

ОЖИРЕНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ СВЯЗЬ?



© А.В. Погодина*, А.И. Романица, Л.В. Рычкова

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

Ожирение и функциональные заболевания кишечника (ФЗК) широко распространены в человеческой популяции и сопряжены с психосоциальными проблемами и увеличением нагрузки на здравоохранение. Целью настоящего обзора было всестороннее изучение взаимосвязей ожирения и ФЗК, а также механизмов, объясняющих эту связь. Анализ литературы предоставляет весомые доказательства связи ожирения с диареей, но к настоящему моменту недостаточно данных для того, чтобы уверенно говорить о связи ожирения с синдромом раздраженного кишечника. Большинство исследований свидетельствует о том, что ожирение во взрослой популяции не связано или отрицательно связано с запорами.

Ассоциация ожирения с диареей наиболее убедительно объясняется через особенности диеты, пищевого поведения, изменения в метаболизме желчных кислот, ускоренный транзит по толстой кишке, измененную кишечную микробиоту и связанные с этим воспаление и повышенную проницаемость кишечника. Собственную роль могут играть принимаемые больными лекарственные препараты, а также коморбидная неалкогольная жировая болезнь печени. Планирование и проведение исследований, в том числе продольных, основанных на валидных диагностических критериях и учитывающих максимально широкий спектр вмешивающихся факторов, позволит глубже исследовать проблему коморбидности ожирения и ФЗК, что будет способствовать оптимизации подходов к лечению этих широко распространенных и социально значимых заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; функциональные заболевания кишечника; синдром раздраженного кишечника; функциональная диарея; функциональный запор; желчные кислоты; микробиота кишечника.

OBESITY AND FUNCTIONAL BOWEL DISORDERS: ARE THEY LINKED?

© Anna V. Pogodina*, Anastasya I. Romanitsa, Lyubov V. Rychkova

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Obesity and functional bowel disease (FBD) are affecting a large number of people worldwide. They have psychosocial consequences and associated with considerable healthcare resource use. The purpose of this review was a comprehensive study of the relationship between obesity and FBD, as well as mechanisms to explain this relationship. An analysis of the literature provides strong evidence of a link between obesity and diarrhea, but there is currently insufficient data to speak confidently about the link between obesity and irritable bowel syndrome. Most studies suggest that adult obesity is not associated or negatively associated with constipation. The association of obesity with diarrhea is most convincingly explained through diet, eating behavior, changes in the metabolism of bile acids, accelerated colonic transit, altered intestinal microbiota and associated inflammation and increased intestinal permeability. Medicines taken by patients, as well as non-alcoholic fatty liver disease, can play their own role.

Planning and conducting studies, including longitudinal ones, based on valid diagnostic criteria and taking into account the widest possible range of confounders, will allow a deeper study of the problem of comorbidity of obesity and FBD. This will help optimize the treatment of these diseases.

KEYWORDS: obesity; functional bowel disease; irritable bowel syndrome; functional diarrhea; functional constipation; bile acids; gut microbiota.

Ожирение — это хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированную с ним сопутствующую патологию [1]. По данным ВОЗ, в настоящее время более 1,9 млрд людей старше 18 лет имеют избыточную массу тела, свыше 650 млн из них — ожирение. Исследование ЭССЕ-РФ свидетельствует о том, что ожирением страдают 33,4% взрослого населения России [2]. В период

с 1980 по 2013 гг. общая распространенность ожирения увеличилась на 27,5% у взрослых и на 47,1% у детей, несмотря на попытки борьбы с этим заболеванием во многих странах мира.

Ожирение нарушает деятельность практически всех органов и систем человеческого организма, становясь по мере прогрессирования источником дополнительных материальных затрат не только для индивидуума, но и для общества в целом. В силу того, что ожирение является алиментарно-зависимым заболеванием, его связь с гастроинтестинальными нарушениями представляется

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



очевидной, и к настоящему времени хорошо известно о коморбидности ожирения с такими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), эзофагит, болезни желчного пузыря, неалкогольная жировая болезнь печени [1]. Вместе с тем ассоциации ожирения с функциональными желудочно-кишечными расстройствами привлекли внимание исследователей лишь в последние десятилетия и в настоящее время активно изучаются.

Функциональные заболевания ЖКТ (ФЗ ЖКТ) представляют собой гетерогенную группу рецидивирующих абдоминальных симптомов, происхождение которых не имеет структурных или биохимических объяснений [3]. По литературным данным, в западных странах такими расстройствами страдают до четверти населения [4]. В России синдром раздраженного кишечника (СРК) имеют 19% взрослых горожан [5].

ФЗ ЖКТ взрослых включают шесть основных категорий: пищеводные, гастродуоденальные, кишечные расстройства, функциональный абдоминальный болевой синдром, расстройства желчевыводящих путей и аноректальные нарушения. Из них функциональные заболевания кишечника (ФЗК), включающие широкий спектр нарушений, охватывающих СРК, функциональные запоры, диарею, абдоминальное вздутие и неспецифические кишечные расстройства, представляют собой одну из наиболее распространенных причин обращения за медицинской помощью и характеризуются низким качеством жизни, связанным со здоровьем [6, 7].

Исследования, посвященные изучению связи ожирения и ФЗК, предоставляют неоднозначные и зачастую конфликтующие результаты. В одних работах связь между ожирением и различными хроническими симптомами со стороны кишечника выглядит прочной, тогда как в других она незначима [8]. Вместе с тем представляется, что ожирение и ФЗК имеют больше общего, чем просто высокая распространенность в популяции. Они имеют общие факторы риска и общие патогенетические механизмы, включающие психологические нарушения, хроническое низкоактивное воспаление, измененную кишечную микробиоту. Таким образом, прояснение истинных связей между ожирением и группой состояний, входящих в спектр ФЗК, представляется важным как дающее ключевую информацию для разработки патогенетически обоснованных стратегий лечения и профилактики.

В свете вышеизложенного целью настоящего обзора было всестороннее изучение взаимосвязей ожирения и ФЗК, а также механизмов, объясняющих эту связь.

