цельнозерновых злаков, овощей, листовой зелени, нежирных сортов мяса и рыбы, ограничить потребление добавленного сахара, мучных и кондитерских изделий, сладких напитков, высококалорийной пищи, богатой животными жирами и солью. Кроме того, рекомендовано поддерживать достаточную физическую активность в виде

умеренных аэробных нагрузок не менее 20 мин не реже 5 раз в неделю. Рекомендованная скорость нормализации массы тела — снижение на 0,5–1,0 кг в неделю [22].

Современные подходы к медикаментозной терапии пациентов с СРК подразумевают назначение терапии, направленной на купирование доминирующих в клинической картине симптомов. С целью купирования болевого синдрома нашей пациентке был назначен селективный миотропный спазмолитик мебеверин в дозе 200 мг 2 р/сут за 30 мин до еды курсом на 8 нед. Мебеверин является препаратом выбора для лечения СРК, согласно российским и зарубежным рекомендациям, с наивысшим уровнем убедительности рекомендаций и достоверности доказательств 1А [53, 54].

В опубликованном в 2022 г. систематическом обзоре, объединившем данные 22 исследований за 1965–2021 гг., где мебеверин использовался в терапии пациентов с СРК, подтверждены высокая эффективность, хороший профиль безопасности и малая частота побочных эффектов препарата. У большинства пациентов, принимающих мебеверин, достоверно уменьшалась частота и выраженность таких симптомов, как боль или дискомфорт в животе, вздутие живота, нарушения частоты стула, а также отмечалась нормализация формы кала [55]. Примечательно, что мебеверин не только оказывает спазмолитическое действие, снижая повышенную активность гладкой мускулатуры кишечника, но также обладает локальным анестезирующим эффектом посредством блокирования натриевых каналов периферических нервных окончаний, что особенно важно в лечении пациентов с функциональными расстройствами пищеварительного тракта, для которых характерен феномен висцеральной гиперчувствительности [56]. Кроме того, мебеверин координирует моторику сфинктера Одди и гладкой мускулатуры желчевыводящих путей, улучшая отток желчи, в результате чего предотвращается развитие патологического дуоденопанкреатического рефлюкса и дуоденальной гипертензии [55]. Терапевтический эффект мебеверина наступает через 15 мин после приема, что позволяет использовать его в режиме «по требованию». Важным с практической точки зрения является тот факт, что после окончания восьминедельного курса лечения мебеверином пациентов с СРК и функциональными расстройствами билиарной системы отмечается сохранение положительного терапевтического эффекта в течение 6 мес. и более [57]. Таким образом, мебеверин является эффективным средством для лечения широкого круга пациентов с СРК как при изолированном течении заболевания, так и в случае перекреста с другими заболеваниями пищеварительного тракта [55, 56].

С целью нормализации содержания аминотрансфераз, профилактики прогрессирования НАЖБП и формирования дополнительных метаболических рисков пациентке рекомендован прием адеметионина в дозе 400 мг 2 р/сут между приемами пищи утром и в обед в течение 12 нед. Согласно клиническим рекомендациям по НАЖБП (2022 г.) адеметионин рассматривается в качестве препарата выбора для лечения пациентов с НАЖБП [22]. Показано, что недостаток S-аденозил-L-метионина приводит к нарушению синтеза фосфотидилхолина и сборки липопротеинов низкой и очень низкой плотности, которые ответственны за элиминацию триглицеридов и жирных кислот из гепатоцита, что сопровождается развитием и прогрессированием стеатогепатита [58]. Таким образом, нарушение баланса фосфотидилхолина/фосфотидилэтаноламина является

одним из ключевых механизмов формирования и прогрессирования НАЖБП и обосновывает патогенетическое применение адеметионина у данной категории пациентов. Опосредованное нейропротективное действие адеметионина заключается в выполнении дезинтоксикационной и антиоксидантной функции. Прямое нейропротективное действие адеметионина реализуется посредством активации процессов метилирования в головном мозге, повышения синтеза нейромедиаторов, улучшения нейросинаптической передачи [58]. Еще одним плейотропным эффектом S-адеметионина является антидепрессивный, что наряду с нейропротективным действием позволяет использовать адеметионин в терапии астенического синдрома (гепатогенной слабости) при НАЖБП, а также депрессии, которая часто встречается при СРК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение является фактором риска и причиной патоморфоза заболеваний органов пищеварения, в том числе СРК. Наличие общих факторов риска и патогенетических механизмов создает основу для формирования коморбидности СРК и НАЖБП, что требует индивидуализированных подходов к курации данной когорты пациентов.

