

# ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Гавриленко Д. А.<sup>1</sup> Гаус О.В.<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Автор, ответственный за переписку:

Гавриленко Дарья Александровна, студентка 505 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, [gavrilenko.darigav@yandex.ru](mailto:gavrilenko.darigav@yandex.ru)

## Резюме

Синдром раздраженного кишечника – это распространённое гастроинтестинальное функциональное расстройство, которое значительно снижает качество жизни пациента и является тяжелым экономическим бременем для систем здравоохранения многих стран мира. На сегодняшний день вопросом открытых дискуссий остается оптимизация существующих подходов к курации и лечению пациентов с СРК. Для этого были предприняты попытки выделения различных фенотипов заболевания, в частности постинфекционного варианта. В данном случае возникновение гастроинтестинальных симптомов, соответствующих диагностическим критериям СРК, находятся в прямой хронологической связи с эпизодами острой кишечной инфекции (ОКИ). 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 побудило медицинское сообщество по-новому взглянуть на проблему ПИ-СРК. Это обусловлено непосредственным вовлечением в патологический процесс органов пищеварительного тракта при заражении SARS-CoV-2 и хронизацией воспалительного процесса. Также выявлено нарушение качественного и количественного состава микробиоты у пациентов с COVID-19, которое аналогично дисбиозу при СРК. Немаловажным является то, что во время пандемии претерпевают изменения образ жизни и пищевые предпочтения в популяции. В свою очередь, возрастающий уровень тревоги и депрессии и нерациональное питание служат предикторами развития СРК. Также факторами риска СРК является молодой возраст, женский пол, тяжелое течение ОКИ (абдоминальная боль, диарея более 7 дней, наличие примеси крови в кале). К сожалению, в настоящее время отсутствуют конкретные стратегии ведения пациентов с ПИ-СРК. В основе тактики терапии лежит симптоматический подход, основанный на купировании тех или иных

симптомов заболевания. В данном обзоре 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

## Список выбранных сокращений и их определения

СРК – синдром раздраженного кишечника

ОКИ – острая кишечная инфекция

## Введение

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 [24, 40]. 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 г. [10]. 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% [10, 52]. Опубликованный в 2017 г. мета-анализ, 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%), чем в исходе бактериального гастроэнтерита (13,8%) [32]. 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 [32].

Независимыми факторами риска развития ПИ-СРК являются молодой возраст и женский пол [37, 38]. Важно отметить,

что гастроэнтерит, перенесенный в детстве, может приводить к развитию ПИ-СРК даже спустя многие годы, что продемонстрировано в проспективном исследовании Cremon S. et al., под наблюдением которых находились 1811 детей, пострадавших от вспышки сальмонеллеза в 1994 г. 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 группе, соответственно ( $p=0,008$ ) [15].

В качестве еще одного фактора, способствующего развитию ПИ-СРК, рассматривается наличие тревожно-депрессивных расстройств в анамнезе. Так, Nielsen H.L. на когорте из 268 пациентов продемонстрировали, что те, у кого в исходе *Samrulobacter*-ассоциированного гастроэнтерита формировался ПИ-СРК, в 2,3 раза чаще имели проявления депрессии и в 2 раза чаще - признаки тревоги [39]. В работе Ruigómez A. 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 [46]. 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 [33, 37, 53]. 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 [39, 42, 45, 53, 54].

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 с целью уменьшения выраженности симптомов у пациентов с уже имеющимся заболеванием [41, 58].

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 г., в котором приняли участие 2704 человек из 33 стран, показал, что уже через 3 месяца от начала пандемии порядка 5% респондентов отметили появление у них гастроинтестинальных симптомов, удовлетворяющих диагностическим критериям СРК. Более того, об ухудшении эмоционального и физического самочувствия сообщили 11% респондентов с уже установленным ранее диагнозом СРК [43].

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 2 типа (АПФ-2) на поверхности эпителиальных клеток тонкой и толстой кишки [21]. 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 ротоили носоглотки [29]. 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) [49]

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 [56]. 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 [3].