Для поиска источников литературы использовали базу данных PubMed, глубина поиска 20 лет. Поиск проводили, используя следующие сочетания ключевых слов: obesity (OR overweight OR body mass index) AND: irritable bowel syndrome, functional gastrointestinal disorders, functional gastrointestinal symptoms, diarrhea, functional diarrhea, bile acid diarrhea, constipation, functional constipation, colonic transit, bile acid, non-alcoholic fatty liver disease, brain-gut pathway, gut microbiota. После первичного анализа абстрактов, удовлетворяющих запросу, для углубленного анализа полных текстов статей отбирали наиболее релевант-

ные тематике настоящего обзора, отдавая предпочтение работам последних 10 лет. Поиск русскоязычных источников проводили, используя ресурсы Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU с использованием поисковых запросов, включающих ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, индекс массы тела, функциональные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, диарея, хологенная диарея, диарея желчных кислот, запор, функциональный запор, транзит по толстому кишечнику, толстая кишка, неалкогольная жировая болезнь печени, ось мозг-кишечник, микробиота кишечника.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И ОЖИРЕНИЕ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Исследования, изучающие связь массы тела с ФЗК, условно можно разделить на две категории: исследования, проведенные среди пациентов (с ожирением или ФЗК), и исследования, выполненные в репрезентативных выборках из общей популяции. Преимуществом последних является большая мощность, а недостатком — то, что учет патологических симптомов и определение категории массы тела, как правило, основываются на самоотчетах участников, что может влиять на достоверность получаемых результатов. Следует заметить также, что большинство популяционных исследований в качестве переменных интереса учитывают отдельные симптомы, и только немногие рассматривают конкретные нозологические формы. С другой стороны, исследования, проводимые в условиях клиник, может характеризовать некоторое смещение отбора, связанное с тем, что за медицинской помощью по поводу данных заболеваний обращаются преимущественно люди с более тяжелыми симптомами или наличием осложнений. Следовательно, получаемые результаты могут не в полной мере отражать реально существующие коморбидные ассоциации.

В большинстве исследований, выполненных в условиях клиник, изучалась частота ФЗК среди больных с ожирением. Исследований, проведенных среди гастроэнтерологических пациентов, немного, и представляемые ими результаты не вполне согласуются друг с другом. Так, Dong и соавт. было показано, что из 366 пациентов гастроэнтерологического центра с подтвержденным диагнозом СРК 30,3% имели избыточную массу тела или ожирение, что не превышало частоты в общей популяции взрослых людей в Германии. При этом самый высокий процент больных с ожирением (17,9%) был среди пациентов с СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) [9]. Еще два исследования, проведенные на базе амбулаторных подразделений гастроэнтерологических клиник в Бразилии (n=113) [10] и Турции (n=452) [11], свидетельствуют о большей частоте избыточной массы тела и ожирения среди пациентов с СРК. В первом из них избыточную массу тела имели 31%, ожирение — 29% больных, что было несколько выше, чем в общей популяции Бразилии. Во втором — избыточная масса тела была у 29,6% больных, еще у 46,9% — ожирение. При этом в обоих исследованиях индексы массы тела (ИМТ) пациентов с разными подтипами СРК существенно не различались.

Изучение частоты СРК среди больных ожирением показывает, что она также находится в довольно широком диапазоне (8–30%), не превышая распространенности в общей популяции в одних исследованиях [12–14] и будучи значительно больше таковой в других [15].

При этом есть свидетельства того, что частота СРК среди пациентов с ожирением может варьировать не только между отдельными исследованиями, но и между разными центрами в пределах одного исследования. Так, в исследовании Aasbrenn и соавт., в которое были включены 350 участников с морбидным ожирением из двух центров бариатрической хирургии, в одном центре частота СРК была сопоставима с популяционной (8%), а в другом — существенно выше таковой (26%). Авторы объясняют полученные различия тем, что в первый центр преимущественно направляли пациентов, проживающих в городе, а во второй — сельских жителей, которые чаще имели нездоровую диету, о чем свидетельствовали более выраженные сдвиги метаболических параметров [16]. Большая распространенность СРК среди жителей села была показана и в исследовании, проведенном в Китае [17].

Важность учета максимально более широкого спектра вмешивающихся факторов при выяснении истинной связи между ожирением и симптомами со стороны кишечника хорошо иллюстрируют результаты исследования Levy и соавт., в которое были включены 983 больных с избыточной массой тела и ожирением (диапазон ИМТ 25,1–60,8 кг/м²), участвующих в программе по снижению веса. Было показано, что, несмотря на значимую ассоциацию ИМТ с болью в животе и диареей, показанную в двухфакторных анализах, после учета переменных диеты (переедание, потребление клетчатки) и физической активности значимость этой связи утратилась [14].

Самым масштабным популяционным исследованием, в котором изучалась связь между категорией ИМТ и ФЗК у взрослых людей, было исследование, проведенное в 2013 г. во Франции, которое включало 35 447 человек. Распространенность СРК в этой когорте составила 5,3%, и после учета пола, возраста, статуса курения и уровня образования участников ассоциаций между категорией массы тела и наличием СРК обнаружено не было. Наоборот, мужчины с избыточной массой тела и ожирением страдали СРК реже, и, хотя протективный эффект ИМТ был небольшим, он все же был статистически значим. Что касается женщин, то у них была установлена прямая связь между ИМТ и функциональной диареей (ФД), но связи между массой тела и СРК не обнаружено [18]. Наличие значимой ассоциации ИМТ с диареей, но не с СРК было показано и в исследовании когорты по году рождения, включавшей 26-летних новозеландцев (n=980), в котором использовали сокращенный вариант опросника по кишечным симптомам [19].

Следует упомянуть отдельно исследование с интересным дизайном, выполненное в репрезентативной выборке взрослых людей (n=1001) в Швеции. Его отличительной чертой было то, что всем участникам, независимо от симптомов, была проведена ФЭГДС, и пациентов с диагностированными эзофагитом, язвенной болезнью и раком исключали из второго этапа анализа. На первом

этапе, когда в анализ входили все включенные участники, авторами была установлена значимая связь между ожирением и СРК, а также рядом гастроинтестинальных симптомов, в том числе диареей. Однако после второго этапа значимая связь с ожирением сохранилась только для диареи, чувства неполного опорожнения кишечника и рвоты, но не для СРК [20]. Данные результаты свидетельствуют о том, насколько важным для определения истинных ассоциаций между ожирением и ФЗК может быть учет перекреста последних с другими заболеваниями ЖКТ.

Два исследования в Австралии (n=2575 и n=777), использовавшие валидированные опросники для изучения связи между ИМТ и отдельными гастроинтестинальными симптомами, показали, что ИМТ имеет значимую положительную связь с диареей после учета пола, возраста, некоторых социально-демографических характеристик, а также курения и употребления алкоголя [21, 22]. В большом популяционном опросе 1963 субъектов, проживающих в одном из округов США, Delgado-Aros и соавт. обнаружили значимую ассоциацию между ожирением и такими симптомами, как боль в верхней части живота, вздутие живота и диарея после учета пола, возраста, психосоматического статуса, употребления алкоголя и курения [23].

