

Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: время ренессанса?

О. В. Гаус, М. А. Ливзан, Д. А. Гавриленко

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

РЕЗЮМЕ

Постинфекционный синдром раздраженного кишечника (ПИ-СРК) представляет собой отдельный фенотип заболевания, при котором возникновение гастроинтестинальных симптомов, соответствующих диагностическим критериям СРК, находится в прямой хронологической связи с эпизодом острой кишечной инфекции. Длительное время ПИ-СРК рассматривался как исход паразитарной, протозойной или бактериальной инфекции. По мере глобального распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 стала очевидной тенденция к росту числа новых случаев СРК в популяции, что наводит на мысль о ренессансе проблемы ПИ-СРК и заставляет клиницистов по-новому взглянуть на нее. В настоящей публикации обобщены и представлены современные сведения о возможных механизмах развития ПИ-СРК, в том числе у лиц, перенесших COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональные гастроинтестинальные расстройства, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, острая кишечная инфекция, COVID-19, модуляция микробиоты, повышенная кишечная проницаемость, метаболизм нейротрансмиттеров

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Post-infectious irritable bowel syndrome: renaissance time?

O. V. Gaus, M. A. Livzan, D. A. Gavrilenko

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

Postinfectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) is a distinct phenotype of the disease. The occurrence of gastrointestinal symptoms in PI-IBS is in direct chronological connection with an episode of acute intestinal infection. Previously the problem was considered as the outcome of parasitic, protozoal or bacterial infection. The global spread of a novel coronavirus infection (COVID-19) and increase in the number of new cases of IBS in the population suggests a renaissance of PI-IBS and makes us look at this problem again. This article summarizes and presents modern information on the possible mechanisms of development of PI-IBS, including in persons who have undergone COVID-19.

KEY WORDS: functional gastrointestinal disorders, post-infectious irritable bowel syndrome, acute intestinal infection, COVID-19, microbiota modulation, increased intestinal permeability, neurotransmitter metabolism

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из самых часто встречаемых функциональных гастроинтестинальных расстройств, которым, по разным оценкам, страдают от 9 до 23 % взрослых людей в популяции [1]. Известно, что СРК оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов, а также является тяжелым экономическим бременем для систем здравоохранения многих стран мира [2, 3]. С целью повышения эффективности терапии и оптимизации существующих подходов к курации были предприняты попытки выделения различных фенотипов заболевания, в частности постинфекционного варианта. Под термином «постинфекционный синдром раздраженного кишечника» (ПИ-СРК) понимается возникновение гастроинтестинальных симптомов, соответствующих диагностическим критериям СРК и находящихся в прямой хронологической связи с эпизодом острой кишечной инфекции (ОКИ) [4].

Впервые феномен стойкого сохранения гастроинтестинальных симптомов у лиц, перенесших дизентерию, был описан в 1962 году [5]. В последующем было показано, что почти треть пациентов с СРК отмечают появление первых симптомов заболевания после ОКИ, а распространенность ПИ-СРК в различных географических регионах колеблется в диапазоне от 5 до 32 % [5, 6]. Опубликованный в 2017 году метаанализ, обобщивший данные крупных

эпидемиологических исследований последних лет, продемонстрировал, что частота возникновения новых случаев СРК через 12 месяцев после эпизода ОКИ составляет 10,1 % (95 % ДИ: 7,2–14,1). При этом вероятность формирования СРК выше после перенесенной паразитарной инвазии или инфекции, вызванной простейшими (49,0 %), чем в исходе бактериального гастроэнтерита (13,8 %) [7]. Характерной клинической особенностью ПИ-СРК является преобладание диарейного (40 %) или смешанного (46 %) варианта нарушения моторики, на долю варианта с преобладанием запоров приходится порядка 15 % случаев [7].

Независимыми факторами риска развития ПИ-СРК являются молодой возраст и женский пол [8, 9]. Важно отметить, что гастроэнтерит, перенесенный в детстве, может приводить к развитию ПИ-СРК даже спустя многие годы, что продемонстрировано в проспективном исследовании C. Cremon *et al.*, под наблюдением которых находились 1811 детей, пострадавших от вспышки сальмонеллеза в 1994 году. При контрольном обследовании через 16 лет в данной когорте лиц статистически значимо чаще, чем в контрольной группе, диагностировался СРК, распространенность заболевания составила 35,3 и 20,5 % в основной и контрольной группах соответственно ($p = 0,008$) [10].