У взрослого человека состав кишечной микробиоты достаточно 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. [23]. Установлено, что с одной стороны, изменение видового состава микробиоты повышает восприимчивость к развитию ОКИ, а с другой стороны, сама кишечная инфекция в последующем может оказывать стойкое негативное воздействие на состояние микробиома [56]. 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 [17]. 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* [8, 11]. 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 [59]. 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 [47].

Хорошо известно, что мукозальный кишечный барьер является своеобразной динамической системой, поддерживающей гомеостаз организма, целостность которого также нарушается при ПИ-СРК, что впервые было показано Marshall J.K. et al. при помощи «двойного сахарного теста» [36]. Повышение кишечной проницаемости, в свою очередь, приводит к чрезмерной антигенной стимуляции с последующей активацией иммунной системы в кишечной стенке, усиливающих 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 [20, 55]. Показано, что плотность инфильтрата, состоящего из тучных клеток, вокруг терминалей афферентных нервных волокон коррелирует с выраженностью абдоминальной боли и вздутия живота [14]. Кроме того, в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки пациентов с ПИ-СРК, повышено число резидентных CD68 и кальпротектин-положительных макрофагов, по сравнению со здоровыми лицами [31, 50]. Сообщается также об увеличении содержания интраэпителиальных лимфоцитов, лимфоцитов CD3 и CD8 в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ПИ-СРК, даже через 3 года после перенесенной ОКИ [50]. При этом количество лимфоцитов в эпителиальной выстилке и собственной пластинке слизистой оболочки отрицательно коррелируют с микробным разнообразием, что подтверждает роль микробиоты в активации иммунной системы при ПИ-СРК [51]. 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 V $\beta$ 1  $\gamma\delta$  Т-лимфоциты, повышение которых выявляется как в периферической крови, так и в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки [18]. Данные клетки относятся к гетерогенной субпопуляции Т-клеток с Т-клеточным рецептором, состоящим из  $\gamma$ - и  $\delta$ -цепей ( $\gamma\delta$ TCR) [6] и являются клетками «первой линии защиты» [7]. Среди основных биологических эффектов Т-клеток с  $\gamma\delta$ TCR выделяют цитотоксичность, иммунорегуляцию, презентацию антигенов и восстановление поврежденных клеток и тканей [2]. 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 [21, 29, 43].

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 фундаментальных 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 [44, 49]. В начале 2021 г. в журнале Gut опубликованы данные Ha S. et al. о высокой плазменной концентрации серотонина и среди лиц с COVID-19, предъявляющих жалобы на абдоминальную боль и диарею [27]. 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 [16, 22]. увеличение частоты тревожно-депрессивных расстройств среди населения обусловлено не только ограничительными мероприятиями, но и страхом тяжело заболеть или потерять близких [34].

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% опрошенных отметили увеличение у них массы тела, которое связывали с повышенным потреблением продуктов быстрого приготовления, газированных напитков, сладостей и снижением физической активности [48]. Аналогичные данные получены в Испании, где во время изоляции населения значительно возросла калорийность потребляемой пищи, а ее питательная ценность, напротив, существенно снизилась [5]. Анкетирование родителей японских школьников также продемонстрировало ухудшение качества питания детей, особенно в семьях с низким доходом или чьи родители потеряли работу во время пандемии [30].

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 [28].

Для купирования абдоминальной боли рекомендовано применение спазмолитиков таких как гиосцин, пинавериум, мебеверин, тримебутин или альверин [9]. В качестве препаратов «второй линии» могут использоваться психотропные препараты с антихолинергической активностью (трициклические антидепрессанты) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [19, 25]. 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. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об эффективности пробиотиков в отношении снижения висцеральной гиперчувствительности и выраженности основных клинических проявлений СРК, прежде всего, абдоминальной боли и нарушений привычной деятельности кишечника [26]. Кроме

того, под действием некоторых пробиотических штаммов показано уменьшение экспрессии гена TRH1, который кодирует синтез фермента триптофан-гидроксилазы, регулирующего продукцию серотонина [13]. 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 [12]. 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 [57]. Возможно, данные исследования послужат толчком к началу новой «эры пробиотиков» в терапии ПИ-СРК в условиях пандемии COVID-19, все это еще предстоит уточнить в ближайшее время.

