

*На правах рукописи*

**Гаус Ольга Владимировна**

**СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА:  
ПРЕДИКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ И ФЕНОТИПЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ,  
СТРАТЕГИИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.18. Внутренние болезни

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Омск – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

**Ливзан Мария Анатольевна**

**Официальные оппоненты:**

**Шептулин Аркадий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Сабельникова Елена Анатольевна**, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

**Авалуева Елена Борисовна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «11» апреля 2024 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.048.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 644099, г. Омск, Ленина, 12; тел. (3812) 23-32-89.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России и на сайте <http://omsk-osma.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

Корпачева  
Ольга Валентиновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных функциональных гастроинтестинальных расстройств в популяции лиц молодого возраста (Ивашкин В. Т. с соавт., 2021; Маев И. В. с соавт., 2023; Black C. J. с соавт., 2020; Huang K. Y. С соавт., 2023). Согласно результатам глобального исследования Римского фонда, среди более чем 73 тысяч человек из 33 стран мира, принявших участие в интернет-опросе, 4,1-10,1% имели клинические симптомы, соответствующие диагностическим критериям СРК (Sperber A. D. с соавт., 2021).

Несмотря на то, что СРК считается заболеванием с доброкачественным течением, его негативное влияние на пациента, систему здравоохранения, общественную экономику существенно и сопоставимо с таковым при органической патологии (Black C. J. с соавт., 2020; Peery A. F. с соавт., 2022; Shin, A. с соавт., 2023). В целом ряде работ показано низкое качество жизни больных СРК, связанное с плохим самочувствием, ограничениями в диете, повседневной активности, нарушением межличностных отношений и социальной дезадаптацией (Ballou S. с соавт., 2019; Yao X. с соавт., 2020; Melchior C. с соавт., 2022). Кроме того, часто рецидивирующее или тяжелое течение заболевания у некоторых пациентов приводит к снижению производительности труда, частому отсутствию их на рабочем месте по причине прохождения обследования или обращения за медицинской помощью (Buono J. L с соавт, 2017; Frändemark A. с соавт., 2018). Немаловажным является и то, что СРК ассоциирован с ухудшением репродуктивного потенциала, когда вследствие стойкой персистенции гастроинтестинальных симптомов пациенты испытывают трудности с созданием семей и планированием беременности (Ballou S. с соавт., 2019). И наконец, общепризнано финансовое бремя СРК, сопряженное с затратами на проведение различных диагностических процедур, в том числе инвазивных и дорогостоящих, с целью поиска органической природы имеющихся у пациента жалоб, покупку лекарственных препаратов и оплату листов нетрудоспособности (Task J. с соавт., 2019; Flacco M. E. с соавт., 2019; Black C. J. с соавт., 2020).

Предложенные в настоящее время стратегии терапии СРК, основанные на купировании доминирующих в клинической картине симптомов, не могут обеспечить стойкого контроля над заболеванием у большей части пациентов (Sibelli A. с соавт., 2018; Austhof E. с соавт., 2020). Эпидемиологические исследования демонстрируют, что более 75% врачей испытывают трудности при выборе тактики ведения больных с СРК и лишь 25% самих больных удовлетворены оказанной им медицинской помощью (Törnblom H. с соавт., 2018; Rangan V. с соавт., 2020). При этом, по данным опроса, в обмен на возможность полного избавления от заболевания пациенты с СРК готовы отказаться в среднем от 15 лет оставшейся жизни (Drossman D. A. с соавт., 2009).

Отсутствие высоко эффективных схем терапии СРК во многом объясняется тем, что механизмы его развития многофакторны, сложны и степень вовлечения их в патофизиологию расстройства отличаются широкой межиндивидуальной вариабельностью внутри когорты больных. Очевидно, что улучшение подходов к лечению возможно лишь в случае применения патогенетически обоснованных пациентоориентированных схем курации с учетом имеющихся факторов риска и ведущего патогенетического звена в каждом конкретном случае. В качестве одного из перспективных способов перехода к стратегии индивидуализированной и персонифицированной медицины может рассматриваться фенотипирование заболевания.

**Степень разработанности темы исследования.** В настоящее время установлено, что взаимодействие генетических и эпигенетических факторов (питание, психоэмоциональный стресс, наличие сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств, перенесенная острая кишечная инфекция) через изменение функции энтеральной нервной системы (ЭНС), нейрогуморальной регуляции, проницаемости эпителиального кишечного барьера, состава кишечной микробиоты приводит к формированию воспаления низкой степени активности, висцеральной гиперчувствительности, нарушений моторики кишечника и, в конечном итоге, развитию симптомов СРК (Маев И. В. с соавт., 2022; Ивашкин В. Т. с соавт., 2022; Mishima Y. с соавт., 2021; Shin A. с соавт., 2023). При этом вклад указанных факторов и звеньев патогенеза может значительно различаться среди пациентов.

На сегодняшний день единственным описанным фенотипом заболевания является постинфекционный вариант (ПИ-СРК), характеризующийся впервые возникшими после острой кишечной инфекции (ОКИ) гастроинтестинальными симптомами, которые соответствуют диагностическим критериям СРК (Barbara G. с соавт., 2019). Установлено, что для ПИ-СРК характерны преобладание нарушения кишечной моторики по типу диареи, высокий уровень тревоги (Шептулин А. А., 2021; Nielsen H. L. с соавт., 2014; Klem F. с соавт., 2017; Rusu F. с соавт., 2019), увеличение количества серотонин-продуцирующих клеток в биоптатах толстой кишки (Spiller R. C. с соавт., 2000; Kim H. S. с соавт., 2010) и высокая концентрация серотонина в сыворотке крови (Kumar S. с соавт., 2012). Кроме того, выявлены варианты нуклеотидных последовательностей генов, ассоциированных с развитием ПИ-СРК, среди них гены, кодирующие синтез интерлейкина-6, экспрессию toll-подобных рецепторов распознавания молекулярных структур бактерий 9 типа и белка клеточной адгезии кадгерина-1 (Villani A. C. с соавт., 2010). В качестве основного механизма формирования ПИ-СРК предложено рассматривать вызванное ОКИ изменение состава кишечной микробиоты в виде повышения численности бактерий семейства *Enterbacteriaceae* и рода *Bacteroides* и связанное с ним воспаление низкой степени активности в слизистой оболочке толстой кишки (Dunlop S. P. с соавт.,

2003; Dicksved J. с соавт., 2014; Youmans В. Р. с соавт., 2015), а назначение пробиотиков – перспективным подходом к терапии и профилактике заболевания (Шептулин А. А., 2021; Asha M. Z. с соавт., 2020).

На фоне стремительного роста в популяции числа лиц с избыточной массой тела и ожирением накапливаются данные об особенностях течения СРК в условиях повышенной метаболической активности жировой ткани. Показано, что с высоким риском формирования СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением ассоциирована приверженность западному стилю питания, сочетающему в себе избыточное потребление рафинированных углеводов, добавленного сахара на фоне дефицита клетчатки в рационе (Buscail С. с соавт., 2017; Ливзан М.А. с соавт., 2023). Описано, что в группе больных СРК, имеющих избыточную массу тела и ожирение, чаще диагностируются тревожно-депрессивные расстройства и более низкое качество жизни, чем среди пациентов с СРК с нормальным индексом массы тела (Liu D. R. с соавт., 2018; Ruiz L. D. с соавт., 2019). Дискутабельным остается вопрос о преобладающем типе изменений кишечной моторики у пациентов с СРК с избыточной массой тела и ожирением (Aasbrenn М. с соавт., 2017; Bazarganipour F. с соавт., 2020; Tseng Р. Н. с соавт., 2021). Нарушения двигательной активности толстой кишки и нейрогуморальной регуляции, характерные пищевые привычки у лиц с СРК, имеющих избыточную массу тела и ожирение, способствуют модуляции кишечной микробиоты с уменьшением доли бактерий типа *Bacteroidota*, родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и повышением представительства бактерий типа *Firmicutes* (Bisanz J. E. с соавт., 2019; Amabebe E. с соавт., 2020).

Особый интерес представляет изучение механизмов, лежащих в основе формирования синдромов перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта, с учетом их широкой встречаемости в клинической практике, что что может быть связано с наличием общих факторов риска и универсальных патогенетических звеньев (Шептулин А. А. с соавт., 2020; von Wulffen M. с соавт., 2019; Barberio В. с соавт., 2022). Установлено, что пациенты с коморбидным течением СРК сообщают о значительно более тяжелых симптомах заболевания и ограничениях, связанных с диетой, повседневной активностью или профессиональной деятельностью; демонстрируют более высокие показатели тревоги, депрессии и соматизации; характеризуются низким качеством жизни, увеличением частоты обращений за медицинской помощью и им назначается большее количество курсов медикаментозной терапии (Berens S. с соавт., 2020; Barberio В. с соавт., 2022; Loosen S. Н. с соавт., 2022).

Таким образом, имеется необходимость углубленного изучения факторов генетики и эпигенетики, способствующих развитию и персистенции симптомов СРК, механизмов их реализации, включая оценку процессов нейрогуморальной регуляции, функционального состояния эпителиального кишечного барьера, состава кишечной микробиоты, что позволит выделить различные фенотипы

заболевания для последующей разработки персонифицированных подходов к курации больных.

**Цель исследования** – для реализации пациентоориентированного подхода к курации больных выделить фенотипы синдрома раздраженного кишечника с учетом ведущих генетических и эпигенетических факторов формирования и персистенции симптомов заболевания и разработать на их основе индивидуализированные стратегии терапии.

**Задачи исследования:**

1. В одномоментном скрининговом популяционном исследовании изучить распространенность симптомов синдрома раздраженного кишечника у молодых лиц региона Западной Сибири.

2. В открытом исследовании методом поперечного среза оценить вклад социально-демографических факторов, пищевых привычек и психоэмоционального состояния в формирование синдрома раздраженного кишечника.

3. В открытом исследовании методом поперечного среза у больных синдромом раздраженного кишечника изучить уровень гормона стресса (кортизол), нейромедиаторов (серотонин, дофамин), а также вклад повышенной эпителиальной проницаемости по уровню фекального зонулина в формирование синдрома раздраженного кишечника.

4. В открытом исследовании методом поперечного среза у больных синдромом раздраженного кишечника изучить варианты нуклеотидных последовательностей генов-кандидатов, ассоциированных с заболеванием.

5. В открытом исследовании методом поперечного среза изучить таксономический состав и метаболическую активность кишечной микробиоты методом 16S секвенирования рРНК у больных синдромом раздраженного кишечника.

6. Выделить фенотипы больных синдромом раздраженного кишечника в зависимости от выявленных ассоциаций генетических факторов, пищевых привычек, психоэмоционального состояния, факторов нейрогуморальной регуляции (кортизол, серотонин, дофамин), таксономического состава и метаболической активности кишечной микробиоты, состояния мукозального барьера.

7. Разработать пациентоориентированные стратегии курации больных с синдромом раздраженного кишечника на основе выделенных фенотипов заболевания и оценить их эффективность.

**Научная новизна исследования.** Установлено, что СРК-подобные симптомы широко распространены среди учащихся лиц молодого возраста (от 17 до 34 лет) региона Западной Сибири и находятся в тесной взаимосвязи с социально-демографическими факторами, особенностями питания, высокой приверженностью к различного рода диетическим предпочтениям,

психологическим профилем личности и обосновывают необходимость скрининга в данной когорте лиц нерациональных пищевых привычек и нарушений психоэмоционального состояния, учитывая их потенциальные риски и долгосрочные последствия для здоровья.

Показано, что с повышенным риском развития и персистенции гастроинтестинальных симптомов у больных СРК связаны следующие группы факторов: социально-демографические – женский пол, рождение способом кесарева сечения, искусственное вскармливание в раннем детском возрасте, интеллектуальный и творческий характер труда; диетические – нерегулярный режим питания, низкое потребление пищевых волокон, вкусовые пристрастия к сладкой, мучной, соленой, острой пище, низкая информированность по вопросам рационального питания; психологические – психоэмоциональное состояние, характеризующееся повышенным уровнем тревоги и депрессии, различные варианты стресса (развод, потеря работы, смерть близкого); перенесенная ОКИ в анамнезе.

Выявлено, что у пациентов с СРК отмечается нарушение нейрогуморальной регуляции в виде повышения секреции гормона стресса кортизола, нейромедиатора серотонина и снижения продукции дофамина, значимое повышение кишечной проницаемости, оцениваемое по уровню зонулина в кале, модуляция таксономического состава и метаболической активности кишечной микробиоты. При этом изменения указанных параметров ассоциированы с генетическими факторами, диетой, уровнем тревоги и депрессии и зависят от подтипа и степени тяжести заболевания.

Научная новизна диссертационной работы заключается также в том, что впервые на основе комплексного анализа и сопоставления генетических и эпигенетических факторов, основных патогенетических звеньев заболевания (нейрогуморальная дисфункция, нарушение целостности эпителиального кишечного барьера, модуляция кишечной микробиоты) были выделены дополнительные, помимо ранее описанного постинфекционного, фенотипы СРК: у лиц с избыточной массой тела и ожирением, коморбидный, эссенциальный и представлена их всесторонняя характеристика с указанием ведущего патогенетического фактора как мишени для индивидуализированной терапии.

Установлено, что ведущим патогенетическим фактором при постинфекционном фенотипе СРК является модуляция кишечной микробиоты (увеличение бактерий родов *Bacteroides* и *Escherichia / Shigella*, снижение *Catenibacterium* и *Ruminococcaceae\_CAG-352*), сопровождающаяся нарушениями синтеза серотонина и дисфункцией эпителиального кишечного барьера; при фенотипе СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением – модуляция кишечной микробиоты (увеличение показателя соотношения *Firmicutes / Bacteroidota*, снижение *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, повышение

*Alistipes* и *Methanobrevibacter*), ассоциированная с характерными пищевыми привычками (пристрастие к жирной и сладкой пище, мучным и кондитерским изделиям, избыточное потребление добавленного сахара, дефицит клетчатки за счет резкого сокращения овощей в рационе), склонностью к эмоциогенному пищевому поведению, низким уровнем дофамина в плазме крови; при коморбидном фенотипе – повышение эпителиальной проницаемости; при эссенциальном фенотипе выделить доминирующий патогенетический фактор не представляется возможным ввиду отсутствия ярких клинических и лабораторных стигм заболевания.

Предложенная концепция фенотипирования СРК позволила разработать пациентоориентированные стратегии курации больных, обеспечивающие повышение эффективности врачебных вмешательств в виде более значимого купирования гастроинтестинальных симптомов, снижения частоты рецидивов заболевания и улучшения качества жизни пациентов.

**Теоретическая и практическая значимость.** В ходе работы впервые выдвинута и сформулирована концепция существования, наряду с постинфекционным, таких фенотипов СРК, как СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением, коморбидный и эссенциальный.

Теоретическая значимость работы состоит в комплексной оценке социально-демографических данных, особенностей клинического течения, режима питания, пищевых предпочтений, психоэмоционального состояния, генетических факторов, уровня секреции гормона стресса кортизола, нейромедиаторов серотонина и дофамина, функционального состояния эпителиального барьера кишечника по содержанию фекального зонулина, таксономического состава и метаболической активности кишечной микробиоты у пациентов с СРК в зависимости от подтипа и степени тяжести заболевания, а также с учетом выделенных фенотипов.

Полученные результаты научного исследования позволяют расширить представление о взаимодействии факторов генетики и эпигенетики, механизмах их реализации при СРК, а также служат обоснованием целесообразности фенотипирования заболевания и разработки применительно к выделенным фенотипам пациентоориентированных подходов к курации больных.

Практическая значимость работы заключается в том, что своевременная коррекция выявленных в ходе первого этапа исследования диетических и психоэмоциональных факторов, ассоциированных с формированием гастроинтестинальных симптомов среди молодых лиц, посредством разработки образовательных программ по пропаганде здоровых привычек питания и стратегий адаптации к стрессу будет способствовать не только снижению риска развития СРК, но и профилактике других социально значимых хронических неинфекционных заболеваний, серьезно угрожающих потенциалу здоровья нации.