В качестве еще одного фактора, способствующего развитию ПИ-СРК, рассматривается наличие тревожно-де-

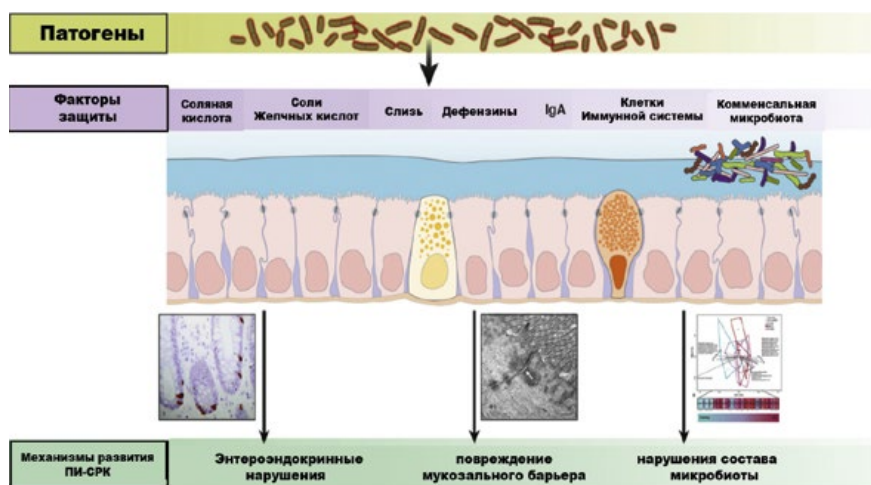


Рисунок 1. Ключевые механизмы развития ПИ-СРК [25].

прессивных расстройств в анамнезе. Так, Н. L. Nielsen на когорте из 268 пациентов продемонстрировал, что те, у кого в исходе *Campylobacter*-ассоциированного гастроэнтерита формировался ПИ-СРК, в 2,3 раза чаще имели проявления депрессии и в 2,0 раза чаще – признаки тревоги [11]. В работе A. Ruigómez *et al.* показано, что, наряду с повышенным уровнем тревоги и депрессии, риск ПИ-СРК увеличивается у лиц с нарушениями сна и перенесенными ранее психотравмирующими событиями [12]. Примечательно, что особенности клинического течения самой ОКИ также могут предопределять высокую вероятность дебюта ПИ-СРК в последующем. В целом ряде клинических исследований установлено, что абдоминальная боль, диарея более 7 дней, а также наличие примеси крови в кале достоверно повышают риск развития ПИ-СРК [8, 13, 14]. Дискутабельным остается вопрос, касающийся приема антибактериальных препаратов, используемых для лечения ОКИ, которые, как известно, имеют много побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта. Действительно, в отдельных работах применение антибиотиков было ассоциировано с ПИ-СРК, однако в данном случае речь шла об использовании абсорбируемых антибактериальных препаратов с системным действием [15–19].

Выделение ПИ-СРК в отдельный фенотип заболевания ознаменовало начало эры пробиотиков в терапии СРК и появление целого ряда исследований, демонстрирующих высокую эффективность применения пробиотических компонентов как с целью профилактики формирования ПИ-СРК у лиц с ОКИ, так и уменьшения выраженности симптомов у пациентов с уже имеющимся заболеванием [20, 21].

Текущая ситуация с глобальным распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19 заставила медицинское сообщество по-новому взглянуть на проблему ПИ-СРК.

Интернет-опрос населения, проведенный с мая по июнь 2020 года, в котором приняли участие 2704 человека из 33 стран, показал, что уже через 3 месяца от начала пандемии порядка 5 % респондентов отметили появление гастроинтестинальных симптомов, удовлетворяющих диагностическим критериям СРК. Более того, об ухудшении эмоционального и физического самочувствия сообщили 11 % респондентов с уже установленным ранее диагнозом СРК [22].

Известно, что эпителий кишечника является входными воротами для инфекции COVID-19 и участвует в проникновении вируса в организм посредством связывания S-протеина *SARS-CoV-2* с рецепторами к ангиотензинпревращающему ферменту второго типа (АПФ-2) на поверхности эпителиальных клеток тонкой и толстой кишки [23]. Длительную персистенцию *SARS-CoV-2* в кишечнике подтверждает факт обнаружения вирусной РНК в образцах кала у большей части пациентов с COVID-19 даже после исчезновения респираторных симптомов и получения отрицательного результата ПЦР-тестирования мазка из рото- или носоглотки [24]. С учетом непосредственного вовлечения в патологический

процесс органов пищеварительного тракта особо острой стала проблема долгосрочных эффектов вируса *SARS-CoV-2* на их состояние и функционирование. Действительно, по мере распространения COVID-19 многие клиницисты столкнулись с ростом числа новых случаев СРК у лиц, перенесших инфекцию, и накопленные в настоящее время данные позволяют с уверенностью говорить о существовании нового поствирусного варианта заболевания.

Остановимся более подробно на патогенезе ПИ-СРК, в том числе ассоциированного с COVID-19. Учитывая тот факт, что ПИ-СРК представляет собой отдельный фенотип заболевания, неустанно предпринимаются попытки выяснить, существуют ли для него какие-то уникальные патофизиологические механизмы. В качестве таковых рассматриваются модуляция кишечной микробиоты, повышение кишечной проницаемости и аномальный метаболизм нейротрансмиттеров (рис. 1) [25].