Заслуживают особого внимания результаты анализа данных из Национального обследования здоровья и питания в США (NHANES), полученные от более чем 5000 респондентов старше 20 лет, представляющих репрезентативную выборку взрослых американцев [24, 25]. Было обнаружено, что более 80% людей с хронической диареей в общей популяции имели избыточную массу тела, ожирение или тяжелое ожирение. Распространенность диареи повышалась по мере увеличения ИМТ, и до 8,5% людей, страдающих ожирением, и 11,5% людей с тяжелым ожирением имели хроническую диарею по сравнению с 4,5% среди участников с нормальной массой тела. После поправки на широкий спектр конфаундеров, включающий демографические, психологические переменные, переменные образа жизни, использование слабительных, факторы диеты и наличие диабета, вероятность хронической диареи у лиц с ожирением любой степени оставалась на 60% выше, а у людей с тяжелым ожирением — в 2 раза выше, чем у людей с нормальной массой тела. В целом результаты этого исследования свидетельствуют о том, что связь между ожирением и хронической диареей имеет самостоятельный характер и объясняется не только диетическими, психологическими факторами, факторами образа жизни и сопутствующими заболеваниями.

Проведенный Eslick в 2012 г. с целью выяснения связей между отдельными гастроинтестинальными симптомами и ожирением метаанализ 21 исследования, включающий данные 77 538 человек, подтвердил, что ожирение имеет значимую ассоциацию с диареей (отношение шансов (ОШ) 1,45; 95% доверительный ДИ 1,26–1,64), но не такими симптомами, как боли в нижней части живота, вздутие живота, запоры/твердый стул, недержание кала [26].

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что, по-видимому, существует независимая связь между

ожирением и диареей, но недостаточно доказательств наличия ассоциации между ожирением и СРК. В этой связи интересны исследования, изучающие связь СРК с ожирением более детально. В настоящее время общепризнано, что ИМТ может не в полной мере отражать действительный объем жировой ткани в организме и, конечно, не дает информации о характере ожирения. Вместе с тем это может быть критически важным, поскольку именно висцеральная, а не подкожная жировая ткань является метаболически активным органом и может играть собственную роль в формировании коморбидных ассоциаций ожирения с другими заболеваниями.

Есть несколько статей, освещающих этот аспект проблемы. Исследование, выполненное в общей популяции в Иране, показало большую частоту СРК у людей с абдоминальным ожирением, но эта связь потеряла свою значимость после учета таких вмешивающихся факторов, как пол, возраст, статус курения, уровень физической активности и особенности питания участников, что свидетельствует о том, что она с большей степенью вероятности может объясняться другими причинами [27]. Этот результат корреспондирует с результатами крупного исследования, проведенного в Южной Корее ($n=5605$) [28], а также исследования, проведенного в Японии ($n=1096$), в котором изучалась связь СРК с компонентами метаболического синдрома, в том числе с окружностью талии (ОТ) [29]. Во всех упомянутых исследованиях применялась корректировка для широкого диапазона потенциальных вмешивающихся факторов, однако абдоминальный характер ожирения в них был установлен на основе произвольных пороговых значений ОТ, которые к тому же, как известно, имеют довольно высокую межтестовую вариабельность. Кроме того, в одном из этих исследований значения ОТ были получены из самоотчетов участников [27].

Еще в двух исследованиях площадь жировой ткани определяли при помощи компьютерной томографии (КТ). Nagata и соавт., обследовав 958 взрослых японцев, продемонстрировали, что ИМТ участников, а также площадь их висцеральной и подкожной жировой ткани имели значимую обратную ассоциацию с наличием запора и твердого стула, но не имели связи с наличием диареи, чувством неполного опорожнения кишечника и императивными позывами на дефекацию [30]. В том же 2015 г. были опубликованы результаты другого исследования, проведенного в Южной Корее, в которое вошли 336 человек, проходивших профилактический осмотр. У 67 (19,9%) из них был диагностирован СРК, и в многомерном анализе было показано, что висцеральное ожирение, установленное по площади висцеральной жировой ткани, соотношению площадей висцеральной и подкожной жировой ткани и ОТ, связано с повышенным риском развития СРК, особенно СРК-Д. При этом ни площадь подкожной жировой ткани, ни ИМТ с повышенным риском развития СРК связаны не были [31]. Наличие значимой связи между СРК и висцеральным ожирением, диагностированным по соотношению ОТ/рост, также было показано в небольшом исследовании Nuaman [32].

Таким образом, исследования, направленные на выяснение связи висцерального ожирения и СРК,

демонстрируют противоречивые результаты, что можно объяснить значительной гетерогенностью инструментов оценки характера ожирения и перечня принимаемых во внимание конфаундеров. В двух исследованиях, подтвердивших наличие значимой связи между висцеральным ожирением и СРК, применяли наиболее надежные диагностические маркеры — площадь висцеральной жировой ткани, оцененную при КТ и ОТ, стандартизованную по росту. Но в первом исследовании в качестве возможных конфаундеров были учтены только пол и наличие эрозивного эзофагита, а во втором вообще не проводилось никакой корректировки на вмешивающиеся факторы. Исследование Nagata и соавт., хотя и использовало валидные оценки для определения висцерального характера ожирения, строго говоря, не было исследованием связи висцерального ожирения с СРК, поскольку в качестве переменных интереса выступали отдельные симптомы, и группы пациентов, имеющих эти симптомы, могли быть значительно более неоднородными, чем группы, включающие только больных с СРК.

Несмотря на то что доступные к настоящему моменту литературные данные не позволяют сформировать однозначное суждение о наличии или отсутствии связи между категорией массы тела и СРК, есть исследования, которые показали связь ожирения с тяжестью клинических проявлений этого заболевания. Так, в исследовании Sadiq и соавт. у 96 больных с СРК более высокий ИМТ был связан не только с диареей, но и с большей тяжестью urgency при позывах на дефекацию [33]. В другом исследовании тяжесть симптомов раздраженного кишечника, оцениваемых как единый кластер, у 43 пациентов с морбидным ожирением — кандидатов на бариатрическую операцию была значительно более выраженной, чем в группе контроля [34]. Однако следует также заметить, что в исследовании Dong и соавт. связи между ИМТ и степенью выраженности симптомов СРК обнаружено не было [9].

