

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Білоока Юлія Вячеславівна

Гриф

Прим. № _____

УДК 616.34-008.6-009.1-056.527-036.1-08:575.113.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ТА ОЖИРІННЯ:
ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ
ЛІКУВАННЯ**

222 - Медицина

(14.01.02 – внутрішні хвороби)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Ю.В. Білоока

Науковий керівник: Федів Олександр Іванович, доктор медичних наук,
професор

Чернівці – 2022

АНОТАЦІЯ

Білоока Ю.В. Синдром подразненого кишечника та ожиріння: особливості коморбідного перебігу та оптимізація лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» (14.01.02 – внутрішні хвороби). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2022.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання внутрішніх хвороб, що полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на синдром подразненого кишечника (СПК), поєднаний із ожирінням (О), на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості зазначеної коморбідності шляхом диференційованого застосування альфлорексу та месалазину з урахуванням поліморфізму С-159Т гена CD14.

Встановлено, що для хворих на синдром подразненого кишечника, поєднаний з ожирінням, за переваги діареї характерними є більш виражений (опитувальники GSRS, IBS-SSI) та триваліший абдомінальний біль (опитувальник IBS-SSI), нижча задоволеність випорожненнями (опитувальник IBS-SSI), більш виражений метеоризм (опитувальник IBS-SSI) та нижча якість життя пацієнтів (опитувальники IBS-SSI, IBS-QoL, індекс BEST).

У хворих на синдром подразненого кишечника, поєднаний з ожирінням, за переваги діареї спостерігається виражений системний запальний процес, що підтверджується підвищенням рівня С-реактивного білка (у 3,8 раза), фібриногену (на 39,7%), прозапальних цитокінів (ФНПа (у 4,6 раза) та ТФРβ1 (41,7%)), зниженням вмісту ІЛ-10 (на 34,8%) у сироватці крові, а також дисбаланс прооксидантної та антиоксидантної систем крові (зростання вмісту 8-ізопростану (у 1,8 раза) та церулоплазміну (у 2,2 раза)).

Синдром подразненого кишечника, поєднаний з ожирінням, за

переваги діареї характеризується вираженим дисбалансом адипоцитокінів, що проявляється збільшенням вмісту лептину (у 5,8 разів) та резистину (у 2,6 разів) за зниженого рівня адипонектину (на 33,7%) в сироватці крові і супроводжується вираженою ендотеліальною дисфункцією (підвищення рівня ендотеліну-1 (у 1,5 разів), збільшення кількості циркулюючих злущених ендотеліоцитів (у 5,1 разів), вмісту загального NO (на 59,3%) та молекули міжклітинної адгезії ICAM-1 (на 16,4%)). У хворих на СПК за переваги діареї спостерігається гальмування фібринолітичної активності сечі та проксимальної реабсорбції іонів натрію.

Встановлена асоціація поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена з ризиком розвитку синдрому подразненого кишечника у хворих із ожирінням: частота генотипу TT (36,7%) була більшою порівняно з практично здоровими особами (TT генотип – 13,3%). При TT генотипі за переважання діареї характерними є вищий вміст прозапальних цитокінів (ФНП α), нижчий рівень протизапальних цитокінів (ІЛ-10), підвищений вміст С-реактивного білка, більш виражені зміни прооксидантної та антиоксидантної систем крові (вищий рівень 8-ізопростану та церулоплазміну), більша активність локального запалення (збільшення вмісту кальпротектину) та вираженість ендотоксикозу (вищий вміст середніх молекул).

Додаткове призначення пробіотика «Альфлорекс» хворим на синдром подразненого кишечника призводить до ліквідації дисбактеріозу із наростанням анаеробної мікрофлори *B.bifidum*, *B.lactis*, зниження рівня прозапальних цитокінів у плазмі крові, інтоксикаційного синдрому, перекисного окиснення ліпідів, покращання загального стану хворих за шкалою Лайкерта та відновленням функціонального стану нирок із зменшенням проявів каналцевої протеїнурії та збільшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію.

Диференційоване призначення пробіотика «Альфлорекс» та месалазину в комплексній терапії хворих на синдром подразненого кишечника, поєднаний з ожирінням, із урахуванням поліморфного варіанта гена CD 14

(С-159Т) та фенотипу захворювання за запропонованою схемою сприяє покращенню клінічної симптоматики синдрому подразненого кишечника (зменшення інтенсивності больового синдрому на 28,2% - за переваги діареї, на 41,4% - за переваги закрєпів), його тривалості при діареї (у 2,6 раз), проявів диспепсії (на 32,5% - за діареї та на 38,2% - при закрєпах) та рефлюкс-синдрому (нормативні значення при діареї та зменшення на 32,8% - при закрєпі), зменшення частоти стільця при діареї (у 2,7 раз), відновлення задоволеності від своїх випорожнень (на 36,3% - за діареї, на 38,2% - при закрєпах), зменшення відчуття надмірного газоутворення в черевній порожнині (на 26,8% - за діареї, на 31,1% - при закрєпах), а також якості життя пацієнтів (при діареї – у 1,5 раз за опитувальником IBS-QoL та у 2,1 раз за індексом BEST, у разі переваги закрєпів - у 1,5 раз за опитувальником IBS-QoL, у 1,6 раз за індексом BEST)).

Використання у комплексній терапії пробіотика «Альфлорекс» та месалазину у хворих на синдром подразненого кишечника із супутнім ожирінням за переважання діареї при наявності у хворих Т-алеля за поліморфним варіантом гена CD 14 (С-159Т) призводить до нормалізації вмісту ІЛ-10, ТФР β_1 та середніх молекул при зниженні рівня фактора некрозу пухлин- α (на 37,0%), С-реактивного білка (в 1,7 раз), 8-ізопростану (на 35,8%), церулоплазміну (на 44,4%) та кальпротектину (на 41,1%). При синдромі подразненого кишечника, поєднаному з ожирінням, за переважання закрєпів додавання до стандартної терапії пробіотика та месалазину значно підвищує ефективність терапії у хворих із генотипами СТ та ТТ, що проявляється нормалізацією вмісту інтерлейкіну-10, трансформувального фактора росту- β_1 , С-реактивного білка, 8-ізопростану, церулоплазміну, середніх молекул та кальпротектину при зниженні рівня фактора некрозу пухлин- α (у 1,9 раз).

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові дані, що для хворих на СПК, поєднаний з ожирінням, за переваги діареї характерним є більш виражений та триваліший абдомінальний біль, нижча задоволеність

випорожненнями, більш виражений метеоризм та нижча якість життя пацієнтів.

Уточнено, що у хворих на СПК, поєднаний з ожирінням, за переваги діареї спостерігається виражений системний запальний процес, що підтверджується високим рівнем С-реактивного білка, фібриногену, прозапальних цитокінів (ФНП α та ТФР β_1), зниженням вмісту ІЛ-10 у сироватці крові, дисбалансом прооксидантної та антиоксидантної систем крові (зростання вмісту δ -ізопростану та церулоплазміну).

Доповнено наукові дані, що при СПК, поєднаному з ожирінням, за переваги діареї спостерігається виражений дисбаланс адипоцитокінів, що проявляється високим вмістом лептину та резистину при низькому рівні адипонектину в сироватці крові і супроводжується вираженою ендотеліальною дисфункцією (високий рівень ендотеліну-1, збільшена кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, підвищений вміст загального NO та молекули міжклітинної адгезії ICAM-1). У хворих на СПК за переваги діареї спостерігається гальмування фібринолітичної активності сечі та проксимальної реабсорбції іонів натрію.

Вперше встановлена асоціація поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена з ризиком розвитку СПК у хворих із ожирінням. При TT генотипі за переважання діареї характерними є вищий вміст прозапальних цитокінів (ФНП α), нижчий рівень протизапальних цитокінів (ІЛ-10), підвищений вміст С-реактивного білка, більш виражені зміни прооксидантної та антиоксидантної систем крові (вищий рівень δ -ізопростану та церулоплазміну), більша активність локального запалення (збільшення вмісту кальпротектину) та вираженість ендотоксикозу (вищий вміст середніх молекул).

Доповнено наукові дані, що додаткове призначення пробіотика «Альфлорекс» хворим на синдром подразненого кишечника призводить до ліквідації дисбактеріозу із наростанням анаеробної мікрофлори *B.bifidum*, *B.lactis*, зниженням рівня прозапальних цитокінів в плазмі крові,

інтоксикаційного синдрому, перекисного окиснення ліпідів, покращанням загального стану хворих за шкалою Лайкерта та відновленням функціонального стану нирок із зменшенням проявів каналцевої протеїнурії та збільшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію. Уточнено, що диференційоване призначення пробіотика «Альфлорекс» та месалазину в комплексній терапії хворих з СПК, поєднане з ожирінням із урахуванням поліморфного варіанта гена CD 14 (C-159T) та фенотипу захворювання за запропонованою схемою сприяє покращенню клінічної симптоматики СПК, а також якості життя пацієнтів.

Доведено, що використання у комплексній терапії пробіотика «Альфлорекс» та месалазину у хворих на синдром подразненого кишечника із супутнім ожирінням за переважання діареї при наявності у хворих T-алеля за поліморфним варіантом гена CD 14 (C-159T) призводить до нормалізації вмісту ІЛ-10, ТФР β ₁ та середніх молекул при зниженні рівня фактора некрозу пухлин- α , C-реактивного білка, 8-ізопростану, церулоплазміну та кальпротектину. При синдромі подразненого кишечника, поєднаному з ожирінням, за переважання закріпів додавання до стандартної терапії пробіотика та месалазину значно підвищує ефективність терапії у хворих із генотипами СТ та ТТ.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано визначення генотипу поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена для прогнозування розвитку синдрому подразненого кишечника у хворих з ожирінням та персоніфікованого призначення пробіотика «Альфлорекс» та месалазину. Хворим на СПК із супутнім ожирінням за переваги діареї за наявності T-алеля поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена рекомендовано до комплексної терапії додати пробіотик «Альфлорекс» в дозі по 1 капсулі на добу вранці після прийому їжі, запиваючи склянкою води, та месалазин в дозі 1,5 г за добу тривалістю чотири тижні. У разі переважання закріпу у хворих на СПК, поєднаний з ожирінням, за СТ та ТТ генотипу рекомендовано додати до комплексної терапії пробіотик «Альфлорекс» в дозі

по 1 капсулі на добу вранці після прийому їжі, запиваючи склянкою води, та месалазин в дозі 1,0 г за добу тривалістю чотири тижні.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, ожиріння, поліморфізм генів, ендотеліальна дисфункція, цитокіни, адипокіни, лікування.

ANNOTATION

Bilooka YuV. Irritable bowel syndrome and obesity: features of the comorbid course and treatment optimization. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 222 - "Medicine" (14.01.02 - internal diseases). - Bukovynian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2022.

The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution to the current scientific and practical problem of internal diseases, which is to improve the treatment of patients with irritable bowel syndrome (IBS), combined with obesity (Ob), based on new scientific data clinical and pathogenetic features of this comorbidity by differentiated use of atorvastatin, taking into account the C159T polymorphism of the CD14 gene.

It was found that patients with IBS combined with obesity due to diarrhea are characterized by more pronounced (according to the GSRS questionnaire, IBS-SSI) and longer abdominal pain (IBS-SSI questionnaire), lower stool satisfaction (IBS-SSI questionnaire), more pronounced flatulence (IBS-SSI questionnaire) and lower quality of life of patients (IBS-SSI questionnaire, IBS-QoL, BEST index). high content of serum C-reactive protein (3.8 times), fibrinogen (39.7%), proinflammatory cytokines (TNF α (4.6 times) and TGF β 1 (41.7%)), decreased IL-10 (by 34.8%), imbalance of the prooxidant and antioxidant systems of the blood (increase in the content of 8-isoprostane (1.8 times) and ceruloplasmin (2.2 times)). obesity is characterized by a pronounced imbalance of adipocytokines, which was

manifested by a high content of leptin (5.8 times) and res wall (2.6 times) with low levels of adiponectin (33.7%) in the serum, accompanied by severe endothelial dysfunction (high levels of endothelin-1) (1.5 times), the number of circulating exfoliated endothelial cells (5, 1 times), total NO (by 59.3%) and intercellular adhesion molecules ICAM-1 (by 16.4%). In patients with IBS, inhibition of urinary fibrinolytic activity and proximal reabsorption of sodium ions is observed due to the benefits of diarrhea.

The association of the polymorphic variant of CD14 (C-159T) gene with the risk of developing IBS in obese patients: the frequency of TT genotype (36.7%) was higher compared to almost healthy individuals (TT genotype - 13.3%) . The TT genotype is characterized by a higher content of proinflammatory cytokines (TNF α), lower levels of anti-inflammatory cytokines (IL-10), increased CRP, more pronounced changes in the prooxidant and antioxidant blood systems (higher levels of 8-isoprostane and ceruloplasmin, local inflammation (increase in calprotectin content) and severity of endotoxemia (higher content of medium molecules). plasma levels of proinflammatory cytokines, intoxication syndrome, lipid peroxidation, improvement of the general condition of patients on the Likert scale and restoration of functional function of the kidneys with a decrease in the manifestations of tubular proteinuria and increased proximal reabsorption of sodium ions.

Differentiated use of probiotic "Alflorex" and mesalazine in complex therapy of patients with IBS, combined with obesity taking into account the polymorphic variant of the CD 14 gene (C-159T) and the disease phenotype according to the proposed scheme helps to improve clinical symptoms of IBS syndrome (28.2% - for the benefits of diarrhea, 41.4% - for the benefits of constipation), its duration in diarrhea (2.6 times), manifestations of dyspepsia (32.5% - for diarrhea and 38, 2% - constipation) and reflux syndrome (normative values for diarrhea and 32.8% - for constipation), reducing the number of stools with diarrhea (2.7 times), restoring satisfaction with their bowel movements (36.3% - diarrhea, by 38.2% - constipation), reduction of the feeling of excessive

flatulence in the abdominal cavity (by 26.8% - diarrhea, by 31.1% - constipation), as well as the quality of life of patients with diarrhea - 1.5 times according to the IBS-QoL questionnaire and 2.1 times according to the BEST index, in case of predominance of constipation - 1.5 times according to the IBS-QoL questionnaire , {1.6 times according to the BEST index). (C-159T) leads to the normalization of IL-10, TGF β 1 and medium molecules by reducing the level of tumor necrosis factor- α (37.0%), C-reactive protein (1.7 times), 8-isoprostane (35 , 8%), ceruloplasmin (by 44.4%) and calprotectin (by 41.1%). In irritable bowel syndrome combined with obesity, the addition of probiotics and mesalazine to standard therapy significantly increases the effectiveness of therapy in patients with genotypes CT and TT, manifested by normalization of interleukin-10, transforming growth factor- β 1, C-reactive 8-isoprostane, ceruloplasmin, medium molecules and calprotectin with a decrease in the level of tumor necrosis factor- α (1.9 times).

Scientific novelty of the obtained results. Scientific data have been supplemented that patients with IBS associated with obesity due to diarrhea are characterized by more pronounced and prolonged abdominal pain, lower stool satisfaction, more pronounced flatulence and lower quality of life of patients.

It is specified that patients with IBS with the advantages of diarrhea combined with obesity there is a pronounced systemic inflammatory process, as evidenced by the high content of serum C-reactive protein, fibrinogen, proinflammatory cytokines (TNF α and TGF β 1), decreased IL-10, imbalance of prooxidant and antioxidant growth systems

Scientific data have been supplemented that in IBS due to diarrhea combined with obesity there is a pronounced imbalance of adipocytokines, manifested by high levels of leptin and resistin at low levels of adiponectin in the serum, accompanied by dysfunction. high levels of endothelin-1, the number of circulating exfoliated endothelial cells, with total NO and intercellular adhesion molecules ICAM-1). In patients with IBS, inhibition of urinary fibrinolytic activity and proximal reabsorption of sodium ions is observed due to the benefits of

diarrhea. The TT genotype is characterized by a higher content of proinflammatory cytokines (TNF α), lower levels of anti-inflammatory cytokines (IL-10), increased CRP, more pronounced changes in the prooxidant and antioxidant blood systems (higher levels of 8-isoprostane and ceruloplasmin, local inflammation (increase in calprotectin content) and severity of endotoxemia (higher content of medium molecules). B.Lactis, reduction of plasma proinflammatory cytokines, intoxication syndrome, lipid peroxidation, improvement of general condition of patients on the Likert scale and restoration of functional status of the kidneys with a decrease in the manifestations of tubular proteinuria and increased proximal ion reabsorption. It is specified that the differentiated use of probiotic "Alflorex" and mesalazine in the complex therapy of patients with IBS, combined with obesity taking into account the polymorphic variant of the CD 14 gene (C-159T) and the phenotype of the disease according to the proposed scheme helps to improve clinical symptoms .

It is proved that the use in the complex therapy of probiotic "Alflorex and mesalazine in patients with irritable bowel syndrome with concomitant obesity with a predominance of diarrhea in patients with the T allele of the polymorphic variant of the CD 14 gene (C-159T) leads to normalization of IL -10, TGF β 1 and medium molecules with a decrease in the level of tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, 8-isoprostane, ceruloplasmin and calprotectin. In irritable bowel syndrome combined with obesity, the addition of probiotics and mesalazine to standard therapy significantly increases the effectiveness of therapy in patients with genotypes CT and TT.

The practical significance of the results. To predict the development of intestinal irritation syndrome in obese patients and the personalization of probiotic "Alflorex" and mesalazine to determine the genotype of the polymorphic variant of the CD14 (C-159T) gene. Patients with IBS with concomitant obesity due to diarrhea in the presence of the T allele of the polymorphic variant CD14 (C-159T) gene is recommended to add to the complex therapy probiotic "Alflorex" in a dose of 1 capsule per day in the morning after meals, drinking a glass of water and mesalazine in 1.5 g per day for four weeks. In case of predominance of

constipation in patients with IBS, combined with obesity by CT and TT genotype, it is recommended to add to the complex therapy probiotic "Alflorex" in a dose of 1 capsule per day in the morning after meals, drinking a glass of water and mesalazine at a dose of 1.0 g days lasting four weeks.

Key words: irritable bowel syndrome, obesity, gene polymorphism, endothelial dysfunction, cytokines, adipokines, treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Bilooka YuV, Fediv OI, Stupnytska NYa, Bilookyi VV, Rogovyi YuY, Sheremet MI, et al. Systemic inflammation in the pathogenesis of irritable bowel syndrome associated with obesity. *J Med Life*. 2021;14(4):531-5. doi: [10.25122/jml-2021-0120](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0120) *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).*

2. Білоока ЮВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Персоніфіковане лікування хворих на синдром подразненого кишечника та ожиріння. *Буковинський медичний вісник*. 2021;25(3):12-8. doi: [10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.2](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.2) *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).*

3. Білоока ЮВ. Асоціація поліморфізму гена CD14 (C-159T) та синдрому подразненого кишечника з ожирінням. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2021;20(2):3-9. doi: [10.24061/1727-4338.XX.2.76.2021.1](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.2.76.2021.1)

4. Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокий ВВ. Корекція ушкодження проксимального відділу нефрона за синдрому подразненого кишечника. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2018;18(3):258-62. *(Здобувачка проводила підбір,*

клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).

5. Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокий ВВ. Роль порожнинної мікрофлори товстої кишки в порушенні функції нирок за умов розвитку синдрому подразненого кишечника. Буковинський медичний вісник. 2018;22(3):84-9. doi: [10.24061/2413-0737.XXII.3.87.2018.68](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.3.87.2018.68) *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).*

6. Rogovy YuYe., Bilooka YuV, Bilooky VV. The role of cytokines in the kidney dysfunction under conditions of irritable bowels syndrome development. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;17(3):80-4. doi: [10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.15](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.15) *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).*

7. Bilooka YuV, Fediv OI, Stupnytska NYa, Bilookyi VV, Bilookyi OV, Rohovyi YI. The role of adipocytokines and endothelial dysfunction with irritable bowel syndrome associated with obesity. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(7):219-27. doi: [10.12775/JEHS.2021.11.07.020](https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.07.020) *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Білоока ЮВ. Функціональні гастроінтестинальні розлади у пацієнтів з ожирінням. Хист. 2017;19:65. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

9. Білоока ЮВ. Особливості коморбідності синдрому подразненого кишечника та ожиріння. ВІМСО Journal. 2018;2018:66.

10. Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокий ОВ, Геруш ОВ. Роль великих і малих вадних кіл в альтерації проксимального каналця за синдрому подразненого кишечника. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції з

міжнар. участю Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань; 2019 Чер 20-25; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 78-9. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

11. Білоока ЮВ. Оцінка функціонального стану кишечника у хворих на тлі ожиріння. В: Бойчук ТМ, Іващук ОО, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: медуніверситет; 2019, с. 143-4.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

12. Федив АИ, Белоокая ЮВ. Клинические особенности синдрома раздраженного кишечника на фоне ожирения у лиц молодого возраста. Материалы 71-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых Актуальные проблемы современной медицины; 2017 Май 18-19; Самарканд. Проблемы биологии и медицины. 2017; 95(2.1).

13. Білоока ЮВ, Федів ОІ. Клінічно-патогенетичні особливості перебігу синдрому подразненого кишечника у хворих з ожирінням. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.; 2017 Кві 14-15; Одеса. Одеса; 2017, с. 13-7. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

14. Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокий ОВ. Патогенез альтерації проксимального каналця за синдрому подразненого кишечника. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Галицькі читання. Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми; 2019 Вер 19-20; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2019, с. 57-8. *(Здобувачка*

проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ | 18 |
| ВСТУП | 19 |
| РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ТА ОЖИРІННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) | 27 |
| 1.1 Сучасний стан проблеми синдрому подразненого кишечника та ожиріння | 27 |
| 1.2 Основні механізми взаємозв'язку синдрому подразненого кишечника та ожиріння | 30 |
| 1.3 Роль поліморфізму гена CD14 (C-159T), оксидативного стресу, системного запалення, ендотеліальної дисфункції, дисбалансу адипокінів та функціонального стану нирок у розвитку синдрому подразненого кишечника та ожиріння..... | 34 |
| 1.4 Особливості діагностики синдрому подразненого кишечника та ожиріння | 41 |
| 1.5 Основні напрямки лікування хворих на синдром подразненого кишечника та ожиріння | 48 |
| РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 59 |
| 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих | 59 |
| 2.2 Методи дослідження | 64 |
| 2.2.1 Антропометричні дані та показники біоімпедансометрії у хворих на СПК, поєднаний з ожирінням | 64 |
| 2.2.2 Копрологічне дослідження. Дослідження кала на мікрофлору. Аналіз кала на фекальний кальпротектин. | 65 |
| 2.2.3 Дослідження поліморфного варіанта C 159T гена CD14 | 67 |
| 2.2.4 Біохімічні та імуноферментні методи дослідження | 70 |
| 2.2.5 Методи лікування обстежених хворих | 72 |

| | |
|--|-----|
| | 16 |
| 2.2.6 Статистичні методи | 72 |
| 2.3 Забезпечення вимог біоетики | 74 |
| РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА, ПОЄДНАНОГО З ОЖИРІННЯМ..... | 75 |
| 3.1 Оцінка тяжкості симптомів та якості життя пацієнтів за допомогою спеціалізованих опитувальників IBS-SSI, IBS-QoL, BEST та GSRS у хворих на СПК із супутнім ожирінням залежно від клінічного синдрому | 75 |
| 3.2 Показники біоімпедансометрії та антропометричні дані пацієнтів із СПК та супутнім ожирінням залежно від фенотипу | 83 |
| 3.3 Показники системного запалення та оксидативного стресу у хворих на СПК, поєднаний з ожирінням за переваги діареї чи закрепів | 86 |
| 3.4 Функціональний стан ендотелію та рівень адипокінів у хворих на СПК, поєднаний з ожирінням | 90 |
| 3.5 Сумарна, ферментативна, неферментативна фібринолітична активність сечі та стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації проксимальна реабсорбція іонів натрію у хворих з СПК із закрепом та діареєю | 95 |
| РОЗДІЛ 4 АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА CD14 (C-159T) ТА СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ІЗ ОЖИРІННЯМ..... | 98 |
| РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «АЛЬФЛОРЕКС» У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНОГО СИНДРОМУ | 103 |
| РОЗДІЛ 6 ПЕРСОНІФІКОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ТА ОЖИРІННЯ..... | 109 |
| РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ . | 129 |
| ВИСНОВКИ..... | 144 |

| | |
|---------------------------------|-----|
| | 17 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 147 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 148 |
| ДОДАТКИ..... | 189 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І
ТЕРМІНІВ**

| | | |
|---------------|---|---|
| 5-АСК | – | 5-ацетилсаліцилова кислота |
| ЕД | – | ендотеліальна дисфункція |
| ЕТ-1 | – | ендотелін-1 |
| ІІ | – | інтерлейкін |
| ІМТ | – | індекс маси тіла |
| ІР | – | інсулінорезистентність |
| КЦЗЕ | – | кількість циркулюючих злуцених ендотеліоцитів |
| ЛПВЩ | – | ліпопротеїни високої щільності |
| ЛПНЩ | – | ліпопротеїни низької щільності |
| О | – | ожиріння |
| ПЗО | – | практично здорові особи |
| ПТГ | – | порушення толерантності до глюкози |
| СПК | – | синдром подразненого кишечника |
| СПК-д | – | синдром подразненого кишечника з діареєю |
| СПК-з | – | синдром подразненого кишечника із закрепами |
| СРБ | – | С-реактивний білок |
| ТГ | – | тригліцероли |
| ТФР β_1 | – | трансформуючий фактор росту β_1 |
| ФЗК | – | функціональні захворювання кишечника |
| ФНПа | – | фактор некрозу пухлин- α |
| ХС | – | холестерол |
| ІСАМ-1 | – | молекула міжклітинної адгезії |
| NO | – | монооксид нітрогену |

ВСТУП

Актуальність проблеми. Пандемія ожиріння і зростання захворюваності на функціональні розлади травного каналу є одними з основних проблем сучасної медицини [167, 184].

На сьогодні синдром подразненого кишечника (СПК) посідає перше місце серед хронічних захворювань товстої кишки. Його поширеність становить від 1 до 36% (в середньому - близько 7%) [148, 306, 318].

Поширеність СПК в більшості країн світу складає в середньому 20%, варіюючи від 9 до 48% [215, 316]. За літературними даними, в західних країнах на функціональні розлади травного каналу страждають до чверті населення [181]. У Росії СПК мають 19% дорослого населення [89]. Поширеність СПК в Європі і Північній Америці оцінюється в 10-15%. У Швеції самий цитований показник – 13,5%.

Середній вік пацієнтів становить 24-41 рік. Серед осіб похилого віку 65-93 років поширеність СПК становить 10,9% в порівнянні з 17% в осіб 30-64 років [86].

Соловйова Г.А. (2019), досліджуючи захворюваність на СПК в нашій країні, звертає увагу на те, що рік у рік розповсюдженість зазначеної патології зростає. Так, за деякими прогнозами, у 2040 р. очікується суттєве збільшення випадків СПК серед населення світу. Водночас зниження якості життя пацієнтів і збільшення витрат на їх лікування зумовлюють значні соціально-економічні проблеми [113, 114, 116].

Без перебільшення можна відзначити, що в даний час ожиріння набуває характеру неінфекційної пандемії. Кількість людей, які страждають на ожиріння, у всьому світі зростає більш ніж утричі [78, 160, 208].

Епідеміологічні дані про взаємозв'язок СПК і ожиріння є неоднозначними [184]. Раніше проблема надмірної маси тіла та ожиріння була поширена тільки в країнах з високим рівнем доходу. Останнім часом ця проблема набула поширення в країнах з низьким і середнім рівнем доходу,

особливо в міських умовах. На сьогодні ожиріння є одним із основних факторів ризику виникнення таких захворювань, як діабет, серцево-судинні захворювання, інсульт і деякі види раку.

Одним із можливих пояснень зв'язку між функціональними захворюваннями кишечника (ФЗК) і ожирінням можуть бути порушені патерни харчування. По-перше, пацієнти з ожирінням часто витрачають на їжу значно більше часу протягом доби, ніж люди з нормальною вагою. Короткі періоди моторного голодування між прийомами їжі призводять до формування патерну підвищеної моторики і посиленої пропульсивної активності, прискорюють наповнення кишечника, що, в свою чергу, стимулює евакуацію. По-друге, ожиріння часто пов'язане з розладами харчової поведінки, найчастіше з компульсивним переїданням [271].

Ожиріння часто пов'язано не тільки з розладами харчової поведінки, але і з такими порушеннями в психоемоційній сфері, як тривога і депресія. Подібний спектр психоемоційних порушень у людей з функціональними розладами травної системи, може свідчити про те, що ожиріння і ФЗК мають загальні психофізіологічні механізми [204, 205].

Імовірно в формуванні зв'язку мозок-кишечник задіяна гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь, яка також є однією з ключових ланок у патогенезі ожиріння. Показано, що серед хворих з морбідним ожирінням пацієнти, які страждають на СПК, мають значно вищі рівні втоми, тривоги і депресії, а також нижчу якість життя [37, 69].

Перспективним щодо комплексної оцінки генетичної схильності до СПК, видається аналіз генів, пов'язаних із вродженою імунною реакцією та взаємодією з бактеріальною флорою. Епітелій травного каналу є активним учасником імунної відповіді за допомогою експресії прозапальних генів, секреції цитокінів та залучення провокуючих запалення клітин у відповідь на патогенні бактерії та їх продукти [43, 103, 195, 280].

Потребує подальшого удосконалення тактика лікування СПК, особливо за його поєднання з іншими захворюваннями внутрішніх органів, з

урахуванням персоніфікованого підходу до вибору тих чи інших лікарських засобів [142, 149, 163, 249]. На сьогодні хоча і досягнуті успіхи у лікуванні СПК, проте недостатньо вивчена ефективність використання засобів із протизапальною дією, зокрема похідних 5-ацетилсаліцилової кислоти (5-АСК) [185, 245, 268, 300].

Цікавим напрямком стало вивчення ролі поліморфізму генів [212], зокрема поліморфного варіанту -159 C>T (rs2569190) гена CD14 в ефективності і безпечності використання лікарських засобів за поєднання СПК та ожиріння.

Отже, оцінка ефективності застосування месалазину [245] та пробіотиків [247] при поєднанні СПК та ожиріння із урахуванням поліморфізму гена CD14 є актуальною і своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер держреєстрації 0117U002353). Автор - виконавець фрагмента НДР.

Мета дослідження. Встановити клінічні особливості та патогенетичні механізми поєднаного перебігу синдрому подразненого кишечника та ожиріння, на підставі чого розробити алгоритм диференційованого лікування.

Завдання дослідження.

1. Встановити клінічні особливості поєднаного перебігу синдрому подразненого кишечника та ожиріння залежно від фенотипу захворювання на основі вивчення опитувальників GSRS, IBS-SSI, IBS-QoI та індексу BEST.

2. Визначити частоту розподілу генотипів поліморфної ділянки С-159Т гена CD14 у хворих на СПК, у тому числі за його поєднаного перебігу з ожирінням.

3. З'ясувати роль системного запалення, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та ендогенної інтоксикації за поєднаного перебігу СПК та ожиріння та різного фенотипу, проаналізувати взаємозв'язок з поліморфізмом гена CD14 (C-159T).

4. Розробити схему лікування хворих на СПК, поєднаний з ожирінням, залежно від фенотипу та з урахуванням генотипу поліморфного варіанту гена CD14 (C-159T).

Об'єкт дослідження: синдром подразненого кишечника, поєднаний з ожирінням.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу, генотипи обраного гену, показники оксидативного стресу, цитокінового профілю, функціонального стану ендотелію.

Методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні (ріст, маса тіла, обвід стегна, обвід талії), молекулярно-генетичні (полімеразна ланцюгова реакція), біохімічні (вміст у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO), церулоплазміну, фібриногену, СРБ, сумарна, неферментативна та ферментативна фібринолітична активність сечі), імуноферментні (ендотелін-1, ICAM-1, ФНПа, ТФРβ₁, ІЛ-10, 8-ізопростан, кальпротектин), інструментальні (ректороманоскопія, колоноскопія, біоімпедансометрія), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові дані, що для хворих на СПК, поєднаний з ожирінням, за переваги діареї характерним є більш виражений та триваліший абдомінальний біль, нижча задоволеність випорожненнями, більш виражений метеоризм та нижча якість життя пацієнтів.

Уточнено, що у хворих на СПК, поєднаний з ожирінням, за переваги діареї спостерігається виражений системний запальний процес, що підтверджується високим рівнем С-реактивного білка, фібриногену, прозапальних цитокінів (ФНПа та ТФРβ₁), зниженням вмісту ІЛ-10 у

сироватці крові, дисбалансом прооксидантної та антиоксидантної систем крові (зростання вмісту 8-ізопростану та церулоплазміну).

Доповнено наукові дані, що при СПК, поєднаному з ожирінням, за переваги діареї спостерігається виражений дисбаланс адипоцитокінів, що проявляється високим вмістом лептину та резистину при низькому рівні адипонектину в сироватці крові і супроводжується вираженою ендотеліальною дисфункцією (високий рівень ендотеліну-1, збільшена кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, підвищений вміст загального NO та молекули міжклітинної адгезії ICAM-1). У хворих на СПК за переваги діареї спостерігається гальмування фібринолітичної активності сечі та проксимальної реабсорбції іонів натрію.

Вперше встановлена асоціація поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена з ризиком розвитку СПК у хворих із ожирінням. При TT генотипі за переважання діареї характерними є вищий вміст прозапальних цитокінів (ФНП α), нижчий рівень протизапальних цитокінів (ІЛ-10), підвищений вміст С-реактивного білка, більш виражені зміни прооксидантної та антиоксидантної систем крові (вищий рівень 8-ізопростану та церулоплазміну), більша активність локального запалення (збільшення вмісту кальпротектину) та вираженість ендотоксикозу (вищий вміст середніх молекул).

Доповнено наукові дані, що додаткове призначення пробіотика «Альфлорекс» хворим на синдром подразненого кишечника призводить до ліквідації дисбактеріозу із наростанням анаеробної мікрофлори *B.bifidum*, *B.lactis*, зниженням рівня прозапальних цитокінів в плазмі крові, інтоксикаційного синдрому, перекисного окиснення ліпідів, покращанням загального стану хворих за шкалою Лайкерта та відновленням функціонального стану нирок із зменшенням проявів каналцевої протеїнурії та збільшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію. Уточнено, що диференційоване призначення пробіотика «Альфлорекс» та месалазину в комплексній терапії хворих з СПК, поєднане з ожирінням із урахуванням

поліморфного варіанта гена CD 14 (C-159T) та фенотипу захворювання за запропонованою схемою сприяє покращенню клінічної симптоматики СПК, а також якості життя пацієнтів.

Доведено, що використання у комплексній терапії пробіотика «Альфлорекс» та месалазину у хворих на синдром подразненого кишечника із супутнім ожирінням за переважання діареї при наявності у хворих T-алеля за поліморфним варіантом гена CD 14 (C-159T) призводить до нормалізації вмісту ІЛ-10, ТФР β ₁ та середніх молекул при зниженні рівня фактора некрозу пухлин- α , С-реактивного білка, 8-ізопростану, церулоплазміну та кальпротектину. При синдромі подразненого кишечника, поєднаному з ожирінням, за переважання закріпів додавання до стандартної терапії пробіотика та месалазину значно підвищує ефективність терапії у хворих із генотипами СТ та ТТ.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано визначення генотипу поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена для прогнозування розвитку синдрому подразненого кишечника у хворих з ожирінням та персоніфікованого призначення пробіотика «Альфлорекс» та месалазину. Хворим на СПК із супутнім ожирінням за переваги діареї за наявності T-алеля поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена рекомендовано до комплексної терапії додати пробіотик «Альфлорекс» в дозі по 1 капсулі на добу вранці після прийому їжі, запиваючи склянкою води, та месалазин в дозі 1,5 г за добу тривалістю чотири тижні. У разі переважання закрепу у хворих на СПК, поєднаний з ожирінням, за СТ та ТТ генотипу рекомендовано додати до комплексної терапії пробіотик «Альфлорекс» в дозі по 1 капсулі на добу вранці після прийому їжі, запиваючи склянкою води, та месалазин в дозі 1,0 г за добу тривалістю чотири тижні.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр», КНП «Сторожинецька багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування», КНП «Кіцманська

багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування», КНП «БЦРЛ» Слобідсько-Кульчієвецької сільської ради Кам'янець-Подільського району Хмельницької області), що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є підвищення якості діагностики та лікування синдрому подразненого кишечника, поєданого із ожирінням.

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз наукової літератури з даної проблеми. Усі клінічні обстеження хворих та практично здорових осіб, у тому числі опитування, огляд, розробка та заповнення формалізованих карт історій хвороби, науковий аналіз результатів загальноклінічних, біохімічних та інструментальних досліджень, обґрунтування методів лікування виконані самостійно. Особисто автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і практичні рекомендації. Самостійно здійснювалася підготовка матеріалів до друку, літературне оформлення друкованих робіт і дисертації, аналіз та узагальнення, впровадження у навчальний процес та клінічну практику. У наукових розробках, що висвітлені у статтях, опублікованих спільно із співавторами, участь здобувача є визначальною і полягає у проведенні літературного пошуку, клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень, статистичній обробці, аналізі отриманих даних та формулюванні висновків. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було.