Как известно, кишечная микробиота оказывает целый спектр благоприятных эффектов, в том числе обеспечивает организму хозяина иммунологическую защиту от неблагоприятного воздействия внешней среды посредством регуляции иммунных реакций [26]. Доказано, что микробиота кишечника путем повышения цитотоксичности естественных клеток-киллеров и фагоцитоза макрофагов, а также взаимодействия с Т-хелперами, дендритными и плазматическими клетками играет жизненно важную роль в формировании как врожденного, так и адаптивного иммунитета [27].

У взрослого человека состав кишечной микробиоты разнообразен и относительно стабилен на протяжении многих десятилетий, однако на его формирование оказывает влияние целый спектр факторов, в том числе метод родоразрешения, вид вскармливания, особенности диеты, прием лекарственных препаратов и т.д. [28]. Установлено, что, с одной стороны, изменение видового состава микробиоты повышает восприимчивость к развитию ОКИ, а с другой – сама кишечная инфекция в последующем может оказывать стойкое негативное воздействие

на состояние микробиома [26]. При этом в подавляющем большинстве случаев после эпизода ОКИ микробиота способна восстанавливать свой качественный и (или) количественный состав в течение нескольких месяцев, но этого не наблюдается у тех, у кого впоследствии развивается ПИ-СРК [29]. К примеру, показано, что у лиц с преобладанием бактерий типа *Clostridiales* в составе кишечной микробиоты чаще наблюдается состояние эубиоза после ОКИ, тогда как доминирование представителей сообщества *Bacteroidetes* будет способствовать сохранению стойкого дисбиоза, который в свою очередь, может привести к высвобождению провоспалительных цитокинов, активации иммунной системы, нарушению состава желчных кислот и еще более усугубить дисбиотические нарушения (рис. 2) [4].

Микробиота кишечника у пациентов с ПИ-СРК схожа с таковой при неинфекционном варианте СРК с преобладанием диареи, для которого характерно истощение видового состава, уменьшение численности бутират-продуцирующих бактерий *Erysipelotrichaceae*, *Ruminococcaceae*, *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium* на фоне увеличения представительства метан-продуцирующих *Methanobacteriales*, *Proteobacteria*, *Veillonella* и *Firmicutes* [30, 31]. Среди пациентов с COVID-19 описана аналогичная картина дисбиоза с увеличением относительной численности условно патогенных микроорганизмов и патобионтов (*Bacteroides nordii*, *Actinomyces viscosus*, *Clostridium hathewayi*), уменьшением представителей комменсальной микробиоты, бутират- и пропионат-продуцирующих бактерий (*Lachnospiraceae*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus obeum*), а также снижение бактериального разнообразия [32]. Дисбиотические нарушения способствуют хронизации воспаления в слизистой оболочке кишечника, повышению кишечной проницаемости и мальабсорбции желчных кислот, что в свою очередь, приводит к изменению кишечной моторики, развитию висцеральной гиперчувствительности, а следовательно, к появлению гастроинтестинальных симптомов, типичных для СРК [33].

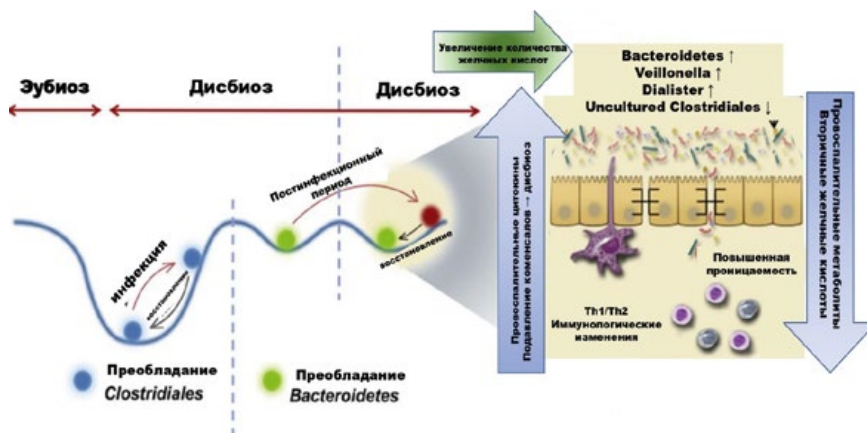


Рисунок 2. Предполагаемая роль состава микробиоты в развитии ПИ-СРК [4].