Разработанные и показавшие эффективность индивидуализированные стратегии терапии на основе выделенных фенотипов СРК не только существенно облегчат практикующим врачам выбор тактики ведения больных и позволят более быстро достичь купирования симптомов, но также будут способствовать снижению частоты рецидивов заболевания, а как следствие, улучшению качества жизни, трудового и репродуктивного потенциала населения. Кроме того, предложенные пациентоориентированные подходы к курации обеспечат повышение качества оказания медицинской помощи при данной нозологии, а также снижение финансовых затрат за счет сокращения экономических потерь, связанных с нетрудоспособностью, избыточными повторными обследованиями больных и проведенными курсами терапии.

**Методология и методы исследования.** Настоящая диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, в котором на основании изучения взаимодействия факторов генетики и эпигенетики, ведущих патогенетических звеньев выделены фенотипы СРК и разработаны применительно к ним индивидуализированные схемы терапии пациентов, в результате чего решена важная проблема в области внутренних болезней – реализация пациентоориентированного подхода к курации больных СРК.

*Объект исследования:* пациенты с СРК.

*Предмет исследования:* генетические и эпигенетические факторы, механизмы их реализации (нарушение нейрогуморальной регуляции, повышение кишечной проницаемости, модуляция кишечной микробиоты), способствующие формированию и персистенции симптомов СРК.

*Гипотеза исследования:* взаимодействие факторов генетики и эпигенетики может приводить к разной степени вовлечения патогенетических звеньев СРК и определять особенности течения заболевания, что ассоциировано с разнородностью когорты больных и позволяет выделить фенотипы заболевания с последующей разработкой индивидуализированных схем терапии.

Для достижения цели и решения поставленных задач исследование проводилось в несколько этапов (рисунок 1).

На первом этапе в одномоментном скрининговом популяционном исследовании изучена распространенность симптомов СРК во взаимосвязи с пищевыми привычками и психологическим профилем личности среди 3634 лиц молодого возраста региона Западной Сибири посредством онлайн анкетирования.

На втором этапе работы в открытом когортном проспективном исследовании сформирована когорта из 263 пациентов с СРК в соответствии с критериями включения / невключения. У всех пациентов проводились общеклинические, лабораторно-инструментальные методы исследования в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по

диагностике и лечению СРК (КР). Группу контроля составили 40 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами с СРК. Среди всех участников осуществлялся анализ пищевых привычек, психоэмоционального состояния, качества жизни; определение вариантов нуклеотидных последовательностей генов-кандидатов, ассоциированных с заболеванием; оценка уровней кортизола в слюне, серотонина в сыворотке крови, дофамина в плазме крови, зонулина в кале. У 40 пациентов с СРК и 10 здоровых лиц из группы контроля изучен таксономический состав и метаболическая активность кишечной микробиоты.

**А**

Одномоментное скрининговое популяционное исследование распространенности симптомов СРК во взаимосвязи с пищевыми привычками и психологическим профилем личности среди лиц молодого возраста региона Западной Сибири (n=3634).

**В**

Открытое когортное проспективное исследование социально-демографических факторов, пищевых привычек, психоэмоционального состояния, качества жизни; уровней кортизола в слюне, серотонина в сыворотке крови, дофамина в плазме крови, зонулина в кале; вариантов нуклеотидных последовательностей генов-кандидатов, ассоциированных с заболеванием; таксономического состава и метаболической активности кишечной микробиоты у больных СРК (n=263).

**С**

Выделение фенотипов СРК на основе анализа социально-демографических данных, особенностей клинического течения заболевания; вклада факторов генетики и эпигенетики (метод родоразрешения, тип вскармливания, пищевые привычки, психоэмоциональное состояние, перенесенные острые кишечные инфекции), ведущих звеньев патогенеза (нарушение нейрогуморальной регуляции, повышение кишечной проницаемости, модуляция кишечной микробиоты) в формирование и персистенцию симптомов заболевания. Разработка пациентоориентированных подходов к curaции больных на основе выделенных фенотипов СРК.

**Д**

Открытое когортное проспективное рандомизированное в параллельных группах исследование эффективности разработанных пациентоориентированных подходов к curaции больных СРК на основе выделенных фенотипов заболевания (n=120).

Рисунок 1 – Дизайн исследования

На следующем этапе, согласно разработанной концепции (рисунок 2), из всей когорты пациентов с СРК, находящихся под динамическим наблюдением в исследовательском центре, были выделены подгруппы в соответствии с предложенными фенотипами заболевания: постинфекционный СРК (n=45), СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением (n=49), коморбидный СРК (n=75), эссенциальный СРК (n=51).

На основе комплексного анализа социально-демографических данных, особенностей клинического течения заболевания; оценки вклада факторов генетики и эпигенетики (пищевые привычки, психоэмоциональное состояние, перенесенные ОКИ), ведущих звеньев патогенеза (нарушение нейрогуморальной регуляции, повышение кишечной проницаемости, модуляция кишечной микробиоты) представлена подробная характеристика предложенных фенотипов СРК и разработаны применительно к ним пациентоориентированные подходы к curaции больных.



Рисунок 2 – Концепция фенотипирования СРК на основе взаимодействия генетических и эпигенетических факторов (личная концепция автора)

На заключительном этапе проведено открытое когортное проспективное рандомизированное исследование эффективности пациентоориентированных подходов к курации больных СРК на основе выделенных фенотипов заболевания (рисунок 3). Исследовательская когорта сформирована из 120 пациентов с СРК (по 30 в 4 группах соответственно выделенным фенотипам) в соответствии с критериями включения / невключения.

После включения в исследование пациенты в каждой группе методом простой рандомизации (методом конвертов) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от назначенной терапии. Подгруппам 1а, 2а, 3а, 4а назначалась терапия согласно КР (мебеверина гидрохлорид в качестве спазмолитика, а также макрогол 4000 или смектит диоктаэдрический в зависимости от преобладающего типа нарушения кишечной моторики – при запоре или диарее соответственно), пациентам подгрупп 1б, 2б, 3б, 4б – дополнительно к стандартной терапии предложенные индивидуализированные стратегии.

Исследование эффективности пациентоориентированных подходов к курации больных СРК на основе выделенных фенотипов заболевания состояло из 3 периодов: скрининг и вводный период (1 неделя), период исследуемой терапии (4 недели) и последующий период наблюдения (6 месяцев). Эффективность терапии оценивалась по изменению выраженности симптомов СРК и степени тяжести заболевания через 4 недели от начала терапии, частоте рецидивов заболевания в течение последующих 6 месяцев наблюдения.

Статистические методы включали в себя процедуры описательной статистики, параметрической и непараметрической аналитической статистики, анализ таблиц сопряженности, корреляционный анализ, пермутационный многомерный дисперсионный анализ.

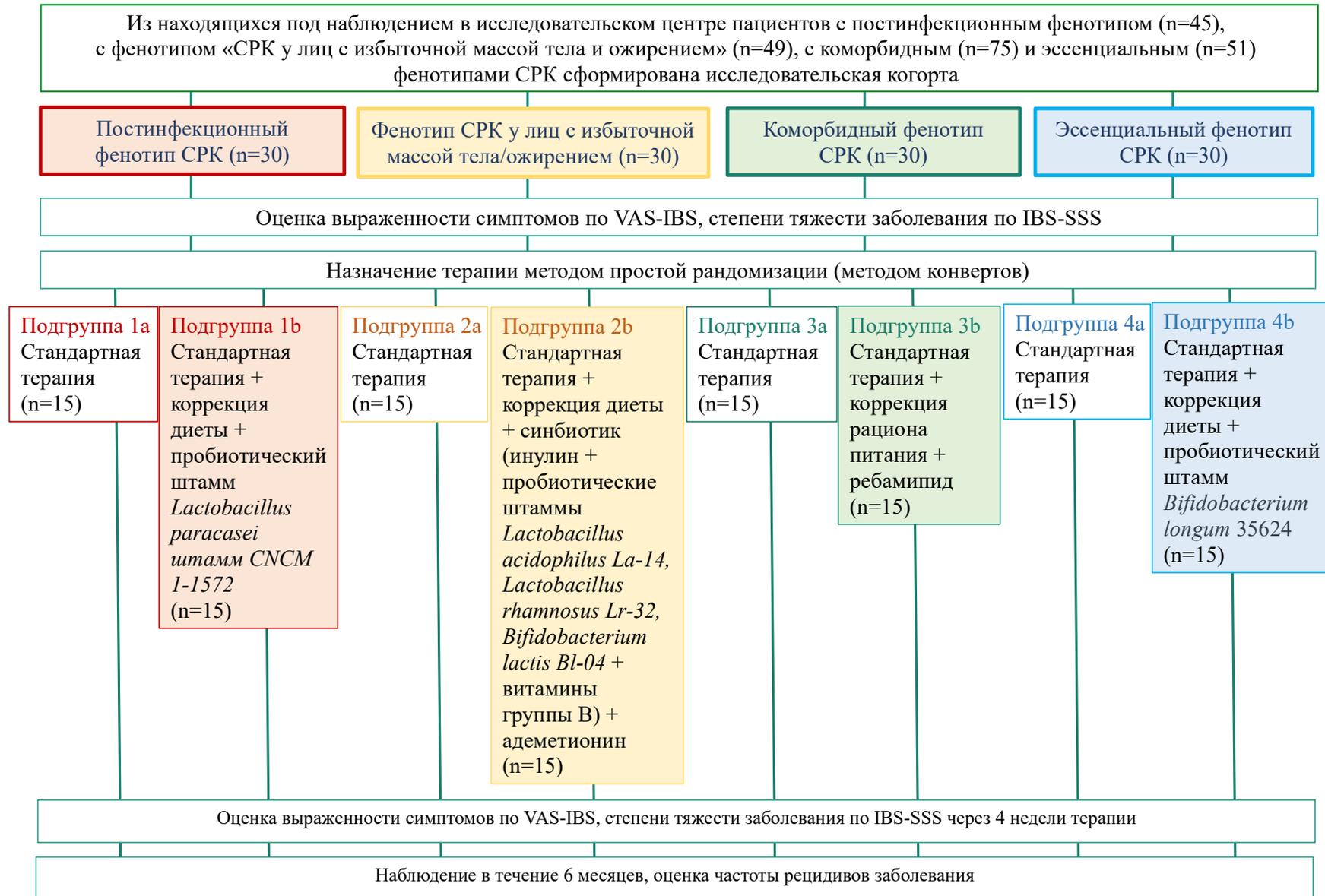


Рисунок 3 – Дизайн открытого когортного проспективного рандомизированного исследования эффективности предложенных пациентоориентированных стратегий курации больных СРК на основе выделенных фенотипа заболевания

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программных пакетов Microsoft Excel, STATISTICA v.10.0. Анализ данных секвенирования образцов кишечной микробиоты проведен с помощью платформы Komics-Biota, программных пакетов QIIME2 и SPIES-EASI. Во всех процедурах статистического анализа результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Различные типы нарушений пищевого поведения в условиях психоэмоционального стресса играют ведущую роль в формировании СРК-подобных симптомов у лиц молодого возраста.

2. Реализация взаимодействия генетических и эпигенетических факторов ассоциирована с вариабельностью степени вовлечения ведущих патогенетических звеньев синдрома раздраженного кишечника.

3. Гетерогенность вклада ведущих патогенетических факторов (изменения факторов нейрогуморальной регуляции, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, модуляция кишечной микробиоты) ассоциирована с разнородностью когорты больных СРК, что позволяет выделить фенотипы заболевания с последующей реализацией пациентоориентированного подхода к курации.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.**

Достоверность полученных в ходе диссертационного исследования результатов, обоснованность сформулированных положений, выводов и практических рекомендаций основывается на достаточном количестве наблюдений, формировании репрезентативной исследовательской выборки на всех этапах работы, методологически грамотно спланированном дизайне, удовлетворяющем критериям доказательной медицины и позволяющем достичь цели исследования, применении современных лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических методов обследования больного, адекватном выборе методов обработки информации и статистического анализа. Подлинность и оригинальность первичных материалов подтверждена комиссией по проверке первичной документации (приказ ректора ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России от 08.06.2023 г. № 343 – о).

Настоящая научно-исследовательская работа выполнялась в рамках Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук МК-1679.2020.7 «Разработка превентивной индивидуализированной стратегии ведения больных с синдромом раздраженного кишечника» (руководитель – к.м.н., доц. Гаус О.В.), Внутривузовского Гранта ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России «Изучение механизмов формирования хронической тазово-абдоминальной боли при функциональной патологии в возрастном аспекте» №ГР АААА-А20-120051890003-1 (руководитель – к.м.н., доц. Гаус О.В.). У коморбидных

пациентов с СРК часть исследований проводилась в рамках Гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ НШ-2558.2020.7 «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности» (руководитель – член-корр. РАН, д.м.н., проф. Ливзан М.А.).

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на международном медицинском форуме «Вузovская наука. Инновации», 27-28 февраля 2019 г. (г. Москва, Россия); IX Латвийском конгрессе гастроэнтерологов, 7 декабря 2019 г. (г. Рига, Латвия); 46-й научной сессии ЦНИИГ «Генетика в гастроэнтерологии: возможности и перспективы», 27-28 февраля 2020 г. (г. Москва, Россия); 78-й Международной научной конференции Латвийского университета, 20-21 марта 2020 г. (г. Рига, Латвия); XXVII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 6-9 апреля 2020 г. (г. Москва, Россия); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии заболеваний органов пищеварения», 27 сентября 2020 г. (г. Новосибирск, Россия); 68-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ, 23-24 ноября 2020 г. (г. Омск, Россия); международной конференции Британского общества гастроэнтерологов «British Society of Gastroenterology Campus 2021», 21-29 января 2021 г. (г. Ливерпуль, Великобритания); 47-й сессии ЦНИИГ «Гастроэнтерология в меняющейся реальности» 4-5 марта 2021 г. (г. Москва, Россия); 79-й Международной научной конференции Латвийского университета, 23-24 апреля 2021 г. (г. Рига, Латвия); Всероссийской конференции «Прииртышский медицинский форум», 25-26 марта 2021 г. (г. Красноярск, Россия); международном конгрессе Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики «Virtual NeuroGASTRO 2021», 2-4 сентября 2021 г. (г. Болонья, Италия); 27-й Объединенной российской гастроэнтерологической неделе, 18-20 октября 2021 г. (г. Москва, Россия); XVI Национальном конгрессе терапевтов, приуроченном к 150-летию со дня рождения Д. Д. Плетнева, 17-19 ноября 2021 г. (г. Москва, Россия); международном конгрессе Всемирной организации гастроэнтерологов «GASTRO 2021 Prague», 9-11 декабря 2021 г. (г. Прага, Чехия); 48-й научной сессии ЦНИИГ «Детские корни взрослых проблем», 3-4 марта 2022 г. (г. Москва, Россия); Всероссийской мультидисциплинарной научно-практической конференции «Медицина Сибири», 22-23 апреля 2022 г. (г. Омск, Россия); международном медицинском форуме «Вузovская наука. Инновации», 28-29 апреля 2022 г. (г. Москва, Россия); Всероссийском форуме «Здоровое пищеварение» 28 мая 2022 г. (г. Москва, Россия); международном конгрессе Всемирной организации гастроэнтерологов «World Congress of Gastroenterology 2022», 12-14 декабря 2022 г. (г. Дубай, ОАЭ); 49-й Научной сессии ЦНИИГ «Гастроэнтерология: настоящее и будущее», 2-4 марта 2023 г. (г. Москва, Россия); Всероссийской образовательной школе для врачей терапевтических и

смежных специальностей «Коморбидность в клинике внутренних болезней. Опыт региональных школ», 18 апреля 2023 г. (г. Барнаул, Россия); международной неделе заболеваний органов пищеварения «Digestive Disease Week 2023», 6-9 мая 2023 г., (г. Чикаго, США); X Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренней патологии», 19-20 мая 2023 г. (г. Омск, Россия); международной конференции Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики «NeuroGASTRO2023», 31 августа – 2 сентября 2023 г. (г. Бухарест, Румыния); 36-й конференции Европейской группы по изучению геликобактера и микробиоты «European Helicobacter and Microbiota Study Group 2023», 7-9 сентября 2023 г. (г. Антверпен, Бельгия); VII Всероссийской научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход в гастроэнтерологии», 8-9 сентября 2023 г. (г. Санкт-Петербург, Россия).