Апробація результатів дисертації. Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження оприлюднено на: IV Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених «Інновації та перспективи сучасної медицини», ВІМСО 2017 (Чернівці, 5-7 квітня 2017 року); науково-практичній конференції з

міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 5-6 жовтня 2017 року); V Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО 2018 (Чернівці, 4-6 квітня 2018 року); 100-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 11, 13, 18 лютого 2019 року), науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань» (Чернівці, 20-25 червня 2019 року), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності в клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 15-16 квітня 2021 року).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць: 5 статей (1 - одноосібна) - у фахових наукових виданнях України; 1 стаття - в іноземному періодичному виданні, яке входить до науково-метричної бази Scopus, 1 стаття – в іноземному періодичному виданні, 7 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 201 сторінках, ілюстрована 15 таблицями і 55 рисунками, складається із вступу, огляду літератури, описання матеріалу і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатку. Обсяг основного тексту дисертації – 143 сторінки. Список використаних літературних джерел, що містить 331 наукових праць (158 – кирилицею та 173 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ
ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ТА ОЖИРІННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасний стан проблеми синдрому подразненого кишечника та ожиріння

Пандемія ожиріння і зростання захворюваності на функціональні розлади травного каналу є одними з основних проблем сучасної медицини.

В даний час синдром подразненого кишечника (СПК) посідає перше місце серед хронічних захворювань кишечника. Його поширеність становить від 1 до 36% (в середньому - близько 7%) [292, 305, 306].

Згідно з Римськими критеріями IV, синдром подразненого кишечника (СПК) - функціональний розлад, що проявляється рецидивуючим болем в животі, який виникає щонайменше раз на тиждень і характеризується такими двома або більше ознаками: зв'язок з дефекацією, зв'язок з частотою стільця, зв'язок з формою стільця [81, 83].

Поширеність СПК різниться залежно від країни і використаних діагностичних критеріїв. В більшості країн світу вона складає в середньому 20%, варіюючи від 9 до 48%. Розмах показників поширеності пояснюється тим, що дві третини осіб, які зазнають симптоми СПК, до лікарів не звертаються і лише третина хворих шукає допомоги у лікаря. На додаток до цього, порівняння даних з різних регіонів часто є проблематичним через використання різних діагностичних критеріїв, а також внаслідок впливу інших чинників, а саме: вибірки популяції, врахування або ігнорування супутніх розладів (наприклад, тривожності), доступу до медичної допомоги і культурних особливостей [213].

За літературними даними, в західних країнах на функціональні розлади травного каналу страждають до чверті населення [181]. У Росії синдром подразненого кишечника мають 19% дорослого населення [89].

Нагурна Я.В. (2014) відзначає, що у розвинених країнах Європи, Америки поширеність даного захворювання становить до 10-15%, в Японії та Китаї - 15%, у Таїланді - 5%, в Ірані - 3,4%, у Швеції – 13,5% [78].

В Азіатсько-Тихоокеанському регіоні поширеність СПК зростає. Дані про поширеність захворювання в цьому регіоні (з використанням Римських II діагностичних критеріїв) істотно різняться. Дослідження в Індії показують, що Римські критерії I для СПК виявляють більше пацієнтів, ніж Римські критерії II. Також зазначається, що рівні поширеності СПК досягають 0,82% у Пекіні, 5,7% - в південному Китаї, 6,6% - в Гонконзі, 8,6% - в Сінгапурі, 14% - в Пакистані і 22,1% - на Тайвані. Дослідження в Китаї показало, що поширеність СПК, оцінена за Римськими критеріями III, у людей, які відвідують поліклінічні заклади, склала 15,9% [152, 187, 197].

Дослідження студентської популяції в Нігерії на підставі Римських критеріїв II, показало поширеність СПК до 26,1%. При обстеженні амбулаторних пацієнтів повідомляється про поширеність в 33%.

Останні епідеміологічні дослідження серед латиноамериканців та афроамериканців США, жителів Японії і Китаю показали, що поширеність СПК не залежить від расової приналежності і становить у всіх вивчених групах в середньому 20% [152, 181].

Захворюваність на СПК становить 1% на рік. Пік захворюваності припадає на молодий працездатний вік - 30-40 років. Співвідношення жінок і чоловіків серед хворих, за різними даними, варіює від 1:1 до 2:1. Новітні епідеміологічні дослідження показали, що серед чоловіків після 50 років СПК поширений так само часто, як серед жінок. У тих країнах, де жінки емансиповані, мають рівні права з чоловіками, наприклад в Європі та Америці, їх звернення з приводу симптомів СПК в 2-4 рази частіше, ніж у чоловіків.

У країнах, де жінки мають низький соціальний стан, наприклад в Індії та Пакистані, із симптомами СПК в 4 рази частіше звертаються чоловіки і за статистикою спостерігається значне переважання чоловіків серед хворих. У

більшості країн Африки звернення однакові як серед чоловіків, так і серед жінок, і тому співвідношення статей становить 1:1 [181, 187, 197].

Наприклад, в Мексиці поширеність СПК в загальній популяції вимірювалася з використанням Римських II критеріїв і склала 16%, але показник зростав до 35% серед університетської популяції [80, 81]. Дивно, але доступні дані дають підставу говорити про те, що поширеність приблизно однакова в багатьох країнах, незважаючи на значні відмінності в стилі життя.

Епідеміологічні дослідження показали певний зв'язок поширеності СПК з місцем проживання [119, 254]. Відзначається, що у сільських жителів, які займаються переважно фізичною працею і харчуються рослинною їжею, синдром зустрічається значно рідше, ніж у жителів міст. У свою чергу серед городян СПК найбільш поширений у великих мегаполісах і столицях, не так часто зустрічається у жителів великих міст і ще рідше спостерігається серед населення селищ міського типу [109].

Кількість людей, які страждають на ожиріння, у всьому світі зростає більш ніж утричі пандемії [78, 160, 208]. Основна причина ожиріння і надмірної ваги - енергетичний дисбаланс, при якому калорійність раціону перевищує енергетичні потреби організму.

Ожиріння - це хронічне мультифакторне гетерогенне захворювання, що проявляється надлишковим утворенням жирової тканини, прогресуюче при природному перебігу, зазвичай супроводжується високим кардіометаболічним ризиком, специфічними ускладненнями і асоційованою з ним супутньою патологією [27, 89].

За даними ВООЗ, в даний час більше 1,9 млрд людей старше 18 років мають надлишкову масу тіла, понад 650 млн з них - ожиріння. Загальна поширеність ожиріння збільшилася на 27,5% у дорослих і на 47,1% у дітей, незважаючи на спроби боротьби з цим захворюванням в багатьох країнах світу. Для Європи це середнє значення. При цьому, чоловіків з надмірною масою тіла в Європі стає більше, ніж жінок. В Україні така тенденція

спостерігається з початку 2000 року. У нас чоловіків із зайвою вагою - 61,4%, а жінок - 55,5% [143].

Для порівняння, у Великобританії зайву вагу мають 63,75% населення, в Іспанії - 61,6%, у Чехії - 62,3%, у Литві - 57,8%, у Польщі - 58,3%, в Естонії - 55,8%, в Росії - 57,1%, в Білорусі - 59,4%, в Кувейті - 73%, а в США - 67,9%. У світових лідерах Науру - карликова держава в Тихому океані - 88,5%. Більше 80% населення мають зайву вагу в Палау, на Маршаллових островах [152].

Згідно із статистичними даними, за останні чотири роки кількість людей з ожирінням виросла з 11,5% (565 мільйонів чоловік) до 13% (670 мільйонів), і продовжує стрімко зростати. Якщо в подальшому тенденція не зміниться, то до 2025 року від ожиріння будуть страждати вже близько 17% населення планети.

Ожиріння як невід'ємний компонент метаболічного синдрому є актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки містить у собі мультитаргетні ризики різної патології, що підтверджується численними дослідженнями [5, 160, 161]. На сьогодні доведено, що ожиріння асоційоване з низкою захворювань гастроентерологічного профілю, при цьому механізми цих зв'язків вкрай гетерогенні та мультифакторіальні [183, 208, 211].

Вивчення частоти СПК серед хворих на ожиріння показує, що вона також знаходиться в досить широкому діапазоні (8-30%), не перевищуючи поширеності в загальній популяції в одних дослідженнях і будучи значно більше від такої в інших [89].

1.2. Основні механізми взаємозв'язку синдрому подразненого кишечника та ожиріння

Ожиріння порушує діяльність практично всіх органів і систем людського організму, стаючи у міру прогресування джерелом додаткових

матеріальних витрат не тільки для індивідуума, але і для суспільства в цілому [257].

З огляду на те, що ожиріння є аліментарно-залежним захворюванням, його зв'язок з гастроінтестинальними порушеннями здається очевидним. Відомо про коморбідність ожиріння з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, езофагітом, хворобами жовчного міхура, неалкогольною жировою хворобою печінки [108, 109]. На епідеміологічному рівні показано, що ожиріння асоційовано з низкою захворювань кишечника [4, 111, 181, 187].

Водночас асоціації ожиріння з функціональними шлунково-кишковими розладами привернули увагу дослідників лише в останні десятиліття і в даний час активно вивчаються.

Метааналіз Bouchouca M. et al. (2016), Dong Y. et al. (2018), Nagasako С.К. et al. (2016), показав, що підвищення індексу маси тіла (ІМТ) на кожні 5 кг/м² збільшує ризик розвитку дивертикулярної хвороби на 28% (95% ДІ 1,18–1,40), а також ускладненого перебігу цього захворювання (ОР 1,20, 95% ДІ 1,04–1,40) та дивертикуліту (ОР 1,31, 95% ДІ 1,09–1,56) [182, 198, 264].

Крім органічних захворювань кишечника у пацієнтів з ожирінням підвищений ризик формування функціональних захворювань цього органу, зокрема СПК [20, 23, 73, 244]. У великому популяційному дослідженні, проведеному у Швеції, симптоматика, характерна для СПК, достовірно частіше реєструвалася в осіб з ожирінням (ЗОШ 1,58, 95% ДІ 1,05, 2,38) [187].

Аналогічні результати отримано у великому популяційному дослідженні, виконаному в Австралії [187, 270]. Дослідження Nagasako С.К. et al. (2016), продемонструвало, що тяжкість симптоматики СПК прямо корелювала з ІМТ пацієнтів [264].

В якості можливих ланок, які опосередковують асоціації ФЗК і ожиріння, можна розглядати цілий ряд факторів, багато з яких пов'язані між собою і взаємообумовлені [274].

Так, деякі особливості дієти, властиві людям з ожирінням, також можуть бути значущими для розвитку симптомів функціонального захворювання кишечника [75]. Було показано, що в патофізіологію СПК залучені ферментуючі вуглеводи (фруктоза, лактоза, фруктани, галактани та ін.), які трапляються в широкому спектрі харчових продуктів. Ці вуглеводи погано абсорбуються в кишечника, а їх ферментація кишковою мікробіотою призводить до утворення вуглекислого газу, водню і/або метану [84, 89]. Невеликі осмотично активні молекули, які утворюються в результаті ферментації, притягуючи рідину в тонку кишку, можуть сприяти розвитку осмотичної діареї, а також симптомів здуття, болю і дискомфорту. З іншого боку, було показано, що дієти з низьким вмістом ферментуючих вуглеводів покращують симптоми, пов'язані із СПК, зокрема діарею [31].

Надлишок в раціоні жирів також може бути пов'язаний із симптомами ФЗК у людей з ожирінням [263]. З усіх харчових інгредієнтів ліпіди є найбільш сильними модуляторами гастроколітного рефлексу [72], і було показано, що продукти з високим вмістом жиру можуть спричиняти симптоми функціональних розладів травного каналу [74]. Відомо, що ліпіди їжі, з одного боку, послаблюють моторику тонкої кишки, сповільнюючи транзит газу через кишечник і призводячи до здуття живота, з іншого - посилюють моторику товстої кишки, сприяючи розвитку діареї [190]. У дослідженні Wang X. et al. (2014) вміст жирів в раціоні хворих з надмірною масою тіла та ожирінням мали незалежний позитивний зв'язок зі збільшенням частоти стільця і діареєю в багатовимірних моделях [322].

Згідно з Ford A.C. et al. (2018), підвищений ризик функціональної діареї (ФД) у людей, які страждають на ожиріння, може бути прямим результатом обсягу прийнятої їжі, що призводить до швидкого розтягування шлунка і подальшого осмотичного болюсу, що передається в тонку кишку, з яким неможливо фізіологічно впоратися [214, 216]. У вищезгаданому дослідженні Wang X. et al. (2014) компульсивне переїдання було значимо пов'язане з болем у животі і здуттям в багатофакторних моделях [322]. Передбачається

також, що переїдання та асоційовані з ним симптоми ФЗК у людей з ожирінням можуть бути пов'язані з ослабленими сигналами насичення [238].

У поздовжньому дослідженні El-Salhy M. (2015) було продемонстровано, що взаємодія мозок-кишечник має двонаправлений характер. Серед суб'єктів, які не мали функціональних захворювань травного каналу на початку дослідження, початково підвищений рівень тривожності, але не депресії, був значущим предиктором розвитку будь-якого ФЗК через 12 років спостереження. Предикторами розвитку СПК були початково підвищені рівні як тривоги, так і депресії. З іншого боку, виникнення функціонального захворювання травного каналу було пов'язане з більш високим рівнем тривоги і депресії через 12 років у пацієнтів, у яких не було підвищеного рівня психологічного дистресу на початку дослідження [207].

Дослідження, які показують, якою мірою ожиріння модулює зв'язок між емоційними порушеннями і різними підтипами СПК або окремими клінічними проявами ФЗК, практично відсутні. Drossman D.A. et al. (2016) показано, що пацієнти зі змішаним СПК, у яких в цьому дослідженні був вищий індекс маси тіла (ІМТ), ніж у хворих на СПК із закрепами або діареєю, також мали більшу частоту тривожно-депресивних розладів [200].

Однією з ланок, що пов'язують ожиріння і ФЗК, можуть бути особливості транзиту вмісту по товстій кишці. Рядом досліджень була підтверджена асоціація ожиріння з більш швидким товстокишковим транзитом [124, 125, 291]. Більш того, Vouchoucha M. et al. (2015, 2016) продемонстрували, що зворотний зв'язок між ІМТ і часом загального і ректосигмоїдного транзиту зберігався навіть в когорті пацієнтів із закрепами [182, 183].

До теперішнього часу немає єдиної думки щодо причин прискореного товстокишкового транзиту у хворих з ожирінням, зокрема щодо ролі високого жирового і вуглеводного навантаження, а також порушення абсорбції жовчних кислот [23].

Akhondi N. et al. (2019), Li F. et al. (2016) був проведений глибокий аналіз мікробних асоціацій між СПК з перевагою діареї (СПК-д) і депресією, який показав, що обидва розлади характеризуються схожими змінами мікробіоти і можуть бути наслідком порушеного функціонування осі мікробіота-мозок-кишечник [161, 248]. Однак поки немає досліджень, що показують вплив ожиріння на формування цих порушень.

- 1.3. Роль поліморфізму гена CD14 (C-159T), оксидативного стресу, системного запалення, ендотеліальної дисфункції, дисбалансу адипокінів та функціонального стану нирок у розвитку синдрому подразненого кишечника та ожиріння

Цитокіни - важливі медіатори запальних та імунних реакцій. Про- та протизапальні цитокіни значною мірою можуть впливати на різні функції травного каналу: моторику, епітеліальну проникність та вісцеральну чутливість [120, 265]. Підтверджується наявність поліморфних алелів у генах цитокінів у пацієнтів із СПК [265]. Показано, що поліморфізми генів певних цитокінів та нейропептидів, можливо, впливають на клінічні прояви СПК (частоту появи та тяжкість симптомів), а також визначають терапевтичні реакції при його лікуванні [43]. Ймовірно, кілька генетичних чинників ризику у поєднанні з впливом навколишнього середовища спричиняють синергічний ефект, що призводить до виникнення СПК певного фенотипу.

Відомо, що основним компонентом зовнішньої оболонки грам-негативних бактерій є ліпополісахарид (LPS), що складається з імуногенної полісахаридної частини та консервативної ліпідної, що називається ліпідом А, з яким пов'язана токсичність LPS. Джерелом LPS в організмі людини, крім зовнішнього зараження, є кишечник.

Бар'єрна функція кишечника запобігає проникненню потенційно патогенної мікрофлори в кровотік, проте порушення цього бар'єру, що має місце при порушенні пасажу по кишечника, призводить до транслокації LPS,

а іноді й цілих бактерій, у прилеглі лімфовузли та кров. Встановлено як позитивні, так і негативні ефекти LPS, що опосередковуються рецепторним комплексом з кількох молекул. Взаємодіє LPS в організмі з LPS-зв'язуючим протеїном (LBP), мембранним кластером диференціювання CD14 (mCD14) та розчиненою формою CD14 (sCD14) [222, 280]. CD14 та LPS-зв'язуючий протеїн є інтегральними складовими вродженої імунної відповіді на інфекцію.

Водночас, враховуючи генетичну схильність до зміненої імунної регуляції у хворих на СПК, на безумовну увагу в якості потенційних факторів ризику СПК заслуговують Toll-подібні рецептори (TLR) і CD14, що розпізнають патогенні детермінанти та активують сигнальні шляхи вродженого імунітету.

Ініціальна імунна відповідь при синдромі подразненого кишечника полягає у первинному розпізнаванні грамнегативних бактерій клітинами мієломоніцитарного ряду структур різних патогенів, які називають молекулярними патернами. Надалі лейкоцити експресують відповідні патерн-розпізнавальні рецептори, зокрема рецептор CD14 [23, 193], функція якого полягає в активуванні початкових етапів неспецифічних захисних реакцій, підвищенні рівня фагоцитувальних клітин та видаленні апоптотичних клітин [20].

Регуляція рівня розчинного CD14 (sCD14) контролюється відомим на сьогоднішній день поліморфізмом промоторної області гена CD14. Цей поліморфізм локалізується всередині Sp1 транскрипційної фактор-сполучної області та містить одиничну заміну нуклеотиду (C→T) [43, 193].

Зростання захворюваності на СПК та ожиріння може бути наслідком урбанізації, сучасного високошвидкісного ритму життя, хронічного впливу стресових факторів. Постійна робота за комп'ютером, малорухливий спосіб життя, загальнодоступність висококалорійної їжі, вплив штучного освітлення, у тому числі від екранів стільникових телефонів, призводить до розвитку хронічного нейротрансмітерного виснаження та порушень

циркадних ритмів у сучасного міського жителя. Наслідком цього є розвиток синдрому хронічної втоми, різних психологічних розладів тривожного та депресивного спектру, а також порушень харчової поведінки [53].