Хорошо известно, что мукозальный кишечный барьер является своеобразной динамической системой, поддерживающей гомеостаз организма, целостность которого также нарушается при ПИ-СРК, что впервые было показано J. K. Marshall *et al.* при помощи двойного сахарного теста [34]. Повышение кишечной проницаемости, в свою очередь, приводит к чрезмерной антигенной стимуляции с последующей активацией иммунной системы в кишечной стенке, усиливающей выраженность воспаления и висцеральной гиперчувствительности [35]. Формированию висцеральной гиперчувствительности при ПИ-СРК способствует также увеличение экспрессии рецепторов, активируемых протеазой (PAR-2), в слизистой оболочке толстой кишки и количества тучных клеток вокруг нервных волокон энтеральной нервной системы [36, 37]. Показано, что плотность инфильтрата, состоящего из тучных клеток, вокруг терминалей афферентных нервных волокон коррелирует с выраженностью абдоминальной боли и вздутия живота [38]. Кроме того, в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки пациентов с ПИ-СРК, повышено число резидентных CD 68 и кальпротектин-положительных макрофагов по сравнению со здоровыми лицами [39, 40]. Сообщается также об увеличении содержания интраэпителиальных лимфоцитов, лимфоцитов CD 3 и CD 8 в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ПИ-СРК даже через 3 года после перенесенной ОКИ [40]. При этом количество лимфоцитов в эпителиальной выстилке и собственной пластинке слизистой оболочки отрицательно коррелирует с микробным разнообразием, что подтверждает роль микробиоты в активации иммунной системы при ПИ-СРК [41]. Исследования последних лет, направленные на изучение функциональных подгрупп лимфоцитов и их роли в развитии СРК, показали, что при ПИ-СРК преобладающими субпопуляциями Т-лимфоцитов являются Vδ1 γδ Т-лимфоциты, повышение уровня которых выявляется как в периферической крови, так и биоптатах слизистой оболочки толстой кишки [42]. Данные клетки относятся к гетерогенной субпопуляции Т-клеток с Т-клеточным рецептором, состоящим из γ- и δ-цепей (γδTCR) [43] и являются клетками первой линии защиты [44]. Среди основных биологических эффектов Т-клеток с γδTCR выделяют цитотоксичность, иммунорегуляцию, презентацию антигенов и восстановление поврежденных клеток и тканей [45]. Согласно данным гистологических исследований, репликация SARS-CoV-2 в эпителии кишечника также сопровождается развитием воспалительной инфильтрации слизистой оболочки, состоящей из лимфоцитов, эозинофилов, тучных и плазматических клеток, что клинически ассоциировано с возникновением диареи и повышением концентрациями фекального кальпротектина [22, 23, 24].

Важными регуляторами многих функций кишечника, в частности моторики и сенсорного восприятия, считаются энтерохромаффинные клетки, синтезирующие нейромедиаторы, посредством которых обеспечивается передача висцеральных сигналов от стенки кишки к центральной нервной системе. Наиболее изученным нейротрансмиттером при СРК является серотонин. В фун-

даментальных работах продемонстрирована способность некоторых бактерий, в частности представителей семейства *Clostridiales*, *Shigella flexneri* и *Campylobacter jejuni* повышать синтез серотонина, стимулируя энтероэндокринные клетки, что проявляется развитием диареи и абдоминальной боли [46, 47]. В начале 2021 года в журнале *Gut* опубликованы данные S. Ha *et al.* о высокой плазменной концентрации серотонина и среди лиц с COVID-19, предъявляющих жалобы на абдоминальную боль и диарею [48]. Данный феномен также связывают с изменением состава кишечной микробиоты на фоне инфекции.

Вместе с тем рост числа новых случаев ПИ-СРК в настоящее время может быть следствием психосоциальных нарушений, возникших во время пандемии COVID-19. Фактически изоляция и социальное дистанцирование кардинально изменили поведение человека, характерными чертами которого стали нездоровое питание, снижение физической активности, появление пагубного пристрастия к алкоголю (или рецидив у ранее воздерживающихся лиц), уменьшение межличностного взаимодействия, повышение уровня тревоги и депрессии [49, 50]. Увеличение частоты тревожно-депрессивных расстройств среди населения обусловлено не только ограничительными мероприятиями, но и страхом тяжело заболеть или потерять близких [51].

Кроме того, все больше появляется эпидемиологических сведений об изменении образа жизни и выбора пищевых предпочтений во время пандемии, а, как известно, диетический фактор является одним из главных в развитии гастроинтестинальных симптомов при СРК. По данным онлайн-опроса, проведенного в Польше, показано, что за время карантина 43,5% респондентов стали есть больше, а 51,3% начали делать частые перекусы между приемами пищи. Почти 30,0% опрошенных отметили увеличение у них массы тела, которое связывали с повышенным потреблением продуктов быстрого приготовления, газированных напитков, сладостей и снижением физической активности [52]. Аналогичные данные получены в Испании, где во время изоляции населения значимо возросла калорийность потребляемой пищи, а ее питательная ценность, напротив, существенно снизилась [53]. Анкетирование родителей японских школьников также продемонстрировало ухудшение качества питания детей, особенно в семьях с низким доходом или чьи родители потеряли работу во время пандемии [54].

Несмотря на высокую актуальность проблемы, в настоящее время отсутствуют конкретные стратегии ведения пациентов с ПИ-СРК. Как и в случае с СРК в целом, в основе терапии лежит симптоматический подход, основанный на купировании тех или иных симптомов заболевания. К немедикаментозным методам лечения относится модификация образа жизни, прежде всего нормализация психоэмоционального фона, и диетотерапия. Положительный эффект в отношении купирования абдоминальной боли, диареи и вздутия живота при СРК доказан для диеты с низким содержанием FODMAP [55].