Большинство работ, в которых изучалась связь с ожирением специфических субтипов СРК, не дало однозначных свидетельств преобладания какого-либо из них в этой когорте больных. В трех небольших исследованиях у пациентов с морбидным ожирением с одинаковой частотой диагностировали СРК с преобладанием диареи и запора и, реже, смешанный вариант СРК [12, 13, 15]. В более крупном исследовании Aasberg и соавт. наиболее часто встречаемым был смешанный вариант [16]. И только в исследовании Akhondi и соавт. было показано, что субъекты с избыточной массой тела чаще страдали СРК-Д, однако после учета конфаундеров связь между этими состояниями стала незначимой [27].

В свете убедительно доказанной в популяционных исследованиях ассоциации между ИМТ и диареей эти результаты выглядят противоречиво. В контексте этих противоречий представляют интерес результаты исследования, проведенного в Китае и включавшего 16 078 респондентов. У 1,54% участников этого исследования была диагностирована ФД и у 1,72% — СРК-Д, и было показано, что ФД, но не СРК-Д, была положительно связана с ИМТ участников. Кроме того, ИМТ у респондентов с ФД был в среднем выше, чем у пациентов с СРК-Д [35].

Что касается функциональных запоров, то мы не обнаружили исследований, подтверждающих их независимую связь с ИМТ у взрослых. Хотя в некоторых из них сообщалось о большей частоте запоров у людей с избыточной массой тела и ожирением [13, 23, 36] и, наоборот, большей частоте избыточной массы тела среди людей с функциональными запорами [37], связи между этими заболеваниями были статистически незначимыми. Более того, в когорте молодых взрослых в Австралии избыточная масса тела была отрицательно связана с болью в животе и запорами [19]. Отрицательная связь между массой тела и запорами у женщин была показана и в хорошо скорректированных моделях, разработанных по данным Национального обследования здоровья и питания в США (NHANES) из циклов 2005–2008 гг. ($n=10\,914$) [38].

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЫЯВЛЕННЫХ АССОЦИАЦИЙ

В качестве возможных звеньев, опосредующих ассоциации ФЗК и ожирения, можно рассматривать целый ряд факторов, многие из которых взаимосвязаны и взаимобусловлены.

Так, некоторые особенности диеты, свойственные людям с ожирением, также могут быть значимыми для развития симптомов ФЗК. Было показано, что в патофизиологию СРК вовлечены ферментируемые углеводы, такие как фруктоза, лактоза, фруктаны, галактаны и др., которые встречаются в широком спектре пищевых продуктов. Эти углеводы с короткой цепью плохо абсорбируются в кишечнике, и их ферментация кишечной микробиотой приводит к образованию углекислого газа, водорода и/или метана [39]. Небольшие осмотически активные молекулы, образующиеся в результате ферментации, притягивая жидкость в тонкую кишку, могут способствовать развитию осмотической диареи, а также симптомов вздутия, боли и дискомфорта. С другой стороны, было показано, что диеты с низким содержанием ферментируемых углеводов улучшают симптомы, связанные с СРК, включая диарею [40].

Таким образом, избыточное потребление людьми с ожирением плохо абсорбируемых сахаров, в частности, кукурузного сиропа с фруктозой, который широко распространен в западных диетах, может частично объяснить взаимосвязи между ожирением и диареей, показанные в эпидемиологических исследованиях. К сожалению, мы не встретили работ, изучающих селективный вклад ферментируемых углеводов диеты в формирование связи между диареей и симптомами ФЗК у больных ожирением. Но в исследовании Singh и соавт. было показано, что люди с самым высоким квартилем потребления любых углеводов имели более высокую распространенность хронической диареи, чем люди с самым низким квартилем, что косвенно подтверждает это предположение [25].

Избыток в рационе жиров также может быть связан с симптомами ФЗК у людей с ожирением. Из всех пищевых ингредиентов липиды являются наиболее сильными модуляторами гастрокишечного рефлекса [41], и было показано, что продукты с высоким содержанием жира могут вызывать симптомы функциональных расстройств

ЖКТ [42]. Известно, что липиды пищи, с одной стороны, ослабляют моторику тонкой кишки, замедляя транзит газа через кишечник и приводя к вздутию живота, с другой — усиливают моторику толстой кишки, способствуя развитию диареи [42]. В исследовании Levy и соавт. содержание жиров в рационе больных с избыточной массой тела и ожирением имело независимую положительную связь с увеличением частоты стула и диареей в многомерных моделях [14].

Одним из возможных объяснений связи между ФЗК и ожирением могут быть нарушенные паттерны питания. Во-первых, пациенты с ожирением зачастую тратят на еду значительно больше времени в течение суток, чем люди с нормальным весом. Короткие периоды моторного голодания между приемами пищи приводят к формированию паттерна повышенной моторики и усиленной пропульсивной активности, ускоряющих наполнение кишечника, что, в свою очередь, стимулирует эвакуацию [43]. Во-вторых, ожирение часто сопряжено с расстройствами пищевого поведения, чаще всего с компульсивным перееданием. Согласно Moayyedi и соавт., повышенный риск ФД у людей, страдающих ожирением, может быть прямым результатом объема принимаемой пищи, что приводит к быстрому растяжению желудка и последующему осмотическому болюсу, передаваемому в тонкую кишку, с которым невозможно физиологически справиться [44]. В вышеупомянутом исследовании Levy и соавт. компульсивное переедание было значимо связано с болью в животе и вздутием в многофакторных моделях [14]. Предполагается также, что переедание и ассоциированные с ним симптомы ФЗК у людей с ожирением могут быть связаны с ослабленными сигналами насыщения [45].

Ожирение часто связано не только с расстройствами пищевого поведения, но и с такими нарушениями в психоэмоциональной сфере, как тревога и депрессия. Сходный спектр психоэмоциональных нарушений, описываемый у людей с функциональными расстройствами пищеварительной системы [46], может свидетельствовать о том, что ожирение и ФЗК имеют общие психофизиологические механизмы. В продольном исследовании Koloski и соавт. было продемонстрировано, что взаимодействие мозг–кишечник имеет двунаправленный характер. Среди субъектов, не имевших ФЗ ЖКТ в начале исследования, исходно повышенный уровень тревожности, но не депрессии, был значимым предиктором развития любого ФЗ ЖКТ через 12 лет наблюдения. Предикторами развития СРК были исходно повышенные уровни как тревоги, так и депрессии. С другой стороны, исходное наличие ФЗ ЖКТ было связано с более высоким уровнем тревоги и депрессии через 12 лет у пациентов, у которых не было повышенного уровня психологического дистресса в начале исследования [47].