Депресивні та тривожні розлади невротичного рівня нині трапляються у 10–30% населення [181]. Великий депресивний розлад є однією з основних причин інвалідності в усьому світі, причому жінки мають удвічі більший ризик розвитку депресії впродовж життя, ніж чоловіки [182].

Вплив розладів тривожного та депресивного спектру на ризик розвитку ожиріння може бути пов'язаний з хронічною активацією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі у таких пацієнтів

У нормі концентрація кортизолу в крові підвищується при депривації харчування та дефіциті енергії, що спричинює підвищення апетиту [193]. У пацієнтів із тривожно-депресивними порушеннями відзначається хронічне підвищення базального рівня кортизолу, що може призводити до підвищення апетиту, порушення харчової поведінки та поступового збільшення індексу маси тіла [20, 193]. Глюкокортикоїди також регулюють диференціювання та проліферацію адипоцитів, причому переважно вісцеральних клітин [203].

При синдромі хронічної втоми та тривожно-депресивних розладах відзначається підвищене виділення кортикотропін-релізінг-гормону та гормонів передньої частки гіпофіза, зокрема урокортинів.

Дія цих гормонів безпосередньо реалізується через два види рецепторів CRHR (corticotropin-releasing hormone receptor) - CRHR1 і CRHR2. CRHR2 розташовується переважно в дорсальному ядрі блукаючого нерва, паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса та інших відділах ЦНС, CRHR1 - у шлунку та кишечника до селезінкового вигину товстої кишки.

Мікрофлора кишечника визнається одним із основних регуляторів роботи кишково-мозкової осі, що опосередковується нервовими, імунними та ендокринними механізмами. Даний факт знайшов відображення в тому, що деякі автори називають цю вісь brain – gutenteric – microbiota axis, тобто «кишково-мозкова мікробіотична вісь». Кишкова мікрофлора безпосередньо

бере участь у перетравленні нутрієнтів, що надходять, регуляції моторики травного каналу, модуляції больових імпульсів та імунних реакцій [77].

Хронічний стрес, що часто лежить в основі і ожиріння, і СПК, може індукувати прискорену перистальтику травного каналу за рахунок підвищення концентрації у крові уркортинів та подальших кількісно-якісних змін у мікробіомі. Експериментально це припущення було підтверджено J. Bailey (2017), яким було виявлено зниження кількості лактотрофних бактерій на тлі прискореного кишкового транзиту, що спостерігається під час стресу [197].

Прискорення або уповільнення перистальтичних хвиль зумовлює зміну рН у просвіті кишечника, впливає на вироблення слизу та доставку пребіотиків до мікроорганізмів. Ці зміни провокують розлади мікробіоценозу кишечника, негативно впливають на нормальну мікрофлору [238]. У мікроорганізмів, що знаходяться в несприятливому середовищі, змінюється метаболічна активність з наступним порушенням балансу коротколанцюгових жирних кислот і різних пептидів у просвіті кишки та поглибленням змін моторики кишечника [151, 310].

Інший механізм модулювального впливу психопатологічних станів за ожиріння та СПК може бути пов'язаний із безпосереднім впливом основних гормонів стресу (катехоламінів) на бактеріальні клітини. Бактерії здатні взаємодіяти між собою та з організмом господаря, секретуючи різні біологічно активні речовини у просвіт кишки.

Під почуттям кворуму (англ. quorum sensing) розуміють здатність деяких бактерій взаємодіяти шляхом передавання молекулярних сигналів [23, 176].

N-ацильні гомосеринові лактони є основними автоіндукторами грамнегативних бактерій, тоді як у передачі міжклітинних сигналів у грампозитивних бактерій провідну роль відіграють олігопептиди [233].

Взаємодія між бактеріями та центральною нервовою системою макроорганізму також опосередковується ентерохромафінними клітинами.

Дані клітини розташовуються у слизовій оболонці кишечника таким чином, що є проміжною ланкою між ентеральною мікробіотою та аферентними і еферентними нервовими волокнами і сприяє виникненню двонаправленого зв'язку. При цьому ряд речовин, що виділяються ентерохромафінними клітинами, зокрема інкретини, мають виражений вплив на харчову поведінку людини [120, 286].

Певна роль у виникненні СПК приділяється ендотеліальній дисфункції. Питання вивчення судинного ендотелію стоїть особливо гостро на порядку денному серед дослідників світової науки у зв'язку з отриманими численними даними про його участь у багатьох фізіологічних та патофізіологічних процесах в організмі [222]. Судинний ендотелій продукує та вивільняє в кров'яне русло та субендотеліальний простір біологічно активні речовини, що регулюють тонус судин, процеси росту, впливають на стан гладком'язових клітин, циркулюючих елементів крові, проліферацію фібробластів. Серед цих речовин найбільш потужний з відомих на сьогоднішній день вазоконстрикторів - ендотелін-1 (ET-1) і вазодилататор - оксид азоту (NO) [23, 222].

Встановлено, що при СПК має місце підвищений рівень ET-1 та судинно-ендотеліального фактора росту у плазмі крові. Максимальне підвищення рівня ET-1 та судинно-ендотеліального фактора росту виявлено у хворих на СПК із закрепами, у пацієнтів з больовою формою показники були трохи нижчими, у хворих з діареєю підвищення рівня ET-1 було мінімальним [20, 23].

Також досліджується участь у патогенезі СПК монооксиду нітрогену - вазоактивного пептиду, що сприяє вазодилатації. NO призводить до розслаблення гладкої мускулатури тонкої та товстої кишок, анального сфінктера за допомогою нейрогенної NO-синтази (NOS), що міститься у нитрергічних нейронах. NOS виявлено в нейронах сплетіння Ауербаха, адвентиції судин травного каналу [305, 307]. З NO пов'язані процеси слизоутворення у кишковому епітелії. NO покращує мікроциркуляцію в

мезентеріальних судинах та сприяє підтримці цілісності слизової оболонки кишки [41].

У порівнянні з дослідженнями зарубіжних авторів дані вітчизняної літератури про нейротрансмітерну та інші функції NO при патології кишечника вкрай численні. Chira A., Dumitrascu D.L. (2015) встановлено, що при СПК відзначається знижений рівень NO як у крові, і у слизовій оболонці товстої кишки, причому відзначено більш виражене зниження NO у крові, ніж у тканинах [193]. Григоруком Г.В., Міщуком В.Г. (2019) було виявлено зниження активності NOS при дослідженні її в крові та слизовій оболонці товстої кишки при СПК, а також виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем NO у крові та слизовій оболонці товстої кишки [20, 23].

Необхідно відзначити важливу роль NO у процесах регуляції моторики (посилення тонуусу кишечника та сфінктерів при його дефіциті), у стимуляції секреції, у захисті слизової оболонки травного каналу (ураження при дефіциті NO), мікроциркуляції (явища вазоконстрикції та тромбоутворення при дефіциті NO) [41].

Жирова тканина тривалий час розглядалася, насамперед, як місце зберігання надлишку енергії у вигляді тригліцеролів (ТГ), а також як тканина, яка ізолює та механічно підтримує внутрішні органи. Проте відкриття у 1994 р. лептину - «чинника ситості», що продукується, насамперед, адипоцитами, виявило ще одну функцію жирової тканини.

Було встановлено, що ця тканина продукує сигнали, які регулюють споживання їжі та витрату енергії, координуючи зміни у балансі енергії та поживний статус всього організму. Пізніше було відкрито безліч факторів, що секретуються жировою тканиною як ендокринним органом. Деякі з цих чинників можуть безпосередньо стимулювати розвиток жирової тканини задля збереження позитивного енергетичного балансу [171].

З багатьох регуляторних молекул, які продукуються жировою тканиною, мабуть, найбільшу увагу дослідників викликає адипонектин, відкритий у середині 90-х минулого століття [57]. Це пов'язано не тільки з

тим, що, на відміну від більшості адипокінів, продукція адипонектину при ожирінні зменшується, але й з надзвичайно широким спектром тканин-мішеней та біологічних ефектів цього білка. При цьому вивчення фізіологічної ролі адипонектину та його біологічних ефектів значно ускладнювалося наявністю декількох молекул, що володіють різною біологічною активністю, і щонайменше двох типів рецепторів, локалізованих практично у всіх клітинах організму [20, 28].

У зв'язку з цим розшифрування механізмів передачі адипонектинового сигналу в клітину є дуже актуальним як для розуміння впливу цього білка на різні типи тканин, так і задля можливого терапевтичного втручання у ці ефекти.

Адипонектин циркулює у крові у вигляді різноманітних молекулярних форм: тримерів, гексамерів та мультимерів [57]. Глобулярний домен адипонектину, що становить трохи більше половини маси білка, може відщеплюватися в ході обмеженого протеолізу. Невеликі кількості даного фрагмента виявлено у плазмі крові людини [193].

На відміну від інших адипокінів, продукція адипонектину жировою тканиною та його концентрація в крові при ожирінні знижуються [23]. При цьому синтез адипонектину в диференційованих адипоцитах, навпаки, збільшується [28]. Сам адипонектин посилює диференціювання адипоцитів [23, 28, 193]. У зв'язку з цим зниження продукції адипонектину при ожирінні можна розглядати як компенсаторний механізм, спрямований на обмеження росту жирової тканини. Механізм цього зворотного зв'язку залишається нез'ясованим.

Адипонектин має широкий спектр метаболічних впливів. Насамперед, дія адипонектину спрямована на регуляцію енергетичного обміну. Так, водночас із прискоренням дозрівання адипоцитів цей адипокін активує захоплення ними глюкози та жирних кислот [23, 182, 199] та пригнічує ліполіз ТГ та звільнення жирних кислот із жирової тканини [28], що призводить до збільшення відкладення ліпідів в адипоцитах та експансії

жирової тканини. Крім цього, адипонектин стимулює синтез та секрецію жировими клітинами ліпопротеїнліпази, фермента, що розщеплює ТГ плазмових ліпопротеїнів (ЛП) та вивільняє РК, що також сприяє їх захопленню адипоцитами [28, 44]. Одночасно з цим адипонектин індукує захоплення та розщеплення РК та глюкози у м'язах з активацією синтезу білка, що роз'єднує окислення та фосфорилування [23, 193], який дозволяє здійснювати «спалювання» багатих на енергію субстратів без надмірного накопичення АТФ та НАДН, потужних алостеричних інгібіторів циклу Кребса.

Адипонектин є свого роду «гормоном ситості», що сприяє утилізації та запасанню багатих на енергію субстратів (жирних кислот і глюкози) [23]. Так, Григорук Г.В. та ін. (2019), Дорофеев А.Е. та ін. (2013), Chira A., Dumitrascu D.L. (2015) встановлено, що при зниженні вмісту адипонектину в крові в осіб з ожирінням його концентрація негативно корелює з плазмовими концентраціями жирних кислот, ТГ та позитивно – з концентрацією в плазмі холестерину ЛП високої щільності (ЛПВЩ) [23, 28, 193].

1.4. Особливості діагностики синдрому подразненого кишечника та ожиріння

Протягом останніх років спостерігається значний прогрес у розумінні патофізіології функціональної патології травного каналу, запропоновані більш ефективні способи діагностики і лікування пацієнтів [189, 192, 236, 237].

Як і при інших порушеннях функцій травного каналу, діагноз СПК може бути встановлений на підставі відповідності симптомів, що спостерігаються у пацієнта, Римським критеріям IV перегляду за відсутності органічних захворювань травного каналу, які можуть слугувати причиною виникнення цих симптомів [173, 299].

Відповідно до характеру і частоти випорожнень СПК ділиться на три основні підтипи - СПК з переважанням закрепу (СПК-з), СПК з переважанням діареї (СПК-д) і змішаний тип СПК (СПК-зм). Це клінічний діагноз, оскільки патофізіологія та основні молекулярні механізми СПК залишаються багато в чому незрозумілими [68].

Згідно з Римськими критеріями IV, СПК діагностують за наявності таких симптомів: рецидивний біль у животі, що виникає щонайменше 1 раз в тиждень і характеризується (двома або більше) наступними ознаками: пов'язана з дефекацією; поєднується зі зміною частоти дефекацій; поєднується зі зміною консистенції калу. Симптоми виникають впродовж останніх 3 міс. при загальній тривалості спостереження не менше 6 міс. [68, 81, 250, 305].

При формулюванні діагнозу необхідно вказати тип переважаючих змін форми калу. Розрізняють чотири форми СПК: синдром подразненого кишечника з діареєю; синдром подразненого кишечника із закрепом; синдром подразненого кишечника, змішаний варіант; синдром подразненого кишечника, не класифікований варіант [196].

Скарги і анамнез

Діагноз СПК встановлюють за відповідності скарг пацієнта Римським критеріям IV, виключення органічних захворювань травного каналу і відсутності «симптомів тривоги» [50, 68, 81].

Скарги хворих із СПК умовно можна розділити на три групи: кишкові; ті, що відносяться до інших відділів травного каналу (наприклад, нудота, печія); негастроентерологічні (диспореунія, відчуття неповного випорожнення сечового міхура, фіброміалгія, мігрень).

За наявності скарг, які стосуються інших відділів травного каналу, а також негастроентерологічних симптомів діагноз функціонального розладу більш ймовірний.

При встановленні діагнозу СПК слід оцінити наявність характерних симптомів, а саме: болю в животі, відчуття здуття живота, порушення

функції кишечника [32, 48, 107].

Біль в животі

Хворий може характеризувати біль як невизначений, пекучий, тупий, ниючий, постійний, kindжальний, викручувальний.

Біль локалізований переважно в клубових областях, частіше зліва. Зазвичай біль посилюється після прийому їжі, а після дефекації, відходження газів, прийому спазмолітичних препаратів вираженість її зменшується.

У жінок біль посилюється під час менструації. Важливою відмінною рисою больового синдрому при СПК вважається відсутність болю в нічні години. Більш характерний минуший біль, ніж постійний [50, 304, 308].

Відчуття здуття живота

Менш виражено в ранкові години, наростає протягом дня, посилюється після прийому їжі.

Порушення функції кишечника (закреп, діарея або їх чергування).

Діарея здебільшого виникає вранці, після сніданку, частота актів дефекації коливається від 2 до 4 і більше за короткий проміжок часу, часто діарея супроводжується імперативними позивами і відчуттям неповного випорожнення кишечника. Нерідко при першому акті дефекації кал більш щільний, ніж при наступних, коли обсяг кишкового вмісту зменшений, але консистенція калу більш рідка. Загальна добова маса калу не перевищує 200 г. У нічні години діарея відсутня [304].

При закрепі можливе виділення «овечого» калу, калових мас у вигляді «олівця», а також пробкоподібного калу (виділення щільних, оформлених калових мас на початку дефекації, а потім кашцеподібного або навіть рідкого калу). Кал не містить домішок крові та гною, однак часто відзначається домішка слизу [48, 80, 81].

Зазначені вище клінічні симптоми не можна вважати специфічними для СПК, оскільки вони можуть спостерігатися і при інших захворюваннях кишечника. Це стосується і порушення акту дефекації у вигляді імперативних позивів на дефекацію або відчуття неповного випорожнення

кишечника.

Слід ретельно оцінити правильність розуміння пацієнтом термінів «закреп» і «пронос».

Так, багато хворих на СПК, які скаржаться на діарею, мають на увазі часті акти дефекації з виділенням оформленого стільця, пацієнти із закрепом можуть скаржитися на дискомфорт в аноректальній області при дефекації, а не на рідкісне спорожнення кишечника або дефекацію з виділенням щільних калових мас [304, 308].

У хворих на СПК можуть бути також скарги, не пов'язані з функціонуванням кишечника [16, 48, 81]: диспепсія (відзначається у 15-44,6% пацієнтів із СПК), нудота, печія; біль у ділянці нирок, інші м'язові і суглобові болі; урологічні симптоми (ніктурія, прискорені і імперативні позиви до сечовипускання, відчуття неповного випорожнення сечового міхура); діспареунія (поява болю при статевому акті у жінок); порушення нічного сну [304, 308].

При обстеженні хворих на СПК звертає на себе увагу невідповідність між великою кількістю скарг, тривалим перебігом захворювання і задовільним загальним станом хворого [304, 308].

«Симптоми тривоги»

Дані симптоми можуть бути проявом органічної патології і повинні служити показанням до поглибленого обстеження [304, 308].

Скарги і анамнез: зменшення маси тіла; початок захворювання в літньому віці; нічна симптоматика; рак товстої кишки, целиакія, виразковий коліт і хвороба Крона у родичів; постійний біль в животі як єдиний симптом ураження шлунково-кишкового тракту; прогресуючий перебіг захворювання.

Симптоми, виявлені при безпосередньому обстеженні: лихоманка; зміни з боку внутрішніх органів (гепатомегалія, спленомегалія і ін.).

Лабораторні показники: зниження рівня гемоглобіну; лейкоцитоз; підвищення ШОЕ; наявність прихованої крові в калі; зміни в біохімічному аналізі крові; стеаторея і поліфекалія.

Лабораторна діагностика.

Діагностичним мінімумом за наявності симптоматики, що відповідає СПК, є загальний аналіз крові з визначенням ШОЕ і рівня С-реактивного білка, загальний аналіз калу і тест на приховану кров, визначення антитіл IgA або IgG до тканинної трансглютамінази, загальний аналіз сечі [68, 80, 81, 301, 302].

Інструментальна діагностика

За відсутності «симптомів тривоги» рішення про проведення інструментального обстеження приймають індивідуально з урахуванням анамнезу і спадковості.

Імовірність виявлення різних видів органічного ураження травного каналу («передтестова ймовірність») у пацієнтів із симптомами СПК наведена в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1 - «Передтестова ймовірність» органічного ураження травного каналу у пацієнтів із симптомами, що відповідають синдрому подразненого кишечника

| Органічне ураження травного каналу | Пацієнти із СПК, % | Загальна популяція, % |
|---|--------------------|-----------------------|
| Коліт/запальні захворювання кишечника (ЗЗК) | 0,51 – 0,98 | 0,3 – 1,2 |
| Колоректальний рак | 0 – 0,51 | 4,0 – 6,0 |
| Целіакія | 4,67 | 0,25 – 0,5 |
| Інфекція травного каналу | 0 – 1,7 | немає даних |
| Дисфункція щитовидної залози | 6,0 | 5,0 – 9,0 |
| Непереносимість лактози | 22,0 – 26,0 | 25,0 |

З урахуванням цих даних проведення ультразвукового дослідження (УЗД), ендоскопічного дослідження товстої кишки або ірригоскопії, дослідження функції щитовидної залози, аналізу калу на яйця глистів і паразитів, а також дихального водневого тесту для діагностики непереносимості лактози і синдрому надлишкового бактеріального росту

(СНБР) видається недоцільним при відсутності клінічно обґрунтованої підозри на наявність цієї патології [110].

Додатковим підтвердженням діагнозу може бути визначення вісцеральної гіперчутливості [48, 80].