Результаты научно-квалификационной работы внедрены в практическую деятельность Академического медицинского центра ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр ФМБА России», а также используются в учебном процессе кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Значимость результатов исследования отмечена премией Правительства Омской области для поощрения молодых деятелей науки (2021 г.), дипломом победителя конкурса научных работ III степени в рамках Общероссийского научно-практического мероприятия «Эстафета вузовской науки» (2022 г.), дипломом победителя конкурса на лучшую научную работу молодых ученых по гастроэнтерологии II степени в рамках 49-й Научной сессии ЦНИИГ «Гастроэнтерология: настоящее и будущее» (2023 г.).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

На первом этапе в одномоментном скрининговом популяционном исследовании распространенности симптомов СРК среди лиц молодого возраста региона Западной Сибири приняли участие 3634 обучающихся ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России по программам высшего образования (ВО) в медицинском университете и среднего профессионального образования (СПО) в медицинском колледже в возрасте от 17 до 34 лет (средний возраст 22 [18; 24,5] лет). Выборка составила 52,67% от общей численности генеральной совокупности и являлась репрезентативной. Среди респондентов 2925 (80,49%) лиц женского и 709 (19,51%) мужского пола; 2379 (65,47%) человек обучались по программам ВО, 1255 (34,53%) – по программам СПО. Распространенность гастроинтестинальных симптомов в исследуемой когорте оценивалась по опроснику GSRs, пищевые привычки – по опросникам STEPS WHO program questionnaire и «Информация о питании и пищевом поведении»,

психологический профиль личности – по данным сокращенного многофакторного опросника для исследования личности (минимумт).

На втором этапе работы исследовательская когорта формировалась в соответствии с критериями включения / невключения методом сплошной выборки.

*Критерии включения в исследовательскую программу:* возраст старше 18 лет; установленный диагноз СРК в соответствии с Римскими критериями IV и КР; возможность выполнять требования протокола исследования; если участник исследования женщина детородного возраста, то она должна иметь отрицательные результаты теста на беременность и использовать адекватные методы контрацепции в течение всего срока наблюдения; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

*Критерии невключения в исследовательскую программу:* заболевания пищеварительного тракта, которые могут маскировать СРК (язвенный колит, болезнь Крона, микроскопический колит, целиакия, ишемический колит, любая кишечная инфекция, включая протозойные и глистно-паразитарные инвазии, экзокринная недостаточность поджелудочной железы и др.); подтвержденный диагноз наследственной пищевой непереносимости; острая хирургическая патология органов брюшной полости; операции на органах пищеварительного тракта (за исключением аппендэктомии, геморроидэктомии, если они имели место ранее чем за 6 месяцев до скрининга); наличие в анамнезе онкологических заболеваний, туберкулеза или положительной реакции на ВИЧ-инфекцию, гепатит В, гепатит С, сифилис; системные заболевания соединительной ткани и системные аутоиммунные заболевания; наличие эндокринных расстройств; тяжелое течение сопутствующих заболеваний; врожденные дефекты и аномалии развития толстой кишки (болезнь Гиршпрунга, ангиодисплазия, нарушение положения и фиксации толстой кишки и др.); беременность или период лактации; наличие заболеваний репродуктивной сферы; прием трициклических антидепрессантов, нейролептиков, глюкокортикостероидов, антибиотиков, пре-, про- и синбиотиков в течение последнего месяца до скрининга; любые психиатрические заболевания; другие заболевания или патологические состояния, не перечисленные выше, которые, по мнению Исследователя, могут исказить результаты исследования; отказ от участия в исследовании.

Всего был скринирован 301 пациент, из которых исследовательскую когорту составили 263 пациента (основная группа) в возрасте от 18 до 41 года (средний возраст – 29 [25; 35] лет). Исключены из исследовательской программы в связи с выявлением у них критериев невключения на этапе скрининга или во время проведения исследования – 36, добровольно приняли решение прекратить участие в исследовании – 2. У 84 пациентов (31,9%) диагностирован СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), у 92 (34,8%) – СРК с преобладанием запоров (СРК-З), у 71 (26,9%) – смешанный вариант СРК (СРК-См), у 16 (6,4%) –

неклассифицируемый вариант (СРК-Н). Ввиду малой выборки пациентов с СРК-Н и наличия схожести характеристик с пациентами с СРК-См они были объединены в одну группу. Легкое течение заболевания отмечалось у 110 пациентов (41,9%), среднетяжелое – у 99 (37,6%), тяжелое – у 54 (20,5%). У 155 (58,9%) пациентов встречались другие функциональные гастроинтестинальные расстройства. Наиболее часто СРК сочетался с различными вариантами функциональной диспепсии (ФД) – у 98 (63,2%) пациентов.

В группу контроля вошли 40 здоровых лиц, сопоставимых по основным социально-демографическим характеристикам (пол, возраст, социальный статус) с участниками основной группы.

У всех пациентов с СРК проводился анализ жалоб, выраженности симптомов по опроснику VAS-IBS и степени тяжести заболевания по опроснику IBS-SSS, данных анамнеза заболевания, в том числе сопутствующих заболеваний, предшествующей терапии, результатов физикального осмотра, лабораторно-инструментальных методов исследования, в соответствии с КР. Среди всех участников исследования проведена оценка распространенности гастроинтестинальных симптомов по опроснику GSRS, пищевых привычек и диетических предпочтений – по опросникам STEPS WHO program questionnaire и «Информация о питании и пищевом поведении», выраженности тревоги и депрессии – по опроснику HADS, специфической гастроинтестинальной тревоги – по индексу VSI, качества жизни – по специфическому опроснику IBS-QoL.

Дополнительно всем участникам проводилось исследование уровней кортизола в слюне («Cortisol Saliva ELISA», Diagnostics Biochem Canada, Канада), серотонина в сыворотке крови («Serotonin ELISA», IBL International GmbH, Германия), дофамина в плазме крови («Dopamine ELISA», IBL International GmbH, Германия), зонулина в кале («Zonulin ELISA», Immundiagnostik, Германия) методом иммуноферментного анализа; определение вариантов нуклеотидных последовательностей rs4680 (val158met) гена COMT (Литех, Россия), играющего ключевую роль в деградации катехоламинов; 5-HTTLPR гена SLC6A4 (Синтол, Россия), кодирующего синтез транспортера обратного захвата серотонина; rs4988235 (C -13910 T) гена LCT (Литех, Россия), ответственного за риск лактазной недостаточности; rs6277 (C -957 T) гена DRD2 (Литех, Россия), регулирующего экспрессию рецептора дофамина 2 типа, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в «режиме реального времени»; определение вариантов нуклеотидных последовательностей rs9939609 (A 23525 T) гена FTO (Литех, Россия), ассоциированного с жировой массой; rs5743836 (T -1237 C) гена TLR9 (Литех, Россия), опосредующего иммунный ответ на бактериальные антигены, методом ПЦР с детекцией продуктов в электрофоретическом геле. Лабораторные исследования проводились на базе Академического центра лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ (главный врач – д.м.н., доц. Индутный А.В.) и Центральной

научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ (заведующий – к.м.н., доц. Новиков Д.Г.). Оценка таксономического состава и метаболической активности образцов кишечной микробиоты 40 пациентов с СРК и 10 лиц контрольной группы проводилась методом 16S секвенирования рРНК ООО «Кномикс» (г. Москва).

На следующем этапе работы в соответствии с предложенными фенотипами заболевания из находящихся под динамическим наблюдением пациентов с СРК выделены 4 подгруппы: подгруппа 1 – постинфекционный СРК (n=45) при наличии связи дебюта заболевания с эпизодом ОКИ; подгруппа 2 – фенотип СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением (n=49) при наличии индекса массы тела 25 и более кг/м<sup>2</sup>; подгруппа 3 – коморбидный фенотип СРК (n=75) при наличии перекреста СРК с другими функциональными расстройствами пищеварительного тракта; подгруппа 4 – эссенциальный фенотип СРК (n=51) при отсутствии характерных признаков других выделенных фенотипов. В группу контроля вошли 40 здоровых лиц, сопоставимые по полу, возрасту и основным социально-демографическим характеристикам с пациентами с СРК.

Для каждого из выделенных фенотипов изучены социально-демографические характеристики, преобладающий тип нарушения моторики, выраженность основных клинических проявлений и степень тяжести заболевания, возраст появления первых симптомов. Характерный генотип определялся на основе оценки вариантов нуклеотидных последовательностей rs4680 (val158met) гена COMT, rs6277 (C -957 T) гена DRD2, 5-HTTLPR гена SLC6A4, rs4988235 (C -13910 T) гена LCT, rs5743836 (c.-1237T>C) гена TLR9 и rs9939609 гена FTO. Среди эпигенетических факторов в анализ включены пищевые привычки, психоэмоциональное состояние. Лабораторные методы исследования включали определение уровня кортизола в утренней и вечерней порциях слюны, серотонина в сыворотке крови, дофамина в плазме крови, зонулина в кале. Дополнительно методом 16S секвенирования рРНК изучен состав кишечной микробиоты у 40 пациентов с СРК (по 10 образцов каждого из выделенных фенотипов) и 10 лиц группы контроля. Образцы отбирались методом простой рандомизации (методом конвертов).

На заключительном этапе работы в открытом когортном проспективном рандомизированном в параллельных группах исследовании эффективности предложенных пациентоориентированных подходов к курации больных приняли участие 120 пациентов с СРК (по 30 в 4 группах в соответствии с выделенными фенотипами заболевания). Критериями включения на данном этапе были соответствие критериям одного из фенотипов СРК, согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты с тяжелым течением СРК, принимающие трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, нейролептики, антибиотики, в том числе рифаксимин-α, пре-, про- и синбиотики в течение последнего месяца,

предшествующего скринингу. Первичной конечной точкой оценки эффективности являлось изменение выраженности симптомов СРК через 4 недели от начала терапии и степени тяжести заболевания относительно исходных по опросникам VAS-IBS и IBS-SSS соответственно. Вторичной конечной точкой исследования была частота рецидивов заболевания в течение 6 месяцев наблюдения после завершения терапии.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета STATISTICA v.10.0 и возможностей Microsoft Excel. Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро-Уилки. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка медианы, определение 25% (P25) и 75% (P75) перцентилей. 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». В связи с наличием распределения, отличного от нормального, для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовали критерий Манна-Уитни (U), трех и более – критерий Краскелла-Уоллиса (H). Для сравнения групп по качественным признакам применяли информационную статистику Кульбака (2I) и критерий сопряженности  $\chi^2$  Пирсона. Степень взаимосвязи между двумя переменными устанавливали методом корреляционного анализа Спирмена с определением коэффициента ранговой корреляции ( $r_s$ ). Для количественной оценки вклада признаков в формирование различных фенотипов СРК использовалась теорема Байеса. Специфичность и информативность признака для каждого фенотипа СРК рассчитывалась по отношению правдоподобий (L), при этом признак считался информативным, если  $L > 1$ , тогда как в случае  $L < 1$  анализируемый признак считался нехарактерным для пациентов данного фенотипа.

Анализ данных секвенирования образцов кишечной микробиоты проводился с помощью платформы Knomics-Biota (<https://biota.knomics.ru/>). Первичные данные секвенирования (риды) предобработаны с использованием программного пакета QIIME2. Оценка совместной встречаемости таксонов в образцах проводилась до уровня рода, сосуществования микробных родов – на основе корреляционного анализа их относительной численности с использованием программы SPIEC-EASI. Для оценки различий между образцами кишечной микробиоты пациентов с СРК и здоровых лиц по группам применялся пермутационный многомерный дисперсионный анализ (PERMANOVA). Множественная корректировка тестирования выполнялась с использованием процедуры Бенджамини-Хохберга.

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень статистической значимости  $p$  принимался равным 0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

**Распространенность симптомов СРК у молодых лиц региона Западной Сибири.** Анализ результатов анкетирования по опроснику GSRS показал высокую распространенность СРК-подобных симптомов среди молодых лиц в возрасте от 17 до 34 лет региона Западной Сибири: 2300 (63,29%) респондентов сообщили о наличии абдоминальной боли, 1353 (37,23%) – запора, 1215 (33,43%) – диареи. СРК-подобные симптомы чаще встречались у лиц женского пола ( $2I=33,96$ ,  $p<0,001$  для абдоминальной боли,  $2I=5,79$ ,  $p<0,05$  для запора), обучающихся на младших курсах ( $2I=22,27$ ,  $p<0,001$  для абдоминальной боли,  $2I=43,63$ ,  $p<0,001$  для запора,  $2I=22,14$ ,  $p<0,001$  для диареи), осваивающих программы ВО ( $2I=24,45$ ,  $p<0,001$  для абдоминальной боли,  $2I=42,16$ ,  $p<0,001$  для запора,  $2I=49,00$ ,  $p<0,001$  для диареи) и имеющих ограниченные возможности семейного бюджета ( $U=1454402,5$ ,  $p<0,001$  для абдоминальной боли,  $U=1420282,5$ ,  $p<0,001$  для запора,  $U=1397785,5$ ,  $p=0,016$  для диареи).

Среди лиц с СРК-подобными симптомами достоверно чаще выявлялись нарушения режима питания в виде нерегулярного приема пищи ( $2I=57,77$ ,  $p<0,001$  для абдоминальной боли,  $2I=9,82$ ,  $p<0,01$  для запора,  $2I=14,45$ ,  $p<0,001$  для диареи) и наличия частых эпизодов переедания ( $2I=57,77$ ,  $p<0,001$  для абдоминальной боли,  $2I=122,46$ ,  $p<0,001$  для запора,  $2I=118,32$ ,  $p<0,001$  для диареи). У всех респондентов с СРК-подобными симптомами отмечено низкое суточное потребление овощей и фруктов ( $U=1391865,5$ ,  $p<0,001$  для абдоминальной боли,  $U=1340501,5$ ,  $p<0,001$  для запора,  $U=1321122,5$ ,  $p<0,001$  для диареи), а у лиц с запорами и абдоминальной болью – также низкое потребление молока и молочных продуктов ( $2I=11,17$ ,  $p<0,05$  и  $2I=17,27$ ,  $p<0,001$  соответственно). Кроме того, для респондентов с СРК-подобными симптомами оказались характерными различного рода диетические предпочтения: к мучным и кондитерским изделиям ( $2I=13,47$ ,  $p<0,001$  для абдоминальной боли,  $2I=36,58$ ,  $p<0,001$  для запора), острым закускам ( $2I=7,76$ ,  $p<0,001$  для абдоминальной боли), сладкой ( $2I=25,35$ ,  $p<0,001$  для абдоминальной боли,  $2I=6,45$ ,  $p<0,05$  для запора), жирной ( $2I=6,92$ ,  $p<0,001$  для абдоминальной боли,  $2I=13,08$ ,  $p<0,001$  для запора) и соленой пище ( $2I=29,29$ ,  $p<0,001$  для диареи,  $2I=41,09$ ,  $p<0,001$  для абдоминальной боли).

Общепризнано, что модель пищевого поведения тесно связана с психоэмоциональным состоянием. Закономерно, что лица с СРК-подобными симптомами чаще сообщали о наличии стрессовых ситуаций ( $2I=46,15$ ,  $p<0,001$  для абдоминальной боли,  $2I=24,82$ ,  $p<0,001$  для запора,  $2I=37,11$ ,  $p<0,001$  для диареи) и высоких психоэмоциональных нагрузок при обучении ( $2I=38,27$ ,  $p<0,001$  для абдоминальной боли,  $2I=20,01$ ,  $p<0,001$  для запора,  $2I=29,55$ ,  $p<0,001$  для диареи). Характерный тип личности у респондентов с абдоминальной болью и запорами – депрессивный ( $2I=15,30$ ,  $p<0,001$  и  $2I=4,16$ ,  $p<0,05$  соответственно), с диареей – тревожно-мнительный ( $2I=7,04$ ,  $p<0,01$ ).