Предположительно в формировании связи мозг–кишечник задействована гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, также являющаяся одним из ключевых звеньев в патогенезе ожирения. Показано, что среди больных с морбидным ожирением пациенты, страдающие СРК, имеют значительно более высокие уровни усталости, тревоги и депрессии, а также более низкое качество жизни [15, 16]. Исследования, показывающие, в какой степени ожирение модулирует связь между эмоциональными

нарушениями и разными подтипами СРК или отдельными клиническими проявлениями ФЗК, практически отсутствуют. Kibune-Nagasaki и соавт. показано, что пациенты со смешанным СРК, у которых в этом исследовании был более высокий ИМТ, чем у больных с СРК с запорами или диареей, также имели большую частоту тревожно-депрессивных расстройств [10].

Связь в направлении кишечник–мозг менее изучена. Возможным объяснением может быть показанная в ряде исследований высокая плотность/количество тучных клеток в нисходящей ободочной кишке и ректосигмоидном отделе кишечника у пациентов с СРК, особенно с СРК-Д [48]. Ассоциированный с этим повышенный выброс в системный кровоток цитокинов и хемокинов может изменять функционирование центральной нервной системы и влиять на уровень тревожности [49]. Кроме того высвобождение медиаторов тучных клеток, гистамина, триптазы и серотонина запускает сенсбилизацию афферентных ноцицептивных нейронов, тем самым приводя к aberrантному восприятию висцеральной боли. Состояние хронического низкоактивного воспаления, ассоциированное с висцеральным ожирением и характеризующееся повышенной выработкой провоспалительных цитокинов, может усиливать данные нарушения и объяснять большую выраженность кишечных симптомов у этих пациентов, показанную в некоторых исследованиях.

Аппетит регулируется большим количеством гормонов, в том числе секретлируемых эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта. Было показано, что пациенты с СРК имеют изменение плотности эндокринных клеток ЖКТ, которые секретруют гормоны, регулирующие аппетит: грелин, холецистокинин, пептид YY, энтероглюкагон (оксинтомодулин) и серотонин. Плотность эндокринных клеток, секретующих грелин, который стимулирует аппетит и набор массы тела, повышена у пациентов с СРК-Д. Плотность эндокринных клеток, которые секретуют другие четыре гормона, которые имеют анорексигенное действие, у пациентов с СРК снижена. Это может быть предиктором повышенного аппетита и потребления пищи у пациентов с СРК. Также высказывается предположение, что измененное количество эндокринных клеток ответственно за описываемую у пациентов с СРК висцеральную гиперчувствительность, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта и патологическую секрецию кишечника [50].

Одним из звеньев, связывающих ожирение и ФЗК, могут быть особенности транзита содержимого по толстой кишке. Действительно, рядом исследований была подтверждена ассоциация ожирения с более быстрым толстокишечным транзитом [10, 51, 52]. Более того, Vouchoucha и соавт. продемонстрировали, что обратная связь между ИМТ и временем общего и ректосигмоидного транзита сохранялась даже в когорте пациентов с запорами [53].

К настоящему времени нет единого мнения относительно причин ускоренного толстокишечного транзита у больных с ожирением. В качестве возможных объяснений рассматриваются высокая жировая и углеводная нагрузка (по механизмам, показанным выше), а также нарушения абсорбции желчных кислот.

Показано, что нарушения синтеза, трансформации и транспорта желчных кислот могут быть одной из причин ФЗК [54]. Проведенный Slattery и соавт. метаанализ шести релевантных исследований, в совокупности включающих 908 человек, показал, что мальабсорбцией желчных кислот страдают более четверти (28,1%) пациентов, удовлетворяющих критериям СРК-Д [55]. С другой стороны, есть исследования, демонстрирующие ее связь с ожирением. Так, Sadik и соавт. показали, что ИМТ пациентов с идиопатической мальабсорбцией желчных кислот значительно выше, чем у здоровых субъектов [33]. В исследовании Pattni и соавт. было обнаружено, что ИМТ коррелирует с концентрацией 7 α -гидрокси-4-холестен-3-она (маркер усиленного синтеза желчной кислоты в печени) в сыворотке и увеличенной экскрецией желчных кислот с калом [56].

Также при объяснении связи между диареей и ожирением важно иметь в виду такое часто ассоциированное с ожирением заболевание, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В исследовании Shin и соавт. связь между НАЖБП и диареей в большой общенациональной репрезентативной выборке из общей популяции США оставалась значимой даже после поправки на ИМТ и другие ассоциированные с ожирением заболевания [57]. Это свидетельствует о том, что ее нельзя объяснить исключительно ожирением. Здесь следует заметить, что механизмы, опосредованные желчными кислотами, могут быть одним из ключевых звеньев этой связи, поскольку желчные кислоты вовлечены в патофизиологию как хронической диареи, так и НАЖБП. Клинические исследования выявили генетические вариации рецептора желчной кислоты, связанного с G-белком рецептора-5 Takeda (TGR5 или GPCR1), которые могут способствовать измененному транзиту при функциональных нарушениях нижних отделов кишечника [58]. Активация TGR5 может также оказывать важное влияние на метаболическую регуляцию, связанную с глюкагоноподобным пептидом-1, имеющую отношение к НАЖБП [59]. В качестве возможного механизма хологенной диареи рассматривается и нарушенная продукция фактора роста фибробластов 19 (fibroblast growth factor 19, FGF19), который регулирует синтез желчных кислот в печени и также вовлечен в патогенез НАЖБП [60]. Показано, что пациенты с первичной мальабсорбцией желчных кислот и ожирением имеют низкий уровень FGF19 в плазме. Недостаток этого гормона по механизму обратной связи приводит к активации синтеза новых ЖК в печени, увеличению их количества в тонкой кишке и возникновению хологенной диареи [56].

Кроме того, связь между диареей желчных кислот и ожирением может быть опосредована приемом лекарств, таких как ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые часто назначают больным с ожирением по поводу гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, и метформин, назначаемый этим пациентам по поводу СД 2 типа.

