



Постинфекционный СРК: новый взгляд на старую проблему

О.В. Гаус, к.м.н., М.А. Ливзан, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Гаус, gaus_olga@bk.ru

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А. Постинфекционный СРК: новый взгляд на старую проблему // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 16. С. 108–113.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-16-108-113

С учетом высокой распространенности и гетерогенности синдрома раздраженного кишечника (СРК), а также отсутствия эффективных схем терапии целесообразным с практической точки зрения представляется выделение отдельных фенотипов заболевания. Одним из наиболее ярких фенотипов является постинфекционный вариант СРК (ПИ-СРК), связанный с эпизодом перенесенной острой кишечной инфекции бактериальной или вирусной этиологии. Предполагается, что в реализации ПИ-СРК задействованы особые патогенетические факторы, и это следует учитывать при курации пациентов данной группы. В данной статье представлены современные сведения о механизмах развития ПИ-СРК, в том числе после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, острая кишечная инфекция, COVID-19

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из самых распространенных заболеваний, которым, по разным оценкам, страдают от 9 до 23% взрослого населения в мире [1–3]. Известно, что СРК оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и на его долю приходится существенная статья расходов многих систем здравоохранения [4, 5].

Накопленные к настоящему времени данные позволяют сделать вывод о том, что СРК представляет собой гетерогенное заболевание, поэтому крайне важно для повышения эффективности курации в данной когорте пациентов выделять его отдельные фенотипы. Одним из наиболее ярких фенотипов считается постинфекционный вариант СРК (ПИ-СРК), характеризующийся впервые возникшими после острой кишечной инфекции (ОКИ) гастроинтестинальными симптомами, которые, согласно Римским критериям IV пересмотра, соответствуют диагнозу СРК [6]. Возможность стойкого сохранения гастроинтестинальных симптомов после элиминации возбудителя ОКИ впервые была описана G.T. Stewart более семи десятилетий назад у пациентов, перенесших дизентерию [7]. Несколько позже N.A. Chaudhary и S.C. Truelove, проведя ретроспективный анализ 130 медицинских карт,

продемонстрировали, что значительно большая часть пациентов с СРК связывает появление первых симптомов своего заболевания с эпизодом острого гастроэнтерита [8]. В последующем ряд исследователей разных странах на различных континентах сообщили о распространенности ПИ-СРК в диапазоне 5–32% [9]. По данным метаанализа F. Klem и соавт. с включением 45 исследований, общая распространенность ПИ-СРК через 12 месяцев после перенесенного инфекционного гастроэнтерита достигает 10,1% (95% доверительный интервал (ДИ) 7,2–4,1) [10].

Интересным представляется проспективное наблюдение за местными жителями небольшого сельского города Уокертон (штат Онтарио, Канада) с населением около 5000 человек, из которых не менее 2300 заболели острым бактериальным гастроэнтеритом, вызванным кишечной палочкой O157:H7 и *Сampylobacter jejuni*, когда в мае 2000 г. проливные дожди смыли биологические отходы с близлежащих ферм в муниципальную систему водоснабжения. После перенесенной кишечной инфекции многие жители продолжали предъявлять жалобы на абдоминальную боль и изменение привычной деятельности кишечника, поэтому через два года по инициативе Министерства здравоохранения штата Онтарио была создана специальная мно-