В качестве препарата выбора для контроля над симптомами СРК может рассматриваться селективный миотропный спазмолитик мебеверин, который не только обеспечивает купирование абдоминальной боли и нормализацию стула, но также обладает высокой эффективностью в отношении лечения других функциональных расстройств пищеварительного тракта, включая функциональные расстройства билиарного тракта, нередко встречающиеся у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

С целью нормализации функции печени, предотвращения прогрессирования заболевания, достижения цитопротективного, антиоксидантного, антифибротического и антидепрессивного эффектов при НАЖБП, в том числе у коморбидных пациентов, рекомендовано назначение адеметионина.

## Литература / References

- Esmaili H., Bahreynian M., Qorbani M. et al. Prevalence of General and Abdominal Obesity in a Nationally Representative Sample of Iranian Children and Adolescents: The CASPIAN-IV Study. *Iran J Pediatr.* 2015;25(3):e401. DOI: 10.5812/ijp.25(3)2015.401.
- Nevill A.M., Stewart A.D., Olds T., Holder R. Relationship between adiposity and body size reveals limitations of BMI. *Am J Phys Anthropol.* 2006;129(1):151–156. DOI: 10.1002/ajpa.20262.
- Quaye L., Owiredu W.K.B.A., Amidu N. et al. Comparative Abilities of Body Mass Index, Waist Circumference, Abdominal Volume Index, Body Adiposity Index, and Conicity Index as Predictive Screening Tools for Metabolic Syndrome among Apparently Healthy Ghanaian Adults. *J Obes.* 2019;2019:8143179. DOI: 10.1155/2019/8143179.
- Vasamsetti S.B., Natarajan N., Sadaf S. et al. Regulation of cardiovascular health and disease by visceral adipose tissue-derived metabolic hormones. *J Physiol.* 2023;601(11):2099–2120. DOI: 10.1113/JP282728.
- Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Синдром раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением: новый фенотип заболевания? Доказательная гастроэнтерология. 2021;10(2):52–60. DOI: 10.17116/dokgastro20211002152.
- [Fedorin M.M., Livzan M.A., Gaus O.V. IBS in overweight and obese individuals: a new disease phenotype? *Dokazatel'naya gastroenterologiya.* 2021;10(2):52–60 (in Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro20211002152.
- Batsis J.A., Villareal D.T. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):513–537. DOI: 10.1038/s41574-018-0062-9.
- Braun S., Bitton-Worms K., LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci.* 2011;7(7):1003–1015. DOI: 10.7150/ijbs.7.1003.
- Younis A., Younis A., Tzur B. et al. Metabolic syndrome is independently associated with increased 20-year mortality in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):149. DOI: 10.1186/s12933-016-0466-6.
- Raschke S., Eckardt K., Bjørklund Holven K. et al. Identification and validation of novel contraction-regulated myokines released from primary human skeletal muscle cells. *PLoS One.* 2013;8(4):e62008. DOI: 10.1371/journal.pone.0062008.
- Barbalho S.M., Flato U.A.P., Tofano R.J. et al. Physical Exercise and Myokines: Relationships with Sarcopenia and Cardiovascular Complications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3607. DOI: 10.3390/ijms21103607.
- Lazo M., Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis.* 2008;28(4):339–350. DOI: 10.1055/s-0028-1091978.
- Armstrong M.J., Houlihan D.D., Bentham L. et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol.* 2012;56(1):234–240. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.03.020.
- Kasper P., Martin A., Lang S. et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(7):921–937. DOI: 10.1007/s00392-020-01709-7.
- Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules.* 2022;12(6):824. DOI: 10.3390/biom12060824.
- Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005–2023. DOI: 10.1002/hep.25762.
- McGlynn K.A., Petrick J.L., El-Serag H.B. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2021;73 Suppl 1(Suppl 1):4–13. DOI: 10.1002/hep.31288.
- Kumar V., Xin X., Ma J. et al. Therapeutic targets, novel drugs, and delivery systems for diabetes associated NAFLD and liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;176:113888. DOI: 10.1016/j.addr.2021.113888.
- Raza S., Rajak S., Upadhyay A. et al. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2021;26(2):206–237. DOI: 10.2741/4892.
- Wong R.J., Aguilar M., Cheung R. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148(3):547–555. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.039.
- Fouad Y., Waked I., Bollipo S. et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int.* 2020;40(6):1254–1261. DOI: 10.1111/liv.14478.
- Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999–2014. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(4):104–140. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
- [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):104–140 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
- Iruzubieta P., Medina J.M., Fernández-López R. et al. A Role for Gut Microbiome Fermentative Pathways in Fatty Liver Disease Progression. *J Clin Med.* 2020;9(5):1369. DOI: 10.3390/jcm9051369.