В заключении 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, необходимо 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.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ivashkin V.T., Shelygin Y.A., Baranskaya Y.K. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Ross z gastroenterol. Gepatol, koloproktol.* 2017;27(5):76-93. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93. Russian (Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е. А. и соавт. 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. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93).
- Nizhegorodova D.B., Zafranskaya M.M.  $\gamma\delta$ T-lymphocytes: general characteristics, subpopulation profile, biological role, and functional features. *Med. Immunol.* 2009;11(3-3):115-130. Russian (Нижегородова Д. Б., Зафранская М. М.  $\gamma\delta$ T-лимфоциты: общая характеристика, субпопуляционный состав, биологическая роль и функциональные особенности. *Медицинская иммунология* 2009;11(3-3):115-130).
- Azad M.A.K., Sarker M., Wan D. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. *Bio-med. Res. Int.* 2018;2018:8063647. doi.org/10.1155/2018/8063647.
- Barbara G., Grover M., Bercik P et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2019;156(1):46-58, e7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.011.
- Battle-Bayer L., Aldaco R., Bala A. et al. Environmental and nutritional impacts of dietary changes in Spain during the COVID-19 lockdown. *Sci. Total. Environ.* 2020;748:141410. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.141410.
- Born W.K., Jin N., Aydintug M.K. et al.  $\gamma\delta$ T lymphocytes-selectable cells within the innate system? *J Clin Immunol.* 2007;27(2):133-44. doi: 10.1007/s10875-007-9077-z.
- 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. doi: 10.1016/j.coi.2005.11.007.
- 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. doi:10.1111/j.1365-2982.2012.01891.x.
- 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. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.04895.x.
- 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.
- Chong P.P., Chin V.K., Looi C.Y. et al. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front. Microbiol.* 2019;10:1136. doi: 10.3389/fmicb.2019.01136.
- Chong, P.P., Chin, V.K., Looi, C.Y. et al. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front. Microbiol.* 2019;10:1136. doi: 10.3389/fmicb.2019.01136.
- Connel M., Shin A., James-Stevenson T. et al. Systematic review and meta-analysis: efficacy of patented probiotic, VSL#3, in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018;30(12):e13427. doi:10.1111/nmo.
- 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. doi: 10.1038/ajg.2008.94.
- Cremon C., Stanghellini V., Pallotti F. et al. Salmonella gastroenteritis during childhood is a risk factor for irritable bowel syndrome in adulthood. *Gastroenterology* 2014;147(1):69-77. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.013.
- Di Renzo L., Gualtieri P., Pivari F., Soldati L., Attinà A., Cinelli G. et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID19 lockdown: an Italian survey. *J. Transl. Med.* 2020;18(1):229. doi: 10.1186/s12967-020-02399-5.