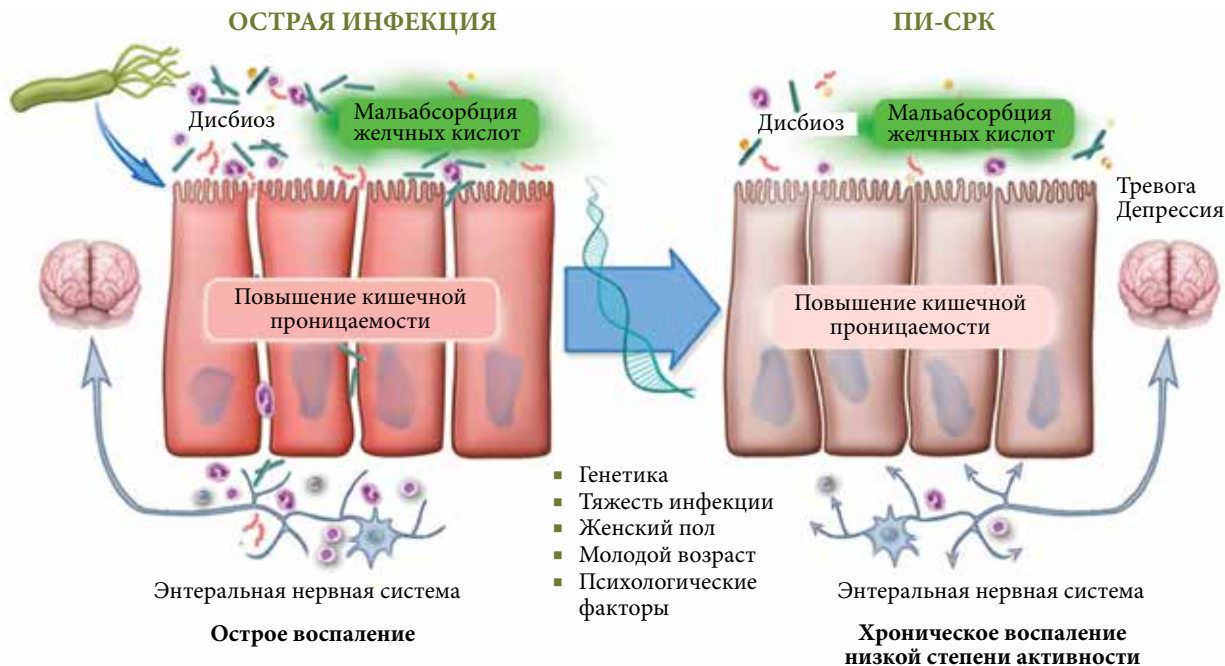


Рис. 1. Механизмы формирования ПИ-СРК после эпизода острой кишечной инфекции (адаптировано из [6])

гопрофильная амбулаторная клиника в местной больнице Уокертона для проведения ежегодных осмотров всех пострадавших. Через два года ПИ-СРК был обнаружен у 36% лиц, перенесших ОКИ [11]. Данное наблюдение до сих пор является самым крупномасштабным эпидемиологическим исследованием распространенности ПИ-СРК в популяции.

Установлено, что определенные демографические, психологические и клинические факторы могут выступать в роли предикторов развития ПИ-СРК. Факторами риска ПИ-СРК среди населения Уокертона оказались молодой возраст, женский пол и степень тяжести кишечной инфекции, включая потерю веса, длительную диарею и примесь крови в кале [11]. Аналогичные данные были получены и в ходе других работ. S.J. Koh и соавт. продемонстрировали повышенный риск развития ПИ-СРК у лиц с продолжительностью диареи более семи суток во время ОКИ (отношение шансов (ОШ) 14,50; 95% ДИ 1,38–152,72) [12]. Интересно, что к факторам риска ПИ-СРК относятся и традиционный для СРК в целом повышенный уровень тревоги и депрессии [13–15].

Общепризнано, что ПИ-СРК представляет собой особый фенотип заболевания, в реализации которого скорее всего задействованы уникальные патогенетические механизмы [16, 17]. М. Kanazawa и соавт. установили, что у пациентов с ПИ-СРК отмечается более выраженное усиление перистальтики кишечника по сравнению с другими пациентами с СРК [18]. При проведении аноректальной манометрии К.А. Gwee и соавт. выявили стойкую гиперреактивность

и гиперчувствительность ректосигмоидного отдела толстой кишки у пациентов с ПИ-СРК [19]. В ряде исследований выявлено, что при ПИ-СРК увеличивается популяция серотонин-содержащих и пептид-ΥΥ-содержащих энтероэндокринных клеток, интраэпителиальных лимфоцитов, тучных клеток и макрофагов в слизистой оболочке толстой кишки. При этом степень инфильтрации слизистой оболочки тучными клетками ассоциируется с выраженностью абдоминальной боли и вздутия живота [20, 21], тогда как количество лимфоцитов отрицательно коррелирует с микробным разнообразием, что объясняет тесное взаимодействие между микробиотой и активацией иммунной системы при ПИ-СРК [22]. Немаловажную роль в развитии ПИ-СРК отводят кишечной микробиоте, которая выполняет огромное количество функций в организме человека, в том числе влияет на восприимчивость к кишечным инфекциям [17, 23]. Так, в работе J. Dicksved и соавт. продемонстрировано, что более высокое содержание *Bacteroides*, *Escherichia*, *Phascolarctobacterium* и *Streptococcus* повышает риск развития *Campylobacter*-ассоциированных гастроэнтеритов [24]. Показано, что в физиологических условиях после перенесенной ОКИ в течение одного-трех месяцев происходит восстановление качественного и количественного состава микробиоты, чего не происходит у тех, у кого развивается ПИ-СРК. Примечательно, что микробиота кишечника среди пациентов с ПИ-СРК отличается от таковой не только у здоровых лиц, но и других пациентов с СРК [25]. При ПИ-СРК отмечается также повышенная ки-