24. Koutoukidis D.A., Jebb S.A., Zimmerman M. et al. The association of weight loss with changes in the gut microbiota diversity, composition, and intestinal permeability: a systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2020068. DOI: 10.1080/19490976.2021.2020068.
25. Матошина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Эффективность комбинированной терапии больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(6):366–372. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372. [Matoshina I.V., Livzan M.A., Fedorin M.M., Lapteva I.V. Efficacy of combined therapy in patients with erosive gastroesophageal reflux disease. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):366–372 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372.
26. Khanmohammadi S., Kuchay M.S. Toll-like receptors and metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease. *Pharmacol Res*. 2022;185:106507. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106507.
27. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Роль кишечной микробиоты в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):143–148. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000051. [Akhmedov V.A., Gaus O.V. Role of intestinal microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):143–148 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000051.
28. Filliol A., Piquet-Pellorce C., Raguénès-Nicol C. et al. RIPK1 protects hepatocytes from Kupffer cells-mediated TNF-induced apoptosis in mouse models of PAMP-induced hepatitis. *J Hepatol*. 2017;66(6):1205–1213. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.005.
29. Slijepcevic D., van de Graaf S.F. Bile Acid Uptake Transporters as Targets for Therapy. *Dig Dis*. 2017;35(3):251–258. DOI: 10.1159/000450983.
30. Ridlon J.M., Harris S.C., Bhowmik S. et al. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes*. 2016;7(1):22–39. DOI: 10.1080/19490976.2015.1127483.
31. 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.
32. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896–904. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.036.
33. Franco L., Jones-Pauley M., Tamimi O. et al. Irritable Bowel Syndrome Symptoms in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients Are an Indicator of Depression and Anxiety. *J Clin Gastroenterol*. 2022. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001770.
34. Wu S., Yuan C., Yang Z. et al. Non-alcoholic fatty liver is associated with increased risk of irritable bowel syndrome: a prospective cohort study. *BMC Med*. 2022;20(1):262. DOI: 10.1186/s12916-022-02460-8.
35. Федорин М.М., Гаус О.В., Ливзан М.А., Суханова С.А. Лица с избыточной массой тела и СРК имеют характерные пищевые привычки и повышенный уровень кишечной проницаемости. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;190(6):50–56. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-50-56. [Fedorin M.M., Gaus O.V., Livzan M.A., Sukhanova S.A. Typical dietary habits and elevated intestinal permeability in people with excess body weight and IBS. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;190(6):50–56 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-50-56.
36. He J., Zhang P., Shen L. et al. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6356. DOI: 10.3390/ijms21176356.
37. Agustí A., García-Pardo M.P., López-Almela I. et al. Interplay Between the Gut-Brain Axis, Obesity and Cognitive Function. *Front Neurosci*. 2018;12:155. DOI: 10.3389/fnins.2018.00155.
38. Гаус О.В., Ливзан М.А. Фенотипы синдрома раздраженного кишечника: ведущие факторы генетики и эпигенетики, механизмы формирования. *Терапевтический архив*. 2023;95(2):164–172. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202111. [Gaus O.V., Livzan M.A. Irritable bowel syndrome phenotypes: leading factors of genetics and epigenetics, mechanisms of formation. *Терапевтический Архив*. 2023;95(2):164–172 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202111.
39. Anania C., Perla F.M., Olivero F. et al. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(19):2083–2094. DOI: 10.3748/wjg.v24.i19.2083.
40. Ikechi R., Fischer B.D., DeSipio J., Phadtare S. Irritable Bowel Syndrome: Clinical Manifestations, Dietary Influences, and Management. *Healthcare (Basel)*. 2017;5(2):21. DOI: 10.3390/healthcare5020021.
41. Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S. et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063–1075. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.019.
42. Ludwig D.S., Ebbeling C.B. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity: Beyond Calories In, Calories Out. *JAMA Intern Med*. 2018;178(8):1098–1103. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.2933.
43. Dong T., Guo M., Zhang P. et al. The effects of low-carbohydrate diets on cardiovascular risk factors: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0225348. DOI: 10.1371/journal.pone.0225348.
44. Ryan M.C., Abbasi F., Lamendola C. et al. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1075–1080. DOI: 10.2337/dc06-2169.
45. Tappy L., Le K.A. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev*. 2010;90(1):23–46. DOI: 10.1152/physrev.00019.2009.
46. Vos M.B., Lavine J.E. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;57(6):2525–2531. DOI: 10.1002/hep.26299.
47. Collison K.S., Saleh S.M., Bakheet R.H. et al. Diabetes of the liver: the link between nonalcoholic fatty liver disease and HFCS-55. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(11):2003–2013. DOI: 10.1038/oby.2009.58.
48. Abdelmalek M.F., Suzuki A., Guy C. et al. Steatohepatitis Clinical Severity: Increased fructose consumption is associated with fibrosis research in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(6):1961–1971. DOI: 10.1002/hep.23535.
49. Purssell H., Whorwell P.J., Athwal V.S., Vasant D.H. Non-alcoholic fatty liver disease in irritable bowel syndrome: More than a coincidence? *World J Hepatol*. 2021;13(12):1816–1827. DOI: 10.4254/wjh.v13.i12.1816.
50. 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. DOI: 10.17116/profmed2022251184. [Gaus O.V., Livzan M.A. Social and demographic factors, eating habits, and psychological status in developing irritable bowel syndrome. *Профилактическая медицина*. 2022;25(11):84–91 (in Russ.). DOI: 10.17116/profmed2022251184.
51. Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Клинические особенности и пищевые предпочтения у лиц с синдромом раздраженного кишечника на фоне избыточной массы тела и ожирения. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):306–311. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201730. [Fedorin M.M., Livzan M.A., Gaus O.V. Clinical features and food preferences in persons with irritable bowel syndrome against the background of overweight and obesity. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):306–311 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201730.
52. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А. и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;192(8):5–117. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Volel B.A. et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8):5–117 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.
53. 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. 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.

