

На правах рукописи



Ковалева Александра Леонидовна

Роль нарушения кишечной проницаемости и кишечной микробиоты в формировании симптомов синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:
доктор медицинских наук

Полуэктова Елена Александровна

Официальные оппоненты:

Минушкин Олег Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра гастроэнтерологии, заведующий кафедрой

Лоранская Ирина Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гастроэнтерологии, заведующая кафедрой; декан терапевтического факультета

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «28» ноября 2022 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Синдром раздраженного кишечника (СРК) и функциональная диспепсия (ФД) относятся к группе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ).

СРК проявляется рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере один раз в неделю, и характеризующейся двумя или более признаками: связана с дефекацией, сочетается с изменением частоты и/или формы стула. Вышеуказанные симптомы возникают на протяжении последних 3-х месяцев на протяжении полугода, предшествующего постановке диагноза. Для ФД характерно наличие по меньшей мере одного из следующих симптомов, возникающих не реже одного раза в неделю: боль в эпигастрии, чувство жжения в эпигастрии, ощущение переполнения в эпигастрии, чувство раннего насыщения, которые отмечаются у больного в течение 3-х последних месяцев, при их общей продолжительности не менее 6 месяцев.

СРК относится к наиболее часто встречающимся заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – его распространенность достигает 13%, распространенность ФД колеблется от 10 до 40%. У большого числа пациентов (13-87%) отмечается сочетание симптомов данных заболеваний.

На основании проведенных исследований получены данные о том, что в формирование симптомов ФЗ ЖКТ значительный вклад вносит повышение проницаемости слизисто-эпителиального барьера, приводящее к формированию лимфоцитарно-эозинофильного воспаления слизистой оболочки тонкой и толстой кишки. Воспалительные изменения, в свою очередь, способствуют развитию висцеральной гиперчувствительности и нарушению моторики ЖКТ. Кроме того, у таких пациентов определяется изменение состава кишечной микробиоты, возможно оказывающее влияние на состояние слизисто-эпителиального барьера ЖКТ.

В связи с вышесказанным представляется актуальным детальное исследование проницаемости слизисто-эпителиального барьера ЖКТ и кишечной микробиоты у пациентов с СРК и ФД, а также оценка эффективности применения препарата, влияющего на проницаемость слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, у данной категории больных.

Цель исследования

Исследовать состояние слизисто-эпителиального барьера тонкой и толстой кишки, изменения состава кишечной микробиоты и ее метаболической активности у пациентов с СРК с диареей (СРК-Д) в сочетании с ФД в сравнении со здоровыми лицами и оценить способы коррекции выявленных изменений.

Задачи исследования

1. Оценить качество жизни и выраженность жалоб у больных СРК-Д в сочетании с ФД при помощи Опросников «7x7», Gastrointestinal Symptom Rating Scale и The Short Form 36.
2. Определить наличие признаков воспаления (уровень лимфоцитов и эозинофилов) в слизистой оболочке двенадцатиперстной и сигмовидной кишки у пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД, сравнить показатели пациентов с аналогичными показателями здоровых лиц группы контроля.
3. Оценить состояние слизисто-эпителиального барьера на преэпителиальном (уровень гликопротеина слизи муцина-2 (MUC-2)) и эпителиальном (экспрессия белков, формирующих плотные контакты, и зонулина сыворотки крови) уровнях слизистой оболочки двенадцатиперстной и сигмовидной кишки у пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД, и у здоровых лиц группы контроля.
4. Изучить состав микробиоты толстой кишки и концентрацию короткоцепочечных жирных кислот в кале у пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД и у здоровых лиц группы контроля.
5. Определить наличие корреляционных связей между клиническими симптомами у пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД, с показателями, отражающими состояние слизисто-эпителиального барьера, состав кишечной микробиоты и ее метаболическую активность.
6. Оценить динамику исследуемых показателей на фоне монотерапии препаратом, влияющим на моторику ЖКТ, монотерапии препаратом, обладающим способностью к восстановлению целостности слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, и сочетанной терапии.
7. Исследовать безопасность и эффективность включения в схему терапии пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД препарата, влияющего на проницаемость слизисто-эпителиального барьера ЖКТ.

Научная новизна

В настоящей работе впервые проведено проспективное исследование у пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД, позволяющее одновременно определить вклад нарушения проницаемости слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, изменения качественного и количественного состава кишечной микробиоты и ее метаболитов в формирование клинических симптомов и степень их интенсивности.

Впервые исследована проницаемость слизисто-эпителиального барьера ЖКТ у пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД на преэпителиальном, эпителиальном и субэпителиальном уровнях.

Проведена сравнительная оценка результатов исследований проницаемости слизисто-эпителиального барьера ЖКТ и состава кишечной микробиоты, выполненных больным с СРК-Д в сочетании с ФД, с результатами здоровых лиц группы контроля.

Выполнена сравнительная оценка эффективности применения стандартной терапии и терапии с включением в схему лечения препарата, обладающего способностью к восстановлению целостности слизисто-эпителиального барьера ЖКТ.

Определено, что при включении в схему лечения препарата, нормализующего проницаемость слизисто-эпителиального барьера, уменьшение количества и интенсивности клинических симптомов у данной категории пациентов происходит параллельно с восстановлением проницаемости, приближением состава кишечной микробиоты к таковому у здоровых лиц, и является более значимым, чем в группе сравнения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования позволяют расширить представление о патогенезе СРК-Д в сочетании с ФД, демонстрируя наличие нарушения проницаемости на преэпителиальном, эпителиальном и постэпителиальном уровнях слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, а также изменение состава кишечной микробиоты, ассоциированное с данными заболеваниями.

Исследование дает возможность рассмотреть новые способы морфологической оценки состояния слизисто-эпителиального барьера ЖКТ путем установления наличия признаков лимфоцитарно-эозинофильного воспаления, определения уровня белков, связывающих жирные кислоты и уровня гликопротеина слизи MUC-2 в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки.