Інша діагностика

Диференціальну діагностику СПК проводять з такою патологією: целиакією (глютеніна ентеропатія), для якої характерно початок захворювання в дитинстві і яка може стати причиною уповільненого розвитку дитини (необхідним скринінговим дослідженням для виключення целиакиї є визначення антитіл IgA до тканинної трансглютамінази); лактазною і дисахаридазною недостатністю, при якій простежується зв'язок симптомів з прийомом певних продуктів (діагностику проводять за допомогою дихального водневого тесту з навантаженням лактозою або фруктозою); зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози; ендокринними розладами (гіпертиреоз, гормонпродукуючі пухлини ШКТ); запальними захворюваннями кишечника (хвороба Крона і виразковий коліт), при яких можливі ректальні кровотечі, тривала постійна діарея, інфільтрат в черевній порожнині, незрозуміле зменшення маси тіла, анемія, а також із перианальними ураженнями (нориці, тріщини) (при підозрі на наявність зазначеної патології хворий повинен бути спрямований на ілеоколоноскопію) [153]; лімфоцитарним або коллагенозним колітом (мікроскопічні коліти), які здебільшого перебігають без болю і є причиною хронічної діареї у 23-30% осіб старшого віку (для підтвердження діагнозу необхідно виконати колоноскопію з біопсією слизової оболонки ободової кишки); радіаційним (постпроменевим) колітом; колітом, асоційованим з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів; ішемічною хворобою органів травлення; раком товстої кишки; гострою інфекційною діареєю, антибіотикодіареєю і псевдомембранозним колітом; лямбліозом; синдромом надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці, для якого характерні діарея, здуття живота і мальабсорбція (діагностику здійснюють шляхом проведення

дихального водневого тесту для підтвердження надлишкової колонізації тонкої кишки); дивертикулітом, при якому можуть відзначатися лихоманка, визначатися інфільтрат у вигляді м'якого утворення в лівій клубовій ділянці, локалізований біль (зазвичай у лівій клубовій ділянці); ендометріозом, що супроводжується циклічним боєм в нижніх відділах живота, збільшенням яєчників або наявністю ретроцервікальних вузлів; запальними захворюваннями органів малого тазу, для яких характерний негострий біль у нижніх відділах живота, незрозуміла лихоманка, біль, що давить, з іррадіацією вгору при піхвовому дослідженні придатків, набуханням придатків; раком яєчника, який необхідно виключити у жінок старше 40 років [12, 48, 81, 301, 302].

Рідкісними причинами СПК-подібних симптомів, насамперед діареї, є хвороба Уїпла, амілоїдоз із ураженням кишечника, вірусні ураження товстої кишки (цитомегаловірус, вірус простого герпесу) [32, 48].

Алгоритм діагностики

В Римських критеріях IV [50, 80, 305] зазначається, що ряд станів, до числа яких відносять хронічні запальні захворювання кишечника, целиакію, непереносимість лактози і фруктози, мікроскопічний коліт та ін., можуть перебігати під «маскою» СПК, у зв'язку з чим з метою диференціальної діагностики може бути проведено обмежене коло досліджень (limited testing) [117, 118].

На думку Дорофєєвої А.Є., Маєва І.В. (2017), Павловського Л.Л. та ін. (2018) діагноз СПК повинен ґрунтуватися на чотирьох складових: анамнезі захворювання, результатах безпосереднього обстеження хворого, мінімальних лабораторних досліджень і колоноскопії (за наявності клінічних показань) [32, 65, 80].

Однак при такому підході можливі серйозні діагностичні помилки, оскільки ряд органічних захворювань, зокрема хронічні ЗЗК, мікроскопічні коліти і пухлини товстої кишки, можуть перебігати з клінічною картиною СПК за відсутності «симптомів тривоги». У зв'язку з цим СПК доцільно

розглядати як діагноз виключення, для встановлення якого необхідно виконати такі дослідження: клінічний і біохімічний аналізи крові; визначення антитіл до тканинної трансглютамінази (АТ до tTG) IgA або IgG у пацієнтів із СПК-д і СПК-зм; визначення рівня гормонів щитоподібної залози; аналіз калу для виявлення прихованої крові; водневий дихальний тест з глюкозою або лактулозою для виявлення СНБР у пацієнтів з СПК-д і СПК-зм; аналіз калу для виявлення бактерій кишкової групи (*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Yersinia* spp. та ін), токсинів А і В *Clostridium difficile*, визначення рівня кальпротектину в калі, добової втрати жиру (за показаннями) у пацієнтів із СПК-д і СПК-зм; УЗД органів черевної порожнини; ендоскопічна гастродуоденоскопія з біопсією дванадцятипалої кишки для виключення целиакії (біопсію виконують при виявленні АТ до tTG в діагностичному титрі у хворих на целиакію або їх родичів першої лінії); колоноскопію з біопсією [48, 93, 144, 206].

Очевидно, що діагностика такої патології є важким завданням і вимагає міждисциплінарного підходу, індивідуального контролю за динамікою симптомів, тісної взаємодії між лікарем і пацієнтом.

1.5. Основні напрямки лікування хворих на синдром подразненого кишечника та ожиріння

Головною метою лікування пацієнтів із синдромом подразненого кишечника та ожирінням є зниження ризику розвитку коморбідної патології, покращення якості життя, а також збільшення його тривалості [54, 107, 303, 310], включає корекцію дієти та способу життя, застосування фармацевтичних засобів та психотерапевтичних методів впливу [5, 26, 58, 278, 281, 282, 283].

Перед початком терапії слід розповісти пацієнтам про природу СПК. Хворих необхідно проінформувати про нормальну частоту спорожнення кишечника, яка варіює від 3 разів на добу до 3 разів на тиждень.

Лікування пацієнтів із СПК вимагає мультидисциплінарного підходу, воно повинно бути персоніфіковано і може залежати від домінуючих симптомів [92, 115, 13, 309]. Особливу увагу слід приділити факторам, що обтяжують перебіг СПК: харчуванню, стресу і психологічним особливостям [105, 139]. Деякі хворі добре відповідають на нефармакологічну терапію, тоді як інші потребують медикаментозного лікування [82].

Поєднане застосування лікарських засобів полягає в чіткому уявленні про причини виникнення симптомів захворювання, узгодженні лікувальної стратегії (вибір препарату, очікування формування ефектів, терпіння при змішаному лікуванні, адаптація до небажаного ефекту) і терапевтичних ресурсів [256, 261, 298].

Згідно з Римським консенсусом IV (2016 г.) комплексна терапія СПК залежить від ступеня тяжкості соматоформних порушень і полягає в немедикаментозному лікуванні (дієтоterapia, санаторно-курортне лікування, психотерапія, гіпнотерапія, аутотренінг) та в медикаментозному лікуванні (регулятори моторики кишечника, кишкові антисептики, пробіотичні препарати, психофармакологічні препарати) [15, 41, 127, 296, 305].

Консервативне лікування

Лікування хворих із синдромом подразненого кишечника комплексне [90, 218, 220, 242]. В даний час з позицій медицини, заснованої на доказах, у лікуванні пацієнтів із СПК, підтверджена ефективність препаратів, що нормалізують моторику кишечника, впливають на вісцеральну чутливість або діють на ці механізми [1, 66, 67, 240]. Препарати, що впливають на запальні зміни в стінках кишечника в цієї категорії хворих, знаходяться на стадії вивчення та не знайшли широкого застосування [223, 255].

Дієта та спосіб життя

Дієту хворим на СПК підбирають індивідуально шляхом виключення продуктів, що спричиняють збільшення вираження симптомів захворювання (елімінаційна дієта) [55]. Незважаючи на суперечливі результати досліджень з оцінки ефекту від конкретної дієти, всім пацієнтам із СПК потрібно

рекомендувати: приймати їжу регулярно у спеціально відведений для цього час, уникати прийому їжі поспіхом, у процесі роботи; не пропускати прийоми їжі та не допускати тривалих інтервалів між ними [217]; при варіантах СПК-д і СПК-зм можливе призначення аглютенної дієти, а також дієти з низьким вмістом олігоди- та олігомоносахаридів (лактози, фруктози, фруктанів, галактанів) та поліолів (сорбітолу, ксилітолу, маннітолу) [128, 209, 284]; при недостатній ефективності дієти може бути призначена альфа-галактозидаза (1–3 таблетки з першими порціями їжі); ведення «щоденника їжі» для визначення продуктів, використання яких призводить до збільшення вираженості симптомів захворювання [190, 307].

Серватинська А.Ю. (2015) наголошує на тому, що «аліментарними тригерами СПК є три основні групи речовин: хімічні компоненти їжі, що здатні стимулювати ентеральну нервову систему; глютен; харчові олігосахариди (фруктани і галактани), дисахариди (лактоза), моносахариди (фруктоза) і поліоли (цукрові спирти - маніт, ксиліт, сорбіт, мальтит, ізомальт), що об'єднуються під назвою FODMAP [107, 225, 269, 307, 315, 317].

Дотримання дієти призводить до зменшення здуття живота, болювого і діарейного синдрому [128, 227]. У 70% пацієнтів покращується якість життя, але стійкої ремісії не настає [107].

Масштабні дослідження з метою оцінки ефективності збільшення фізичної активності при СПК не проводилися. Однак пацієнтам із СПК слід рекомендувати помірні фізичні навантаження (ходьба, поїздка на велосипеді, заняття аеробікою), які призводять до зменшення вираженості основних симптомів захворювання [46, 48].

Медикаментозне лікування

Паралельно з вивченням патогенезу функціональних захворювань і основних клінічних симптомів відбувається поступова зміна підходів до лікування [21, 45, 47, 91]. Фармакологічні препарати не є універсально ефективними, часто допомагаючи хворим в одних випадках, виявляються

неефективними в інших [82, 210]. Препарати різних груп можуть використовуватися постійно або за потребою, в останньому випадку це рекомендується хворим з періодично виникаючими симптомами або їх різною інтенсивністю [22, 42, 145, 158]. У рефрактерних до лікування хворих краще поєднувати препарати з різним механізмом дії [51, 64, 129, 314].

Як відомо, ефективність більшості лікарських препаратів і схем, що застосовуються в даний час, у пацієнтів із СПК не перевищує 38% [79, 243, 303], при призначенні психотропних препаратів (трициклічних антидепресантів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну) - 64-73% [28, 73].

Провідною групою препаратів в терапії СПК є регулятори моторики кишечника, що діють на основні ланки патогенезу захворювання: вісцеральну гіперчутливість (ВГЧ) і порушення моторики кишечника. Позитивний клінічний ефект у вигляді зменшення болю в животі досягається в результаті розслаблення гладкої мускулатури кишечника [60, 230, 300].

Залежно від механізму дії регулятори моторики поділяються на дві групи: нейротропні і міотропні. До перших засобів відносяться бутилскополамін, прифінію бромід та інші холіноблокуючі препарати [69, 151].

Фармакологічні засоби міотропної дії підрозділяються на 4 групи:

1. Блокатори натрієвих каналів (мебеверін).
2. Блокатори кальцієвих каналів (пінаверіум бромід, гіосцину бутилбромід, отилонію бромід) [52].
3. Інгібітори фосфодіестерази (папаверин, дротаверин).
4. Комбіновані препарати (альверин у поєднанні із симетиконом, дицикломін у комбінації з парацетамолом).

В окрему групу виділяють тримебутин, що є неспецифічним агоністом периферичних, переважно к-рецепторів (енкефалінергічних) і ноцицептивних рецепторів на всьому протязі травного каналу [73, 74, 326].

Доведена роль серотонінових рецепторів 5-гідрокситриаміну (5-НТ) в регуляції моторики кишечника, вісцеральної чутливості (ВЧ) і кишкової секреції, пов'язаних із стресом. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні продемонстровано, що селективний антагоніст серотоніну 5-НТ₃ алосетрон показаний для лікування хворих на СПК з діареєю, у яких традиційна терапія виявилася неефективною [241, 295]. Однак, призначення алосетрону обмежене в зв'язку з можливим розвитком серйозних побічних ефектів (ішемічний коліт та ін.) [231, 326]. В Європі та Російській Федерації алосетрон не пройшов реєстрацію. У США з 2002 р. для терапії СПК-д тяжкого перебігу алосетрон дозволений Управлінням з контролю харчових продуктів і ліків США (Food and Drug Administration - FDA). При лікуванні хворих на СПК із закрепами хороший ефект досягається від призначення прукралоприду - агоніста серотонінових рецепторів 5-НТ₄ [230, 258, 259, 260]. Препарат схвалений FDA для лікування хронічного запору.

Елюксадолін - комбінований агоніст μ -опіюїдних рецепторів/антагоніст δ -опіюїдних рецепторів показав свою ефективність у пацієнтів із СПК-д. Відзначено зниження больового синдрому і поліпшення консистенції стільця [252, 272, 285]. Серйозними побічними ефектами є розвиток панкреатиту і дисфункції сфінктера Одді, що зареєстровані у 0,3 і 0,5% пацієнтів відповідно [331].

У нашій країні доступні два рекомендованих IV Римським консенсусом проносних - псиліум [36, 146] і поліетиленгліколь [35, 147].

Широке впровадження молекулярно-генетичного методу дослідження для вивчення мікробіому людини дозволило отримати нові дані про його роль в патогенезі хронічних захворювань [29, 30]. Мікрофлора кишечника бере участь в симбіонтному травленні, забезпечує дозрівання імунної системи, синтезує поліаміни та вітаміни групи В і К, які беруть участь у багатьох метаболічних процесах [201]. Кишкові бактерії синтезують нейротрансмітери, такі як серотонін, мелатонін, γ -аміномасляна кислота,

катехоламіни, гістамін і ацетилхолін, що впливають на функції головного мозку і поведінку людини [123]. Встановлено, що саме мікрофлора кишечника передає інформацію по нейронам ентеральної нервової системи (ЕНС) в коркові і підкіркові центри. Таким чином забезпечується взаємодія осі «кишечник-центральна нервова система» [56, 62, 63]. При порушеннях мікробіому змінюється синтез серотоніну, що призводить до розвитку депресій [71]. Мікробіом кишечника регулює баланс основного гормону стресу кортизолу в організмі людини. Скрипник І.М., Криворучко І.Г. та ін. (2020) прийшли до висновку, що призначення *Bifidobacterium longum* призводить до зниження кумулятивного викиду стресового гормону кортизолу, зменшення дратівливості та емоційної лабільності хворих, поліпшенню когнітивних властивостей [111].

У патогенезі вісцеральної гіперчутливості при СПК велику роль відіграє порушення мікробіому кишечника [195, 276, 294], в зв'язку з чим інтенсивно вивчаються пробіотики та їх вплив при СПК [14, 70, 122, 130]. Проведено численні міжнародні рандомізовані дослідження, які підтвердили позитивний вплив пробіотиків, які містять *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, на клінічні прояви функціональних захворювань (ФЗ) кишечника. Механізм дії пробіотиків пов'язаний з пригніченням активності та адгезії умовно-патогенної мікрофлори, підвищенням порогу вісцеральної чутливості [112].

Пробіотичні штами індують синтез протизапальних цитокінів, зокрема ІІ-10 і трансформувального фактора росту β , пригнічують активність прозапальних цитокінів, регулюють синтез нейротрансмітерів. Висловлено припущення, що пробіотики здатні зменшувати больовий синдром внаслідок експресії мікроопіоїдних і канабіноїдних рецепторів у кишковому епітелії подібно до морфіну [226, 325]. Пробіотичні штами індують синтез білків міжклітинних контактів (оклюдину, клаудину-1, зонуліну) і тим самим відновлюють бар'єрну функцію кишечника, запобігаючи бактеріальній транслокації [169, 194, 214].

На сьогоднішній день існує велика кількість препаратів, що містять біфідо- і лактобактерії. Серед вітчизняних препаратів особливе місце займають сорбовані пробіотики, при створенні яких використані властивості бактерій до адгезії і іммобілізації на твердих носіях - сорбенти, дозволені до застосування в медицині. Активоване вугілля, включене в сорбовані пробіотики, не володіє деструктивною активністю щодо облигатної мікрофлори і не має шкідливої дії на слизову оболонку кишечника, сприяє упорядкуванню ультраструктури клітин епітелію. Мікрочастинки активованого вугілля зберігають активність біфідо-і лактобактерій при проходженні в травному каналі [41, 182, 183, 186]. Особливістю сорбованих пробіотиків є фіксовані живі біфідумбактерії на активованому вугіллі у вигляді мікроколоній (від 20 клітин в 1 мікроколонії). За рахунок високої здатності мікроколонії активно взаємодіють з пристінковою мікрофлорою, дозволяючи у високій концентрації доставити пробіотичний штаб в біоплівку кишечника і надати антагоністичний ефект щодо патогенної та умовно-патогенної мікрофлори [183, 186].

Одним з представників сорбованих пробіотиків є пробіфор, створений на основі *Bifidobacterium bifidum*, виділеної з людського мікробіому [111]. Препарат рекомендується призначати для лікування захворювань кишечника, в тому числі у вагітних і в період грудного вигодовування. Для підтримки життєздатності біфідумбактерій в препараті використовується лактоза, яка повністю реалізується даним штамом, не викликаючи клінічної картини лактазної недостатності. Пробіфор відповідає всім вимогам, що висуваються до сучасних пробіотиків, містить у високій концентрації *B. bifidum* 5×10^8 КОЕ в одній дозі. Препарат випускається в капсулах або у вигляді порошку в пакетиках [69, 112]. Ефективність іммобілізованих пробіотичних штамів в лікуванні захворювань кишечника показана в ряді робіт Пасічної І.О., Ручкіна І.Н. (2016), Скворцова В.В. та ін. (2020) [85, 101, 109]. Так, за призначення пробіфору зменшувалися клінічні прояви гострих кишкових інфекцій і харчових токсикоінфекцій у дітей, при цьому відбувалася повна

елімінація патогенної мікрофлори без застосування антибактеріальних препаратів [121, 125]. Додаткове включення пробіфору до складу базової терапії месалазином протягом року дозволило домогтися стійкої ремісії виразкового коліту внаслідок відновлення еубіозу кишечника [32, 33].

Отже, пробіотична терапія поступово знаходить своє місце в терапії СПК [134, 135, 157, 214, 297].

Повідомляється також про роль рифаксиміну [34, 246, 285], препаратів вісмуту [131], диосмектиту [136], пребіотиків [137, 297], поліфенолів [224, 289, 319], мелатоніну [262] та метацину [133] в лікуванні синдрому подразненого кишечника.