Было показано, что терапия ИПП, влияя на pH желудочного содержимого, может способствовать разным формам избыточного бактериального роста, что, в свою очередь, может вызывать боль и вздутие живота, диарею и другие симптомы спектра ФЗК. Кроме того, продукция повышенного количества короткоцепочечных жирных кислот бактериями в тонком кишечнике приводит

к подкислению его содержимого и деконъюгации желчных кислот, что, в свою очередь, может вызывать значительные изменения в транспорте воды и электролитов в толстой кишке и приводить к диарее [61, 62]. Кроме того, Lewis и соавт. документально подтвердили, что связанный с ИПП избыточный бактериальный рост был связан с более коротким временем транзита через кишечник [63].

Также изучалось влияние на обмен желчных кислот гипогликемического препарата метформина, который может вызывать нарушение реабсорбции желчных кислот вследствие повышения секреции глюкагоноподобного пептида 1. Однако результаты проведенных исследований неоднозначны, и механизмы такого влияния ясны не до конца [64, 65].

Кроме вышеупомянутых, ожирение и ФЗК имеют еще один потенциальный общий патофизиологический фактор, который в последние годы находится под пристальным вниманием ученых: кишечная микробиота. Это представляется оправданным, поскольку, с одной стороны, изменения в составе кишечной микробиоты связаны с началом и поддержанием ФЗК, но, с другой стороны, они также были описаны как важный фактор, влияющий на энергетический обмен и развитие ожирения [66].

В ряде исследований было показано, что при ожирении наблюдается увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, что связано с повышенной способностью извлекать энергию из пищи вследствие более активного расщепления углеводных комплексов [67, 68]. Хотя данные о составе микробиоты при СРК противоречивы, у этих пациентов описан похожий тип дисбиоза, характеризующийся снижением числа бактероидов и повышением уровня *Firmicutes* [69]. Такой дисбиоз изменяет состав желчных кислот, нарушает эпителиальный барьер («протекающая кишка») и активирует воспаление слизистой оболочки и секретомоторные рефлексы [70].

Показано, что взаимодействие между желчными кислотами и микробиотой носит двунаправленный характер [71]. Кишечные бактерии ответственны за несколько фаз метаболизма желчных кислот, а просветные желчные кислоты, в свою очередь, влияют на микробную экологию кишечника. В исследовании Jeffery и соавт. было показано, что фекальные метаболиты пациентов с СРК, имеющих и не имеющих мальабсорбцию желчных кислот, существенно отличаются [72]. Воспаление, опосредованное кишечными микробами, за счет повышения проницаемости кишечника и увеличения уровня циркулирующих липополисахаридов может усугублять воспаление жировой ткани [73]. Бактерии также могут быть вовлечены в патогенез и патофизиологию ФЗК через метаболическую способность просветной микробиоты к синтезу короткоцепочечных жирных кислот, играющих важную функциональную роль как на локальном, так и на системном уровне [74].

Кишечная микробиота может быть связующим звеном между СРК-Д и нарушениями в эмоциональной сфере. Liu и соавт. был проведен глубокий анализ микробных ассоциаций между СРК-Д и депрессией, который показал, что оба расстройства характеризуют похожие изменения микробиоты, возможно, свидетельствующие о том, что они могут быть следствием нарушенного функционирования оси микробиота–мозг–кишечник [74]. Однако

пока нет исследований, показывающих влияние ожирения на формирование этих нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ доступной литературы предоставляет весомые доказательства связи ожирения с диареей, но к настоящему моменту недостаточно данных для того, чтобы уверенно говорить о связи ожирения с СРК. Большинство исследований свидетельствует о том, что ожирение во взрослой популяции не связано или отрицательно связано с запорами.

Связь ожирения с диареей наиболее убедительно объясняется через особенности диеты, пищевого поведения, изменения в метаболизме желчных кислот, ускоренный транзит по толстой кишке, измененную кишечную микробиоту и связанные с этим воспаление и повышенную проницаемость кишечника. Собственную роль могут играть принимаемые большими лекарственными препаратами, а также коморбидная НАЖБП. Подчеркивая сложность патофизиологии хронической диареи, связанной с ожирением, Ciccocioppo и De Giorgio предложили рассматривать ее как новую нозологию, обозначаемую как «метаболическая диарея» и требующую мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению больных [43].

Несмотря на то что СРК и ожирение имеют много общих патогенетических звеньев, проведенные исследования не представляют согласованных данных о наличии связи между этими заболеваниями. Вероятно, эти различия являются следствием значительной гетерогенности дизайнов, вовлекаемых популяций, критериев для постановки диагнозов, перечня принимаемых во внимание конфаундеров.