Полученные результаты доказывают, что включение в схему терапии пациентов СРК-Д в сочетании с ФД препарата, влияющего на проницаемость слизисто-эпителиального барьера ЖКТ на всех его уровнях, патогенетически обосновано и достоверно повышает эффективность лечения.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужила совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Нарушение проницаемости слизисто-эпителиального барьера ЖКТ и изменение качественного и количественного состава кишечной микробиоты, приводящие к развитию воспаления слизистой оболочки ЖКТ, - основополагающие патогенетические звенья развития СРК-Д и ФД.

2. Включение в схему лечения больных СРК-Д в сочетании с ФД препарата, нормализующего слизисто-эпителиальный барьер ЖКТ, патогенетически обосновано и приводит к уменьшению выраженности жалоб, восстановлению слизисто-эпителиального барьера, нормализации состава кишечной микробиоты и уменьшению воспаления слизистой оболочки тонкой и толстой кишки.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в исследовании данных определяется достаточным числом включенных в исследование пациентов, длительным сроком наблюдения, проведением современных методов диагностики квалифицированными специалистами.

Оценка достоверности результатов научной работы осуществлялась с помощью современных методов статистического анализа данных. Полученные выводы соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Все выводы и практические рекомендации логично следуют из полученных результатов.

Основные результаты работы отражены в печати. Материалы диссертации были доложены на следующих конференциях: «112 Сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии», Российской гастроэнтерологической ассоциации 3 марта 2019 года; «Intestinum 2020. Прецизионная медицина. Моторика, микробиота, защита слизистой оболочки», Российской гастроэнтерологической ассоциации 3 декабря 2020 года; «119 Международная Весенняя Сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии» Российской гастроэнтерологической ассоциации 25 апреля 2021 года; «Патофизиология, клиника и последствия нарушений микробиоты» Научного сообщества по изучению микробиоты человека 22 мая 2021 года; «Патофизиология, клиника и последствия нарушений микробиоты» Научного сообщества по изучению микробиоты человека 24 мая 2022 года.

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в лечении пациентов отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ №2 Сеченовского университета (директор клиники – академик РАН, профессор, д.м.н. В.Т. Ивашкин, заведующим отделением – профессор, д.м.н. О.С. Шифрин).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 20 июня 2022 года.

Личный вклад в получение результатов

Автором лично выполнен обзор зарубежной и отечественной литературы по изучаемой проблеме, подготовлены публикации по теме исследования. Автору принадлежит ведущая роль в разработке дизайна исследования, подготовке методологии исследования. Автором самостоятельно осуществлялись набор пациентов, динамическое наблюдение за ними. Была самостоятельно проведена подготовка биологического материала пациентов для дальнейшего

исследования (центрифугирование образцов крови, заморозка, транспортировка в лабораторию). Автором самостоятельно проводилось создание и заполнение электронной базы данных в Excel, статистическая обработка данных и полученных результатов. Автор представил результаты проведенного исследования медицинскому сообществу в виде выступления на конференциях и публикаций в научных изданиях.

Публикации

По результатам исследования опубликовано 4 работы, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 1 публикация (обзорная).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология; формуле специальности: внутренние болезни - область медицинской науки, изучающая этиологию, патогенез, семиотику, диагностику, прогноз и профилактику заболеваний внутренних органов; области исследований согласно пунктам 1, 2, 4, 5.

Структура и объем диссертации

Материалы диссертации изложены на 166 страницах машинописного текста. Работа включает следующие части: введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации и список сокращений. Библиографический указатель содержит 147 источников литературы, из которых 18 являются отечественными источниками, 129 – зарубежными источниками. Диссертация иллюстрирована 33 таблицами и 32 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты, находящиеся на стационарном лечении в отделении хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко. Всего для участия в исследовании было отобрано 219 пациентов с сочетанием диагнозов «синдром раздраженного кишечника» и «функциональная диспепсия». Из них 60 пациентов в возрасте от 18 до 59 лет после подписания информированного согласия на участие были включены в исследование на основании соответствия критериям включения.

К критериям невключения были отнесены: возраст младше 18 лет и старше 59 лет; отказ от

участия в исследовании и/или в подписании формы информированного согласия; беременность и/или период кормления грудью; наличие в анамнезе онкологических заболеваний, операций на органах ЖКТ (за исключением аппендэктомии); почечная недостаточность (клиренс креатинина < 50 мл/мин); печеночная недостаточность, подтвержденная данными клинико-лабораторных исследований; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают его прогноз); известная чувствительность к любым компонентам лекарственных средств, назначаемых в данном исследовании; положительный результат анализа крови на вирус иммунодефицита человека и/или сифилис и/или HbsAg и/или HCVAb.

В группу контроля были включены 20 здоровых лиц в возрасте от 18 до 59 лет, не предъявляющих жалоб со стороны ЖКТ, без сопутствующих заболеваний дыхательной, мочевыделительной, эндокринной, сердечно-сосудистой системы и онкологических заболеваний.

По дизайну исследование относилось к когортному рандомизированному плацебо-контролируемому.

Исходно всем пациентам и лицам группы контроля было проведено инструментальное и лабораторное обследование, включающее в себя анализ кала для оценки состава кишечной микробиоты и уровня КЦЖК, отражающих метаболическую активность микробиоты; анализ крови для оценки уровня сывороточного зонулина, который зарубежные авторы предлагают использовать в качестве неинвазивного маркера повышенной проницаемости; также были проведены эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и колоноскопия с взятием биопсии и дальнейшей оценкой в биоптатах степени выраженности воспаления слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, определения уровня белков, связывающих жирные кислоты и уровня MUC-2. После обследования пациенты были разделены на три группы методом конвертов. Пациенты группы 1 получали тримебутин по 600 мг в сутки в сочетании с плацебо в течение 56 дней, пациенты группы 2 получали тримебутин по 600 мг и ребамипид по 300 мг в сутки в течение 56 дней, пациенты группы 3 - ребамипид в дозе 300 мг в сутки в сочетании с плацебо в течение 56 дней. Через 28 дней пациентами были заполнены опросники для оценки динамики симптомов, а через 56 - заполнены опросники и проведено обследование в аналогичном исходному объеме, для оценки динамики на фоне лечения (Рисунок 1).