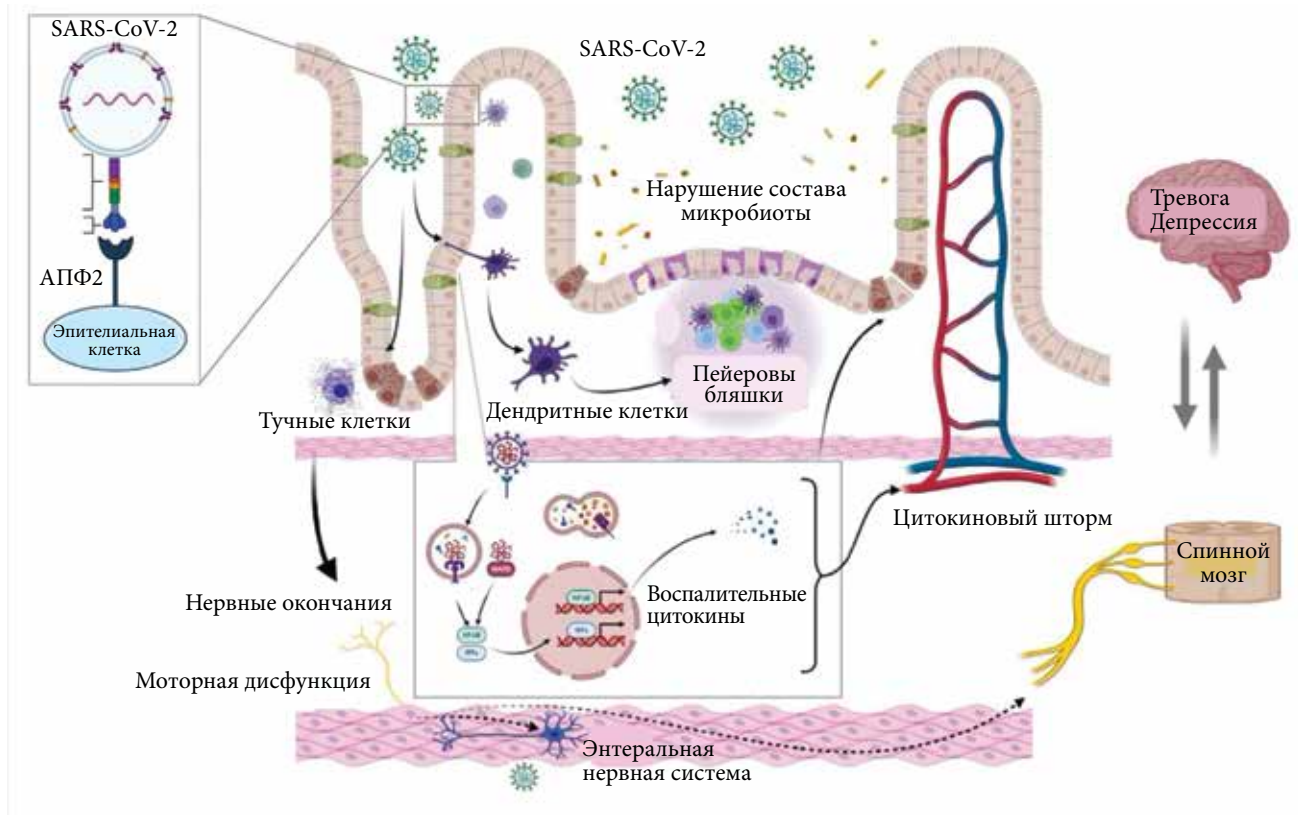


Рис. 2. Схематическое изображение патогенеза ПИ-СРК на фоне COVID-19 (адаптировано из [21])

шечная проницаемость, оцениваемая с помощью двойного или тройного сахарного теста, а также по уровню таких маркеров, как зонулин, специфичный для зрелых энтероцитов тонкой кишки цитозольный белок, связывающий жирные кислоты, и внутриклеточный фермент с высоким уровнем активности в верхнем слое кишечных ворсинок диаминоксидаза [26–28].