Планирование и проведение исследований, в том числе продольных, основанных на валидных диагностических критериях и учитывающих максимально широкий спектр вмешивающихся факторов, позволят глубже исследовать проблему коморбидности ожирения и ФЗК, что будет способствовать оптимизации подходов к лечению этих широко распространенных и социально значимых заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственной бюджетной темы НИР ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ «Ключевые закономерности и механизмы формирования нарушений здоровья детей и подростков как основа персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике в современной педиатрии».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Погодина А.В. — разработка концепции и составление плана рукописи, сбор, систематизация и анализ данных, участие в написании основного текста статьи, формулировка заключения; Романица А.И. — сбор и систематизация данных, участие в написании основного текста статьи; Рычкова Л.В. — внесение важных правок, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Шлякто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. *Национальные клинические рекомендации «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний»*. — СПб.; 2017. — С. 1-164 [Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO. *National clinical recommendations «Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases»*. St. Petersburg; 2017:1-164 (In Russ.)].
- Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — №10. — С. 14-22. [Zhernakova YuV, Zheleznova EA, Chazova IE, et al. Prevalence of abdominal obesity in the subjects of the Russian Federation and its relation to socio-economic status, results of epidemiological research ESSAY-RF. *Therapeutic archive*. 2018;90(10):14-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-22>
- Corazziari E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:613-631. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2004.04.012>
- Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(1):121-129. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01097.x>
- Решетников О.В., Курилович С.А., Малютина С.К., Пыленкова Е.Д. Желудочно-кишечные симптомы у взрослого населения Новосибирска: распространенность и факторы риска // *Терапевтический архив*. — 2009. — Т. 81. — №2. — С. 11-16. [Reshetnikov OV, Kurilovich SA, Malyutina SK, Pylenkova ED. Gastrointestinal symptoms in the adult population of Novosibirsk: prevalence and risk factors. *Therapeutic archive*. 2009;81(2):11-16 (In Russ.)].
- Hillila MT, Farkkila NJ, Farkkila MA. Societal costs for irritable bowel syndrome — population based study. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:582-591. doi: <https://doi.org/10.3109/00365521003637211>
- Simren M, Svedlund J, Posserud I, et al. Health-related quality of life in patients attending a gastroenterology outpatient clinic: functional disorders versus organic diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:187-195. doi: [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(05\)00981-x](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(05)00981-x)
- Новикова В.П., Алешина Е.И., Комиссарова М.Ю. Состояние толстой кишки при ожирении // *Профилактическая и клиническая медицина*. — 2015. — Т. 4. — №57. — С. 42-49. [Novikova VP, Aleshina EI, Komissarova MYu. The state of the colon in obesity. *Preventive and clinical medicine*. 2015;4(57):42-49 (In Russ.)].
- Dong Y, Berens S, Eich W, et al. Is body mass index associated with symptom severity and health-related quality of life in irritable bowel syndrome? A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8(10):e019453. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019453>
- Kibune-Nagasako C, Garcia-Montes C, Silva-Lorena SL, Aparecida-Mesquita M. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:59-64. doi: <https://doi.org/10.17235/reed.2015.3979/2015>
- Akalin Ç. Correlation of irritable bowel syndrome subtype based on the Rome IV Criteria with body mass index. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2019;52(2):149-152.
- Santonicola A, Angrisani L, Ciacci C, Iovino P. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders according to Rome III Criteria in Italian Morbidly Obese Patients. *Sci World J*. 2013;2013:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/532503>
- Fysekidis M, Bouchoucha M, Bihan H, et al. Prevalence and co-occurrence of upper and lower functional gastrointestinal symptoms in patients eligible for bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22:403-410. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0396-z>
- Levy RL, Linde JA, Feld KA, et al. The association of gastrointestinal symptoms with weight, diet, and exercise in weight-loss program participants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(10):992-996. doi: [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(05\)00696-8](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00696-8)
- Schneck AS, Anty R, Tran A et al. Increased prevalence of irritable bowel syndrome in a cohort of French morbidly obese patients candidate for bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2016;26(7):1525-1530. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1907-0>
- Aasbrenn M, Høgestøl I, Eribe I, et al. Prevalence and predictors of irritable bowel syndrome in patients with morbid obesity: a cross-sectional study. *BMC obesity*. 2017;4(1):22. doi: <https://doi.org/10.1186/s40608-017-0159-z>
- Zhao Y, Zou D, Wang R, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome in China: a population-based endoscopy study of prevalence and impact. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:562-572. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04376.x>
- Le Pluart D, Sabaté JM, Bouchoucha M, et al. Functional gastrointestinal disorders in 35 447 adults and their association with body mass index. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(8):758-767. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.13143>
- Talley NJ, Howell S, Poulton R. Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1807-1814. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30388.x>
- Aro P, Ronkainen J, Talley NJ, et al. Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study. *Gut*. 2005;54:1377-1383. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2004.057497>
- Eslick GD, Talley NJ. Prevalence and relationship between gastrointestinal symptoms among individuals of different body mass index: A population-based study. *Obes Res Clin Pract*. 2016;10(2):143-150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.05.018>
- Talley NJ, Quan C, Jones MP, Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;4:413-419. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2004.00530.x>
- Delgado-Aros S, Locke GR 3rd, Camilleri M, et al. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1801-1806. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30887.x>
- Ballou S, Singh P, Rangan V, et al. Obesity is associated with significantly increased risk for diarrhea after controlling for demographic, dietary and medical factors: a cross-sectional analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(9):1019-1024. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.15500>
- Singh P, Mitsuhashi S, Ballou S, et al. Demographic and Dietary Associations of Chronic Diarrhea in a Representative Sample of Adults in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):593-600. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.24>
- Eslick GD. Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta-analysis. *Obesity reviews*. 2012;13(5):469-479. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2011.00969.x>
- Akhondi N, Memar Montazerin S, Soltani S, et al. General and abdominal obesity in relation to the prevalence of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(4):e13549. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.13549>
- Nam SY, Kim BC, Ryu KH, Park BJ. Prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in healthy screenee undergoing colonoscopy and laboratory tests. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16:47-51. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm.2010.16.1.47>
- Guo Y, Niu K, Momma H, et al. Irritable bowel syndrome is positively related to metabolic syndrome: a population-based cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2014;9:e112289. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112289>
- Nagata N, Sakamoto K, Arai T, et al. Effect of body mass index and intra-abdominal fat measured by computed tomography on the risk of bowel symptoms. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0123993. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123993>
- Lee CG, Lee JK, Kang YS, et al. Visceral abdominal obesity is associated with an increased risk of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):310-319. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.422>
- Nuaman BN. The association between central obesity and the risk of irritable bowel syndrome: a case-control study. *American Journal of Medical Sciences and Medicine*. 2017;5:23-26. doi: <https://doi.org/10.12691/ajmsm-5-2-1>
- Sadik R, Björnsson E, Simrén M. The relationship between symptoms, body mass index, gastrointestinal transit and stool frequency in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(1):102-108. doi: <https://doi.org/10.1097/meg.0b013e3283232323ffd9b>