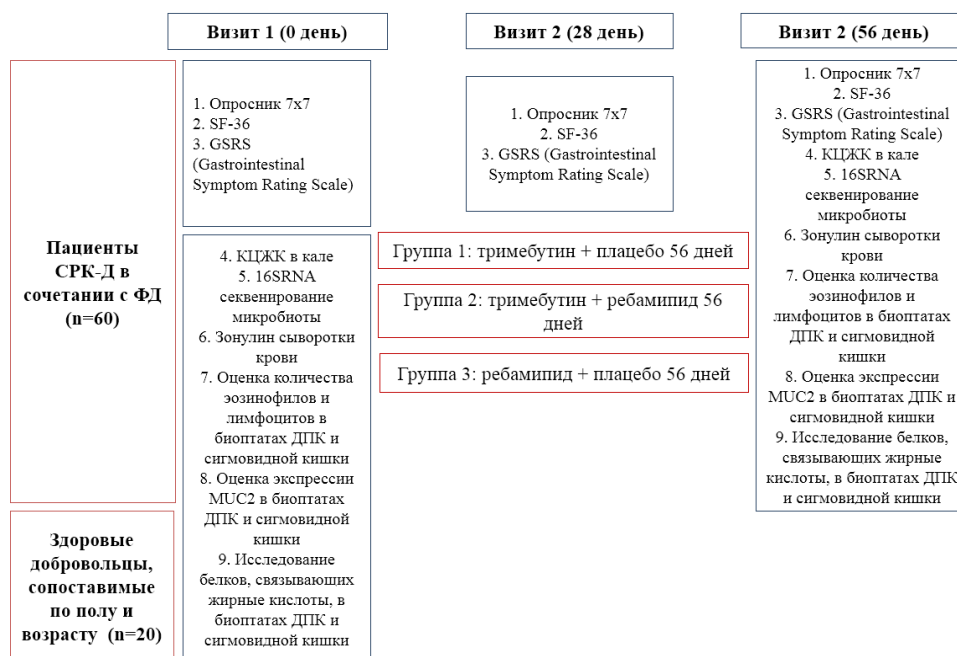


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для оценки выраженности жалоб и качества жизни применялись Опросники «7x7», Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) и The Short Form-36 (SF-36).

Заполнение базы данных пациентов проводилось с помощью программы MS Excel. Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Статистический анализ данных проводился с помощью программ MS Excel и в программе R 3.4.3. Для определения нормальности распределения использовался тест Шапиро-Уилкса. Между двумя группами независимых выборок оценка достоверности различий по параметрическим показателям проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. В случае непараметрических критериев определение достоверности различий осуществлялось с помощью точного критерия Фишера и теста χ^2 Пирсона. Для оценки динамики показателей на фоне лечения и групп сравнения использовались непараметрический тест Вилкоксона, критерий Краскела-Уоллеса. При вероятности ошибки $p < 0,05$ значения считались достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика лиц, включенных в исследование

В исследование включено 60 пациентов с сочетанием диагнозов «синдром раздраженного кишечника, диарейный вариант» и «функциональная диспепсия», и 20 лиц группы контроля.

Характеристика лиц, включенных в исследование, отражена в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД и лиц группы контроля

	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)	Группа 3 (n=20)	Контроль (n=20)	P
Возраст, лет	34,71 [21;57]	33,25 [19;50]	33,48 [23;54]	39,12 [19;59]	0,72
Пол, соотношение м/ж, %	30/70	40/60	48/52	25/75	0,1
Продолжительность заболевания, лет	8,71 [1;27]	6,08 [1,5;27]	4,52 [1;15]	-	0,10 7

Как видно из таблицы 1, различия по возрасту и полу в группах пациентов и в группе контроля, и различия по продолжительности заболевания в группах пациентов не достигали статистически значимого уровня.

Выраженность жалоб и качество жизни больных СРК-Д в сочетании с ФД

Для оценки наличия и выраженности жалоб всем пациентам было проведено тестирование по Опросникам «7x7» и GSRS. Исходный средний балл по данным Опросника «7x7» в группе 1 составил $14,06 \pm 5,85$; в группе 2 – $14,32 \pm 5,98$; в группе 3 – $16,22 \pm 6,07$; различия между группами оказались статистически незначимыми ($p\text{-value}=0,487$). Исходный средний балл по данным Опросника GSRS в группе 1 составил $38 \pm 8,9$; в группе 2 – $38,63 \pm 9,27$; в группе 3 – $40,65 \pm 9,4$; различия между группами также были статистически незначимыми ($p\text{-value}=0,651$).

Для оценки уровня качества жизни всем пациентам перед включением в исследование проводилось тестирование по шкалам Опросника SF-36, результаты которого продемонстрировали снижение уровня качества жизни у пациентов за счет психического и физического компонентов здоровья. Более подробно показатели Опросника SF-36 отражены в Таблице 2.

Таблица 2 – Описательная статистика шкал Опросника SF-36 в группах пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД

Показатель	Группа	Среднее	Медиана	Мин	Макс	SD	p-value
Физический компонент здоровья	1	43,95	45,06	28,14	63,83	9,81	0,698
	2	45,18	46,78	27,4	56,9	8,62	
	3	42,79	42,89	22,83	57,25	9,31	
Физическое функционирование	1	87,65	95	55	100	15,22	0,42
	2	85,25	90	50	100	13,42	
	3	83,04	90	20	100	19,58	
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	1	44,12	50	0	100	41,95	0,573
	2	55	62,5	0	100	40,23	
	3	42,39	25	0	100	38,02	
Интенсивность боли	1	48,47	41	0	100	23,41	0,282
	2	57,2	51	22	100	25,51	
	3	46,35	41	22	100	23,23	
Общее состояние здоровья	1	56,24	55	25	87	21,24	0,962
	2	55,9	57	10	82	16,84	
	3	56,3	62	15	87	18,71	
Психический компонент здоровья	1	35,18	36,36	15,73	52,53	10,46	0,680
	2	38,76	37,69	19,95	62,51	12,58	
	3	35,67	34,51	17,64	58,61	11,13	
Психическое здоровье	1	51,76	60	8	80	21,52	0,759
	2	56,4	58	24	88	18,89	
	3	50,96	56	16	88	20,44	
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	1	37,25	33,33	0	100	38,88	0,46
	2	53,33	66,67	0	100	42,44	
	3	42,03	33,33	0	100	36,54	
Показатель	Группа	Среднее	Медиана	Мин	Макс	SD	p-value
Социальное функционирование	1	54,41	50	12,5	100	21,17	0,288
	2	61,25	62,5	25	100	24,3	
	3	49,46	50	12,5	100	23,38	
Жизненная активность	1	47,06	50	5	80	20,54	0,952
	2	46,25	42,5	15	80	18,84	
	3	47,61	50	10	90	19,71	