**Социально-демографическая характеристика, пищевые привычки и психоэмоциональное состояние больных СРК.** При анализе социально-демографических данных, которые могут рассматриваться в качестве факторов риска развития СРК, отмечено преобладание среди включенных в исследование пациентов лиц женского пола – 189 (71,9%) против 74 (28,1%), а также частое наличие в анамнезе различных вариантов социального стресса (потеря работы, развод и др.). В частности, число пациентов с СРК, не работающих и не обучающихся на момент включения в исследование, составило 17,49% (46), тогда как все лица группы контроля были трудоустроены или получали образование ( $\chi^2=9,3018$ ,  $p=0,009$ ). При этом среди работающих пациентов с СРК достоверно выше оказалась общая доля представителей творческих профессий и интеллектуального характера труда ( $\chi^2=11,4206$ ,  $p=0,006$ ). Кроме того, лица основной группы достоверно чаще находились в разводе – 15,21% (40) против 5% (2) в контрольной группе ( $\chi^2=7,6481$ ,  $p=0,021$ ).

В последние годы активно изучается влияние на риск развития СРК факторов, определяющих состояние кишечного микробиоценоза, среди которых рассматриваются способ родоразрешения и тип грудного вскармливания. При анализе данных стигм выявлено, что доля лиц, рожденных путем кесарева сечения, среди лиц, страдающих СРК, была вдвое выше по сравнению с контрольной группой (20,15% и 10% соответственно). Вместе с тем доля лиц, находящихся на грудном вскармливании в раннем детском возрасте, среди пациентов с СРК была на 20,42% меньше, чем в группе контроля (69,58% и 90% соответственно). Влиянием на кишечной микробиоценоз объясняется также связь перенесенной ОКИ с последующим дебютом СРК, о чем сообщили 25,95% пациентов основной группы, включенных в исследование.

Хорошо известно, что продукты питания являются частыми триггерами гастроинтестинальных симптомов. Так, 227 (86,3%) пациентов с СРК считают, что клинические проявления их заболевания возникают или усиливаются после употребления тех или иных продуктов питания. На связь симптомов с приемом пищи чаще указывали пациенты с СРК-Д ( $\chi^2=29,64$ ,  $p<0,001$ ) и тяжелым течением заболевания ( $\chi^2=13,49$ ,  $p=0,004$ ).

При анализе режима питания установлено, что из-за страха появления или усиления симптомов пациенты с СРК реже принимают пищу «вне дома» ( $\chi^2=33,51$ ,  $p<0,001$ ), в связи с чем 112 (42,6%) из них питаются лишь 1-2 раза в сутки, тогда как в группе здоровых лиц – 36 (90%) придерживались трех- или четырехразового питания ( $U=167,5$ ,  $p=0,003$ ). В дополнение к этому 161 (61,2%) пациент с СРК сообщил о наличии эпизодов частого переедания в вечерние часы, 154 (58,6%) – об ограничении времени на прием пищи, 57 (21,7%) – об отсутствии возможности принимать пищу в одно и то же время.

Анализ структуры рациона участников исследования выявил низкое потребление овощей ( $U=206,5$ ,  $p<0,008$ ) и фруктов ( $U=247,0$ ,  $p<0,024$ ) среди

пациентов с СРК. Среднее количество употребляемых свежих овощей в основной группе составило 150 [100; 200] г/сут, фруктов – 75,0 [40,0; 140,0] г/сут, в группе контроля – 300,0 [250,0; 350,0] г/сут и 200,0 [200,0; 250,0] г/сут соответственно. Пациенты с СРК также реже употребляют молоко и молочные продукты ( $U=142,5$ ,  $p<0,001$ ), полностью отказались от их употребления 66 (25,1%) лиц основной группы. Интересно, что общее количество потребляемого молока и молочных продуктов снижалось по мере увеличения выраженности абдоминальной боли ( $\chi^2=11,55$ ,  $p<0,001$ ) и диареи ( $\chi^2=15,38$ ,  $p < 0,001$ ). Кроме того, для лиц с СРК-Д характерно пристрастие к соленой пище ( $\chi^2=33,87$ ,  $p<0,001$ ), СРК-З – к сладким продуктам ( $\chi^2=23,41$ ,  $p<0,001$ ), мучным и кондитерским изделиям ( $\chi^2=36,85$ ,  $p<0,001$ ). Пациенты с сочетанным течением СРК и ФД чаще отмечали тягу к жирной ( $\chi^2=6,92$ ,  $p<0,001$ ) и острой пище ( $\chi^2=4,65$ ,  $p=0,0309$ ). Одновременно с этим лица основной группы реже, чем в группе контроля, испытывали пристрастие к мясной пище ( $\chi^2=43,89$ ,  $p<0,001$ ).

В течение последнего года 229 (87,1%) пациентам с СРК врачи рекомендовали соблюдение какой-либо диеты для облегчения симптомов заболевания, при этом 59 (25,8%) из них не были удовлетворены консультацией специалистов по вопросам питания, 70 (26,62%) отметили, что им недостаточно знаний для соблюдения диеты.

О связи появления или усугубления симптомов СРК с перенесенным психоэмоциональным стрессом сообщили 182 (69,1%) пациента. При этом анализ данных опросника HADS показал более высокую встречаемость признаков тревоги и депрессии в основной группе, чем в группе контроля ( $\chi^2=14,82$ ,  $p<0,001$  и  $\chi^2=8,15$ ,  $p=0,017$  соответственно). Суммарный балл по подшкале тревоги (HADS-A) среди пациентов с СРК составил 9 [8; 12], по подшкале депрессии (HADS-D) – 8 [4; 10]; среди здоровых лиц – 3 [0,75; 3,5] и 1 [1; 2] соответственно ( $U=238,0$ ,  $p=0,019$  и  $U=178,5$ ,  $p=0,003$ ). Распространенность клинически выраженных признаков тревоги и депрессии нарастала по мере увеличения степени тяжести заболевания ( $\chi^2=43,24$ ,  $p<0,001$  и  $\chi^2=40,63$ ,  $p<0,001$  соответственно). Примечательно, что самый высокий балл по HADS-A выявлен у пациентов с СРК-Д, по HADS-D – с СРК-З ( $H=291,5$ ,  $p=0,001$  и  $H=342,5$ ,  $p=0,004$  соответственно). Кроме того, у пациентов с высокими баллами по HADS-D отмечалось изменение пищевых привычек в виде избыточного потребления сладких продуктов ( $\chi^2=27,19$ ,  $p<0,001$ ), у пациентов с высокими баллами по HADS-A – продуктов с высоким содержанием соли ( $\chi^2=32,05$ ,  $p<0,001$ ).

Для пациентов с СРК описана также специфическая гастроинтестинальная тревога по поводу имеющихся жалоб, оцениваемая в клинической практике по опроснику VSI. В проведенном исследовании показатель индекса VSI среди пациентов с СРК статистически значимо превышал таковой у здоровых лиц – 49 [38; 58] и 3 [0; 8] соответственно ( $U=1,0$ ,  $p<0,001$ ). Самые высокие значения

показателя индекса VSI отмечены среди пациентов с СРК-Д (H=49,3, p<0,001) и тяжелым течением заболевания (H=61,8, p<0,001).

Вместе с тем при СРК наблюдается значительное снижение качества жизни. Так, суммарный показатель IBS-QoL в основной группе был достоверно ниже чем в группе контроля – 67,6 [54,4; 86,7] и 100 [99,6; 100] соответственно (U=35,0, p<0,001). Самое низкое качество жизни характерно также для пациентов с СРК-Д (H=58,5, p<0,001) и тяжелым течением заболевания (H=73,0, p<0,001).

#### **Оценка секреции кортизола, серотонина и дофамина у больных СРК.**

При анализе факторов нейрогуморальной регуляции, оцениваемых по секреции гормона стресса кортизола, нейромедиаторов серотонина и дофамина, у больных СРК выявлено статистически более значимое повышение уровней кортизола в утренней и вечерней порциях слюны, серотонина в сыворотке крови и снижение уровня дофамина в плазме крови по сравнению с лицами группы контроля (U=19,5, p<0,001, U=111,5, p<0,001, U=269,0, p=0,042 и U=93,5, p<0,001 соответственно).

Среднее содержание кортизола в утренней и вечерней порциях слюны, серотонина в сыворотке крови, дофамина в плазме крови среди пациентов с СРК в зависимости от подтипа и степени тяжести заболевания и здоровых лиц представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Среднее содержание кортизола в слюне, серотонина в сыворотке крови, дофамина в плазме крови среди пациентов с СРК в зависимости от подтипа и степени тяжести заболевания и у здоровых лиц, Me [P25; P75]

<i>группа</i>	<i>кортизол (утро)*, нг/мл</i>	<i>кортизол (вечер)**, нг/мл</i>	<i>серотонин***, нг/мл</i>	<i>дофамин****, нг/мл</i>
Все пациенты с СРК (n=263)	45,39 [29,86; 70,1]	19,21 [13,98; 23,5]	188,78 [150,41; 230,32]	28,83 [20,08; 41,54]
СРК-Д (n=84)	62,48 [36,49; 87,03]	21,3 [15,03; 29,4]	235,5 [205,47; 293,05]	42,29 [30,63; 52,12]
СРК-З (n=92)	32,39 [26,03; 54,41]	15,7 [10,73; 19,36]	123,01 [109,02; 150,72]	19,55 [11,38; 25,88]
СРК-См (n=87)	53,84 [33,39; 69,62]	19,9 [16,87; 23,8]	200,35 [168,53; 230,32]	30,10 [23,78; 39,98]
легкое течение (n=110)	30,03 [25,45; 38,16]	15,8 [11,75; 19,29]	167,99 [135,73; 200,73]	36,2 [26,01; 49,23]
среднетяжелое течение (n=99)	59,32 [40,57; 71,79]	20,67 [15,22; 25,31]	197,9 [144,59; 233,57]	27,56 [18,92; 36,27]
тяжелое течение (n=54)	84,09 [65,76; 94,10]	24,40 [19,31; 32,46]	226,68 [105,8; 316,19]	20,65 [7,65; 28,89]
здоровые лица (n=40)	19,0 [16,5; 21,7]	9,7 [8,5; 10,5]	142,8 [130,52; 154,15]	58,2 [48,15; 66,62]
<i>Примечание: * – H=45,96, p&lt;0,001 и H=56,18, p&lt;0,001; ** – H=38,42, p=0,02 и H=28,95, p=0,03, *** – H=72,63, p&lt;0,001 и H=6,29, p=0,305, **** – H=84,51, p&lt;0,001 и H=70,22, p&lt;0,001 для подтипа и степени тяжести заболевания соответственно</i>				

При этом высокий уровень кортизола в утренней порции слюны среди пациентов с СРК коррелировал с выраженностью диареи ( $r_s=0,527$ ,  $p<0,001$ ), высокими баллами по HADS-A ( $r_s=0,557$ ,  $p<0,001$ ) и показателя VSI ( $r_s=0,515$ ,  $p=0,002$ ), низким качеством жизни по IBS-QoL ( $r_s=-0,510$ ,  $p=0,003$ ), а также ассоциировался с наличием вкусовых пристрастий к соленой пище ( $\chi^2=4,10$ ,  $p=0,043$ ) и острым закускам ( $\chi^2=4,65$ ,  $p<0,001$ ). Высокий уровень серотонина в сыворотке крови коррелировал с частотой стула ( $r_s=0,627$ ,  $p<0,001$ ), выраженностью абдоминальной боли ( $r_s=0,458$ ,  $p=0,003$ ), ассоциировался с пристрастием к жирной пище ( $\chi^2=9,89$ ,  $p=0,002$ ), низким количеством потребления мяса и мясных продуктов ( $\chi^2=11,25$ ,  $p=0,027$ ). Низкий уровень дофамина в плазме крови коррелировал с выраженностью абдоминальной боли ( $r_s=-0,364$ ,  $p=0,02$ ), запора ( $r_s=-0,627$ ,  $p<0,001$ ), высокими баллами по HADS-D ( $r_s=-0,548$ ,  $p<0,001$ ), низкими баллами по IBS-QoL ( $r_s=0,348$ ,  $p<0,05$ ). Кроме того, для пациентов с низким уровнем дофамина в плазме крови оказались характерными частые эпизоды переедания ( $\chi^2=22,51$ ,  $p<0,001$ ), тяга к сладкой пище ( $\chi^2=7,32$ ,  $p=0,012$ ), мучным и кондитерским изделиям ( $\chi^2=8,35$ ,  $p=0,006$ ), низкое потребление овощей и фруктов ( $\chi^2=17,28$ ,  $p<0,001$ ), рыбы и морепродуктов ( $\chi^2=14,49$ ,  $p=0,002$ ).

#### ***Синдром повышенной эпителиальной проницаемости у больных СРК.***

Среди пациентов с СРК обнаружено статистически значимое повышение содержания зонулина в кале по сравнению со здоровыми лицами ( $U=8,0$ ,  $p<0,001$ ). Среднее содержание зонулина в кале в основной группе составило 131 [111,25; 216] нг/мл, в группе контроля – 72,3 [63,7; 78,45] нг/мл.

При сравнении уровней фекального зонулина среди пациентов с СРК в зависимости от подтипа заболевания также обнаружены достоверные различия ( $H=241,0$ ,  $p<0,001$ ). Самый высокий показатель маркера кишечной проницаемости наблюдался у пациентов с СРК-Д – 199,5 [130,59; 284,5] нг/мл. Кроме того, содержание зонулина в кале нарастало по мере увеличения степени тяжести заболевания ( $H=101,0$ ,  $p<0,001$ ), при этом аналогичная закономерность сохранялась независимо от подтипа заболевания ( $H=93,0$ ,  $p<0,001$  для СРК-Д,  $H=70,21$ ,  $p<0,001$  для СРК-З,  $H=112,3$ ,  $p<0,001$  для СРК-См).

Избыточная секреция зонулина оказалась связана с дефицитом овощей и фруктов в рационе ( $r_s=-0,619$ ,  $p=0,003$ ), а также с психоэмоциональным состоянием, характеризующимся высоким уровнем тревоги по HADS-A ( $r_s=0,338$ ,  $p=0,027$ ) и специфической гастроинтестинальной тревоги по VSI ( $r_s=0,585$ ,  $p<0,05$ ). Возможно, нарушение целостности эпителиального кишечного барьера на фоне низкого потребления клетчатки опосредовано модуляцией микробиоты со снижением ее функциональной активности в отношении синтеза бутирата, а повышение эпителиальной проницаемости в условиях тревожного поведения объясняется активацией оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» с высвобождением кортизола, который оказывает как

прямое повреждающее действие на кишечный барьер, так и опосредованное через дегрануляцию тучных клеток. Подтверждением последнему может служить выявленная корреляция уровня фекального зонулина с содержанием серотонина в сыворотке крови ( $r_s=0,728$ ,  $p<0,001$ ) и кортизола в утренней порции слюны ( $r_s=0,661$ ,  $p=0,004$ ).

**Модуляция кишечной микробиоты у больных СРК.** При анализе результатов 16S секвенирования рРНК кишечной микробиоты участников исследования статистически значимые различия получены по показателю альфа-разнообразия, оцениваемого с помощью индекса Шэннона ( $p=0,039$ ), то есть образцы пациентов с СРК представлены большим количеством видов бактерий, чем у здоровых лиц. Кроме того, для кишечной микробиоты больных СРК оказалось характерным увеличение показателя соотношения типов бактерий *Firmicutes* / *Bacteroidota* (*F/B*) ( $p=0,041$ ) и сокращение бактерий рода *Bifidobacterium* ( $p=0,002$ ).

Анализ методом главных координат РСоА для выявления сходства структур микробных сообществ между образцами кишечной микробиоты пациентов с СРК и здоровых лиц представлен на рисунке 4.