Для купирования абдоминальной боли рекомендовано применение спазмолитиков, таких как гиосцин, пинаверин, мебеверин, тримебутин или альверин [56]. В качестве препаратов второй линии могут использоваться психотроп-

ные препараты с антихолинергической активностью (трициклические антидепрессанты) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [57, 58]. При преобладании нарушений моторики целесообразно рассмотреть назначение лекарственных препаратов с противодиарейным или слабительным действием соответственно.

Учитывая наличие доказанной роли дисбиотических изменений микробиоты в развитии ПИ-СРК, в том числе у лиц, перенесших COVID-19, в качестве одного из потенциальных методов профилактики и лечения заболевания рассматривается коррекция состава микробиоты. С этой целью может применяться деконтаминация условно патогенных и патогенных бактерий кишечными антисептиками или антибиотиками с низкой системной абсорбцией, а также назначение пробиотиков.

Эффективность пробиотиков при СРК подтверждена рандомизированными клиническими исследованиями и кокрейновским обзором, свидетельствующими о положительном влиянии пробиотиков в отношении снижения выраженности основных клинических проявлений заболевания – абдоминальной боли и нарушений привычной деятельности кишечника [59–61]. При этом показано, что среди пациентов с СРК предпочтение следует отдавать комбинированным (мультиштаммовым) пробиотикам, а клинический эффект оценивать не ранее чем через 4 недели от начала терапии. Согласно практическим рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации, в терапии СРК у взрослых с уровнем доказательности 2 (то есть по данным рандомизированного клинического или обсервационного исследования) Оксфордского центра медицины, основанной на доказательствах, показали эффективность следующие пробиотические штаммы: *Bifidobacterium animalis subsp lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus animalis*, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium* [62].

Установлено, что эти пробиотические штаммы воздействуют на основные патогенетические звенья СРК, в том числе снижают висцеральную гиперчувствительность, активируют местный и системный иммунный ответ, ингибируют перекисное окисление липидов и уменьшают окислительный стресс, а также подавляют рост и размножение условно патогенных и патогенных бактерий [60, 61]. Кроме того, под действием некоторых пробиотических штаммов показано уменьшение экспрессии гена *TPH1*, который кодирует синтез фермента триптофан-гидроксилазы, регулирующего продукцию серотонина [63]. Сообщается также о способности *Bifidobacterium* ингибировать активность трансмембранных сериновых протеаз на колоноцитах, которые в большом количестве обнаруживаются в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки у больных с СРК [64]. Как известно, сериновые протеазы активируют нейроны энтеральной нервной системы, способствуя формированию афферентных ноцицептивных импульсов и, как следствие, абдоминальной боли. Вместе с тем они участвуют в разделении S-протеина *SARS-CoV-2* на S1- и S2-субъединицы, чем обеспечивают

непосредственный процесс проникновения вируса внутрь клетки и запуска последующего воспалительного каскада [65]. Возможно, данные исследования послужат толчком к началу новой эры пробиотиков как средств профилактики и терапии ПИ-СРК в условиях пандемии COVID-19, все это еще предстоит уточнить в ближайшее время.

Перспективной, с этой точки зрения, представляется возможность применения биологически активной добавки, зарегистрированной в Российской Федерации под торговым названием Флориоза®, которая по своему составу является синбиотиком и, помимо пробиотических штаммов *Bifidobacterium lactis* Bl-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, содержит пребиотик инулин, а также витамины группы В, что обеспечивает большое количество положительных плацебо-эффектов. Штамм *Bifidobacterium lactis* Bl-04 способствует снижению риска заражения вирусными инфекциями верхних дыхательных путей и способен поддерживать баланс кишечных бактерий во время и после антибиотикотерапии [62, 66]. *Lactobacillus acidophilus* La-14 способствует нормализации стула при запорах и диарее, обладает противовоспалительным и иммуностимулирующим действием, конкурентоспособен против патогенных бактерий в кишечной микробиоте [62]. *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 снижает риск развития ОКИ и антибиотик-ассоциированной диареи, уменьшает интенсивность диареи при вирусных гастроэнтеритах, подавляет рост и размножение патогенных *Salmonella enterica*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* [67]. Инулин относится к природным полисахаридам, который содержится в корнях и клубнях некоторых растений – цикория, топинамбура, чеснока. Бактерии толстой кишки, ферментируя инулин, получают энергетический субстрат для своего роста и развития в виде короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [62]. Кроме того, КЦЖК поддерживают состояние эпителиального кишечного барьера и регулируют моторику пищеварительного тракта. Пробиотические штаммы в составе Флориозы® являются представителями естественной микробиоты кишечника с высокой способностью к адгезии, при этом они кислото-, желче- и пепсиноустойчивые, в результате чего не нуждаются в специальной защите кишечнорастворимой оболочкой. Выпускается в саше, не требует запивания водой; содержимое пакета необходимо рассосать в ротовой полости до полного растворения, что обеспечивает удобство приема пациентами. Принимается раз в день во время приема пищи курсом в течение 10–20 дней. При необходимости прием можно повторить.