Исследование субэпителиального уровня слизисто-эпителиального барьера тонкой и толстой кишки

По результатам проведенного морфологического исследования было установлено, что у пациентов определяется выраженная лимфоцитарно-эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки двенадцатиперстной и сигмовидной кишки в сравнении со здоровыми лицами. Средний уровень эозинофилов у пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД был достоверно выше, чем в группе здоровых лиц группы контроля, что отображено в Таблице 3.

Таблица 3 – Содержание эозинофилов в слизистой оболочке двенадцатиперстной и сигмовидной кишки у пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД и у здоровых лиц группы контроля

Показатель	Группа	Среднее	Медиана	Мин	Макс	SD	p-value
Содержание эозинофилов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки	Контроль	3,1	2,4	0,8	9,8	2,32	0,0035*
	Общая выборка СРК-Д+ФД	7,24	5,40	0,60	43,80	7,31	
	1	6,36	4,7	1,6	22,3	6,17	0,521
	2	9,47	5,4	2,6	43,8	10,65	
	3	5,97	6,2	0,6	11,6	3,72	
Содержание эозинофилов в слизистой оболочке сигмовидной кишки	Контроль	2,31	1,6	0,6	6,4	1,84	0,0142*
	Общая выборка СРК-Д+ФД	5,13	3,40	0	33,60	5,63	
	1	3,78	3,2	0,4	11	2,79	0,657
	2	4,39	3	0	11,2	3,73	
	3	6,66	4,2	1	33,6	7,83	

Среднее содержание лимфоцитов в слизистой оболочке двенадцатиперстной и сигмовидной кишки было подсчитано путем определения количества клеток в поле зрения на 100 энтероцитов. Все биоптаты были разделены на 5 групп в зависимости от количества лимфоцитов: 0-5 лимфоцитов на 100 энтероцитов в поле зрения, 5-10 лимфоцитов на 100 энтероцитов, 10-15 лимфоцитов на 100 энтероцитов, 15-25 лимфоцитов на 100 энтероцитов и более 25 лимфоцитов на 100 энтероцитов.

У пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД в двенадцатиперстной кишке наиболее часто отмечалось содержание 5-10 и 10-15 лимфоцитов на 100 энтероцитов в поле зрения, в то время как в группе контроля преобладало содержание 0-5 лимфоцитов на 100 энтероцитов.

В слизистой оболочке сигмовидной кишки у пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД чаще определялось содержание лимфоцитов в количестве 10-15 и 15-25 на 100 энтероцитов в поле зрения. В группе контроля в биоптатах слизистой оболочки сигмовидной кишки у большей части здоровых лиц отмечалось содержание лимфоцитов в количестве 0-5 клеток на 100 энтероцитов в поле зрения.

Анализ попарного сравнения с показателями группы контроля продемонстрировал статистически достоверную разницу в содержании лимфоцитов у пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД в сравнении со здоровыми лицами группы контроля как в двенадцатиперстной (для общей выборки СРК-Д+ФД – $p=0,00012$, в группе 1 - $p=0,036$, группе 2 - $p=0,0004$, группе 3 – $p=0,016$), так и в сигмовидной кишке ($p=0,00064$ для общей выборки СРК-Д и ФД и $p=0,024$ для всех трех групп больных).

Исследование эпителиального уровня слизисто-эпителиального барьера тонкой и толстой кишки

В слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у больных СРК-Д в сочетании с ФД определялось достоверное увеличение содержания печеночной фракции белка, связывающего жирные кислоты (FABP-1 или i-FABP) в сравнении с показателем группы контроля ($p=0,0008$), и кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты (FABP-2 или i-FABP) в сравнении с показателями группы контроля ($p=0,0161$). В слизистой оболочке сигмовидной кишки у лиц с СРК-Д в сочетании с ФД также определялось достоверно более высокое содержание FABP-1 ($p<0,0001$) и эпидермальной фракции белка, связывающего жирные кислот (FABP-5 или e-FABP) ($p=0,0195$) в сравнении с группой контроля.

Исследование преэпителиального уровня слизисто-эпителиального барьера тонкой и толстой кишки

У пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД в двенадцатиперстной кишке чаще всего был зафиксирован уровень MUC-2, соответствующий положительной реакции в окрашивании 26-50% клеток. У здоровых лиц группы контроля отмечалось либо отсутствие окрашивания, либо окрашивание 11-25% клеток. Таким образом, экспрессия MUC-2 у больных оказалась достоверно выше в сравнении со здоровыми лицами ($p=0,0022$). В слизистой оболочке сигмовидной кишки у пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД преобладало положительное окрашивание 26-50% и более 50% клеток, в то время как для группы контроля наиболее частым результатом было окрашивание 1-10% и 11-25% клеток (различие в экспрессии MUC-2 между пациентами группы СРК-Д в сочетании с ФД и здоровыми лицами оказалось статистически недостоверным ($p=0,097$)).

Оценка уровня зонулина сыворотки крови

Средний уровень сывороточного зонулина составил в общей выборке пациентов СРК-Д в сочетании с ФД $20,9 \pm 7,57$ нг/мл, в группе 1 - $16,7 \pm 10,09$ нг/мл; в группе 2- $21,85 \pm 3,78$ нг/мл; в группе 3 - $24,91 \pm 6,47$ нг/мл; в группе контроля - $22,4 \pm 7,48$ нг/мл. У больных СРК-Д в сочетании с ФД исходно не определялось статистически значимой разницы в уровне сывороточного зонулина между группами ($p=0,146$). При попарном сравнении с группой контроля было установлено, что исходные показатели содержания сывороточного зонулина во всех трех группах достоверно не отличались от таковых у здоровых лиц группы контроля ($p=0,131$ для группы 1, $p=0,935$ для группы 2 и $p=0,296$ для группы 3).