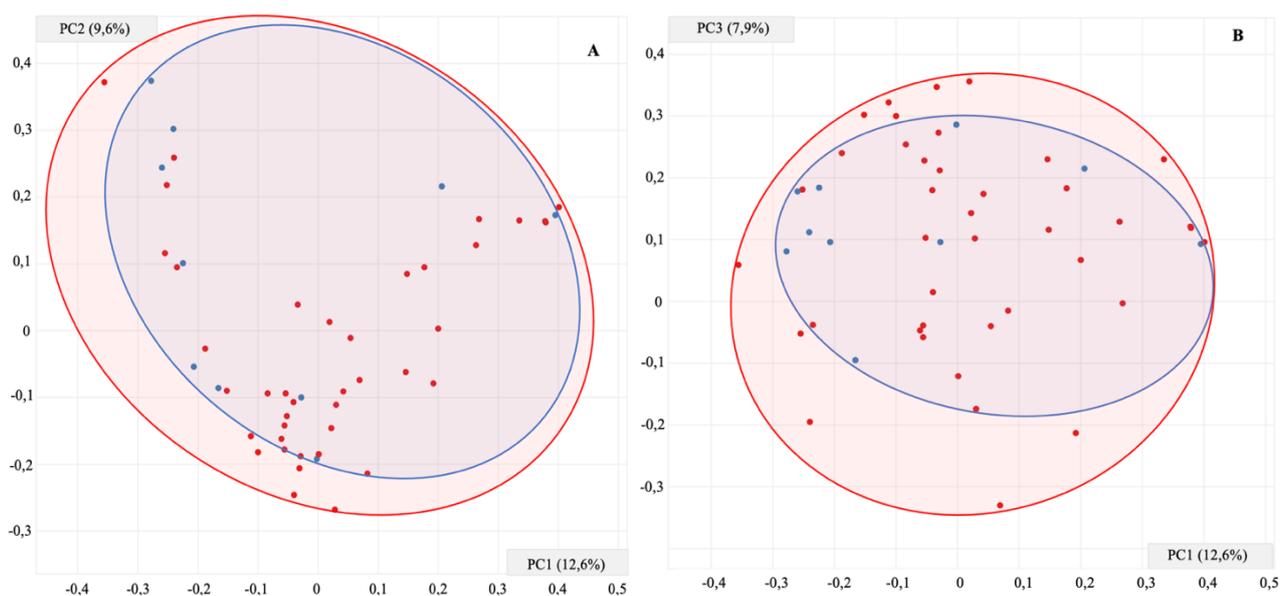


Рисунок 4 – Анализ таксономического состава образцов пациентов с СРК и здоровых лиц методом главных координат РСоА. А – первая (PC1) и вторая (PC2) главные координаты, В – первая (PC1) и третья (PC3) главные координаты. *Примечание:* красным цветом обозначены образцы кишечной микробиоты пациентов с СРК, синим цветом – образцы кишечной микробиоты здоровых лиц

При разделении пациентов с СРК на группы в зависимости от подтипа и степени тяжести заболевания обнаружено, что в образцах кишечной микробиоты лиц с СРК-Д отмечается сокращение численности бактерий семейства *Ruminococcaceae* ( $p=0,038$ ) и рода *Erysipelatoclostridium* тип *Firmicutes* ( $p=0,008$ ),

рода *Methanobrevibacter* тип *Euryarchaeota* ( $p=0,004$ ) при увеличении относительной представленности бактерий родов *Escherichia* / *Shigella* тип *Proteobacteria* ( $p=0,019$ ), а также низкая продукция бутирата ( $p=0,004$ ). У пациентов с СРК-3 в большем количестве встречаются представители рода *Methanobrevibacter* тип *Euryarchaeota* ( $p=0,006$ ) и рода *Alistipes* тип *Bacteroidota* ( $p=0,029$ ), в меньшем – рода *Sutterella* тип *Proteobacteria* ( $p=0,033$ ). У пациентов с СРК-См снижена численность бактерий семейства *Ruminococcaceae* ( $p=0,008$ ) и порядка *Clostridiales* ( $p=0,024$ ), относящихся к типу *Firmicutes*.

По сравнению со здоровыми лицами кишечная микробиота пациентов с легким течением СРК представлена большим количеством видов бактерий ( $p=0,024$ ), со среднетяжелым течением – в меньшем количестве содержит бактерии рода *Ruminococcaceae\_CAG-352* тип *Firmicutes* ( $p=0,035$ ) и отличается низким синтезом масляной кислоты ( $p=0,019$ ). Для пациентов с тяжелым течением СРК характерны увеличение численности бактерий родов [*Ruminococcus*] *torques group* ( $p=0,011$ ) и *Blautia* тип *Firmicutes* ( $p=0,021$ ), сокращение представительства бактерий рода *Ruminococcaceae\_CAG-352* тип *Firmicutes* ( $p=0,042$ ), вида *Bacteroides stercoris* тип *Bacteroidota* ( $p=0,026$ ) и также низкая продукция бутирата ( $p=0,003$ ).

Проведенный корреляционный анализ показал, что относительная представленность бутират-продуцирующих бактерий *Ruminococcaceae* и *Erysipelatoclostridium* связана с выраженностью абдоминальной боли ( $r_s=0,429$ ,  $p=0,026$ , и  $r_s=-0,391$ ,  $p=0,041$ ) и содержанием зонулина в кале ( $r_s=-0,404$ ,  $p=0,021$  и  $r_s=-0,399$ ,  $p=0,034$ ); *Methanobrevibacter* – с выраженностью запора ( $r_s=0,583$ ,  $p=0,003$ ); [*Ruminococcus*] *torques group* – с выраженностью абдоминальной боли и диареи ( $r_s=0,515$ ,  $p<0,001$  и  $r_s=0,488$ ,  $p=0,017$ ), уровнем фекального зонулина ( $r_s=0,485$ ,  $p=0,019$ ), а вместе с *Escherichia* / *Shigella* – с содержанием серотонина в сыворотке крови ( $r_s=0,612$ ,  $p<0,001$  и  $r_s=0,478$ ,  $p=0,008$ ). Сокращение бактерий рода *Bifidobacterium*, семейства *Ruminococcaceae* и рода *Erysipelatoclostridium* чаще встречалось у пациентов с низким потреблением овощей и фруктов ( $\chi^2=29,55$ ,  $p<0,001$ ,  $\chi^2=26,03$ ,  $p<0,001$  и  $\chi^2=20,74$ ,  $p=0,002$  соответственно). Одновременно с этим уменьшение численности *Bifidobacterium* ассоциировалось с высокими баллами по HADS-D ( $r_s=-0,364$ ,  $p=0,038$ ) и VSI ( $r_s=-0,401$ ,  $p=0,022$ ).

**Оценка генетических факторов у больных СРК.** При анализе распространенности генотипов изучаемых генов-кандидатов достоверные различия между лицами основной и контрольной групп были получены только для генов COMT ( $\chi^2=10,16$ ,  $p=0,006$ ) и DRD2 ( $\chi^2=9,94$ ,  $p=0,007$ ). Вместе с тем установлено, что генотип val/val гена COMT, характеризующийся высокой активностью фермента, чаще встречался среди пациентов с СРК-Д и СРК-См ( $\chi^2=55,75$ ,  $p<0,001$ ), при тяжелом течении заболевания ( $\chi^2=32,66$ ,  $p<0,001$ ) и был связан с частотой дефекации ( $\chi^2=53,39$ ,  $p<0,001$ ), выраженностью тревоги по HADS ( $\chi^2=20,01$ ,  $p<0,001$ ). Генотип met/met с низкой активностью COMT

ассоциировался с выраженностью запоров ( $\chi^2=16,09$ ,  $p<0,001$ ), абдоминальной боли ( $\chi^2=11,04$ ,  $p=0,004$ ) и депрессии по HADS ( $\chi^2=13,12$ ,  $p=0,001$ ).

Генотип T/T гена DRD2, ведущий к снижению плотности соответствующих рецепторов в нервной системе, чаще обнаруживался у пациентов с СРК-3 ( $\chi^2=13,05$ ,  $p=0,042$ ), с тяжелым течением заболевания ( $\chi^2=30,37$ ,  $p<0,001$ ) и был связан с выраженностью абдоминальной боли ( $\chi^2=42,84$ ,  $p<0,001$ ), депрессии по HADS-D ( $\chi^2=39,63$ ,  $p<0,001$ ), частыми эпизодами переедания ( $\chi^2=29,05$ ,  $p<0,001$ ), тягой к сладкой пище ( $\chi^2=16,82$ ,  $p=0,002$ ).

Генотип S/S гена SLC6A4, ведущий к снижению синтеза транспортера обратного захвата серотонина (SERT), чаще встречался у пациентов с СРК-Д ( $\chi^2=28,77$ ,  $p<0,001$ ), ассоциировался с абдоминальной болью ( $\chi^2=9,15$ ,  $p<0,001$ ), диареей ( $\chi^2=39,98$ ,  $p<0,001$ ) и тревогой по HADS ( $\chi^2=7,87$ ,  $p=0,02$ ); генотип L/L – с запорами ( $\chi^2=12,4$ ,  $p=0,002$ ).

Генотип A/A гена FTO был связан с избыточной массой тела ( $\chi^2=41,33$ ,  $p<0,001$ ), эпизодами переедания ( $\chi^2=31,49$ ,  $p<0,001$ ), повышенным потреблением добавленного сахара ( $\chi^2=9,25$ ,  $p=0,010$ ), тягой к сладким продуктам ( $\chi^2=26,19$ ,  $p=0,001$ ), мучным и кондитерским изделиям ( $\chi^2=7,85$ ,  $p=0,019$ ).

Генотип C/C гена TLR9, ведущий к чрезмерной активации TLR9, чаще выявлялся у лиц с перенесенной ОКИ в анамнезе ( $\chi^2=8,45$ ,  $p=0,038$ ) и был ассоциирован с высоким уровнем кортизола в утренней и вечерней порциях слюны ( $\chi^2=11,37$ ,  $p=0,016$  и  $\chi^2=1,22$ ,  $p=0,029$  соответственно).

Выявленные взаимосвязи свидетельствуют о том, что генетические факторы оказывают умеренное влияние на СРК, а реализация генетической предрасположенности во многом зависит от воздействия факторов окружающей среды.

**Фенотипы СРК: ведущие факторы генетики и эпигенетики, механизмы формирования.** Сравнительная характеристика социально-демографических данных, клинических стигм, генетических факторов, пищевых привычек, психоэмоционального состояния, результатов лабораторных методов исследования среди подгрупп пациентов с СРК в зависимости от выделенных фенотипов заболевания и здоровых лиц представлена в таблицах 2 и 3.

При оценке связи между диетой, уровнем тревоги и депрессии, нейрогуморальными факторами и функциональным состоянием эпителиального кишечного барьера среди участников исследования на данном этапе обнаружены аналогичные выявленным в общей когорте пациентов с СРК ассоциации. Так, повышенный уровень базального (утреннего) кортизола коррелировал с тяжелым течением заболевания ( $r_s=0,707$ ,  $p<0,001$ ), баллами по HADS-A ( $r_s=0,687$ ,  $p<0,001$ ), VSI ( $r_s=0,672$ ,  $p<0,001$ ) и IBS-QoL ( $r_s=-0,678$ ,  $p<0,001$ ), уровнем зонулина в кале ( $r_s=0,771$ ,  $p<0,001$ ), а также был связан с тягой к соленой пище ( $\chi^2=4,98$ ,  $p=0,021$ ) и острыми закускам ( $\chi^2=6,22$ ,  $p<0,001$ ).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика социально-демографических и клинических параметров среди подгрупп пациентов с СРК в зависимости от выделенных фенотипов заболевания и здоровых лиц

показатель	фенотипы заболевания				группа контроля (n=40)
	подгруппа 1 (n=45)	подгруппа 2 (n=49)	подгруппа 3 (n=75)	подгруппа 4 (n=51)	
<i>Социально-демографические параметры (пол, абс (%); возраст, лет)</i>					
мужской пол	17 (37,8)	14 (28,6)	18 (24,0)	11 (21,6)	10 (25,0)
женский пол	28 (62,2)	35 (71,4)	57 (76,0)	40 (78,4)	30 (75,0)
возраст	29 [25; 36]	27,5 [25; 31]	29,5 [25,5; 34]	27 [25; 34,5]	28 [24,8; 33]
<i>Возраст дебюта заболевания*, лет</i>					
	25 [22,1; 29]	23,5 [21,7; 26,2]	20,1 [19,4; 24,2]	24,9 [22,5; 30]	–
<i>Подтип заболевания*, абс (%)</i>					
СРК-Д	28 (62,2)	8 (16,3)	29 (38,7)	10 (19,6)	–
СРК-З	7 (15,6)	29 (59,2)	16 (21,3)	25 (49,0)	–
СРК-См	10 (22,2)	12 (24,5)	30 (40,0)	16 (31,4)	–
<i>Степень тяжести заболевания*, абс (%)</i>					
легкое	14 (31,1)	22 (44,9)	10 (13,3)	35 (68,6)	–
среднетяжелое	21 (46,7)	19 (38,8)	40 (53,4)	12 (23,5)	–
тяжелое	10 (22,2)	8 (16,3)	25 (33,3)	4 (7,8)	–
<i>Выраженность симптомов заболевания по опроснику GSRS, балл</i>					
боль в животе*	2,47 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,5; 4,5]	2,3 [1,3; 3,5]	1,0 [1,0; 1,0]
диарея*	3,2 [2,0; 4,3]	1,0 [1,0; 2,3]	3,7 [2,3; 5,0]	1,0 [1,0; 2,7]	1,0 [1,0; 1,0]
запор*	1,0 [1,0; 3,0]	3,5 [2,7; 4,3]	2,8 [1,0; 4,3]	2,7 [2,0; 3,0]	1,0 [1,0; 1,0]
<i>Выраженность метеоризма и вздутия живота по опроснику VAS-IBS*, балл</i>					
	44 [34,5; 59]	65,5 [54,5; 70]	52,5 [46; 68,5]	30,5 [25,5; 39]	15 [5; 10,5]
<i>Примечание:</i> * – статистически значимые различия, p<0,05					

Уровень сывороточного серотонина коррелировал с частотой стула ( $r_s=0,811$ ,  $p<0,001$ ), баллами по VSI ( $r_s=0,444$ ,  $p<0,05$ ), содержанием зонулина в кале ( $r_s=0,631$ ,  $p<0,001$ ), а среди пациентов подгруппы 3 – с выраженностью абдоминальной боли ( $r_s=0,304$ ,  $p=0,003$ ) и степенью тяжести заболевания ( $r_s=0,756$ ,  $p<0,001$ ). Низкий уровень дофамина в плазме крови коррелировал с выраженностью абдоминальной боли ( $r_s=-0,489$ ,  $p<0,05$ ), тяжелым течением СРК ( $r_s=-0,375$ ,  $p=0,032$ ), высокими баллами по HADS-D ( $r_s=-0,629$ ,  $p<0,001$ ) и IBS-QoL ( $r_s=-0,461$ ,  $p<0,05$ ), а среди пациентов подгруппы 2 – с выраженностью запоров ( $r_s=-0,598$ ,  $p<0,001$ ) и количеством потребляемых овощей ( $r_s=0,526$ ,  $p<0,001$ ). Кроме того, пациенты с низким уровнем дофамина чаще сообщали о наличии эпизодов переедания ( $\chi^2=24,24$ ,  $p<0,001$ ), вкусовых пристрастий к сладкой пище ( $\chi^2=8,27$ ,  $p=0,002$ ), мучным и кондитерским изделиям ( $\chi^2=9,43$ ,  $p<0,001$ ). Содержание зонулина в кале коррелировало с тяжестью течения заболевания ( $r_s=0,682$ ,  $p<0,001$ ), баллами по HADS-A ( $r_s=0,788$ ,  $p<0,001$ ) и VSI ( $r_s=0,786$ ,  $p<0,001$ ), а в подгруппе 3 – еще с выраженностью абдоминальной боли ( $r_s=0,630$ ,  $p<0,001$ ) и показателем качества жизни по IBS-QoL ( $r_s=-0,767$ ,  $p<0,001$ ).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика генетических факторов, пищевых привычек, психоэмоционального состояния, результатов лабораторных методов исследования среди подгрупп пациентов с СРК в зависимости от выделенных фенотипов заболевания и здоровых лиц