Не исключается и вклад генетических факторов в развитие ПИ-СРК. В качестве потенциальных генов-кандидатов рассматриваются гены, кодирующие синтез Toll-подобных рецепторов, провоспалительных цитокинов и белков плотных контактов [6, 17]. Предполагаемые факторы развития ПИ-СРК представлены на рис. 1.

ПИ-СРК чаще описывается как следствие бактериальной инфекции, при этом в большинстве случаев у пациентов с ПИ-СРК диагностируется подтип с преобладанием диареи либо смешанным вариантом нарушения моторики кишечника [29]. Однако сегодня очевидно, что даже в пределах данного фенотипа наблюдается значимый патоморфоз заболевания. Прежде всего это связано с появлением новых инфекций. Особо актуальной в условиях распространения пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) становится вирусная этиология ПИ-СРК.

COVID-19 – острое инфекционное заболевание, вызываемое высокопатогенным (II класс патогенности) одноцепочечным РНК-содержащим

вирусом SARS-CoV-2. Пищеварительный тракт, как и органы дыхания, относится к входным воротам инфекции COVID-19, а также является местом репликации и размножения вируса. Вирус SARS-CoV-2 был выявлен в образцах кала у половины пациентов с COVID-19 [30]. Общая распространенность гастроинтестинальных симптомов при COVID-19 достигает 17,6%, самым частым из них является диарея (5–48%) [31]. Диарея может быть связана как с прямым цитопатическим действием вируса в отношении эпителия слизистой оболочки кишечника, так и с повышенной кишечной проницаемостью, гипоксией, нарушением микроциркуляции, побочным действием лекарственных средств (прежде всего антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, антиагрегантов и антикоагулянтов), а также возможным вовлечением в патологический процесс поджелудочной железы с нарушением ее функциональной активности [32].

Кроме того, COVID-19 затрагивает большую часть факторов (рис. 2), влияющих на развитие функциональных расстройств пищеварительного тракта, в том числе СРК [33]. Пандемия новой коронавирусной инфекции с непредсказуемым клиническим течением и отсутствием эффективных схем терапии внесла свои коррективы в жизнь каждого человека планеты, вне зависимости от возраста, пола, социального статуса или региона проживания. Изменение привыч-



ного образа жизни во время COVID-19 связано с психологическим стрессом не только из-за страха заразиться самой болезнью, но и из-за ограничительных мер, принимаемых для уменьшения скорости распространения инфекции. Длительная изоляция, удаленная работа, потеря социальных связей и финансовые проблемы привели к повышению уровня тревоги и депрессии среди всего населения в целом [34]. А как известно, данные эмоции оказывают значимое влияние на выбор диетических предпочтений и ассоциированы с расстройствами пищевого поведения [35]. В частности, сообщается, что во время пандемии среди людей увеличилось частота перекусов, особенно калорийными закусками, сладостями, фастфудом или газированными напитками, а также эпизоды переедания во время позднего приема пищи [36]. Кроме того, во время изоляции значительно уменьшилась физическая активность, что также сопряжено с нарушением нормального функционирования пищеварительного тракта [37].

Особая роль как потенциального фактора развития ПИ-СРК при COVID-19 отводится модуляции кишечной микробиоты. Установлено, что у больных COVID-19 наблюдаются значимые изменения микробиоценоза толстой кишки как во время госпитализации, так и на протяжении всего периода лечения в стационаре. Кроме того, изменения состава микробиоты кишечника с увеличением численности условно-патогенных бактерий (*Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii*, *Clostridium hathewayi*) на фоне резкого сокращения доли полезных бифидобактерий и пропионат-продуцирующих представителей (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcus obeum*, *Faecalibacterium prausnitzii*) сохраняются даже после полного выздоровления пациентов [38]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 статистически значимо снижено количество *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* и *Bacteroides ovatus*, способных снижать экспрессию ангиотензинпревращающего фермента второго типа (АПФ2) по ходу пищеварительного тракта, который связывается с S-протеином вируса и способствует его проникновению внутрь клетки. В образцах кала с признаками высокой инфицированности SARS-CoV-2 содержалось высокое количество *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis*, *Morganella morganii*. Напротив, образцы кала с низкой инфицированностью SARS-CoV-2 или вовсе без нее имели более высокое содержание бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, – *Parabacteroides merdae*, *Bacteroides stercoris*, *Alistipes onderdonkii* и *Lachnospiraceae bacterium* [39].