Исследование состава кишечной микробиоты и её метаболической активности

У больных с СРК-Д в сочетании с ФД и у здоровых лиц группы контроля было выявлено статистически значимое снижение содержания бактерий типа *Bacteroides* ($p=0,01$), увеличение содержания бактерий типов *Firmicutes* ($p=0,01$) и *Euryarchaeota* ($p=0,009$). На уровне класса у больных СРК-Д в сочетании с ФД отмечалось статистически значимое уменьшение содержания бактерий класса *Bacteroidia* (тип *Bacteroidetes*) ($p=0,01$) и статистически значимое увеличение содержания количества бактерий классов *Bacilli* (тип *Firmicutes*) ($p=0,009$), *Methanobacteria* (тип *Euryarchaeota* домена *Archaea*) ($p=0,009$) и *Alphaproteobacteria* (тип *Proteobacteria*) ($p=0,004$). Кроме того, отмечалось статистически значимое снижение содержания бактерий отдела *Cyanobacteria* ($p=0,005$). Наиболее значимое повышение у больных было установлено для порядков *Clostridia UCG-014* (тип *Firmicutes*) ($p=0,00004$), *Erysipelotrichales* (тип *Firmicutes*) ($p=0,00002$), *Pseudomonadales* (тип *Proteobacteria*) ($p=0,0004$), *Xanthomonadales* (тип *Proteobacteria*) ($p=0,00005$), *Burkholderiales* (тип *Proteobacteria*) ($p=0,009$), *Rhizobiales* (тип *Proteobacteria*) ($p=0,006$) и *Lachnospirales* (тип *Firmicutes*) ($p=0,002$). Также у больных было установлено уменьшение количества бактерий порядка *Bacteroidales* (тип *Bacteroidetes*). На уровне семейства отмечалось уменьшение содержания бактерий *Prevotellaceae* (тип *Bacteroidetes*) ($p=0,004$), *Erysipelotrichaceae* (тип *Firmicutes*) ($p=0,002$), *Erysipelatoclostridiaceae* (тип *Firmicutes*) ($p=0,005$), *Pseudomonadaceae* (тип *Proteobacteria*) ($p=0,0004$), *Xanthomonadaceae* (тип *Proteobacteria*) ($p=0,00005$), *Methanobacteriaceae* (тип *Euryarchaeota* домена *Archaea*) ($p=0,009$), *Streptococcaceae* (тип *Firmicutes*) ($p=0,005$), *Rhizobiaceae* (тип *Proteobacteria*) ($p=0,004$) и увеличение содержания семейств *Akkermansiaceae* (тип *Verrucomicrobiota*, $p=0,009$), *Tannerellaceae* (тип *Bacteroidetes*) ($p=0,003$), *Barnesiellaceae* (тип *Bacteroidetes*) ($p=0,03$), *Rikenellaceae* (тип *Bacteroidetes*) ($p=0,007$), *Peptostreptococcaceae* (тип *Firmicutes*) ($p=0,006$) и *Bacteroidaceae* (тип *Bacteroidetes*) ($p=0,004$).

При оценке содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале было установлено, что у больных СРК-Д в сочетании с ФД в сравнении с лицами группы контроля отмечалось достоверно более высокое содержание уксусной кислоты ($p=0,002$), пропионовой кислоты ($p=0,001$), масляной кислоты ($p=0,0002$), изокилот ($p=0,0278$), общего содержания короткоцепочечных жирных кислот ($p=0,003$). Кроме того, анаэробный индекс был смещен в сторону более отрицательных значений в сравнении со здоровыми лицами группы контроля ($p=0,046$).

Динамика исследуемых показателей на фоне лечения

Пациентам группы 1 назначался тримебутин в дозе 200 мг 3 раза в сутки в сочетании с плацебо, 2 группы - тримебутин в дозе 200 мг 3 раза в сутки в сочетании с ребамипидом в дозе 100 мг 3 раза в сутки, 3 группы - ребамипид по 100 мг 3 раза в сутки в сочетании с плацебо.

Средний балл Опросника «7x7» во всех группах достоверно снизился от визита 1 к визиту 3 в группе 1 - на 46,9% ($p=0,014$), в группе 2 - на 74,5% ($p=0,009$) и в группе 3 - на 71,6% ($p=0,003$). От визита 1 к визиту 2 показатель статистически значимо снизился во всех группах – на 38,8% ($p=0,008$), 52,6% ($p=0,001$) и 52,9% ($p=0,0003$) соответственно. В то же время от визита 2 к визиту 3 показатель статистически значимо снизился только в группах 2 и 3 – на 46,3% ($p=0,002$) и 39,8% ($p=0,005$).

Средний балл Опросника GSRS во всех группах статистически значимо снизился от визита 1 к визиту 3 – в группе 1 - на 33,3% ($p=0,005$), в группе 2 - на 47,4% ($p=0,001$) и в группе 3 - на 45,0% ($p=0,0003$). От визита 1 к визиту 2 указанный показатель достоверно снизился во всех группах – на 26,8% ($p=0,0032$), 37,3% ($p=0,001$) и 30,4% ($p=0,0004$) соответственно. От визита 2 к визиту 3 данный показатель также статистически значимо снизился во всех группах – на 10,2% ($p=0,0203$), 16,1% ($p=0,01$) и 21% ($p=0,0005$).

При анализе показателей, полученных в результате тестирования по шкалам Опросника SF-36, были получены следующие результаты.

Основные показатели - «физический компонент здоровья» и «психический компонент здоровья» - были оценены через 28 и 56 дней от начала терапии.

Средний балл показателя «физический компонент здоровья» через 28 дней после начала лечения в группе 1 составил $47,91 \pm 7,19$, в группе 2 - $51,7 \pm 6,75$, в группе 3 - $50,19 \pm 7,28$. Через 56 дней после начала лечения в группе 1 средний балл составил $52,91 \pm 4,63$, в группе 2 – $55,09 \pm 4,81$, в группе 3 - $52,93 \pm 5,53$.