34. Foster A, Richards W, McDowell J, et al. Gastrointestinal symptoms are more intense in morbidly obese patients. *Surg Endosc*. 2003;17:1766–1768. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-002-8701-5>
35. Zhao YF, Guo XJ, Zhang ZS, et al. Epidemiology of functional diarrhea and comparison with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A population-based survey in China. *PLoS One*. 2012;7:e43749. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043749>
36. Chirila I, Drug VL, Petrariu FD, Gavut V. Overweight and gastrointestinal symptoms among adults of working age in Iași City, Romania. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2012;116(1):268–273.
37. Pourhoseingholi MA, Kaboli SA, Pourhoseingholi A, et al. Obesity and functional constipation; a community-based study in Iran. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18(2):151–155.
38. Markland AD, Palsson O, Goode PS, et al. Association of low dietary intake of fiber and liquids with constipation: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):796–803. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.73>
39. Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Ther Adv Gastroenterol*. 2012;5:261–268. doi: <https://doi.org/10.1177/1756283x11436241>
40. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67–75.e5. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.09.046>
41. Accarino AM, Azpiroz F, Malagelada JR. Modification of small bowel mechanosensitivity by intestinal fat. *Gut*. 2001;48:690–695. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.48.5.690>
42. Feinle-Bisset C, Azpiroz F. Dietary lipids and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:737–747. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.76>
43. Ciccocioppo R, De Giorgio R. Letter: diarrhoea in obese patients—a new nosographic entity? *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(3):405–405. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.15613>
44. Pickett-Blakely O. Obesity and irritable bowel syndrome: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2014;10(7):411–416.
45. Lee C, Doo E, Choi JM, et al. Brain-Gut Axis Research Group of Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. The increased level of depression and anxiety in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: systematic review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(3):349–362. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm16220>
46. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, et al. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*. 2012;61(9):1284–1290. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300474>
47. Bashashati M, Moossavi S, Cremon C, et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(1):e13192. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.13192>
48. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007;132(3):913–920. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.01.046>
49. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2015;21(25):7621. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i25.7621>
50. Delgado-Aros S, Camilleri M, Garcia MA, et al. High body mass alters colonic sensory-motor function and transit in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295:G382–388. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90286.2008>
51. Manabe N, Wong BS, Camilleri M, et al. Lower functional gastrointestinal disorders: evidence of abnormal colonic transit in a 287 patient cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(3):e293–e282. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01442.x>
52. Bouchoucha M, Fysekidis M, Romptaux P, et al. Influence of age and body mass index on total and segmental colonic transit times in constipated subjects. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(2):258. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm18167>
53. Konieczny RA, Różański W, Poniewierka E, et al. Bile acids and their role in functional gastrointestinal disorders. *Piel Zdrz Publ*. 2019;9(2):107–112. doi: <https://doi.org/10.17219/pzp/102439>
54. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):3–11. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.13227>
55. Pattni SS, Brydon WG, Dew T, et al. Fibroblast growth factor 19 in patients with bile acid diarrhoea: a prospective comparison of FGF19 serum assay and SeHCAT retention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:967–976. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.12466>
56. Shin A, Xu H, Imperiale TF. Associations of chronic diarrhoea with non-alcoholic fatty liver disease and obesity-related disorders among US adults. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019;6(1):e000322. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000322>
57. Camilleri M, Shin A, Busciglio I, et al. Genetic variation in GPBAR1 predisposes to quantitative changes in colonic transit and bile acid excretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307:G508–G516. doi: <https://doi.org/10.1152/AJPGI.00178.2014>
58. Camilleri M, Gores GJ. Therapeutic targeting of bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309:G209–G215. doi: <https://doi.org/10.1152/AJPGI.00121.2015>
59. Friedrich D, Marschall H-U, Lammert F. Response of fibroblast growth factor 19 and bile acid synthesis after a body weight-adjusted oral fat tolerance test in overweight and obese NAFLD patients: a non-randomized controlled pilot trial. *BMC Gastroenterol*. 2018;18:76. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0805-Z>
60. Theisen J, Nehra D, Citron D, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with GERD results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg*. 2000;4:50–54. doi: [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(00\)80032-3](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(00)80032-3)
61. Jung SE, Joo NS, Han KS, Kim KN. Obesity is inversely related to hydrogen-producing small intestinal bacterial overgrowth in non-constipation irritable bowel syndrome. *J Korean Med Sci*. 2017;32(6):948–953. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.6.948>
62. Lewis SJ, Franco S, Young G, O'Keefe SJ. Altered bowel function and duodenal bacterial overgrowth in patients treated with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10:557–561. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1996.d01-506.x>
63. Bronden A, Albér A, Rohde U, et al. Single-dose metformin enhances bile acid-induced glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):4153–4162. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01091>
64. Индейкина Л.Х., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., и др. Хологенная диарея: некоторые аспекты патогенеза и лечения // *Доктор.Ру*. — 2018. — Т. 3. — №147. — С. 12–15. [Indeykina LKh, Sabelnikova EA, Krums LM, et al. Hohennaya diarrhea: some aspects of pathogenesis and treatment. *Doctor.Ru*. 2018;3(147):12–15. (In Russ.)].
65. Tambucci R, Quitadamo P, Ambrosi M, et al. Association Between Obesity/Overweight and Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(4):517–520. doi: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002208>
66. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры // *Терапевтический архив*. 2016;88(9):135–142. [Drapkina OM, Korneeva ON. Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora. *Ter Arkh*. 2016;88(9):135–142. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016889135-142>
67. Belkova NL, Nemchenko UM, Pogodina AV, et al. Composition and structure of gut microbiome in adolescents with obesity and different breastfeeding duration. *Bull Exp Biol Med*. 2019;167(6):759–762. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04617-7>
68. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141:1792–1801. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.043>
69. Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, Chang EB. The human microbiome and obesity: moving beyond associations. *Cell Host Microbe*. 2017;22:589–599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.005>
70. Joyce SA, Gahan CGM. Bile Acid Modifications at the Microbe-Host Interface: Potential for Nutraceutical and Pharmaceutical Interventions in Host Health. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2016;7(1):313–333. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-041715-033159>
71. Jeffery IB, Das A, O'Herlihy E, et al. Differences in fecal Microbiomes and metabolomes of people with vs without irritable bowel syndrome and bile acid malabsorption. *Gastroenterology*. 2020;158(4):1016–1028. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.301>

72. Chassaing B, Ley RE, Gewirtz AT. Intestinal epithelial cell toll-like receptor 5 regulates the intestinal microbiota to prevent low-grade inflammation and metabolic syndrome in mice. *Gastroenterology*. 2014;147:1363-1377.e17. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.033>
73. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159-176. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302167>
74. Liu Y, Zhang L, Wang X, et al. Similar fecal microbiota signatures in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and patients with depression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(11):1602-1611. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.10.025>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Погодина Анна Валерьевна**, д.м.н. [**Anna V. Pogodina**, MD, PhD]; адрес: Россия 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16 [address: 16 Timiryazeva Street, 664003 Irkutsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>; Researcher ID: O-6248-2015; Scopus Author ID: 56347569400; eLibrary SPIN: 6059-0340; e-mail: pogodina_av@inbox.ru

Романица Анастасия Игоревна [Anastasya I. Romanitsa, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5294-6808>; eLibrary SPIN: 7676-0301; e-mail: ranzypel93@gmail.com

Рычкова Любовь Владимировна, д.м.н., профессор [Lyubov V. Rychkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>; Researcher ID: AАН-9714-2020; Scopus Author ID: 57208523079; eLibrary SPIN: 6059-03401369-6575; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Погодина А.В., Романица А.И., Рычкова Л.В. Ожирение и функциональные заболевания кишечника: существует ли связь? // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 132-141. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12706>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pogodina AV, Romanitsa AI, Rychkova LV. Obesity and functional bowel disorders: are they linked? *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):132-141. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12706>