С учетом наличия доказанной роли дисбиотических изменений в развитии ПИ-СРК закономер-

ным кажется вывод о том, что коррекция состава микробиоты может рассматриваться в качестве одного из потенциальных методов профилактики развития заболевания у лиц, перенесших кишечную инфекцию бактериальной или вирусной этиологии. В настоящее время для стимуляции роста и метаболической активности кишечной микробиоты помимо коррекции диеты широко используются различные пребиотические продукты, пробиотики или их комбинация (синбиотики) [40, 41].

Заключение

СРК является весьма актуальной и достаточно сложной проблемой в гастроэнтерологии. С современных позиций СРК считается многофакторным заболеванием, в качестве патогенетических звеньев которого рассматриваются нарушение взаимодействия по оси «мозг – кишечник», изменения проницаемости интестинального барьера, модуляция состава микробиоты, а также воспаление низкой степени активности в слизистой оболочке кишечника. Определенную роль в развитии СРК играют перенесенные кишечные инфекции. ПИ-СРК развивается примерно у 10% пациентов с инфекционным гастроэнтеритом. Факторы риска включают в себя молодой возраст, женский пол, наличие тревожно-депрессивных расстройств и тяжесть течения самой кишечной инфекции. Очевидно, что постинфекционный вариант заболевания представляет собой отдельный фенотип, выделение которого необходимо для индивидуализации подходов к курации и повышения качества жизни достаточно гетерогенной группы пациентов с СРК. В настоящее время особую проблему представляет ПИ-СРК после перенесенной новой коронавирусной инфекции. К сожалению, эффективных алгоритмов терапии ПИ-СРК, основанных на принципах доказательной медицины, не существует. Поэтому крайне важно уже на ранних стадиях кишечных инфекций бактериальной или вирусной этиологии выделение факторов риска развития ПИ-СРК и их своевременная коррекция. В качестве одного из потенциальных методов профилактики заболевания представляется назначение пре-, про-, син- и метабиотиков. ☉

Информация о финансовой поддержке

Грант Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (МК-1679.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-138 от 17 марта 2020 г.) «Разработка превентивной индивидуализированной стратегии ведения больных с синдромом раздраженного кишечника».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Frändemark Å., Törnblom H., Jakobsson S., Simrén M. Work productivity and activity impairment in irritable bowel syndrome (IBS): a multifaceted problem // *Am. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 113. № 10. P. 1540–1549.
2. Маев И.В., Бордин Д.С., Еремина Е. Ю. и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018. Т. 158. № 10. С. 68–73.
3. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. 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. Т. 27. № 5. С. 76–93.
4. Flacco M.E., Manzoli L., De Giorgio R. et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 23. № 7. P. 2986–3000.
5. Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C. et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018 // *Gastroenterology.* 2019. Vol. 156. № 1. P. 254–272.
6. Barbara G., Grover M., Bercik P. et al. Rome foundation working team report on postinfection irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* 2019. Vol. 156. № 1. P. 46–58.
7. Stewart G.T. Post-dysenteric colitis // *Br. Med. J.* 1950. Vol. 1. № 4650. P. 405–409.
8. 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. P. 307–322.
9. Thabane M., Marshall J.K. Post-infectious irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15. № 29. P. 3591–3596.
10. Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J. et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology.* 2017. Vol. 152. № 5. P. 1042–1054.
11. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X. et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 131. № 2. P. 445–450.
12. Koh S.J., Lee D.H., Lee S.H. et al. Incidence and risk factors of irritable bowel syndrome in community subjects with culture-proven bacterial gastroenteritis // *Korean J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 60. № 1. P. 13–18.
13. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта // *PMЖ.* 2012. Т. 20. № 15. С. 768–770.
14. Nielsen H.L., Engberg J., Ejlersen T., Nielsen H. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after *Campylobacter concisus* infection // *Scand. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 49. № 5. P. 545–551.
15. Wouters M.M., Van Wanrooy S., Nguyen A. et al. Psychological comorbidity increases the risk for postinfectious IBS partly by enhanced susceptibility to develop infectious gastroenteritis // *Gut.* 2016. Vol. 65. № 8. P. 1279–1288.
16. Костенко М.Б., Ливзан М.А. Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника // *Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.* 2000. № 10. С. 32.
17. Гаус О.В., Ливзан М.А. СРК: что мы знаем о симптомах сегодня? // *Consilium Medicum.* 2019. Т. 21. № 8. С. 42–48.
18. Kanazawa M., Palsson O.S., van Tilburg M.A. et al. Motility response to colonic distention is increased in postinfectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) // *Neurogastroenterol. Motil.* 2014. Vol. 26. № 5. P. 696–704.
19. Gwee K.A., Leong Y.L., Graham C. et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction // *Gut.* 1999. Vol. 44. № 3. P. 400–406.
20. Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M. et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. № 2. P. 392–400.
21. Ливзан М.А. Болевой синдром в гастроэнтерологии – алгоритм терапии // *Медицинский совет.* 2010. № 3-4. С. 69–71.
22. Sundin J., Rangel I., Fuentes S. et al. 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. Vol. 41. № 4. P. 342–351.
23. Faith J.J., Guruge J.L., Charbonneau M. et al. The long-term stability of the human gut microbiota // *Science.* 2013. Vol. 341. № 6141. ID 1237439.