Средний балл показателя «физический компонент здоровья» (Опросник The SF-36) достоверно повысился от визита 1 к визиту 3 в группе 1 - на 18,7% ($p=0,0054$), в группе 2 - на 19,4% ($p=0,0015$) и в группе 3 - на 29,6% ($p=0,0004$). От визита 1 к визиту 2 средний балл

упомянутого показателя статистически значимо вырос в группах 2 и 3 – на 12,1% ($p=0,0009$) и 22,9% ($p=0,0003$) соответственно. От визита 2 к визиту 3 также отмечалась достоверная положительная динамика во всех трех группах – увеличение среднего балла данного показателя на 8,7% ($p=0,0015$) - в группе 1, 6,6% ($p=0,0117$) - в группе 2 и 5,5% ($p=0,0048$) - в группе 3 соответственно.

Средний балл показателя «Психический компонент здоровья (Опросник The SF-36) статистически значимо возрос от визита 1 к визиту 3 в группе 1 - на 18,9% ($p=0,0021$), в группе 2 - на 25% ($p=0,0135$) и в группе 3 - на 33,8% ($p=0,001$). От визита 1 к визиту 2 средний балл указанного показателя также статистически значимо увеличился во всех трех группах – на 17,1% ($p=0,009$) в группе 1, 20,4% ($p=0,012$) в группе 2 и 24,3% ($p=0,003$) в группе 3. От визита 2 к визиту 3 средний балл этого показателя статистически значимо вырос в группе 3 на 7,6% ($p=0,001$).

Количество эозинофилов в поле зрения в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки на фоне проводимого лечения через 56 дней от начала терапии у пациентов группы 1 уменьшилось на $1,47 \pm 2,04$ до среднего значения $5,04 \pm 5,09$ ($p=0,036$), в группе 2 на $4,89 \pm 8,44$ до среднего значения до $4,61 \pm 3,19$ ($p=0,009$), в группе 3 на $2,32 \pm 3,45$ до среднего значения $3,65 \pm 2,25$ ($p=0,010$) (Рисунок 2).

Количество эозинофилов в поле зрения в слизистой оболочке сигмовидной кишки в группе 1 уменьшилось на $0,18 \pm 2,32$ до среднего значения $3,55 \pm 1,89$ ($p=0,905$), в группе 2 - на $2,14 \pm 3,11$ до среднего значения $2,43 \pm 2,08$ ($p=0,0181$), в группе 3 - на $2,39 \pm 4,33$ до среднего значения $4,26 \pm 5,19$ ($p=0,0386$) (Рисунок 3).

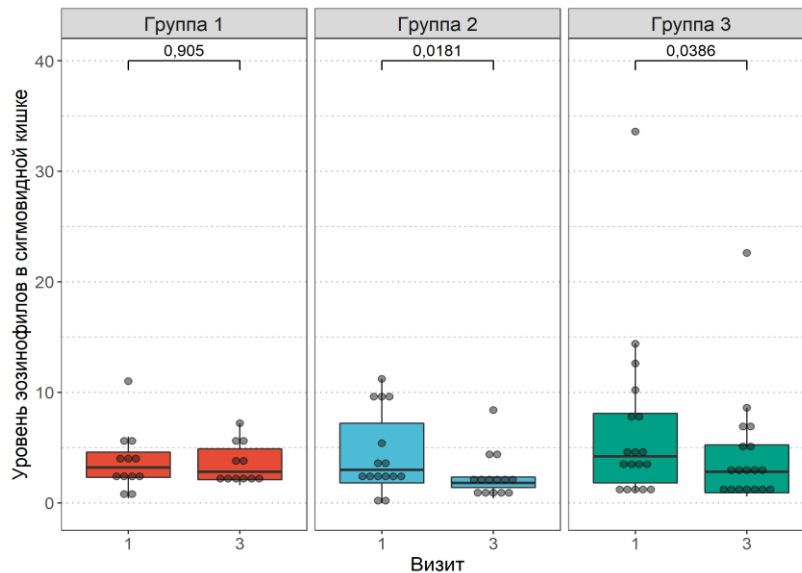


Рисунок 2 – Динамика уровня эозинофилов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД на фоне лечения

Количество лимфоцитов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки достоверно уменьшилось на фоне лечения у 78,6% пациентов в группе 2 ($p < 0,0001$), у 55% пациентов группы 3 ($p = 0,038$) и у 25% пациентов группы 1 ($p = 0,369$). В слизистой оболочке сигмовидной кишки уменьшение уровня лимфоцитов было достигнуто у 27% пациентов группы 1 ($p = 0,088$), 60% пациентов группы 2 ($p = 0,053$) и 61% пациентов группы 3 ($p = 0,00019$). Соответственно, статистически значимое уменьшение степени лимфоцитарной инфильтрации было достигнуто только в группе 3.

Уровень FABP-1 в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки достоверно уменьшился на фоне проводимого лечения в группе пациентов, получавших монотерапию ребамипидом ($p = 0,0098$). Уровень FABP-2 достоверно уменьшился у лиц, получавших ребамипид в сочетании с тримебутином ($p = 0,055$), а также у пациентов, получавших монотерапию ребамипидом ($p = 0,006$). Содержание FABP-5 достоверно не изменилось. В слизистой оболочке сигмовидной кишки на фоне терапии уровень FABP-1 достоверно уменьшился в группе 2 ($p = 0,016$), в то время как уровень FABP-5 также достоверно не изменился.

Содержание MUC-2 в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у пациентов с СРК-Д в сочетании с ФД на фоне лечения достоверно уменьшилось ($p = 0,000003$). Указанная динамика отмечалась во всех трех группах пациентов: в группе 1 ($p = 0,017$), в группе 2 ($p = 0,000004$), в группе 3 ($p = 0,0005$). Достоверное снижение степени окрашивания слизистой оболочки сигмовидной кишки на фоне лечения было зафиксировано только в группе 1 ($p = 0,000002$), в то время как в группах 2 ($p = 0,56$) и 3 ($p = 0,11$) достоверная динамика изучаемого показателя отсутствовала.