В заключение хотелось бы еще раз отметить, что рост новых случаев СРК в условиях пандемии COVID-19 возрождает интерес исследователей и клиницистов к проблеме ПИ-СРК, которая в настоящее время приобрела новый, особо острый характер. Безусловно, необходимы дальнейшее накопление и систематизация данных, позволяющих выделить основные факторы риска и уникальные патогенетические механизмы развития ПИ-СРК у лиц, перенесших COVID-19, с целью их своевременной коррекции и профилактики заболевания.

Список литературы / References

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васьков С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (5): 76–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93>
2. Flacco M.E., Manzoli L., De Giorgio R., Gasbarrini A., Cicchetti A., Bravi F. et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis. Eur. Rev. Med. Pharmacol. 2019; 23 (7): 2986–3000. https://doi.org/10.26355/eurev_201904_17580
3. Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C., Lund J.L., Dellon E.S., Williams J.L., et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. Gastroenterology. 2019; 156 (1): 254–272.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>
4. Barbara G., Grover M., Bercik P., Corsetti M., Ghoshal U.C., Ohman L., Rajilić-Stojanović M. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2019; 156 (1): 46–58.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.011>
5. Chaudhary N.A., Truelove S.C. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. Q. J. Med. 1962; (31): 307–322.
6. Thabane M., Marshall J.K. Post-infectious irritable bowel syndrome. World. J. Gastroenterol. 2009; 15 (29): 3591–6. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.3591>
7. Klem F., Wadhwani A., Prokop L.J., Sundt W.J., Farrugia G., Camilleri M. et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2017; 152 (5): 1042–1054.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.039>
8. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X., Clark W.F., Salvadori M., Collins S.M. Walkerton Health Study Investigators. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. Gastroenterology. 2006; 131 (2): 445–50; quiz 660. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.05.053>
9. Neal K.R., Hebden J., Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. BMJ. 1997; 314 (7083): 779–82. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7083.779>
10. Cremon C., Stanghellini V., Pallotti F., Fogacci E., Bellacosa L., Morselli-Lobate A.M. et al. Salmonella gastroenteritis during childhood is a risk factor for irritable bowel syndrome in adulthood. Gastroenterology. 2014; 147 (1): 69–77. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.013>
11. Nielsen H.L., Engberg J., Ejertsen T., Nielsen H. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after Campylobacter concisus infection. Scand J Gastroenterol. 2014; 49 (5): 545–51. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.886718>
12. Ruigomez A., Garcia Rodriguez L.A., Panes J. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5 (4): 465–9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.008>
13. Thabane M., Simunovic M., Akhtar-Danesh N., Garg A.X., Clark W.F., Collins S.M. et al. An outbreak of acute bacterial gastroenteritis is associated with an increased incidence of irritable bowel syndrome in children. Am J Gastroenterol. 2010; 105 (4): 933–9. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.74>
14. Koh S.J., Lee D.H., Lee S.H., Park Y.S., Hwang J.H., Kim J.W. et al. Incidence and risk factors of irritable bowel syndrome in community subjects with culture-proven bacterial gastroenteritis. Korean J. Gastroenterol. 2012; 60 (1): 13–8. <https://doi.org/10.4166/kjg.2012.60.1.13>
15. Törnblom H., Holmval P., Svenungsson B., Lindberg G. Gastrointestinal symptoms after infectious diarrhea: a five-year follow-up in a Swedish cohort of adults. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007 Apr; 5 (4): 461–4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.01.007>
16. Ruigomez A., Garcia Rodriguez L.A., Panes J. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5 (4): 465–469. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.008>
17. Pitzurra R., Fried M., Rogler G., Rammert C., Tschoop A., Hatz C. et al. Irritable bowel syndrome among a cohort of European travelers to resource-limited destinations. J. Travel. Med. 2011; 18 (4): 250–6. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2011.00529.x>
18. Thabane M., Simunovic M., Akhtar-Danesh N., Garg A.X., Clark W.F., Collins S.M. et al. An outbreak of acute bacterial gastroenteritis is associated with an increased incidence of irritable bowel syndrome in children. Am J Gastroenterol. 2010 Apr; 105 (4): 933–9. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.74>
19. Nielsen H.L., Engberg J., Ejertsen T., Nielsen H. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after Campylobacter concisus infection. Scand J Gastroenterol. 2014; 49 (5): 545–51. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.886718>
20. Zhang Y., Li L., Guo C., Mu D., Feng B., Zuo X., et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: A meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2016; 16: 62.
21. Pinto-Sanchez M.L., Smecuol E.C., Temprano M.P., Sugai E., Gonzalez A., Moreno M.L. et al. Bifidobacterium infantis NLS super strain reduces the expression of alpha-Defensin-5, a marker of innate immunity, in the mucosa of active celiac disease patients. J. Clin. Gastroenterol. 2017; 51: 814–817. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000687>
22. Quek S.X.Z., Loo E.X.L., Demutka A., Chua C.E., Kew G.S., Wong S. et al. Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on irritable bowel syndrome. J. Gastroenterol Hepatol. 2021; 36 (8): 2187–2197. <https://doi.org/10.1111/jgh.15466>
23. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L., Schwaerzler J., Nairz M., Seifert M. et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. Gut. 2020; 69 (8): 1543–1544. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321388>
24. Han C., Duan C., Zhang S., Spiegel B., Shi H., Wang W. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients with Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. Am J Gastroenterol. 2020; 115 (6): 916–923. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000664>
25. Spiller R. Significance of Postinfectious Irritable Bowel Syndrome? Gastroenterology. 2018; S0016-5085 (18) 35282-X. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.034>
26. Yang W., Cong Y. Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases. Cell. Mol. Immunol. 2021; 18 (4): 866–877. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00661-4>