54. Mearin F., Lacy B.E., Chang L. et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
55. Daniluk J., Malecka-Wojcieszko E., Skrzydło-Radomska B., Ryzewska G. The Efficacy of Mebeverine in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(4):1044. DOI: 10.3390/jcm11041044.
56. Den Hertog A., Van den Akker J. The action of mebeverine and metabolites on mammalian non-myelinated nerve fibres. *Eur J Pharmacol*. 1987;139(3):353-355. DOI: 10.1016/0014-2999(87)90594-2.
57. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А. и др. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии. *РМЖ*. 2009;2:48. [Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Agafonova N.A. et al. Abdominal pain: mechanisms of formation, a rational approach to the choice of therapy. *RMJ*. 2009;2:48 (in Russ.).]
58. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57(5):1097-1109. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.041.

#### 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.

**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.

**Федорин Максим Михайлович** — ординатор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-0238-4664.

**Контактная информация:** Гаус Ольга Владимировна, e-mail: [gaus\\_olga@bk.ru](mailto:gaus_olga@bk.ru).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 22.03.2023.**

**Поступила после рецензирования 12.04.2023.**

**Принята в печать 04.05.2023.**

#### 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.

**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.

**Maxim M. Fedorin** — resident of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin Street, Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0238-4664.

**Contact information:** Olga V. Gaus, e-mail: [gaus\\_olga@bk.ru](mailto: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 interests.**

**Received 22.03.2023.**

**Revised 12.04.2023.**

**Accepted 04.05.2023.**