показатель	фенотипы заболевания				группа контроля (n=40)
	подгруппа 1 (n=45)	подгруппа 2 (n=49)	подгруппа 3 (n=75)	подгруппа 4 (n=51)	
<i>Генетические факторы</i>					
ген COMT* (преобладающий генотип)	val/val с высокой активностью COMT	met/met с низкой активностью COMT	val/val с высокой активностью COMT	val/met с промежуточной активностью COMT	val/met с промежуточной активностью COMT
ген DRD2* (преобладающий генотип)	C/C, связанный с высокой плотностью DRD2	высокая частота встречаемости аллеля T, связанного с низкой плотностью DRD2	высокая частота встречаемости аллеля T, связанного с низкой плотностью DRD2	C/C, связанный с высокой плотностью DRD2	C/C, связанный с высокой плотностью DRD2
ген SLC6A4* (преобладающий генотип)	высокая частота встречаемости аллеля S, связанного со снижением синтеза SERT	высокая частота встречаемости аллеля L, связанного с повышенным синтезом SERT	высокая частота встречаемости аллеля S, связанного со снижением синтеза SERT	L/L, реже S/L	L/L, реже S/L
ген FTO* (преобладающий генотип)	A/T	A/A, связанный с высоким риском развития ожирения	A/T	A/T	A/T
ген TLR9* (преобладающий генотип)	высокая частота встречаемости аллеля C, связанного с повышением транскрипции TLR9	T/T	T/T	T/T	T/T
<i>Особенности режима питания, абс (%)</i>					
эпизоды переедания*	7 (15,6)	35 (71,4)	20 (26,7)	19 (37,3)	—
нерегулярное питание*	24 (53,3)	34 (69,4)	57 (76,0)	9 (17,6)	6 (15,0)
быстрый прием пищи*	21 (46,7)	26 (53,1)	48 (64,0)	16 (31,4)	2 (5,0)
прием пищи 1 раз в день*	2 (4,4)	—	13 (17,3)	—	—
<i>Привычка досаливать приготовленную пищу (не пробуя)*, абс (%)</i>					
	6 (13,3)	2 (4,1)	12 (16,0)	1 (2,0)	—

Таблица 3 (продолжение)

показатель	фенотипы заболевания				группа контроля (n=40)
	подгруппа 1 (n=45)	подгруппа 2 (n=49)	подгруппа 3 (n=75)	подгруппа 4 (n=51)	
<i>Полный отказ от употребления молока и молочных продуктов*, абс (%)</i>					
	35 (77,8%)	1 (2,0%)	26 (34,7%)	4 (7,8%)	1 (2,5)
<i>Среднее потребление овощей и фруктов, г/сут</i>					
овощи*	120,3 [100,0; 150,0]	50,0 [42,9; 70,0]	100,0 [80,0; 114,3]	150,0 [100,0; 150,0]	200,0 [200,0; 250,0]
фрукты*	60,71 [50,0; 100,0]	130,0 [100,0; 155,0]	46,45 [28,57; 70,0]	100,0 [70,0; 140,0]	300,0 [250,0; 350,0]
<i>Диетические предпочтения, абс (%)</i>					
жирная пища*	1 (2,2)	17 (34,7)	3 (4,0)	4 (7,8)	–
острая пища*	10 (22,2)	6 (12,2)	42 (56,0)	5 (9,8)	4 (10,0)
соленая пища*	24 (53,3)	8 (16,3)	43 (57,3)	3 (5,9)	2 (5,0)
сладкая пища*	5 (11,1)	40 (81,6)	12 (16,0)	13 (25,5)	9 (22,5)
мучная пища*	3 (6,7)	25 (51,0)	8 (10,7)	8 (15,7)	2 (5,0)
<i>Распространенность тревоги по подшкале HADS-A*, абс (%)</i>					
клинически выраженная	15 (33,3)	6 (12,2)	35 (46,7)	2 (3,9)	–
субклиническая	18 (40,0)	17 (34,7)	37 (49,3)	17 (33,4)	4 (10,0)
отсутствие	12 (26,7)	26 (53,1)	3 (4,0)	32 (62,7)	36 (90,0)
<i>Распространенность депрессии по подшкале HADS-D*, абс (%)</i>					
клинически выраженная	6 (13,3)	17 (34,6)	16 (21,3)	1 (2,0)	–
субклиническая	8 (17,8)	16 (32,7)	27 (36,0)	13 (25,5)	2 (5,0)
отсутствие	31 (68,9)	16 (32,7)	32 (42,7)	37 (72,5)	38 (95,0)
<i>Показатель специфической гастроинтестинальной тревоги VSI*, балл</i>					
	48 [36; 60,5]	47,5 [40; 57]	53 [45; 64]	37 [27,5; 44]	3 [0; 8]
<i>Содержание гормона стресса (кортизол), нейромедиаторов (серотонин, дофамин), маркера кишечной проницаемости (зонулин), нг/мл</i>					
кортизол (утро)*	40,22 [36,49; 62,8]	35,86 [29,86; 48,03]	55,13 [31,54; 75,46]	28,67 [22,44; 36,74]	19,0 [16,5; 21,7]
кортизол (вечер)*	18,92 [16,22; 28,64]	16,89 [13,54; 20,98]	21,81 [17,83; 28,75]	15,26 [10,89; 19,85]	9,7 [8,5; 10,5]
дофамин*	36,65 [24,1; 49,45]	22,11 [14,29; 39,82]	26,53 [19,09; 32,84]	39,16 [28,44; 43,52]	58,2 [48,15; 66,62]
серотонин*	219,5 [183,5; 279,9]	144,5 [128,7; 288,7]	226,7 [169,7; 288,7]	152,6 [121,9; 189,2]	148,8 [135,99; 159,9]
зонулин*	165,0 [113,9; 235,5]	132,0 [115,1; 170,05]	207,8 [125,0; 273,2]	109,85 [100,0; 120,4]	72,3 [63,7; 78,45]
<i>Примечание: * – статистически значимые различия, p&lt;0,05</i>					

При анализе таксономического состава кишечной микробиоты пациентов с СРК в зависимости от выделенных фенотипов на уровне типа бактерий статистически значимые различия получены по показателю  $F/B$  ( $p < 0,001$ ). Так, показатель  $F/B$  в подгруппе 2 составил 2,65, тогда как в подгруппе 1 – 1,68, подгруппе 3 – 1,63, подгруппе 4 – 1,45, среди здоровых лиц – 1,33.

На уровне рода установлено, что у пациентов подгруппы 1 повышено содержание бактерий *Bacteroides* тип *Bacteroidota* ( $p = 0,047$ ), *Escherichia / Shigella* тип *Proteobacteria* ( $p = 0,021$ ) и снижено – *Catenibacterium* тип *Firmicutes* ( $p = 0,005$ ) *Ruminococcaceae\_CAG-352* тип *Firmicutes* ( $p = 0,007$ ). У пациентов подгруппы 2 выявлено снижение бактерий *Bifidobacterium* тип *Actinobacteriota* ( $p = 0,019$ ) и *Bacteroides* тип *Bacteroidota* ( $p = 0,034$ ), повышение – *Alistipes* тип *Bacteroidota* ( $p = 0,004$ ) и *Methanobrevibacter* тип *Euryarchaeota* ( $p = 0,001$ ). У пациентов подгруппы 3 отмечалось повышение содержания бактерий [*Ruminococcus*] *torques group* тип *Firmicutes* ( $p = 0,021$ ), снижение – *Methanobrevibacter* тип *Euryarchaeota* ( $p = 0,001$ ), *Lactobacillus* тип *Firmicutes* ( $p = 0,038$ ), *Erysipelatoclostridium* тип *Firmicutes* ( $p = 0,006$ ), *Subdoligranulum* тип *Firmicutes* ( $p = 0,004$ ), а также низкая метаболическая активность кишечной микробиоты в отношении синтеза масляной кислоты ( $p = 0,002$ ). У пациентов подгруппы 4 наблюдалась тенденция к сокращению доли *Bifidobacterium*.

Тепловые карты для проанализированных образцов кишечной микробиоты пациентов с СРК в зависимости от выделенных фенотипов и здоровых лиц на уровне рода кишечных бактерий представлены на рисунке 5.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что у пациентов подгруппы 1 содержание бактерий родов *Escherichia / Shigella* ассоциировалось с тяжестью диареи ( $r_s = 0,418$ ,  $p = 0,016$ ), уровнями серотонина в сыворотке крови ( $r_s = 0,502$ ,  $p = 0,005$ ) и зонулина в кале ( $r_s = 0,627$ ,  $p < 0,001$ ), а родов *Bacteroides* и *Catenibacterium* – с выраженностью абдоминальной боли ( $r_s = 0,359$ ,  $p = 0,039$  и  $r_s = -0,437$ ,  $p = 0,014$  соответственно) и уровнем фекального зонулина ( $r_s = 0,595$ ,  $p < 0,001$  и  $r_s = -0,499$ ,  $p = 0,011$  соответственно).

У пациентов подгруппы 2 снижение бактерий рода *Bifidobacterium* коррелировало с выраженностью абдоминальной боли ( $r_s = -0,443$ ,  $p = 0,007$ ), баллами по HADS-D ( $r_s = -0,579$ ,  $p = 0,002$ ) и уровнем дофамина ( $r_s = 0,633$ ,  $p < 0,001$ ), а увеличение представительства бактерий рода *Alistipes* – с уровнем зонулина в кале ( $r_s = 0,436$ ,  $p = 0,004$ ).

Повышение численности бактерий рода [*Ruminococcus*] *torques group* в подгруппе 3 коррелировало с выраженностью абдоминальной боли ( $r_s = 0,413$ ,  $p = 0,005$ ), диареи ( $r_s = 0,369$ ,  $p = 0,025$ ), тяжестью течения заболевания ( $r_s = 0,572$ ,  $p = 0,001$ ), уровнями серотонина в сыворотке крови ( $r_s = 0,461$ ,  $p = 0,004$ ) и зонулина в кале ( $r_s = 0,519$ ,  $p = 0,003$ ).

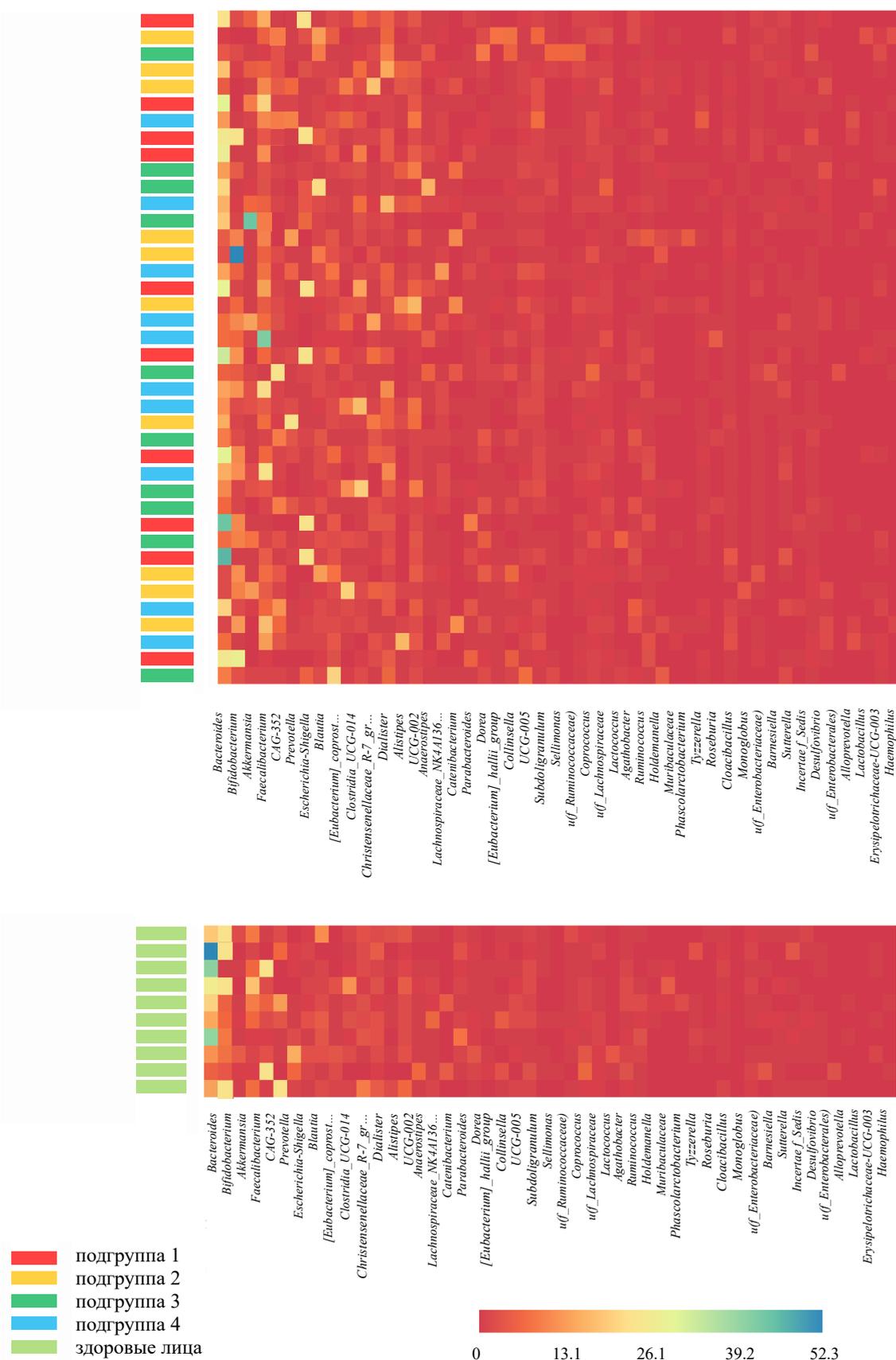


Рисунок 5 – Тепловые карты для проанализированных образцов кишечной микробиоты пациентов с СРК в зависимости от выделенных фенотипов и здоровых лиц на уровне рода кишечных бактерий. *Примечание:* цвет кодирует относительную представленность таксонов (столбцы) в образцах (строки)

В дополнение к этому снижение *Lactobacillus* коррелировало с баллами по HADS-A ( $r_s=-0,384$ ,  $p=0,031$ ), содержанием кортизола в утренней порции слюны ( $r_s=-0,401$ ,  $p=0,018$ ) и ассоциировалось с тягой к соленой пище ( $\chi^2=13,68$ ,  $p=0,021$ ), а представительство бутират-продуцирующих *Subdoligranulum* было связано с выраженностью абдоминальной боли ( $r_s=-0,509$ ,  $p=0,002$ ), количеством потребляемых овощей и фруктов ( $r_s=0,487$ ,  $p=0,008$ ) и уровнем зонулина в кале ( $r_s=-0,601$ ,  $p<0,001$ ). Низкая доступность бутирата среди пациентов подгруппы 3 коррелировала с выраженностью абдоминальной боли ( $r_s=-0,657$ ,  $p<0,001$ ), баллами по VSI ( $r_s=-0,523$ ,  $p=0,002$ ) и IBS-QoL ( $r_s=0,394$ ,  $p=0,036$ ), уровнем фекального зонулина ( $r_s=-0,516$ ,  $p=0,003$ ).

Полученные результаты позволили представить характеристику пациентов с различными фенотипами СРК. Пациенты с ПИ-СРК характеризуются частым носительством аллеля S гена SLC6A4, генотипа val/val гена COMT, аллеля С гена TLR9, частым отказом от молока и молочных продуктов, повышенным уровнем тревоги, ассоциированным со склонностью к потреблению соленой пищи, избыточной продукцией кортизола, серотонина и повышенной кишечной проницаемостью. В клинической картине доминирует подтип СРК-Д, в составе кишечной микробиоты увеличено количество бактерий рода *Bacteroides* (тип *Bacteroidota*), рода *Escherichia / Shigella* (тип *Proteobacteria*) и снижено представительство бактерий родов *Catenibacterium* и *Ruminococcaceae\_CAG-352* (тип *Firmicutes*).

Для фенотипа СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением характерны высокая встречаемость генотипов L/L гена SLC6A4, met/met гена COMT, A/A гена FTO, аллеля T гена DRD2, преобладание подтипа СРК-3 и выраженное вздутие живота в клинической картине, низкий уровень дофамина в плазме крови, ассоциированный с признаками депрессии, частыми эпизодами переедания, пристрастием к жирной и сладкой пище, мучным и кондитерским изделиям, избыточным потреблением добавленного сахара, дефицитом клетчатки за счет резкого сокращения овощей в рационе. В составе кишечной микробиоты отмечается снижение бактерий родов *Bifidobacterium* (тип *Actinobacteriota*) и *Bacteroides* (тип *Bacteroidota*), повышение бактерий родов *Alistipes* (тип *Bacteroidota*) и *Methanobrevibacter* (тип *Euryarchaeota*); на уровне типа кишечных бактерий характерно увеличение показателя соотношения F/B.