При анализе изменений, касающихся качественного и количественного состава микробиоты, было установлено, что суммарно в группе больных СРК-Д в сочетании с ФД на уровне типа отмечалось достоверное увеличение содержания бактерий типов *Bacteroidota* ($p = 0,05$); уменьшение содержания бактерий типов *Euryarchaeota* ($p = 0,01$), *Proteobacteria* ($p = 0,002$) и *Synergistota* ($p = 0,002$).

Динамика состава кишечной микробиоты на фоне лечения в группах пациентов, получавших различную терапию, представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Динамика состава кишечной микробиоты на уровне тип-класс-порядок-семейство у пациентов СРК-Д в сочетании с ФД на фоне лечения

Группа терапии	Тип	Класс	Порядок	Семейство
1 (Триме- бутин + плацебо)	↑ <i>Bacteroidota</i> (p=0,01) ↓ <i>Synergistota</i> (p=0,004)	↑ <i>Bacteroidota</i> (p=0,01) ↓ <i>Synergistia</i> (p=0,04)	↑ <i>Bacteroidales</i> (p=0,01) ↓ <i>Lachnospirales</i> (p=0,02) ↓ <i>Synergistales</i> (p=0,04)	↑ <i>Bacteroidaceae</i> (p=0,06) ↑ <i>Tannerellaceae</i> (p=0,06) ↓ <i>Lachnospiraceae</i> (p=0,02) ↓ <i>Synergistales</i> (p=0,04)
2 (Триме- бутин + Ребамипид)	↓ <i>Euryarchaeota</i> (p=0,02) ↓ <i>Proteobacteria</i> (p=0,008)	↓ <i>Bacilli</i> (p=0,01) ↓ <i>Methanobacteria</i> (p=0,02) ↓ <i>Gammaproteobacteria</i> (p=0,07)	↓ <i>Erysipelotrichales</i> (p=0,001) ↓ <i>Pasteurellales</i> (p=0,0008) ↓ <i>Methanobacteriales</i> (p=0,02) ↓ <i>Enterobacterales</i> (p=0,03)	↓ <i>Erysipelotrichaceae</i> (p=0,007) ↓ <i>Pasteurellaceae</i> (p=0,0008) ↓ <i>Bacteroidaceae</i> (p=0,05) ↓ <i>Methanobacteriaceae</i> (p=0,02) ↓ <i>Enterobacteriaceae</i> (p=0,03) ↑ <i>Leuconostocaceae</i> (p=0,04)
3 (Ребамипид +плацебо)	-	↑ <i>Clostridia</i> (p=0,03) ↑ <i>Coriobacteriia</i> (p=0,01)	↓ <i>Staphylococcales</i> (p=0,07) ↑ <i>Coriobacteriales</i> (p=0,01) ↑ <i>Peptococcales</i> (p=0,003) ↓ <i>Corynebacteriales</i> (p=0,03) ↓ <i>Vibrionales</i> (p=0,02)	↓ <i>Erysipelotrichaceae</i> (p=0,007) ↓ <i>Veillonellaceae</i> (p=0,004) ↓ <i>Prevotellaceae</i> (p=0,04) ↓ <i>Gemellaceae</i> (p=0,03) ↑ <i>Coriobacteriaceae</i> (p=0,005) ↑ <i>Peptostreptococcales-Tissierellales</i> (p=0,03)

При оценке содержания короткоцепочечных жирных кислот было установлено, что уровни уксусной, пропионовой и масляной кислот, а также уровни изокилот, общее содержание КЦЖК и показатель анаэробного индекса несколько снизились во всех группах терапии, однако динамика данных показателей была статистически недостоверной.

В исследовании был также проведен корреляционный анализ изучаемых показателей.

Связь интенсивности клинических симптомов СРК-Д в сочетании с ФД и уровня нарушения проницаемости слизисто-эпителиального барьера

Положительная корреляция наблюдалась между:

- средним баллом Опросника GSRS, средним баллом Опросника «7x7» и содержанием лимфоцитов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (r=0,26, p=0,04) и (r=0,29, p=0,02);

- средним баллом Опросника GSRS и содержанием лимфоцитов в слизистой оболочке сигмовидной кишки ($r=0,27$, $p=0,04$);

- неоформленным стулом согласно Опроснику «7x7» и содержанием эозинофилов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки ($r=0,37$, $p=0,0004$);

- наличием диареи согласно Опроснику GSRS, содержанием FABP-2 в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки ($r=0,29$, $p=0,03$) и FABP-1 в слизистой оболочке сигмовидной кишки ($r=0,49$, $p=0,003$);

- частотой стула более 3 раз в день по данным Опросника «7x7» и содержанием FABP-5 в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки ($r=0,28$, $p=0,04$).

Связь интенсивности клинических симптомов СРК-Д в сочетании с ФД и состава кишечной микробиоты на уровне типа

Отрицательная корреляционная связь была выявлена между интенсивностью боли и содержанием бактерий типов *Verrucomicrobiota* ($r=-0,38$; $p=0,03$), *Firmicutes* ($r=-0,39$; $p=0,03$) и *Fusobacteriota* ($r=-0,35$; $p=0,05$).

Положительная корреляционная связь была обнаружена между:

- физическим компонентом здоровья (по данным Опросника SF-36) и содержанием бактерий типа *Euryarchaeota* ($r=0,42$; $p=0,02$);

- выраженностью жалоб (по данным Опросника GSRS) и содержанием бактерий типа *Cyanobacteria* ($r=0,35$; $p=0,04$).

Связь нарушения проницаемости слизисто-эпителиального барьера на эпителиальном уровне и состава кишечной микробиоты

Отрицательная корреляционная связь была выявлена между содержанием бактерий типа *Actinobacteria* и уровнем белка FABP-2 в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки ($r=-0,42$; $p=0,02$).

Положительная корреляционная связь была найдена между содержанием бактерий типа *Euryarchaeota* и уровнем белка FABP-2 в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки ($r=0,35$; $p=0,05$).

Наибольшая частота корреляционных связей была установлена для определенных типов бактерий и показателей метаболического профиля (Таблица 5).