З огляду на наявність запалення в слизовій оболонці кишечника у хворих на СПК, перспективним є використання груп препаратів протизапальної дії [38, 39, 59, 300]. Оскільки глюкокортикоїди не показали реального полегшення симптомів СПК, основну увагу стали приділяти препаратам 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСА), зокрема месалазину [245, 320]. У клінічних дослідженнях Leighton M.P. (2013), Ford A.C. et al. (2018) було показано, що месалазин зменшує запальну інфільтрацію, але не симптоматику при СПК [216, 245]. У хворих на СПК з діареєю виявили нормалізацію кишкової мікрофлори і достовірне полегшення симптоматики під впливом месалазину [245].

Препаратом месалазину, який представлений на українському фармацевтичному ринку більше 20 років і довів свою ефективність у хворих на запальні захворювання кишечника, є «Салофальк» [33].

Згідно з Римськими критеріями IV відсутність позитивного ефекту від стандартної терапії СПК-д є підставою для застосування антидепресантів [50, 68, 181, 202].

Антидепресанти підрозділяються на 3 групи:

- а) трициклічні антидепресанти (ТЦА);
- б) селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС);
- в) селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і

норадреналіну (СІОЗСН).

Ford A.C., Harris L.A. (2018), Khalilian A. et al. (2020) представляють результати по вивченню ефективності ТЦА при СПК [214, 235]. Результати даного метааналізу показують, що ТЦА спричиняють клінічну відповідь і знижують вираженість болю в животі у пацієнтів із СПК. Позитивні ефекти ТЦА пояснюються підвищенням центрального больового порогу, антихолінергічними, периферійними антинейропатичними ефектами і регуляцією шлунково-кишкового транзиту [235]. Водночас ТЦА спричиняють небажані побічні ефекти: сухість у роті, збільшення маси тіла, запор, сонливість і запаморочення внаслідок блокади гістамінових, холінергічних і α_1 -адренергічних рецепторів.

Для лікування СПК тяжкого перебігу із соматоформними порушеннями застосовують СІЗЗС. До них відносяться сертраліну гідрохлорид, неостигміну метилсульфат (прозерин), есциталопраму оксалат та ін. В деяких зарубіжних дослідженнях проводилася оцінка ефективності лікування СІЗЗС після 3 і 6 тижнів лікування. Asha M.Z., Black C.J., Ford A.C. (2018) та Nam Y. (2020) зазначили у пацієнтів істотне зменшення болю і здуття живота, підвищення якості життя, але характер стільця не змінився [169, 180, 266].

Одним із перспективних засобів в лікуванні СПК тяжкого перебігу є СІОЗСН. До них відносяться дулоксетин, венлафаксин і вортіоксетин. Серед зазначених препаратів особливе значення надається дулоксетину, який, крім антидепресивної дії, наділений знеболюючим ефектом, що обумовлено його збалансованим впливом на серотонінергічну і норадренергічну систему головного мозку з мінімальним впливом на інші нейромедіаторні системи [24, 51, 180, 190]. На підставі численних зарубіжних досліджень [266, 267, 277, 279] доведено, що антидепресанти мають позитивний ефект у лікуванні СПК тяжкого перебігу в поєднанні з соматоформними порушеннями. У деяких випадках хворим на СПК-д рекомендовано включення в медикаментозну терапію антидепресанту з групи СІОЗСН – дулоксетину [190, 293].

Додатково до лікування антидепресантами може бути призначена психотерапія, особливо в контексті роботи з реакціями на стресові події. Такий підхід є важливою терапевтичною стратегією в досягненні стійкої ремісії у хворих на СПК тяжкого перебігу із соматоформними порушеннями.

Прогноз

Прогноз для життя сприятливий. Перебіг хвороби хронічний, рецидивуючий, але не прогресуючий. СПК не ускладнюється кровотечею, перфорацією, стриктурами, норицями, кишковою непрохідністю, синдромом мальабсорбції.

Лікар повинен ознайомити пацієнтів з особливостями прогнозу хвороби, що буде покращувати їх психосоціальну адаптацію [87].

Водночас порушується працездатність хворих. Як причина тимчасової непрацездатності, діагноз синдрому подразненого кишечника виходить на друге місце після ГРЗ/ГРВІ [132].

Якість життя пацієнтів із синдромом подразненого кишечника щодо харчування, сну, відпочинку, сексуальної активності, сімейного та соціального становища істотно знижується.

Висновки до розділу 1

Синдром подразненого кишечника впливає на перебіг ожиріння за рахунок регулювання потоку нутрієнтів, бактеріальних метаболітів, гормонів, жовчних кислот. Дані речовини безпосередньо впливають як на жирову тканину, так і на ЦНС, регулюючи харчову поведінку.

Об'єктивні труднощі виявлення механізмів коморбідності пов'язані з клінічною та патогенетичною гетерогенністю СПК і ожиріння.

Результати проведених досліджень підтверджують значущість загальнобіологічних запальних змін слизової оболонки товстої кишки в патогенезі СПК. При цьому комплекс отриманих даних не дозволяє віднести СПК до істинно функціональних захворювань травного тракту. Запальні зміни в слизовій оболонці товстої кишки у пацієнтів із СПК характеризуються дифузійною і стромальною лімфоцитарною інфільтрацією

T(CD4 +, CD8 +) - і B(CD20 +) - клітинами різної (від слабкої - до помірної) ступеня вираженості, що вказує на персистенцію запального процесу у пацієнтів з СПК. Підвищення кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів, що корелює з кількістю В-лімфоцитів, свідчить про хронізацію запалення. А поліморфізм 159C/T гена CD14 є перспективним маркером схильності до СПК.

Діагноз СПК вимагає вдумливого підходу, обмежених діагностичних тестів і ретельного спостереження і може бути встановлений на підставі відповідності симптомів, що спостерігаються у пацієнта, Римським критеріям IV перегляду при відсутності органічних захворювань травного каналу, які можуть стати причиною виникнення цих симптомів.

Програма лікування хворих на СПК передбачає комплексний багатоцільовий підхід до терапії, що включає раціон харчування, який пропонується залежно від переважаючих симптомів: запор, діарея, метеоризм.

Призначення протизапальних препаратів у пацієнтів із СПК може бути ефективним як з лікувальною, так і з профілактичною метою.

В значній частині випадків синдрому подразненого кишечника можуть застосовуватися засоби немедикаментозного лікування - оптимально підібрана дієта, рослинні волокна і пробіотичні штами бактерій. Їх позитивна дія значною мірою ґрунтується на модифікації складу кишкової мікробіоти.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Дисертаційна робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету та в гастроентерологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня». Обстежено 145 пацієнтів гастроентерологічного профілю, які зверталися на консультацію та лікування у профільне відділення стаціонару. Дослідження проводилось в період з 2015 по 2020 роки. Діагноз СПК був підтверджений у 97 хворих (37 чоловіків та 60 жінок віком від 22 до 56 років). Групу порівняння склали 10 осіб із ожирінням (7 жінок та 3 чоловіків віком від 25 до 44 років). Контрольна група включала 21 практично здорову особу – ПЗО (14 жінок та 7 чоловіків віком від 22 до 44 років).

Діагноз синдрому подразненого кишечника виставляли на основі Римських критеріїв IV [81] та клінічних рекомендацій Української гастроентерологічної асоціації по веденню хворих на синдром подразненого кишечника [124].

Для визначення переважання у клінічному перебізі СПК діареї або закрепи використовували Брістольську шкалу форм калу [80, 81].

| | |
|-------|--|
| Тип 1 | Окремі тверді грудки, подібні до горіхів, пасаж яких затруднений |
| Тип 2 | Форма ковбаски з грудкатою поверхнею |
| Тип 3 | Форма ковбаски з тріщинами на поверхні |
| Тип 4 | Форма ковбаски або змії, кал гладенький та м'який |
| Тип 5 | М'які грудки з рівними краями |
| Тип 6 | Несформовані шматочки з нерівними краями, кашкоподібний кал |
| Тип 7 | Водянистий кал без твердих часток |

Показники 1 і 2 за цією шкалою дають можливість встановити наявність у пацієнта закрєпів, а 6 і 7 – діареї.

Для підтвердження або встановлювання діагнозу ожиріння використовували рекомендації AACE/ACE Guidelines [219], Obesity Guidelines, а також рекомендації «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги серцево-судинних захворювань», №564 від 13.06.2016 року.

Критерії включення у дослідження: підтверджений діагноз СПК та ожиріння за відповідними критеріями, вік пацієнтів старше 18 років, письмова інформована згода на участь у дослідженні та високий рівень комплаєнтності.

Критерії виключення із дослідження: гостра інфекційна, запальна та хірургічна патологія, злякисні новоутворення, клінічно значуща серцева, ниркова та печінкова недостатність, тяжкі нервові та психічні захворювання, прийом антибактеріальних, нестероїдних протизапальних препаратів, антипаразитарних ліків за 8 тижнів до включення пацієнта у дослідження, вагітність та лактація, наявність симптомів тривоги (зменшення маси тіла, початок захворювання в похилому віці, нічна симптоматика, целиакія, виразковий коліт та хвороба Крона у родичів, постійний інтенсивний біль в животі як єдиний симптом ураження травного каналу, лихоманка, анемія, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ), аномалії розвитку кишечника (доліхосигма, мегаколон), вторинне ожиріння (гіпоталамічне, ендокринне), ожиріння із супутнім ЦД 2-го типу у фазі суб- або декомпенсації.

Всі хворі на СПК були розділені на 4 групи залежно від клінічного синдрому (переважання закрєпів або діареї) та супутнього ожиріння:

1. СПК з перевагою діареї – I група (18 хворих);
2. СПК з перевагою закрєпів - II група (19 хворих);
3. СПК, поєднаний з ожирінням за переваги діареї – III група (30 хворих);

4. СПК, поєднаний з ожирінням за переваги закрєпів - IV група (30 хворих).

Хворі з поєднаною патологією СПК із ожирінням були поділені на контрольну та основну групи залежно від отриманої терапії. Усі пацієнти обстежені в динаміці. В групах хворих на СПК без та із супутнім ожирінням віковий склад достовірно не відрізнявся, що дозволяє вважати ці групи порівнянними.

Оцінювали також ступінь тяжкості СПК:

I ступінь – 1 чи 2 епізоди у житті людини і після лікування пацієнт одужає

II ступінь – хвилеподібний перебіг (періодичні звернення до лікаря з приводу СПК)

III ступінь – пацієнти з постійними скаргами на болі в животі або абдомінальний дискомфорт у поєднанні з порушенням дефекації і кишкового транзиту, які повністю не усуваються після проведеного лікування.

У дослідження включали пацієнтів з II та III степенями тяжкості СПК.

Усім пацієнтам проводили клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Детально опитували скарги пацієнта, анамнез захворювання, анамнез життя, спадковий анамнез.

Загальні симптоми (сумарна оцінка симптомів: болі, здуття, частота дефекації) у хворих із синдромом подразненого кишечника оцінювали за семибальною шкалою Лайкерта [35].

Нами був використаний опитувальник GSRS для встановлення наявності у пацієнтів діарейного синдрому (DS), диспепсичного синдрому (IS), констипаційного синдрому (CS), синдрому абдомінальної болі (AP) та рефлюксного синдрому (RS), що містить 15 запитань (табл. 2.1). Дані показники оцінюються балами від 1 до 7.

Оцінку тяжкості симптомів та якості життя (ЯЖ) пацієнтів проводили за допомогою спеціалізованих опитувальників IBS-SSI (Irritable Bowel

Syndrome-Symptom Severity Index) і IBS-QoL (Evaluation of the Irritable Bowel Syndrome Quality of Life)).

Таблиця 2.1 - Структура локалізованого опитувальника GSRS

| Шкала GSRS | DS | IS | CS | AP | RS |
|-------------|------------|------------|------------|------|---------|
| № запитання | 11, 12, 14 | 6, 7, 8, 9 | 10, 13, 15 | 1, 4 | 2, 3, 5 |

Проводилось об'єктивне обстеження шляхом здійснення поверхневої (орієнтовної) та глибокої методичної пальпації черевної порожнини за Образцовим-Стражеско, а також перкусія та аускультация органів черевної порожнини. При пальпації живота приділялась увага стану кишечника: бурчання, виявлення спазмованих відділів товстої кишки, болючості, її інтенсивності, іррадіація болю, напруження м'язів передньої черевної стінки, метеоризму.

Пацієнтам проводилося ряд загальноклінічних лабораторних обстежень: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз калу на приховану кров, копрограма. Інструментальні обстеження включали: ультразвукове обстеження органів черевної порожнини, іригоскопію та /або колоноскопію, ректороманоскопію, біоімпедансометрію.

Досліджувані хворі мали ряд супутніх хвороб: невиразкову диспепсію (15,4%), неалкогольний стеатогепатит (34,6%), ГЕРХ (26,7%), хронічний некаменевий холецистит (23,1%), дискінезії жовчовивідних шляхів (33,2%), хронічний панкреатит (12,5%), хронічні гастрити (27,2%), гіпертонічна хвороба (8,1%). На час дослідження супутня патологія була в фазі компенсації.

У таблиці 2.2 продемонстровано розподіл хворих за віком та статтю, де видно, що середній вік у групах пацієнтів не відрізняється. Це має стосунок і

до розподілу статі у групах пацієнтів. У всіх групах превалює жіноча стать, а середній вік хворих припадає на молодий вік.

Таблиця 2.2. - Розподіл обстежених за нозологією, статтю та віком

| Групи обстежених | Стать | | | | Вік Середній вік $M \pm sd$ (років) |
|------------------|-----------------|------|-----------------|------|---|
| | Чоловіки | | Жінки | | |
| | Абсолютне число | % | Абсолютне число | % | |
| Здорові | 7 | 33,3 | 14 | 66,7 | 32,81 \pm 1,36 |
| Ожиріння | 3 | 30 | 7 | 70 | 32,00 \pm 2,19 |
| СПК-д | 6 | 33,3 | 12 | 66,7 | 38,56 \pm 2,59 |
| СПК-з | 8 | 42,1 | 11 | 57,9 | 35,56 \pm 2,27 |
| СПК-д+О | 12 | 40 | 18 | 60 | 35,53 \pm 1,81 |
| СПК-з+О | 11 | 36,7 | 19 | 63,3 | 34,2 \pm 1,89 |

Примітка: СПК-д – СПК з діареєю, СПК-з – СПК із закрепом, СПК-д+О – СПК з діареєю із супутнім ожирінням, СПК-з+О – СПК із закрепом із супутнім ожирінням

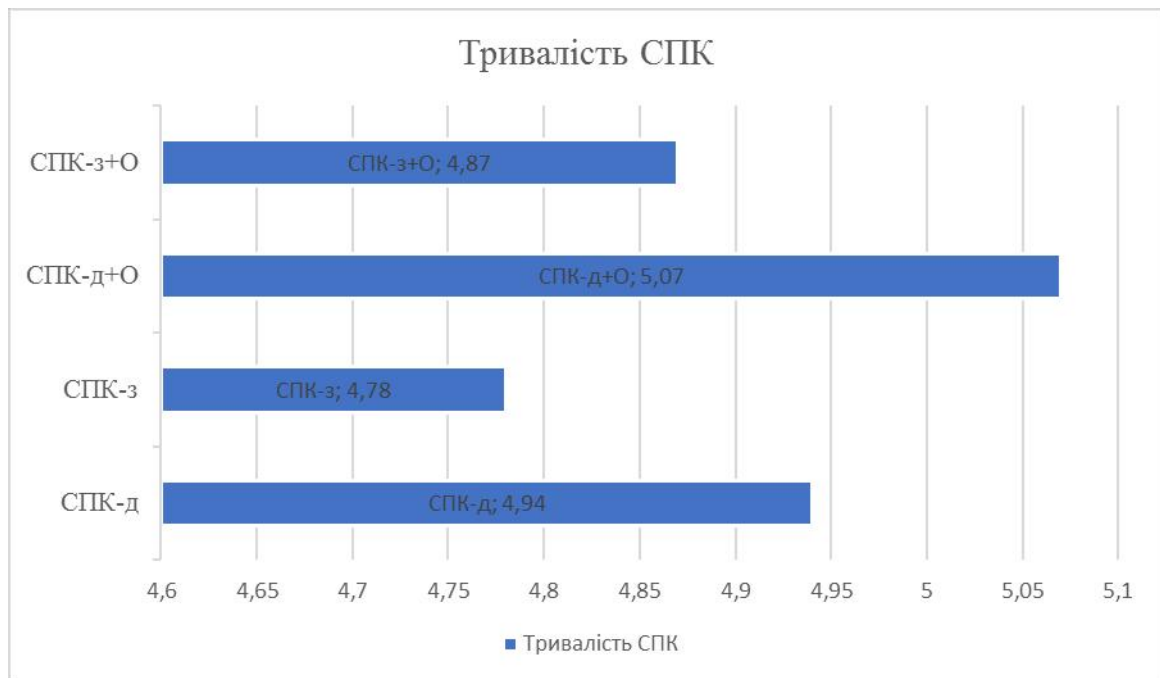


Рис. 2.1 - Розподіл хворих за тривалістю захворювання

Щодо тривалості захворювання теж між групами пацієнтів достовірної різниці не спостерігалось (рис 2.1).

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Антропометричні дані та показники біоімпедансометрії у хворих на СПК, поєднаний з ожирінням

Усім обстеженим особам проводили оцінку антропометричних даних: росту (в положенні стоячи без верхнього одягу та взуття на стандартному ростомірі), маси тіла (вимірювали на апараті ВС-601 (TANITA, Японія). Вимірювання окружності талії проводили на рівні середини відстані між реберними дугами і гребнями здухвинної кістки. Окружність стегон вимірювали на рівні вертелів стегнових кісток. Окружність талії та стегон виражали в сантиметрах. Розподіл жиру, тобто тип ожиріння визначали по відношенню об'єму талії до об'єму стегон (ОТ/ОС). За абдомінальний тип ожиріння вважали співвідношення ОТ/ОС вище 0,90 - для чоловіків та 0,85 - для жінок.

Метод біоімпедансного аналізу використовували для оцінки складу тіла, заснованого на вимірі опору різних тканин організму до електричного струму. Показники питомого електричного опору м'язової, кісткової, жирової та інших тканин організму при дії струму слабких частот істотно відрізняються один від одного. Рідини (кров, вода) добре проводять струм, м'язова тканина слабкіше, а жирова тканина має найменшу опірність струму. Вимірюючи показники опірності, можна з високою точністю розрахувати вміст в організмі води, жиру, м'язової маси. Виміри проводили на портативному апараті ВС-601 (TANITA, Японія). Визначали масу тіла, ІМТ (рис 2.2), м'язову масу, відсоток жирової маси, рівень вісцерального жиру, метаболічний обмін в ккал, % води в організмі, метаболічний вік, % жиру тулуба, м'язову масу тулуба, % жиру верхнього поясу, м'язову масу верхнього поясу, % жиру нижнього поясу, м'язову масу нижнього поясу.