Для пациентов с коморбидным фенотипом СРК характерно частое носительство генотипа val/val гена COMT, аллеля S гена SLC6A4, аллеля T гена DRD2. В клинической картине отмечаются ранний дебют заболевания, тяжелое течение, выраженная абдоминальная боль, преобладание подтипов СРК-См и СРК-Д, высокая распространенность клинически выраженной тревоги и депрессии. Пациенты обычно принимают пищу лишь 1-2 раза в сутки, испытывают тягу к острой и соленой пище, любят досаливать приготовленную пищу, сообщают о критически низком потреблении фруктов и высокой

приверженности к различным ограничительным диетам. При данном фенотипе наблюдается наиболее выраженные дисфункция эпителиального кишечного барьера и нарушения нейрогуморальной регуляции. Образцы кишечной микробиоты отличаются повышением содержания бактерий рода [*Ruminococcus*] *torques* group (тип *Firmicutes*), снижением *Methanobrevibacter* (тип *Euryarchaeota*), бутират-продуцирующих *Lactobacillus*, *Erysipelatoclostridium*, *Subdoligranulum* (тип *Firmicutes*) и крайне низкой метаболической активностью в отношении синтеза масляной кислоты.

При эссенциальном фенотипе СРК отсутствуют яркие клинические или лабораторные стигмы заболевания. Заболевание имеет легкое течение и невыраженные симптомы, преобладает подтип СРК-3, реже СРК-См, крайне редко выявляются признаки клинически значимой тревоги и депрессии. Как и для всех пациентов с СРК в целом характерно низкое потребление овощей и фруктов, у трети пациентов отмечаются эпизоды переедания. Возможно незначительное снижение дофамина в плазме крови, повышение серотонина в сыворотке крови и зонулина в кале, тенденция к сокращению представительства *Bifidobacterium* в образцах кишечной микробиоты по сравнению со здоровыми лицами.

Последующая оценка вклада (информативности) признаков в формирование того или иного фенотипа дала основание выделить ведущий патогенетический фактор для каждого из них. Так, наибольший вклад в формирование ПИ-СРК вносит высокий уровень тревоги (L 13,33), ассоциированный с избыточной секрецией кортизола (L 16,44), повышенной кишечной проницаемостью (L 12,44) и нарушением продукции серотонина (L 9,33) вследствие модуляции кишечной микробиоты после ОКИ.

В формирование фенотипа СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирения значимый вклад оказывают высокий уровень депрессии (L 13,88), ассоциированный с низким уровнем дофамина в плазме крови (L 13,47), частыми эпизодами переедания (L 14,29), пристрастием к сладкой и мучной пище, кондитерским изделиям (L 9,80), низким потреблением овощей (L 6,94). Скорее всего, именно эти пищевые привычки через модуляцию кишечной микробиоты приводят к развитию СРК.

На формирование коморбидного фенотипа СРК первостепенное влияние оказывают висцеральная гиперчувствительность (L 16,27) и дисфункция эпителиального кишечного барьера (L 15,73). Существенный вклад в повышение кишечной проницаемости при данном фенотипе СРК вносит изменение состава кишечной микробиоты в сторону увеличения бактерий, разлагающих муцин, на фоне резкого сокращения представительства бутират-продуцирующих бактерий, что скорее всего, связано с диетическими ограничениями (L 6,67), к которым часто прибегают сами пациенты из-за страха появления симптомов после употребления тех или иных продуктов питания.

У пациентов с эссенциальным фенотипом важное значение отводится факторам питания – переяданию (L 7,45), ограничению времени на прием пищи (L 6,27), пристрастию к сладкой и мучной пище, кондитерским изделиям (L 3,93). Влияние нарушений нейрогуморальной регуляции, синдрома повышенной кишечной проницаемости и модуляции кишечной микробиоты равнозначно и невелико, поэтому выделить ведущий патогенетический фактор не представляется возможным.

**Стратегии пациентоориентированной курации больных СРК на основе выделенных фенотипов и оценка их эффективности.** На основе представленных характеристик и выделенных доминирующих патогенетических факторов для каждого фенотипа СРК предложены следующие индивидуализированные схемы терапии больных. Для ПИ-СРК дополнительно к стандартной терапии рекомендована коррекция рациона питания с ограничением потребления соли и продуктов, содержащих лактозу, курсовое назначение пробиотического штамма *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572.

При курации пациентов с фенотипом СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением особое внимание следует обратить на коррекцию режима питания и пищевых привычек с ограничением продуктов с высоким гликемическим индексом, содержащих добавленный сахар и подсластители, а также дополнительное назначение синбиотика, содержащего пробиотические штаммы *Bifidobacterium lactis* Bl-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, пребиотик инулин, витамины группы В и гепатопротектора с антидепрессивной активностью адеметионина.

Диетические рекомендации пациентам с коморбидным фенотипом должны включать коррекцию режима питания (частое, дробное, малыми порциями, исключение длительных перерывов между приемами пищи, прием пищи в одно и то же время). Подбор рациона необходимо осуществлять индивидуально с исключением продуктов-триггеров на основе анализа связи «употребление продукта – развитие симптома» по данным пищевого дневника пациента. Целесообразно рассмотреть вопрос о консультации квалифицированного врача-диетолога. Поскольку наибольший вклад в формирование СРК при данном фенотипе вносит феномен повышенной кишечной проницаемости в качестве дополнительного средства предложено назначение цитопротектора ребамипида.

Для пациентов с эссенциальным фенотипом помимо традиционных рекомендаций по коррекции режима и рациона питания рекомендовано курсовое назначение пробиотического штамма *Bifidobacterium longum* 35624.

По завершении 4-недельного курса терапии применение предложенных пациентоориентированных подходов к курации приводило к статистически более значимому уменьшению выраженности гастроинтестинальных симптомов СРК по опроснику VAS-IBS и степени тяжести по опроснику IBS-SSS среди всех фенотипов заболевания (таблица 4).

Таблица 4 – Динамика выраженности симптомов СРК по опроснику VAS-IBS и степени тяжести по опроснику IBS-SSS в исследовании эффективности пациентоориентированных подходов к курации пациентов в зависимости от фенотипа заболевания

	подгруппа 1 (n=30)		подгруппа 2 (n=30)		подгруппа 3 (n=30)		подгруппа 4 (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)
<i>Абдоминальная боль</i>								
1 неделя	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]
4 неделя	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]*
<i>Диарея</i>								
1 неделя	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]
4 неделя	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]*
<i>Запор</i>								
1 неделя	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]
4 неделя	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]*
<i>Вздутие или метеоризм живота</i>								
1 неделя	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]
4 неделя	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]*
<i>Душевное благополучие</i>								
1 неделя	34 [30,5; 39]	35,5 [29,5; 38]	36,5 [33,5; 39]	34,5 [32; 37]	26,5 [24,5; 29]	25 [23,5; 30]	45 [43,5; 51]	43,5 [39; 53]
4 неделя	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]*
<i>Влияние на повседневную активность</i>								
1 неделя	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]
4 неделя	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]*
<i>Общий балл IBS-SSS</i>								
1 неделя	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]
4 неделя	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]*
<i>Примечание:</i> * – статистически значимые различия между подгруппами при использовании критерия U, p<0,05								

Кроме того, среди пациентов, получающих индивидуализированную терапию, отмечена положительная динамика в виде улучшения «душевного благополучия» и снижения «влияния симптомов заболевания на повседневную активность» по соответствующим шкалам опросника VAS-IBS.

Немаловажно, что в подгруппах с предложенными пациентоориентированными стратегиями доля лиц, ответивших на лечение, то есть тех, у кого суммарный балл по IBS-SSS снизился  $\geq 50$  баллов, была выше (не менее чем на 40%), а частота рецидивов заболевания в течение последующего 6-месячного периода наблюдения, напротив, оказалась не менее чем в 1,8 раза ниже, чем в подгруппах стандартной терапии (таблица 5).

Таблица 5 – Частота рецидивов СРК в исследовании эффективности пациентоориентированных стратегий к курации пациентов в зависимости от фенотипа заболевания

подгруппа 1 (n=30)		подгруппа 2 (n=30)		подгруппа 3 (n=30)		подгруппа 4 (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)
<i>Доля пациентов, ответивших на лечение, абс (%)</i>							
5 (33,3)	11 (73,3)*	6 (40)	13 (86,7)*	4 (26,7)	10 (66,7)*	7 (46,7)	14(93,3)*
<i>Частота рецидивов заболевания за 6 месяцев наблюдения</i>							
2,0 $\pm$ 0,85	1,13 $\pm$ 0,6*	1,47 $\pm$ 0,64	0,67 $\pm$ 0,72*	2,73 $\pm$ 1,03	1,33 $\pm$ 0,7*	0,87 $\pm$ 0,64	0,27 $\pm$ 0,46*
<i>Примечание: * – статистически значимые различия между подгруппами при использовании критерия <math>\chi^2</math> p&lt;0,05</i>							

Безусловно, проведенное нами проспективное рандомизированное исследование эффективности пациентоориентированных подходов к курации пациентов с СРК в зависимости от фенотипа заболевания имеет ряд ограничений (открытый дизайн, отсутствие группы плацебо, малая выборка, короткий период наблюдения). Вместе с тем оно открывает ряд перспективных направлений в отношении дальнейшей разработки и апробации пациентоориентированных подходов к курации пациентов с СРК с различными фенотипами заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность симптомов СРК среди учащих лиц молодого возраста (от 17 до 34 лет) региона Западной Сибири, составляет 63,29% для абдоминальной боли, 37,23% для запора, 33,43% для диареи, что обусловлено высокой встречаемостью тревоги и депрессии, а также нерациональных пищевых привычек.

2. Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с высокой распространенностью симптомов СРК среди учащих лиц молодого возраста региона Западной Сибири, являются: женский пол, младший курс обучения,

освоение программ высшего образования, частые стрессовые ситуации и психоэмоциональные нагрузки в период обучения, ограниченные возможности семейного бюджета, нерегулярный прием пищи, частые эпизоды переедания, низкое потребление овощей и фруктов, молока и молочных продуктов, наличие вкусовых пристрастий к мучным и кондитерским изделиям, сладкой, острой, соленой и жирной пище.

3. Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с развитием и персистенцией гастроинтестинальных симптомов у больных СРК, являются социально-демографические: женский пол, рождение способом кесарева сечения, искусственное вскармливание в раннем детском возрасте, интеллектуальный и творческий характер труда; диетические: нерегулярный режим питания, низкое потребление пищевых волокон, избыточное потребление соли, вкусовые пристрастия к сладкой, мучной, соленой, острой пище, низкая информированность по вопросам рационального питания; психологические: психоэмоциональное состояние, характеризующееся высоким уровнем тревоги и депрессии, различные варианты стресса (развод, потеря работы, смерть близкого); перенесенная острая кишечная инфекция в анамнезе.

4. Вклад роли нейрогуморальных факторов в развитие СРК подтверждается статистически значимым повышением уровня кортизола в утренней и вечерней порциях слюны, серотонина в сыворотке крови и снижением уровня дофамина в плазме крови по сравнению с контрольной группой.

5. У больных СРК высокий уровень кортизола в утренней порции слюны ассоциирован с выраженностью диареи, тяжелым течением заболевания, пристрастием к соленой пище и острым закускам, высоким уровнем тревоги и индекса висцеральной гиперчувствительности, низким показателем качества жизни.

6. Высокий уровень серотонина в сыворотке крови коррелирует с частотой стула, выраженностью абдоминальной боли и степенью тяжести заболевания у пациентов с СРК-Д. Низкое содержание серотонина в сыворотке крови ассоциировано с тяжелым течением заболевания, наличием вкусовых предпочтений к жирной пище, редким употреблением мяса и мясных продуктов у пациентов с СРК-З.

7. У больных СРК низкий уровень дофамина в плазме крови коррелирует с выраженностью абдоминальной боли, запора, высоким уровнем депрессии, низким показателем качества жизни и ассоциирован с частыми эпизодами переедания, наличием вкусовых пристрастий к сладкой пище и кондитерским изделиям, низким потреблением овощей и фруктов, рыбы и морепродуктов.

8. Формирование СРК ассоциировано с вариантами нуклеотидных последовательностей: rs4680 (val158met) гена COMT, 5-HTTLPR гена SLC6A4,

rs6277 (С -957 Т) гена DRD2 и rs5743836 (Т -1237 С) гена TLR9, при этом реализация генетической предрасположенности зависит от воздействия факторов эпигенетики (нерациональные пищевые привычки, психоэмоциональное состояние, характеризующееся высоким уровнем тревоги и депрессии, наличие перенесенных острых кишечных инфекций в анамнезе).

9. Уровень зонулина в кале как косвенный маркер кишечной проницаемости коррелирует с выраженностью абдоминальной боли, диареи и степенью тяжести СРК. Формирование синдрома повышенной эпителиальной проницаемости позволяет рассматривать назначение цитопротектора в качестве патогенетически обоснованной терапии в этой когорте больных СРК.

10. Модуляция кишечной микробиоты пациентов с СРК характеризуется большим количеством видов бактерий (альфа-разнообразие), сокращением бактерий рода *Bifidobacterium*, увеличением показателя соотношения *Firmicutes* / *Bacteroidota*, низкой метаболической активностью, неспособностью адаптироваться к воздействию факторов окружающей среды. Таксономический состав и метаболическая активность кишечной микробиоты при СРК зависит от подтипа и степени тяжести заболевания, пищевых привычек и психоэмоционального состояния пациента; ассоциируется с факторами нейрогуморальной регуляции (кортизол, серотонин, дофамин) и маркером повышенной эпителиальной проницаемости (зонулин).

11. Для пациентов с постинфекционным фенотипом СРК характерны частое носительство аллеля S гена SLC6A4, генотипа val/val гена COMT, аллеля С гена TLR9, доминирование подтипа СРК-Д, частый отказ от молока и молочных продуктов, высокий уровень тревоги, коррелирующий со склонностью к потреблению соленой пищи и избыточной продукцией кортизола. Ведущим патогенетическим фактором формирования постинфекционного фенотипа СРК может выступать модуляция кишечной микробиоты (увеличение количества *Bacteroides* и *Escherichia* / *Shigella*, снижение представительства *Catenibacterium* и *Ruminococcaceae\_CAG-352*), ассоциированная с высоким уровнем серотонина в сыворотке крови и зонулина в кале.

12. Для пациентов, страдающих СРК на фоне избыточной массы тела и ожирения (фенотип СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением), характерны высокая встречаемость генотипов L/L гена SLC6A4, met/met гена COMT, A/A гена FTO, аллеля Т гена DRD2, преобладание подтипа СРК-З, выраженное вздутие живота, высокий уровень депрессии, а в качестве ведущего патогенетического фактора может рассматриваться модуляция кишечной микробиоты (увеличение соотношения *Firmicutes* / *Bacteroidota*, снижение *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, повышение *Alistipes* и *Methanobrevibacter*), ассоциированная с пристрастием к жирной и сладкой пище, мучным и кондитерским изделиям, избыточным потреблением добавленного сахара, дефицитом клетчатки за счет резкого сокращения овощей в рационе,

склонностью к эмоциогенному пищевому поведению, низким уровнем дофамина.

13. Для лиц с коморбидным фенотипом СРК характерны частое носительство гомозиготного по аллелю val генотипа гена COMT, аллеля S гена SLC6A4, аллеля T гена DRD2, ранний дебют заболевания, тяжелое течение, преобладание подтипов СРК-См и СРК-Д, высокая распространенность клинически выраженной тревоги и депрессии, приверженность к строгим ограничительным диетам, критически низкое потребление фруктов, сопровождающиеся соответствующими изменениями кишечной микробиоты (повышение содержания [*Ruminococcus*] *torques* group, снижение *Methanobrevibacter* и бутират-продуцирующих *Lactobacillus*, *Erysipelatoclostridium*, *Subdoligranulum*, крайне низкая метаболическая активность микробиоты в отношении синтеза масляной кислоты, выраженными нарушениями нейрогуморальной регуляции (высокий уровень кортизола в утренней порции слюны и серотонина в сыворотке крови), а ключевым патогенетическим фактором является повышение эпителиальной кишечной проницаемости.

14. Для пациентов с эссенциальным фенотипом СРК характерны легкое течение, преобладание подтипа СРК-З, реже СРК-См, отсутствие ярких клинических и лабораторных стигм заболевания, тенденция к сокращению доли *Bifidobacterium* в составе кишечной микробиоты. Выделить ведущий патогенетический фактор не представляется возможным.