27. Azad M.A.K., Sarker M., Wan D. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. *Biomed. Res. Int.* 2018; 8(6):8063647. <https://doi.org/10.1155/2018/8063647>
28. Faith J.J., Guruge J.L., Charbonneau M., Subramanian S., Seedorf H., Goodman A.L. et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*. 2013; 341 (6141): 1237439. <https://doi.org/10.1126/science.1237439>
29. Dicksved J., Ellström P., Engstrand L., Rautelein H. Susceptibility to *Campylobacter* infection is associated with the species composition of the human fecal microbiota. *mBio*. 2014; 5 (5): e01212–14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01212-14>
30. Chong P.P., Chin V.K., Looi C.Y., Wong W.F., Madhavan P., Yong V.C. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1136. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01136>
31. Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Siddle J.P., Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2012; 24 (6): 521–30, e248. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01891.x>
32. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 944–955.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>
33. Schulson M., Davalos M.F., Berumen J. Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19. *Rev. Gastroenterol. Mex. (Engl Ed)*. 2020; 85 (3): 282–287. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.04.001>
34. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X., Clark W., Meddings J., Collins S.M.; WEL Investigators. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20 (11–12): 1317–22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02284.x>
35. Long Y., Du L., Kim J.J., Chen B., Zhu Y., Zhang Y. et al. MLCK-mediated intestinal permeability promotes immune activation and visceral hypersensitivity in PI-IBS mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2018; 30 (9): e13348. <https://doi.org/10.1111/nmo.13348>
36. Du L., Long Y., Kim J.J., Chen B., Zhu Y., Dai N. Protease Activated Receptor-2 Induces Immune Activation and Visceral Hypersensitivity in Post-infectious Irritable Bowel Syndrome Mice. *Dig Dis Sci.* 2019; 64 (3): 729–739. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5367-y>
37. Wang L.H., Fang X.C., Pan G.Z. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut*. 2004; 53 (8): 1096–101. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.021154>
38. Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M., Santini D., Cogliandro R.F., De Giorgio R. et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104 (2): 392–400. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.94>
39. Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P., Hebden J.M., Wright T., Skinner M., Neal K.R. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*. 2000; 47 (6): 804–11. <https://doi.org/10.1136/gut.47.6.804>
40. Kim H.S., Lim J.H., Park H., Lee S.I. Increased immunoendocrine cells in intestinal mucosa of postinfectious irritable bowel syndrome patients 3 years after acute *Shigella* infection – an observation in a small case control study. *Yonsei Med. J.* 2010; 51 (1): 45–51. <https://doi.org/10.3349/ymj.2010.51.1.45>
41. Sundin J., Rangel I., Fuentes S., Heikamp-de Jong I., Hultgren-Hörnquist E., de Vos W.M., Brummer R.J. Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41 (4): 342–51. <https://doi.org/10.1111/apt.13055>
42. Dong L.W., Sun X.N., Ma Z.C., Fu J., Liu F.J. et al. Increased Vδ1γδT cells predominantly contributed to IL-17 production in the development of adult human post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21 (1): 271. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01722-8>
43. Born W.K., Jin N., Aydinlioglu M.K., Wands J.M., French J.D. et al. gamma-delta T lymphocytes-selectable cells within the innate system? *J Clin Immunol.* 2007; 27 (2): 133–44. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9077-z>
44. Born W.K., Reardon C.L., O'Brien R.L. The function of gamma-delta T cells in innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2006; 18 (1): 31–8. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.11.007>
45. Нижегородова Д.Б., Зафранская М.М. γδТ-лимфоциты: общая характеристика, субпопуляционный состав, биологическая роль и функциональные особенности. *Медицинская иммунология*. 2009; 11 (3–3): 115–130.
46. Nizhegorodova D.B., Zafranskaya M.M. γδT-lymphocytes: general characteristics, subpopulation profile, biological role, and functional features. *Med. Immunol.* 2009; 11 (3–3): 115–130.
47. Rajčić-Stojanović M., de Vos W.M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol. Rev.* 2014; 38 (5): 996–1047. <https://doi.org/10.1111/1574-6976.12075>
48. Spiller R. Significance of Postinfectious Irritable Bowel Syndrome? *Gastroenterology*. 2018; S0016–5085 (18) 35282–X. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.034>
49. Ha S., Jin B., Clemmensen B., Park P., Mahboob S., Gladwill V. et al. Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea. *Gut*. 2021; 70 (10): 2015–2017. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323542>
50. Ernsten L., Havnen A. Mental health and sleep disturbances in physically active adults during the COVID-19 lockdown in Norway: does change in physical activity level matter? *Sleep Med.* 2021; 77: 309–312. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.08.030>
51. Di Renzo L., Gualtieri P., Pivari F., Soldati L., Attinà A., Cinelli G. et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J. Transl. Med.* 2020; 18 (1): 229. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02399-5>
52. Lima C.K.T., Carvalho P.M.M., Lima I.A.A.S., Nunes J.V.A.O., Saraiva J.S., de Souza R.I. et al. The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). *Psychiatry Res.* 2020; 287: 112915. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112915>
53. Sidor A., Rzymiski P. Dietary Choices and Habits during COVID-19 Lockdown: Experience from Poland. *Nutrients*. 2020; 12 (6): 1657. <https://doi.org/10.3390/nu12061657>
54. Battle-Bayer L., Aldaco R., Bala A., Puig R., Laso J., Margallo M. et al. Environmental and nutritional impacts of dietary changes in Spain during the COVID-19 lockdown. *Sci. Total. Environ.* 2020; 748: 141410. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141410>
55. Horikawa C., Murayama N., Kojima Y., Tanaka H., Morisaki N. Changes in Selected Food Groups Consumption and Quality of Meals in Japanese School Children during the COVID-19 Pandemic. *Nutrients*. 2021; 13 (8): 2743. <https://doi.org/10.3390/nu13082743>
56. Halmos E.P., Power V.A., Shepherd S.J., Gibson P.R., Muir J.G. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014; 146(1): 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2013.09.046>
57. Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22 (12): 2266–72. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04895.x>
58. Drossman D.A., Tack J., Ford A.C., Szegedy E., Törnblom H., Van Oudenhove L. Neuro-modulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018; 154 (4): 1140–1171. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.279>
59. Ford A.C., Brandt L.J., Young C., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E., Moayyedi P. Efficacy of 5-HT3 antagonists and 5-HT4 agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104 (7): 1831–43; quiz 1844. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.223>
60. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R. et al. Efficacy of probiotics, prebiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109 (10): 1547–61; quiz 1546, 1562. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.202>
61. Parker E.A., Roy T., D'Adamo C.R., Wieland L.S. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition*. 2018; 45 (2018): 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.06>
62. Li B., Liang L., Deng H., Guo J., Shu H., Zhang L. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 332. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00332>
63. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Пробиотики и пребиотики. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>
64. Global Practice Guidelines of the World Gastroenterology Organization. Probiotics and prebiotics. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>
65. Connel M., Shin A., James-Stevenson T., Xu H., Imperiale T.F., Herron J. Systematic review and meta-analysis: efficacy of patented probiotic, VSL#3, in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2018; 30 (12): e13427. <https://doi.org/10.1111/nmo.13427>
66. Chong P.P., Chin V.K., Looi C.Y., Wong W.F., Madhavan P., Yong V.C. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1136. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01136>
67. Zang R., Gomez Castro M.F., McCune B.T., Zeng Q., Rothlauf P.W. et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (47): eabc3582. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abc3582>
68. Turner R.B., Woodfolk J.A., Borish L., Steinke J.W., Patrie J.T., Muehling L.M. et al. Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection – a randomised controlled trial. *Beneficial Microbes*. 2017; 8 (2): 207–215. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0160>
69. Szajewska H., Kotłódź M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 42 (10): 1149–1157. <https://doi.org/10.1111/apt.13404>