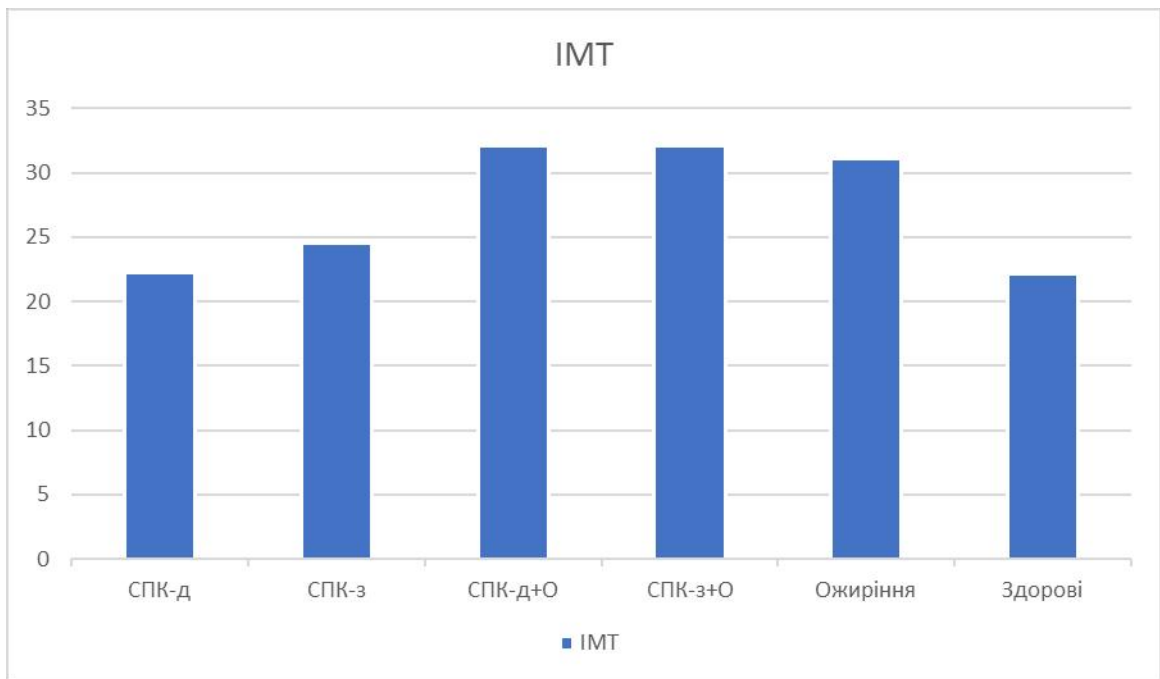


Рис. 2.2 - Розподіл обстежених за індексом маси тіла

2.2.2. Копрологічне дослідження. Дослідження калу на мікрофлору. Аналіз калу на фекальний кальпротектин.

Копрограма була визначена у всіх пацієнтів із СПК. Матеріал для дослідження збирали після дефекації у стерильний пластиковий контейнер, який доставляли в лабораторію в день забору. Кал збирали до призначеного лікування. Дослідження мікрофлори кишечника проводили у мікробіологічній лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня». У біозразку досліджували наявність та кількість КУО *Lactobacillus*, *Bifidumbacterium*, умовно-патогенна мікрофлора, *E. coli*, *Proteus*, гриби роду кандиди, *Staphylococcus* (табл. 2.3). Проводилась ізоляція, ідентифікація мікроорганізмів в калі та вивчення якісного і кількісного складу мікрофлори. Використовували такі поживні середовища як агар Колумбія та 5% кров'яний агар. Проводилась інкубація протягом 18-24 годин при температурі 37 °C, після чого виконувався підрахунок кількості колоній, які вирости на поживному середовищі. За допомогою формули ($S=n*a*b$) визначали кількісний склад всіх видів мікроорганізмів в 1 г фекалій.

Встановлено, що у пацієнтів за переваги діареї спостерігалось зменшення кількості лакто- та біфідобактерій зі зростанням умовно-патогенної мікрофлори.

Таблиця 2.3 - Мікрофлора кишечника при СПК, n (%)

| Представник/КУО | СПК за переваги діареї n=18 | СПК за переваги закрєпів n=19 | СПК за переваги діареї із супутнім ожирінням n=30 | СПК за переваги закрєпів із супутнім ожирінням n=30 |
|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--|--|
| <i>Lactobacillus</i> | | | | |
| >10 ⁹ | 9 (38,9) | 18 (94,7) | 13 (43,3) | 27 (90,0) |
| <10 ⁶ | 11 (61,1) | 1 (5,3) | 17 (56,7) | 3 (10,0) |
| <i>Bifidumbacterium</i> | | | | |
| >10 ⁹ | 6 (33,3) | 17 (89,5) | 8 (26,7) | 25 (83,3) |
| <10 ⁶ | 12 (66,7) | 2 (10,5) | 22 (73,3) | 5 (16,7) |
| Умовно-патогенна мікрофлора | | | | |
| до 10 ³ | 6 (33,3) | 16 (84,2) | 9 (30,0) | 26 (86,7) |
| більше 10 ³ | 12 (66,7) | 3 (15,8) | 21 (70,0) | 4 (13,3) |
| <i>E. coli</i> | | | | |
| >10 ⁸ | 14 (77,8) | 16 (84,2) | 20 (66,7) | 22 (73,3) |
| <10 ⁶ | 4 (22,2) | 3 (15,8) | 10 (33,3) | 8 (26,7) |
| <i>Proteus</i> | | | | |
| >10 ³ | 2 (5,6) | 18 (94,7) | 2 (6,7) | 28 (93,3) |
| норма | 17 (94,4) | 1 (5,3) | 28 (93,3) | 2 (6,7) |
| Гриби роду кандіда | | | | |
| >10 ³ | 15 (83,3) | 2 (10,5) | 27 (90) | 5 (16,7) |
| норма | 3 (16,7) | 17 (89,5) | 3 (10) | 25 (83,3) |
| <i>Staphylococcus</i> | | | | |
| >10 ⁴ | 2 (11,1) | 0 | 2 (6,7) | 0 |
| нормі | 17 (94,4) | 19 (100) | 28 (93,3) | 30 (100) |

У пацієнтів із СПК визначали фекальний кальпротектин в науково-дослідницькій лабораторії БДМУ.

2.2.3 Дослідження поліморфного варіанта C159T гена CD14.

Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи “innuPREP Blood DNA Mini Kit” (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів. У стерильну пробірку на 1,5 мкл додавали 200 мкл цільної крові та доводили до загального об'єму 300 мкл деіонізованою водою. В приготований зразок додавали 300 мкл лізуючого буферу BLB та 20 мкл протеїнази K, що входять в набір, для здійснення селективного лізису еритроцитів, гранул ядер. Пробірки з досліджуваним матеріалом ретельно перемішували на вортексі та прогрівали 15 хв. при 70⁰ С. В заготовлену пробірку з центрифужним фільтром вносили готову суміш. Додавали 200 мкл зв'язуючого буферу SBS та вортексували 5 сек. Після лізису клітин білки видаляли селективним осадженням при центрифугуванні 11 тис. об/хв. 2 хв (при цьому геномна ДНК зв'язувалася з поверхнею центрифужного фільтра). На наступному етапі додавали по 500 мкл розчину для відмивки AS, перемішували на вортексі 5 сек, центрифугували 1 хв. при 11 тис.об./хв. на мікроцентрифузі. Потім додавали 650 мкл розчину для відмивки MS в кожную пробірку та центрифугували при 11 тис.об./хв. протягом 1 хвилини. Після чого додавали по 200 мкл буферу для елюції в кожную пробірку та прогрівали в твердотільному термостаті 2 хв. при 70⁰ С. Центрифугували на максимальних обертах 13 тис об/хв 2 хв. Супернатант, що містив очищену ДНК, використовували для постановки полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Для визначення поліморфного варіанта гену *CD 14 (C-159T)*, rs2569190 використовували модифікований протокол з олігонуклеотидними праймерами [164, 312] із застосуванням методу ПЛР та наступним аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Досліджувані ділянки гена ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина), вказаних в табл. 2.4.

Таблиця 2.4 - Олігонуклеотидні праймери

| Ген (поліморфизм) | Послідовність праймерів (5' – 3') | Розмір ампліфікованої ділянки ДНК |
|-----------------------------------|--|---|
| <i>CD 14</i> (<i>C-159T</i>) | TGCCAGGAGACACAGAACCC - <i>forward</i> TGTCATTCAGTTCCCTCCTC - <i>reverse</i> | 166 п.н |

Специфічні фрагменти гена CD 14 (C-159T), ампліфікували із застосуванням комерційного набору DreamTaq Green PCR Master Mix (фірми «Thermo Scientific», США) (табл.2.5).

Таблиця 2.5 - Склад ампліфікаційних сумішей

| Фрагмент гена | Реагенти | Кількість |
|-----------------------------------|--------------------|------------------|
| <i>CD 14</i> (<i>C-159T</i>) | Master Mix | 12,5 µl |
| | праймер F (табл.2) | 30 pmol (0,3 µl) |
| | праймер R (табл.2) | 30 pmol (0,3 µl) |
| | DEPC-treated Water | 8,9 µl |
| | ДНК | 3 µl |
| Загальний об'єм суміші | | 25µl |

Готували загальну робочу ампліфікаційну суміш для постановки ампліфікації фрагментів ДНК гена CD 14 (C-159T), розносили по пробіркам по 22 µl, а потім додавали ДНК (табл. 2.2). Пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю ставили в ампліфікатор «FlexCycler BU» (Analytik Jena, Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму полімеразної ланцюгової реакції (табл.2.6).

Таблиця 2.6 - Режими ампліфікації фрагментів ДНК

| Ген (поліморфизм) | Етап | Температура | Час | Кількість циклів |
|-----------------------------------|---------------------|-------------|--------|---------------------|
| <i>CD 14</i> (<i>C-159T</i>) | Передплавлення | 94°C | 2 хв. | X 35 |
| | Плавлення | 94°C | 30 сек | |
| | Відпал | 62°C | 30 сек | |
| | Синтез | 72°C | 30 сек | |
| | Пролонгація синтезу | 72°C | 2 хв. | |

Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена *CD 14 (C-159T)* підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції *HaeIII* та *BstF5* («Thermo Scientific», США). Для цього готували суміш для проведення рестрикційного аналізу, пропорційний склад компонентів рестрикційної суміші наведено в табл.2.7.

Таблиця 2.7 - Склад рестрикційних сумішей для ПДРФ аналізу

| Поліморфні варіанти генів | Реагенти | Кількість | Розмір рестрикційних фрагментів |
|---------------------------|-----------------------|-----------|---|
| <i>CD 14 (C-159T)</i> | 10x Буфер R | 1 μ l | Генотип CC: 115 п.н. та 51 п.н. |
| | Фермент <i>HaeIII</i> | 1 μ l | |
| | DEPC-treated Water | 8 μ l | Генотип TC: 166, 115 та 51 п.н. |
| | Амплікони | 4 μ l | Генотип TT: 166 п.н. |

Рестрикцію ампліконів гена *CD 14 (C-159T)* проводили в мікротермостаті при температурі 37°C та 55°C, відповідно, протягом 12 годин. Реакцію зупиняли підвищенням температури до 80°C впродовж 20 хвилин. Стан рестрикційних фрагментів гена *CD 14 (C-159T)* аналізували в 3% агарозному гелі (агароза фірми «Cleaver Scientific», Великобританія), з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної ваги GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», США) та подальшою візуалізацією за допомогою комп'ютерної програми Vitran. Візуалізували отримані результати в транслюмінаторі.

Амплікони гену *CD 14 (C-159T)* підлягали гідролітичному розщепленню ендонуклеазою рестрикції *HaeIII*. Рестрикти молекулярною вагою 115 п.н. та 51 п.н. (генотип *CC*) утворювалися при наявності в послідовності амплікону сайту рестрикції 5'...G G↓C C...3'. За відсутності у послідовності ампліконів сайту рестрикції гідролітичне розщеплення не відбувалось, а на електрофореграмі реєстрували фрагмент з молекулярною вагою 166 п.н., що відповідає генотипу *TT*.

2.2.4. Біохімічні та імуноферментні методи дослідження.

Кров для біохімічного дослідження брали з ліктьової вени вранці натще. Для вивчення системи регуляції агрегатного стану крові її набирали у силіконові пробірки, використовуючи як стабілізатор 3,8% розчин цитрату натрію в співвідношенні 1:9.

Визначали вміст у сироватці крові СРБ, фактора некрозу пухлин- α (ФНП α), трансформувального фактора росту- β 1 (ТФР β 1), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), 8-ізопростану - за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА).

Рівень ФНП α та ТФР β 1 визначали у сироватці крові, використовуючи набір для ІФА (Bender MedSystems GmbH, Австрія). Рівень СРБ у сироватці крові визначали згідно з інструкцією (Humatech CRP «HUMAN», Німеччина).

Функціональний стан ендотелію досліджували за загальним NO, ET-1, вмістом sVCAM-1, кількості циркулюючих злущених ендотеліоцитів (КЦЗЕ). Визначення загального NO (нітрит+нітрат) в сироватці крові заснований на ферментному перетворенні нітрату в нітрит за участю ферменту нітрат-редуктази. Реакція реєструє колориметричну концентрацію нітриту по азо-барвнику, утворюється в реакції Грісса. Реакція Грісса заснована на двох-стадійній реакції діазотування, в якій кислий NO₂ виробляє нітрозатіруючий агент, реагує з сульфаниловою кислотою з утворенням іона діазонію. цей іон приєднується до N- (1-нафтил) етилендіамін з формуванням кольорового азо- похідного, яке поглинає світло на довжині хвилі 540-570 нм. Використаний набір для визначення загального NO.

КЦЗЕ визначалася за методом J. Hladovec (1978) у модифікації Н.Н.Петрищева та ін. (1999).

Рівень ET-1 – за допомогою ІФА із використанням реактивів «Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG» (Австрія). Вміст молекули міжклітинної адгезії ICAM-1 визначали у сироватці крові за допомогою ІФА із використанням реактивів «Bender MedSystems» (Австрія).

Оксидативний стрес оцінювали за вмістом у сироватці крові 8-

ізопростану за допомогою ІФА. Рівень церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові визначали за методом Ревіна.

Інтенсивність ендотоксикозу визначали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів за методом Н.І. Габріелян.

Функціональний стан нирок досліджували за умов водного навантаження. Пацієнти споживали водопровідну воду підігріту до температури 37°C в кількості 2% від маси тіла. Величину діурезу (V) оцінювали в л/2 год·1,72 м² площі поверхні тіла. Після водного навантаження з метою отримання плазми, кров з вени збирали в пробірки з гепарином. У плазмі крові і сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриною кислотою, іонів натрію методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Розраховували проксимальну реабсорбцію іонів натрію (T^PNa^+) за формулою: $T^PNa^+ = (C_{cr} - V) \cdot PNa^+$; де C_{cr} – швидкість клубочкової фільтрації, V – діурез, PNa^+ - концентрація іонів натрію в плазмі крові [99, 100]. Фібринолітичну активність сечі за умов водного навантаження 2% від маси тіла і збором сечі впродовж 2 год проводили за визначенням лізису азофібрину з оцінкою сумарної (СФА), неферментативної (НФА - інкубація проб в присутності блокатора ферментативного фібринолізу ε-амінокапронової кислоти) з розрахунком ферментативної фібринолітичної активності за формулою: ФФА = СФА - НФА [13]. Дослідження концентрації цитокінів у плазмі крові: фактору некрозу пухлин -α, інтерлейкіну-1β, інтерлейкіну-4 та інтерлейкіну - 6 проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів фірми “Diaclone”(Франція).

Розраховували лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфа Я.Я. (ЛІІ) за формулою: $ЛІІ = (4 \text{ Мієлоцити} + 3 \text{ Юні} + 2 \text{ Паличкоядерні} + \text{Сегментоядерні}) \cdot (\text{Плазматичні клітини} + 1) / (\text{Лімфоцити} + \text{Моноцити}) \cdot (\text{Еозинофіли} + 1)$. Біохімічними методами визначали концентрації молекул середньої маси, дієнові кон'югати, малоновий альдегід [18].

2.2.5 Методи лікування обстежених хворих

В контрольній групі пацієнтів використовували такі схеми лікування:

1. СПК з діареєю: мебеверин 200 мг 2 рази на добу, рифаксимін 600 мг 2 рази на день, лоперамід по 1 таб після кожного епізоду діареї, від 1 до 4 таблеток на добу.
2. СПК із закрепамми: форлак по 10 мг 1 раз на добу вранці під час їжі, мебеверин 200 мг 2 рази на добу

Основна група хворих на СПК із ожирінням, окрім стандартної терапії, яка описана вище, отримували: пробіотик “Альфлорекс” та месалазин. Препарат “Альфлорекс”, основною компонентою якого є *Bifidobacterium infantis 35624*[®], призначали в дозі по 1 капсулі на добу вранці після прийому їжі, запиваючи стаканом води. Тривалість курсу складала 4 тижні. Месалазин призначали в дозі 1,5 г за добу. У разі переважання закрепів добова доза складала 1 г на добу.

2.2.6. Статистичні методи

Комп'ютерний реєстр (база даних) отриманих показників був створений у системі Microsoft Excel.

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм BioStat 2009 Professional, version 5.8.4.3 (AnalystSoft Inc.), SPSS (Statistical Package for Social Science Statistics) 16.0, Statistica 10.0 StatSoft Inc., Microsoft Excel 2010. Перед перевіркою статистичних гіпотез визначалися коефіцієнти асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уілкі для аналізу нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках. t-критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-

Уїтні. Для порівняння декількох груп використовували дисперсійний аналіз. Відмінності вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування при нормальному розподілі у вибірках визначали за парним критерієм Стюдента, в інших випадках – за непараметричним парним Т-критерієм Вілкоксона.

Для оцінки відповідності розподілення генотипів очікуваним значенням, при рівновазі Харді-Вайнберга у вибірці та порівняння з частотами аллелів і генотипів різних груп, використовували критерій χ^2 Пірсона, за умови, коли об'єм вибірки не перевищував 10 випадків, використовували критерій χ^2 з поправкою Йетса та точний двосторонній критерій Фішера (p).

Про асоціації аллелів та/чи генотипів зі схильністю до захворювань свідчили за величиною відношення шансів (OR) із 95% довірчими інтервалами (CI, confidence interval) – показника, що відображає, у скільки разів вірогідність опинитися в групі «випадок» (хворі) відрізняється від вірогідності опинитися в групі «контроль» (здорові) для носіїв генотипу, що вивчається:

$$OR = \left[\frac{A}{B} \right] \div \left[\frac{C}{D} \right]$$

де А і В – відсоток або абсолютні числа певних генотипів в групі хворих; С і D – ті ж ознаки в групі контролю.