15. Пациентоориентированный подход к курации больных с различными фенотипами СРК с учетом ведущего патогенетического фактора позволяет повысить эффективность проводимой терапии (увеличение доли пациентов, ответивших на лечение) не менее чем на 40% и снизить частоту рецидивов заболевания не менее чем в 1,8 раза.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности курации больных СРК необходимо учитывать фенотип заболевания с применением стратегий индивидуализированной терапии, направленной на модификацию ведущих патогенетических факторов.

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

3. Пациентам с фенотипом СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением рекомендована коррекция режима питания с ограничением продуктов с высоким гликемическим индексом (сладости, мучные и кондитерские изделия, фрукты с высоким содержанием фруктозы,

консервированные фруктовые соки и др.) и содержащих добавленный сахар или подсластители (сладкие газированные напитки, фруктовые сиропы, злаковые батончики, мюсли и др.); повышение уровня физической активности; курсовое назначение адеметионина и синбиотика, содержащего растворимые пищевые волокна (инулин), пробиотические штаммы *Bifidobacterium lactis* Bl-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32.

4. Пациентам с коморбидным фенотипом СРК рекомендована коррекция рациона питания с исключением продуктов-триггеров; курсовое назначение цитопротектора ребамипида.

5. Пациентам с эссенциальным фенотипом СРК помимо традиционных рекомендаций по диете и физической активности, рекомендовано курсовое назначение пробиотического штамма *Bifidobacterium longum* 35624.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Абдоминальная боль у лиц молодого возраста. / **О. В. Гаус**, М. А. Ливзан, Д. В. Турчанинов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – Т.31, №3. – С. 26-35. (ВАК, K1; Scopus, Q4)

2. Беляков, Д. Г. Роль мукозального барьера в формировании синдрома раздраженного кишечника как потенциальной мишени для терапии заболевания. / Д. Г. Беляков, **О. В. Гаус**, Д. А. Гавриленко // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 8. – С. 458-463. (обзор; ВАК, K2)

3. **Гаус, О. В.** «Гастроинтестинальная коморбидность» при синдроме раздраженного кишечника. / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – №6 (190). – С. 104-111. (обзор; ВАК, K1; Scopus, Q4)

4. **Гаус, О. В.** Влияние социодемографических факторов, пищевых привычек и психологического статуса на развитие синдрома раздраженного кишечника. / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25. № 11. – С. 84-91. (ВАК, K1; Scopus, Q4)

5. **Гаус, О. В.** Генетические факторы и течение синдрома раздраженного кишечника: ассоциации и взаимосвязи. / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // РМЖ. Медицинской обозрение. – 2023. – Т.7, №5. – С. 237-282. (ВАК, K2)

6. **Гаус, О. В.** Глютен-ассоциированная патология: в фокусе пациенты с синдромом раздраженного кишечника. / О. В. Гаус, М. А. Ливзан, Д. В. Попелло // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 30. – С. 66-73. (обзор; ВАК, K1)

7. **Гаус, О. В.** Модуляция микробиоты кишечника как ведущий фактор патогенеза формирования фенотипов СРК. / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // РМЖ. – 2023. – №5. – С. 20-26. (ВАК, K1)

8. **Гаус, О. В.** Пищевые привычки, уровень тревоги и депрессии у больных синдромом раздраженного кишечника: клинико-лабораторные сопоставления. / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т.33, №2. – С. 34-44. (ВАК, K1; Scopus, Q4)
9. **Гаус, О. В.** Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: время ренессанса? / О. В. Гаус, М. А. Ливзан, Д. А. Гавриленко // Медицинский алфавит. – 2021. – №35. – С. 48-51. (обзор; ВАК, K2)
10. **Гаус, О. В.** Постинфекционный СРК: новый взгляд на старую проблему. / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т.17, № 16. – С. 108-113. (обзор; ВАК, K1)
11. **Гаус, О. В.** При синдроме раздраженной кишки уровень зонулина ассоциирован с уровнями кортизола, дофамина и серотонина. / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – №4 (212). – С. 37-48. (ВАК, K1; Scopus, Q4)
12. **Гаус, О. В.** Про- и синбиотики в лечении заболеваний кишечника: на какие эффекты мы можем рассчитывать? / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 12. – С. 37-43. (обзор; ВАК, K1)
13. **Гаус, О. В.** Синдром диареи: новые акценты курации пациентов в условиях пандемии COVID-19. / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5. № 6. – С. 446-452. (обзор; ВАК, K2)
14. **Гаус, О. В.** Синдром раздраженного кишечника: как не допустить ошибок? / О. В. Гаус, М. А. Ливзан, М. Ф. Осипенко // Фарматека. – 2020. – Т.27, №2. – С. 75-79. (обзор; ВАК, K2)
15. **Гаус, О. В.** Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // Consilium medicum. – 2019. – Т. 21, №8. – С. 42-28. (обзор; ВАК, K1)
16. **Гаус, О. В.** Синдром раздраженного кишечника: что нового? (обзор материалов UEG Week Virtual 2020). / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // Медицинский алфавит. – 2021. – №6. – С. 41-47. (обзор; ВАК, K2)
17. **Гаус, О. В.** Современные взгляды на роль кишечной микробиоты в формировании патологии кишечника. / О. В. Гаус, Д. Г. Беляков // РМЖ. – 2021. – Т. 29. № 4. – С. 10-16. (обзор; ВАК, K1)
18. **Гаус, О. В.** Управление питанием при синдроме раздраженного кишечника. / О. В. Гаус, М. А. Ливзан, Д. В. Попелло // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 10 (182). – С. 112-122. (обзор; ВАК, K1; Scopus, Q4)
19. **Гаус, О. В.** Фенотипы синдрома раздраженного кишечника и стратегии пациентоориентированной курации больного. / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // Лечащий врач. – 2023. – Т. 26, №7-8. – С. 36-44. (ВАК, K2)

20. **Гаус, О. В.** Фенотипы синдрома раздраженного кишечника: ведущие факторы генетики и эпигенетики, механизмы формирования. / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 2. – С. 164-172. (ВАК, K1; Scopus, Q4; Web of Science)
21. **Гаус, О. В.** Фундаментальные основы формирования абдоминальной боли у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 15. – С. 102-111. (обзор; ВАК, K1)
22. Ливзан, М. А. Модуляция микробиоты как таргетная мишень в курации пациента с синдромом раздраженного кишечника. / М. А. Ливзан, **О. В. Гаус** // Медицинский совет. – 2023. – Т. 18, № 17. – С. 54-62. (ВАК, K1; Scopus, Q4)
23. Ливзан, М. А. Новые подходы к ведению пациентов с синдромом раздраженного кишечника. / М. А. Ливзан, **О. В. Гаус** // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, №6. – С. 391-397. (ВАК, K2)
24. Ливзан, М. А. Содержание фекального зонулина – биомаркер синдрома кишечной проницаемости у больных синдромом раздраженного кишечника (обзор и результаты пилотного исследования). / М. А. Ливзан, **О. В. Гаус** // Доказательная гастроэнтерология. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 47-55. (ВАК, K1; Scopus, Q4)
25. Ливзан, М. А. Фенотип СРК, ассоциированный с ожирением и избыточной массой тела: стратегия индивидуализированной курации больного. / М. А. Ливзан, **О. В. Гаус**, М. М. Федорин // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7, №5. – С. 323-331. (ВАК, K2)
26. Лица с избыточной массой тела и СРК имеют характерные пищевые привычки и повышенный уровень кишечной проницаемости. / М. М. Федорин, **О. В. Гаус**, М. А. Ливзан [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 6 (190). – С. 50-56. (ВАК, K1; Scopus, Q4)
27. Оценка роли тревоги и депрессии в формировании диетических предпочтений у студентов (по данным опроса). / **О. В. Гаус**, М. А. Ливзан, Д. В. Турчанинов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, №7. – С. 43-49. (ВАК, K1; Scopus, Q4)
28. Пищевые привычки в молодежной среде как триггерный фактор формирования СРК-подобных симптомов. / **О. В. Гаус**, М. А. Ливзан, Д. В. Турчанинов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 10 (182). – С. 39-45. (ВАК, K1; Scopus, Q4)
29. Приверженность лечению пациентов с синдромом раздраженного кишечника: состояние вопроса. / С. А. Суханова, А. Ю. Тимакова, М. А. Ливзан [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 8. – С. 101-108. (обзор; ВАК, K1; Scopus, Q4)

30. Синдром абдоминальной боли в молодежной среде: распространенность и факторы риска. / **О. В. Гаус**, М. А. Ливзан, Д. В Турчанинов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – №10 (170). – С. 12-17. (ВАК, К1; Scopus, Q4)
31. Федорин, М. М. Клинические особенности и пищевые предпочтения у лиц с синдромом раздраженного кишечника на фоне избыточной массы тела и ожирения. / М. М. Федорин, **О. В. Гаус**, М. А. Ливзан // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24. № 5. – С. 306-311. (ВАК, К1)
32. Федорин, М. М. Клинические стигмы синдрома раздраженного кишечника, ассоциированного с ожирением и избыточной массой тела. / М. М. Федорин, М. А. Ливзан, **О. В. Гаус** // Терапия. – 2022. – Т. 8. № S7 (59). – С. 138. (ВАК, К1)
33. Федорин, М. М. Роль адипокинов в регуляции моторной активности толстой кишки у лиц с избыточной массой тела и ожирением. / М. М. Федорин, **О. В. Гаус**, М. А. Ливзан // Медицинский алфавит. – 2021. – № 35. – С. 48-51. (обзор; ВАК, К2)
34. Федорин, М. М. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости у больных синдромом раздраженного кишечника, ассоциированным с избыточной массой тела и ожирением. / М. М. Федорин, М. А. Ливзан, **О. В. Гаус** // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7, № 7. – С. 424-431. (ВАК, К2)
35. Федорин, М. М. Синдром раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением: новый фенотип заболевания? / М. М. Федорин, М. А. Ливзан, **О. В. Гаус** // Доказательная гастроэнтерология. – 2021. – Т.10, №2. – С. 52-60. (ВАК, К1; Scopus, Q4)
36. Характер питания и пищевые привычки в молодежной среде. / **О. В. Гаус**, М. А. Ливзан, Д. В Турчанинов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, №4. – С. 37-41. (ВАК, К1; Scopus, Q4)
37. Abdominal pain in students of the medical university: relationship with nutritional habits. / **O. Gaus**, M. Livzan, D. Turchaninov [et al.] // Gut. – 2021. – Vol. 70, №S1. – P. A212. (Scopus, Q1; Web of Science)
38. **Gaus O.** The contribution of *Helicobacter pylori* infection to the formation comorbid IBS phenotype. / O. Gaus, M. Livzan, D. Popello // Microbiota in health and disease. – 2023. – № 5. – e 857.
39. **Gaus, O.** Genetic factors in formation and persistence of IBS symptoms. / O. Gaus, M. Livzan, D. Popello // Neurogastroenterology & Motility. – 2023. – Vol. 35, Suppl. 2. – P. 103. (Scopus, Q1; Web of Science)
40. **Gaus, O.** Heterogeneity of the IBS cohort – The way to disease phenotyping. / O. Gaus, M. Livzan // Neurogastroenterology & Motility. – 2023. – Vol. 35, Suppl. 2. – P. 103-104. (Scopus, Q1; Web of Science)

41. **Gaus, O.** State of intestinal permeability in irritable bowel syndrome. / O. Gaus, M. Livzan // *Neurogastroenterology & Motility*. – 2021. – Vol. 33, Suppl. 2. – P. 37. (*Scopus, Q1; Web of Science*)
42. **Gaus, O.** The level of stress hormone and neurotransmitters as a factor provided by the course of IBS. / O. Gaus, M. Livzan, D. Popello // *Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 164, № 6. – P. S1065 - S1066. (*Scopus, Q1; Web of Science*)
43. **Gaus, O. V.** Abdominal pain in students: prevalence, phenotypes and associations. / O. V. Gaus, M. A. Livzan, D. V. Turchaninov // *EC Gastroenterology and Digestive System*. – 2023. – №. 10.5. – P. 30-39.
44. IBS-like syndrome among medical students: prevalence and associations. / **O. Gaus**, M. Livzan, D. Turchaninov [et al.] // *Neurogastroenterology & Motility*. – 2021. – Vol. 33, Suppl. 2. – P. 33. (*Scopus, Q1; Web of Science*)
45. Prevalence of gastrointestinal symptoms among young people and their nutrition habits. / **O. Gaus**, M. Livzan, D. Turchaninov [et al.] // *Medicina (Lithuania)*. – 2020. – Vol. 56, Suppl. 1. – P. 26. (*Scopus, Q2*)
46. Role of anxiety and depression in formation of gastrointestinal symptoms and eating behaviour disorders among students (according to survey results). / **O. Gaus**, M. Livzan, D. Turchaninov [et al.] // *Medicina (Lithuania)*. – 2021. – Vol. 57, Suppl. 1. – P. 224. (*Scopus, Q2*)

#### **Свидетельства о государственной регистрации баз данных**

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019621796 Российская Федерация. Регистр больных с хроническими заболеваниями внутренних органов, ассоциированными с метаболическим синдромом (РЕБУС) : заявлено 07.10.2019 : опубликовано 17.10.2019 / М. А. Ливзан, Н. А. Николаев, Ю. П. Скирденко [и др.] ; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2019621696.
2. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020621867 Российская Федерация. Распространенность гастроинтестинальных симптомов во взаимосвязи с пищевыми привычками и психологическим профилем личности в молодежной среде : заявлено 05.10.2020 : опубликовано 13.10.2020 / О. В. Гаус, М. А. Ливзан, Е. В. Чебаненко, Д. В. Попелло ; владелец федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2020621762.
3. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021622455 Российская Федерация. Регистр больных с синдромом раздраженного кишечника: особенности клинического течения во взаимосвязи с социодемографическими, диетическими и психологическими факторами (РЕГИОН) : заявлено 01.11.2021 : опубликовано 11.11.2021 / О. В. Гаус, М. А.

Ливзан, Д. В. Попелло, Д. А. Гавриленко ; владелец федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2021622363

4. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023620320 Российская Федерация. Мониторинг эффективности анкетирования для выявления симптомов и факторов риска неинфекционных заболеваний (МАРКИЗ) : заявлено 30.12.2022 : опубликовано 20.01.2023 / Н. А. Николаев, О. М. Драпкина, М. А. Ливзан [и др.] ; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2022624026.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВО – высшее образование	FTO – ген, ассоциированный с жировой массой
КР – клинические рекомендации	GSRs – шкала оценки распространенности гастроинтестинальных симптомов
ОКИ – острая кишечная инфекция	HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии
ПИ-СРК – постинфекционный синдром раздраженного кишечника	IBS-QoL – опросник для оценки качества жизни больных синдромом раздраженного кишечника
СПО – среднее профессиональное образование	IBS-SSS – опросник для оценки степени тяжести синдрома раздраженного кишечника
СРК – синдром раздраженного кишечника	SERT – транспортер обратного захвата серотонина
СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи	SLC6A4 – ген, кодирующий синтез транспортера обратного захвата серотонина
СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора	TLR-9 – toll-подобные рецепторы 9 типа
СРК-Н – неклассифицируемый вариант синдрома раздраженного кишечника	VAS-IBS – визуально-аналоговая шкала для оценки выраженности симптомов синдрома раздраженного кишечника
СРК-См – смешанный вариант синдрома раздраженного кишечника	VSI – показатель специфической гастроинтестинальной тревоги
ФД – функциональная диспепсия	
ЦНС – центральная нервная система	
ЭНС – энтеральная нервная система	
COMT – ген, кодирующий синтез катехол-О-метилтрансферазы	
DRD2 – ген, кодирующий экспрессию дофаминовых рецепторов 2 типа	
F/B – соотношение бактерий типов <i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidota</i>	

**Гаус Ольга Владимировна**

**СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА:  
ПРЕДИКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ И ФЕНОТИПЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ,  
СТРАТЕГИИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.18. Внутренние болезни

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Омск – 2024

---

Подписано в печать 09.01.2024

Формат 60×84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>

П.л. – 2,0

Способ печати – оперативный

Тираж 100 экз.

Издательско-полиграфический центр ОмГМУ  
644050, г. Омск, пр. Мира, 30; тел. (3812) 60-59-08