24. Dicksved J., Ellström P., Engstrand L., Rautelin H. Susceptibility to Campylobacter infection is associated with the species composition of the human fecal microbiota // *mBio*. 2014. Vol. 5. № 5. P. e01212-14.
25. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A. et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome // *Gut*. 2014. Vol. 63. № 11. P. 1737–1745.
26. Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P. et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome // *Gut*. 2000. Vol. 47. № 6. P. 804–811.
27. Wadhwa A., Camilleri M., Grover M. New and investigational agents for irritable bowel syndrome // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2015. Vol. 17. № 12. P. 46.
28. Matricon J., Meleine M., Gelot A. et al. Review article: associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36. № 11–12. P. 1009–1031.
29. Thabane M., Kottachchi D.T., Marshall J.K. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 26. № 4. P. 535–544.
30. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 // *Nature*. 2020. Vol. 581. № 7809. P. 465–469.
31. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159. № 1. P. 81–95.
32. Hunt R.C., East J.E., Lanas A. et al. COVID-19 and gastrointestinal disease: implications for the gastroenterologist // *Dig. Dis.* 2021. Vol. 39. № 2. P. 119–139.
33. Marasco G., Lenti M.V., Cremon C. et al. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology // *Neurogastroenterol. Motil.* 2021. Vol. 33. № 3. P. e14104.
34. Lima C.K., de Medeiros Carvalho P.M., Lima I.D. et al. The emotional impact of coronavirus 2019-Ncov (new coronavirus disease) // *Psychiatry Res.* 2020. Vol. 287. ID 112915.
35. Koball A.M., Meers M.R., Storfer-Isser A. et al. Eating when bored: revision of the emotional eating scale with a focus on boredom // *Health Psychol.* 2012. Vol. 31. № 4. P. 521–524.
36. Rodríguez-Pérez C., Molina-Montes E., Verardo V. et al. Changes in dietary behaviours during the COVID-19 outbreak confinement in the Spanish COVIDiet study // *Nutrients*. 2020. Vol. 12. № 6. P. 1730.
37. Morley J.E., Vellas B. COVID-19 and older adult // *J. Nutr. Health Aging*. 2020. Vol. 24. № 4. P. 364–365.
38. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. Vol. 395. № 10223. P. 507–513.
39. Zuo T., Liu Q., Zhang F. et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19 // *Gut*. 2020. Vol. 70. № 2. ID 322294.
40. Алексеенко С.А., Багдасарян А.А., Бакулин И.Г. и др. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: пособие для врачей-терапевтов. М.: Видокс, 2019.
41. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Пробиотики и пребиотики // <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.

Post-infectious IBS: a New Look at an Old Problem

O.V. Gaus, PhD, M.A. Livzan, PhD, Prof.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Contact person: Olga V. Gaus, gaus_olga@bk.ru

The high prevalence and heterogeneity of irritable bowel syndrome (IBS), the lack of effective therapy regimens require the determination of individual phenotypes of the disease. One of the phenotypes is post-infectious IBS (PI-IBS) associated with an episode of acute intestinal infection of bacterial or viral etiology. Special pathogenetic factors are involved in the development of PI-IBS. This must be taken into account when treating patients in this group. This article provides up-to-date information on the mechanisms of development of PI-IBS, including after a new coronavirus infection.

Key words: irritable bowel syndrome, post-infectious irritable bowel syndrome, acute intestinal infection, COVID-19