Статья поступила / Received 21.10.2021

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2021

Принята в печать / Accepted 29.10.2021

Сведения об авторах

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии. E-mail: gaus_olga@bk.ru. Scopus ID: 56598554900. ORCID: 0000-0001-9370-4768

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии. E-mail: mlivzan@yandex.ru. Scopus ID: 24341682600. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Гавриленко Дарья Александровна, студентка V курса лечебного факультета. ORCID: 0000-0001-5245-7190

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

Автор для переписки: Гаус Ольга Владимировна. E-mail: gaus_olga@bk.ru

About authors

Gaus Olga V., PhD Med, associate professor at Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. E-mail: gaus_olga@bk.ru. Scopus ID: 56598554900. ORCID: 0000-0001-9370-4768

Livzan Maria A., DM Sci (habil.), professor, rector, head of Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. E-mail: mlivzan@yandex.ru. Scopus ID: 24341682600. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Gavrilenko Darya A., 5th year student of the Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0001-5245-7190

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Corresponding author: Gaus Olga V.. E-mail: gaus_olga@bk.ru

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А., Гавриленко Д.А. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: время ренессанса? *Медицинский алфавит*. 2021; (35): 23–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-23-28>

For citation: Gaus O.V., Livzan M.A., Gavrilenko D.A. Post-infectious irritable bowel syndrome: renaissance time? *Medical alphabef*. 2021; (35): 23–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-23-28>