Таблица 5 – Корреляция типов кишечной микробиоты и компонентов, отображающих метаболическую активность

Тип	Показатель					
	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	Изокислоты	Общее содержание кислот	Анаэробный индекс
<i>Bacteroidota</i>						r=0,58 p=0,00002*
<i>Cyanobacteria</i>		r=0,3 p=0,05*	r=0,3 p=0,04*			
<i>Euryarchaeota</i>	r=-0,42 p=0,004*	r=-0,33 p=0,03*	r=-0,32 p=0,03*		r=-0,36 p=0,02*	
<i>Firmicutes</i>						r=-0,52 p=0,0003*
<i>Fusobacteriota</i>				r=0,58 p=0,00002*		
<i>Patescibacteria</i>		r=0,56 p=0,00006*		r=0,40 p=0,007*	r=0,34 p=0,02*	r=-0,34 p=0,02*
<i>Verrucomicrobiota</i>				r=0,50 p=0,0004*		

ВЫВОДЫ

1. У пациентов, страдающих синдромом раздраженного кишечника с диареей в сочетании с функциональной диспепсией, определяются симптомы обоих заболеваний умеренной степени выраженности, приводящие к снижению уровня качества жизни за счет ухудшения как физического, так и эмоционального состояния.

2. У больных с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника в сочетании с функциональной диспепсией доказано нарушение проницаемости слизисто-эпителиального барьера на субэпителиальном уровне, проявляющееся признаками воспаления, заключающегося в развитии достоверно большей, в сравнении со здоровыми добровольцами, лимфоцитарно-эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки как тонкой, так и толстой кишки.

3. У больных с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника в сочетании с функциональной диспепсией доказано нарушение проницаемости слизисто-эпителиального барьера на презпителиальном уровне (достоверное, в сравнении со здоровыми добровольцами, повышение уровня MUC-2 в слизистой оболочке тонкой кишки) и на эпителиальном уровне (достоверное, в сравнении со здоровыми добровольцами, повышение уровня экспрессии белков, связывающих жирные кислоты как в тонкой (FABP-1; FABP-2), так и в толстой (FABP-1; FABP-5) кишке).

4. У пациентов с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника в сочетании с функциональной диспепсией доказано ассоциированное с нарушением проницаемости слизисто-эпителиального барьера изменение состава кишечной микробиоты за счет повышения содержания условно-патогенных микроорганизмов на уровне типов, классов, порядков и семейств и компенсаторного увеличения доли продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, а также ассоциированное с изменением состава кишечной микробиоты увеличение абсолютного содержания уксусной, пропионовой, масляной кислоты и изокилот и сдвиг анаэробного индекса в сторону более отрицательных значений в сравнении со здоровыми лицами группы контроля.

5. Интенсивность и общее количество симптомов у больных с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи в сочетании с функциональной диспепсией прямо коррелирует со степенью нарушения проницаемости слизисто-эпителиального барьера, нарушением состава кишечной микробиоты и спектра короткоцепочечных жирных кислот.

6. В группах пациентов, которым проводилась терапия тримебутином в сочетании с ребамипидом, а также монотерапия ребамипидом, отмечается положительная динамика клинических симптомов, ассоциированная с нормализацией слизисто-эпителиального барьера на надэпителиальном, эпителиальном, субэпителиальном уровнях и нормализацией микробного состава толстой кишки на уровне типов и семейств бактерий. У пациентов, которые получали только регулятор моторики тримебутин, положительная динамика клинических симптомов менее выражена и коррелирует с нормализацией слизисто-эпителиального барьера на надэпителиальном и субэпителиальном уровнях, но не с изменением микробного состава толстой кишки.

7. Включение в схему терапии пациентов с сочетанием синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи и функциональной диспепсией препарата, влияющего на проницаемость слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, безопасно и более эффективно в сравнении с терапией регулятором моторики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагнозы «синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи» и «функциональная диспепсия» следует рассматривать как диагнозы исключения, для верификации которых необходимо проведение комплекса диагностических исследований, включающих в том числе эзофагогастродуоденоскопию и колоноскопию с оценкой биопсийного материала для исключения органических заболеваний.

2. Нарушение проницаемости слизисто-эпителиального барьера ЖКТ формируется в том числе у тех пациентов с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника в

сочетании с функциональной диспепсией, у которых не выявляется синдром избыточного бактериального роста. У таких больных нарушение проницаемости может быть обусловлено изменением а) микробного состава толстой кишки и б) содержания короткоцепочечных жирных кислот.

3. В качестве новой терапевтической тактики лечения пациентов с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника в сочетании с функциональной диспепсией показана терапия препаратами, которые нормализуют проницаемость слизисто-эпителиального барьера ЖКТ на всем его протяжении, в частности, ребамипидом.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ковалева А.Л.**, Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2020. – Т.30. – 4. – С.52-59.

2. Мамиева З.А., Полуэктова Е.А., **Ковалева А.Л.**, Шифрин О.С., Соболев В.П., Свистушкин В.М., Ульянин А.И., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. Колоректальный рак у пациентки с симптомами функционального заболевания желудочно-кишечного тракта // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2021. – Т.31. – №5. – С.66-73.

3. **Ковалева А.Л.**, Ульянин А.И., Киселева О.Ю., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. Прукалоприд и мультиштаммовый пробиотик в разрешении автономной кишечной нейропатии у пациентов, находящихся в критическом состоянии (Клинический разбор) // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2018. – Т.28. – №3. – С.88-100.

4. V. Ivashkin, Y. Poluektov, E. Kogan, O. Shifrin, A. Sheptulin, **A. Kovaleva**, A. Kurbatova, G. Krasnov, E. Poluektova. Disruption of the pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines and tight junction proteins expression, associated with changes of the composition of the gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome // **PLoS ONE.** – 2021. – Т.16. – №6.[Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

СРК – синдром раздраженного кишечника

СРК-Д - синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи

ФД – функциональная диспепсия

ФЗ ЖКТ – функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта

ЭГДС –эзофагогастродуоденоскопия

ФАВР-1 – печеночная фракция белка, связывающего жирные кислоты

ФАВР-2 - кишечная фракция белка, связывающего жирные кислоты

ФАВР-5 - эпидермальная фракция белка, связывающего жирные кислоты

МУС - муцин