- 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;5(5):e01212-14. doi: 10.1128/mBio.01212-14.
- Dong L.W., Sun X.N., Ma Z.C. 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. doi: 10.1186/s12876-021-01722-8.
- Drossman D.A., Tack J., Ford A.C. et al. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology* 2018;154(4):1140-1171, e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.279.
- Du L., Long Y, Kim J.J. et al. 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. doi: 10.1007/s10620-018-5367-y.
- Effenberger M., Grabherr F. Mayr L. et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut* 2020;69(8):1543-1544. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
- Ernstsen 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. doi: 10.1016/j.sleep.2020.08.030.
- Faith J.J., Guruge J.L., Charbonneau M. et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science* 2013;341(6141):1237439. doi: 10.1126/science.1237439.
- 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*. 2019;23(7):2986-3000. doi: 10.26355/eurrev\_201904\_17580.
- Ford A.C., Brandt L.J., Young C. et al. Efficacy of 5-HT<sub>3</sub> antagonists and 5-HT<sub>4</sub> agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 2009;104(7):1831-43; doi: 10.1038/ajg.2009.223.
- Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E. et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 2014;109(10):1547-61. doi: 10.1038/ajg.2014.202. 59
- Ha S., Jin B., Clemmensen B. et al. Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea. *Gut* 2021;70(10):2015-2017. doi:10.1136/gutjnl-2020-323542.
- 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, e5. doi: 10.1016/j.gastro.2013.09.046.
- Han C., Duan C., Zhang S. 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. doi: 10.14309/ajg.000000000000664.
- Horikawa C., Murayama N., Kojima Y. et al. Changes in Selected Food Groups Consumption and Quality of Meals in Japanese School Children during the COVID-19 Pandemic. *Nutrients* 2021;13(8):2743. doi: 10.3390/nu13082743.
- 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. doi: 10.3349/ymj.2010.51.1.45.
- 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;152(5):1042-1054, e1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.039.
- 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;60(1):13-8. doi: 10.4166/kjg.2012.60.1.13.
- Lima C.K.T., Carvalho P.M.M., Lima I.A.A.S. et al. The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). *Psychiatry Res*. 2020;287:112915. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112915.
- Long Y., Du L., Kim J.J. et al. MLCK-mediated intestinal permeability promotes immune activation and visceral hypersensitivity in PI-IBS mice. *Neurogastroenterol. Motil*. 2018;30(9):e13348. doi: 10.1111/nmo.13348 35.

- Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X. et al. 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. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02284.x.
- Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X., Clark W.F. et al. 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, quiz660. doi: 10.1053/j.gastro.2006.05.053.
- 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. doi: 10.1136/bmj.314.7083.779.
- Nielsen H.L., Engberg J., Ejlersen T., Nielsen H. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after *Campylobacter concisus* infection. *Scand. J Gastroenterol.* 2014;49(5):545-51. doi: 10.3109/00365521.2014.886718 19
- 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;156(1):254-272, e11. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.063.
- Pinto-Sanchez M.I., Smecuol E.C., Temprano M.P. 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. doi: 10.1097 / MCG.0000000000000687
- Pitzurra R., Fried M., Rogler G. et al. irritable bowel syndrome among a cohort of European travelers to resource-limited destinations. *J. Travel. Med.* 2011;18(4):250-6. doi: 10.1111/j.1708-8305.2011.00529.x.
- Quek S.X.Z., Loo E.X.L., Demutska A. et al. Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol. Hepatol.* 2021;36(8):2187-2197. doi: 10.1111/jgh.15466.
- Rajilić-Stojanović M., de Vos W.M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014;38(5):996-1047. doi: 10.1111/1574-6976.12075.
- 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. doi: 10.1016/j.cgh.2007.02.008.
- Ruigomez A., García 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. doi: 10.1016/j.cgh.2007.02.008.
- Schmulson 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. doi: 10.1016/j.rgmx.2020.04.001.
- Sidor A., Rzymiski P. Dietary Choices and Habits during COVID-19 Lockdown: Experience from Poland. *Nutrients* 2020;12(6):1657. doi: 10.3390/nu12061657.
- Spiller R. Significance of Postinfectious Irritable Bowel Syndrome? *Gastroenterology* 2018;S0016-5085(18)35282-X. doi:10.1053/j.gastro.2018.11.034.
- 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;47(6):804-11. doi: 10.1136/gut.47.6.804.
- 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;41(4):342-51. doi: 10.1111/apt.13055.
- Thabane M., Marshall J.K. Post-infectious irritable bowel syndrome. *World. J. Gastroenterol.* 2009;15(29):3591-6. Doi: 10.3748/wjg.15.3591.
- Thabane M., Simunovic M., Akhtar-Danesh N. 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. doi: 10.1038/ajg.2010.74.
- Törnblom H., Holmvall 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;5(4):461-4. doi: 10.1016/j.cgh.2007.01.007.
- 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. doi: 10.1136/gut.2003.021154.

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. doi: 10.1038/s41423-021-00661-4.

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. doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582.

Zhang Y., Li L., Guo C. 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.

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. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.