Показник OR свідчить про величину асоціації між захворюванням і експозицією до певного фактора. Значення $OR=1$ розглядалося як відсутність асоціації з захворюванням, $OR > 1$ – як позитивну асоціацію (підвищений ризик розвитку патології), $OR < 1$ – як негативну асоціацію алеля чи генотипу з захворюванням (зниження ризику розвитку патології). Довірчий інтервал (CI) є інтервалом значень в межах якого, з вірогідністю 95 %, знаходиться очікуване значення параметру, що розглядається, в даному випадку – значення OR. Для всіх видів аналізу різницю вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

2.3 Забезпечення вимог біоетики

Протокол обстеження хворих затверджений на засіданні з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету. Документ складений відповідно до вимог, регламентованих 6-м розділом Керівництва СН GCP (1996 р.) та створеного на підставі нього вітчизняного керівництва "Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика", затвердженого Наказом МОЗ України №373 від 22.07.2005 р. При складанні протоколу дотримувалися основних принципів Гельсінської декларації щодо біомедичних досліджень (1974 р.), адаптованої на 41-й Міжнародній асамблеї у Гонконзі (вересень, 1989 р.), в яких людина виступає їх об'єктом, а також «Етичних принципів медичних наукових досліджень із залученням людських суб'єктів», прийнятих 52-ю Асамблеєю Всесвітньої Медичної Асоціації (2000 р.). У протоколі дотримано таких базисних принципів Належної Медичної Практики, як повага особистості, інформованість пацієнта, оцінка ризику шкоди та користі. У цілому цей документ відображає етичні принципи щодо людей, які виступають суб'єктами обстеження, викладені у Белмонтській доповіді (1979 р.).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШШЕЧНИКА, ПОЄДНАНОГО З ОЖИРІННЯМ

3.1 Оцінка тяжкості симптомів та якості життя пацієнтів за допомогою спеціалізованих опитувальників IBS-SSI, IBS-QoL, BEST та GSRS у хворих на СПК із супутнім ожирінням залежно від клінічного синдрому.

Відомо, що хворі на СПК мають різну вираженість та тяжкість клінічної симптоматики та по різному суб'єктивно сприймають хворобу. Одним із завдань нашого дослідження була оцінка вираженості, тяжкості симптомів та якості життя пацієнтів із СПК залежно від фенотипу (переважання діареї чи закрепу) із супутнім ожирінням та без нього.

З цією метою було обстежено 97 хворих на СПК. Усі пацієнти були розділені на 4 групи: СПК з перевагою діареї – I група (18 хворих), СПК з перевагою закрепів - II група (19 хворих), СПК, поєднаний з ожирінням, за переваги діареї – III група (30 хворих), СПК, поєднаний з ожирінням, за переваги закрепів - IV група (30 хворих).

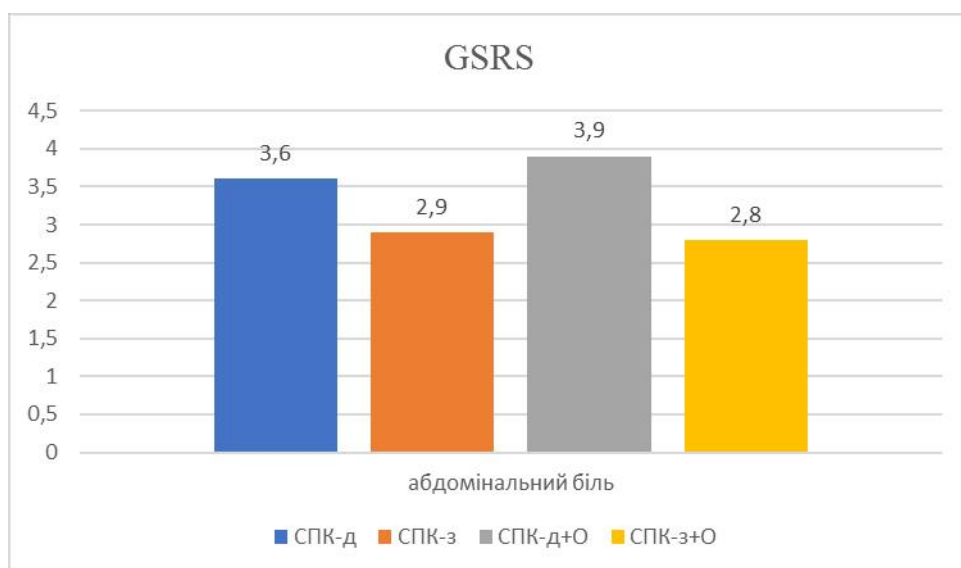


Рис 3.1 - Абдомінальний біль у хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК з закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

При аналізі опитувальника GSRS нами встановлено, що вираженість абдомінального болю була найвищою у хворих на СПК за переваги діареї із супутнім ожирінням (рис 3.1). В інших групах достовірної різниці у даному показникові не спостерігалось.

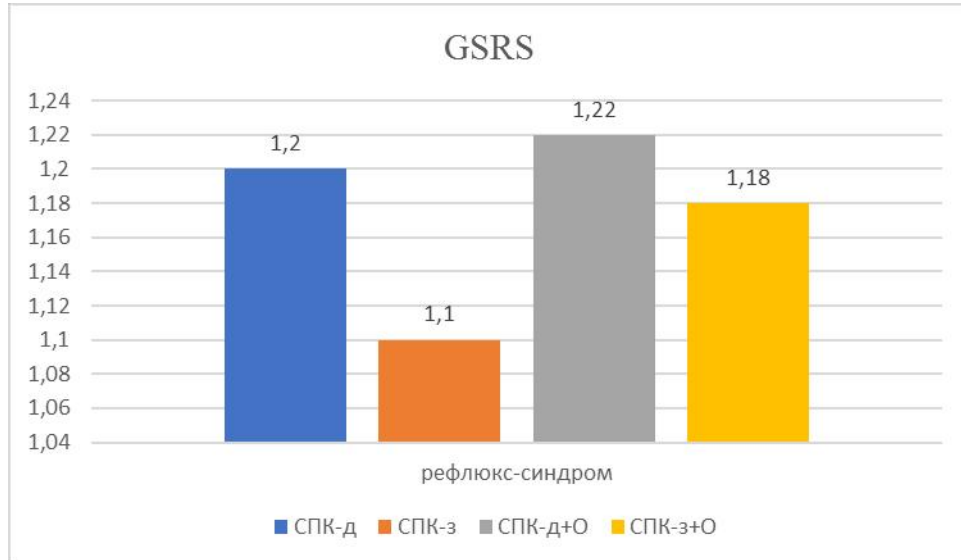


Рис 3.2 - Рефлюкс-синдром у хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

Наявність та вираженість рефлюкс-синдрому не залежали від фенотипу та супутнього ожиріння (рис 3.2). Достовірної різниці між групами хворих не було.

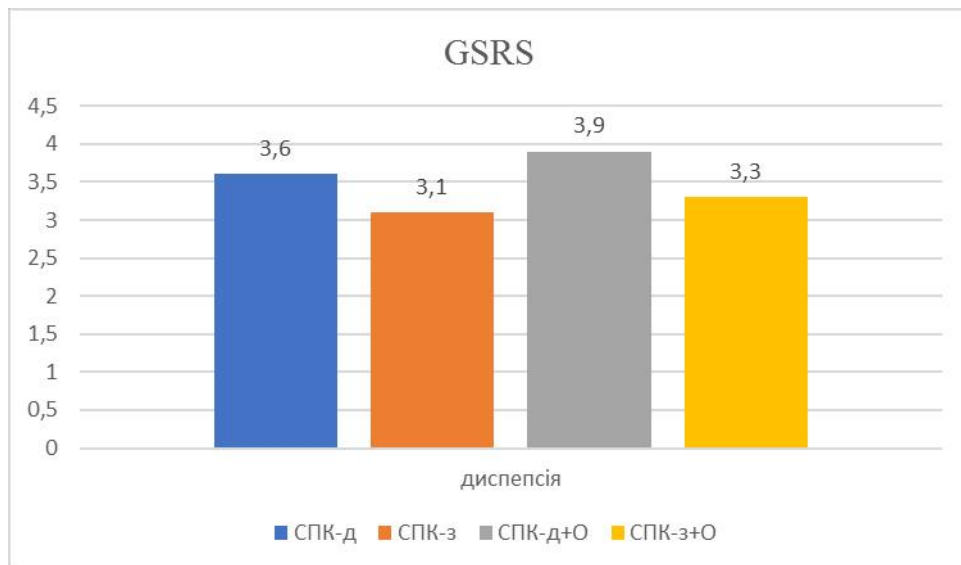


Рис 3.3 - Диспепсія у хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

При аналізі наявності та вираженості диспепсії хворі майже однаково набирали кількість балів (рис 3.3).

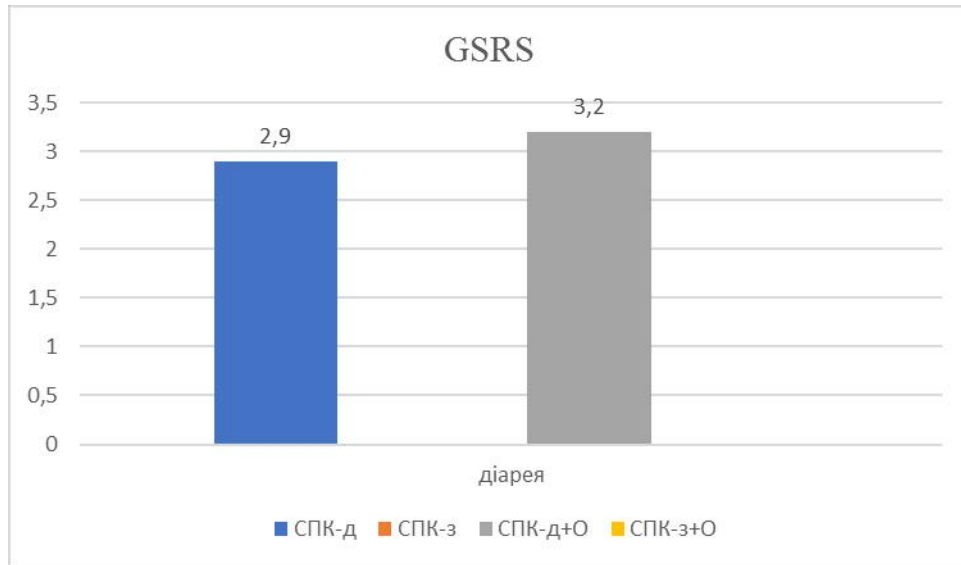


Рис 3.4 - Діарея у хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

Отже, діарея превалювала у пацієнтів II-ї та III-ї груп. В останній вона була більш вираженою (рис 3.4).

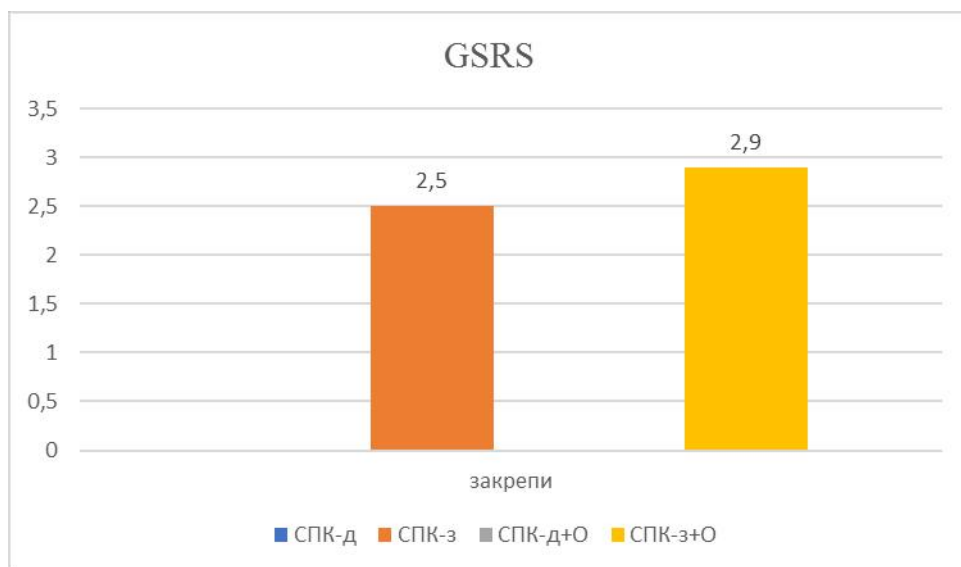


Рис 3.5 - Закрепи у хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

У групі пацієнтів із СПК, поєднаного з ожирінням, за переваги закрепу кількість балів була вищою (рис 3.5).

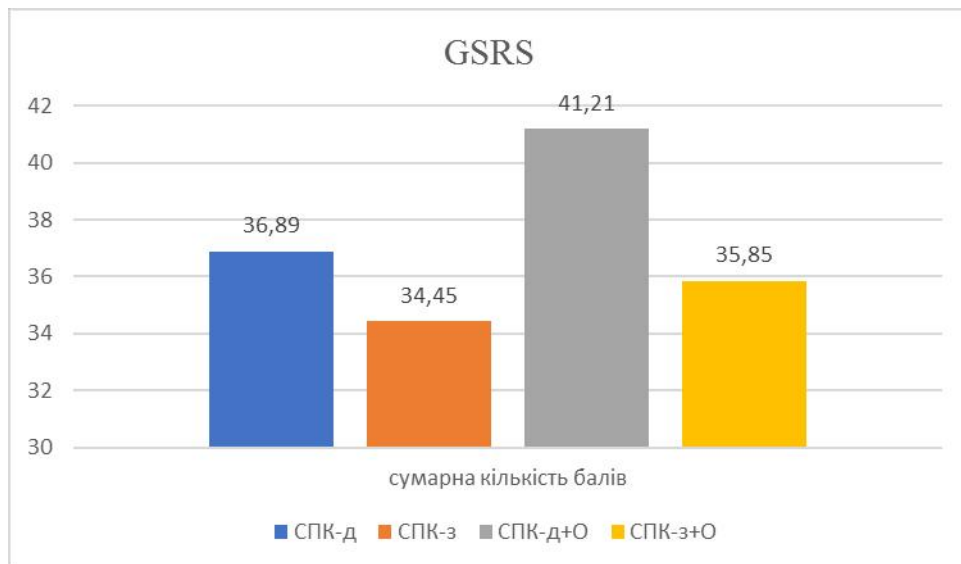


Рис 3.6 - Сумарна кількість балів у хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

Оцінка сумарної кількості балів за опитувальником GSRS показав, що пацієнти із СПК за переваги діареї із супутнім ожирінням набирають максимальну кількість балів (рис 3.6).

Усім хворим на СПК проводили оцінку тяжкості симптомів за опитувальником IBS-SSI

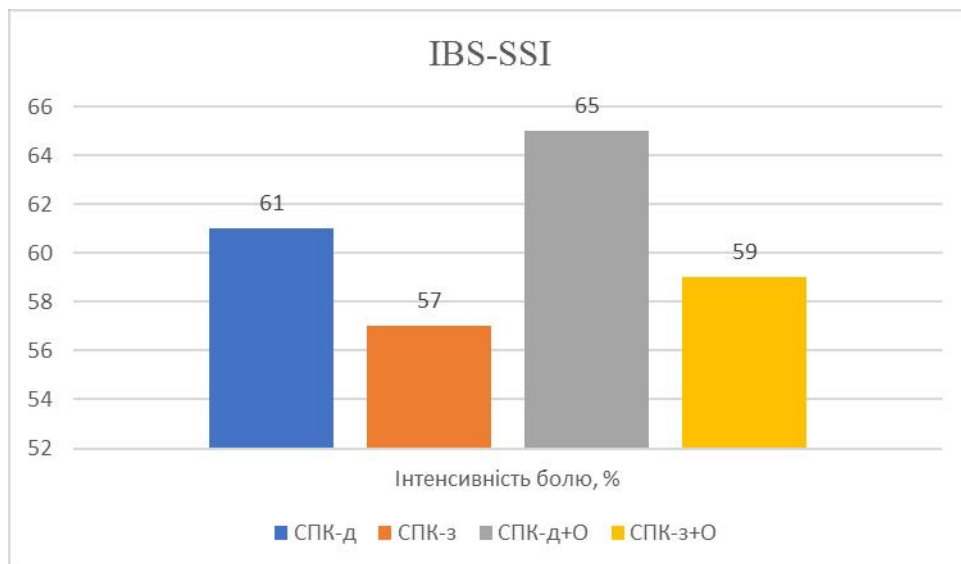


Рис 3.7 - Інтенсивність больового синдрому у хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

Інтенсивність больового синдрому була найбільш виражена у хворих на СПК за переваги діареї із супутнім ожирінням (рис 3.7). В інших групах достовірності різниці між групами пацієнтів не спостерігалось.

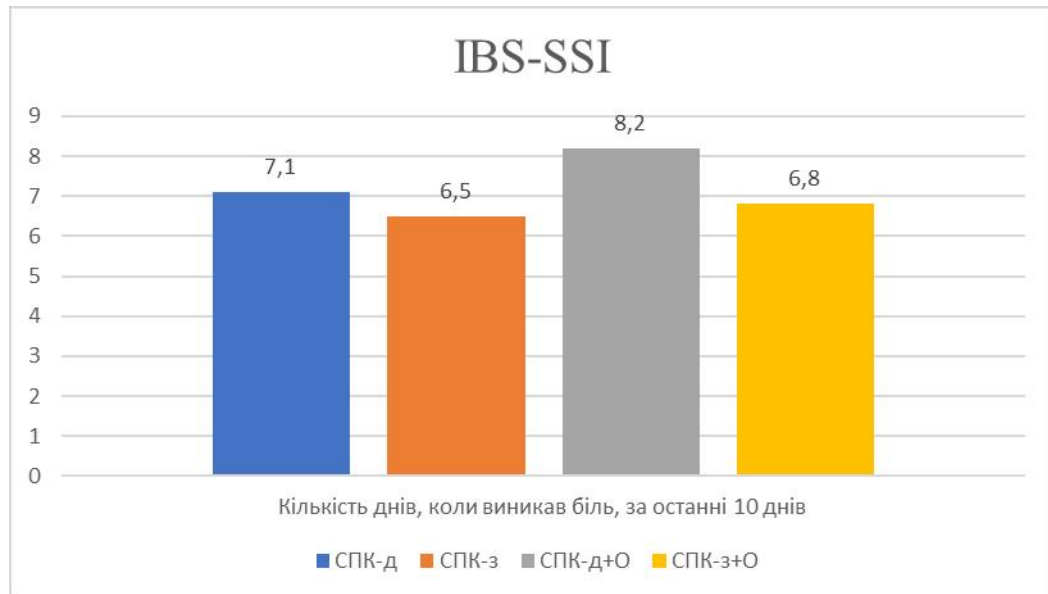


Рис 3.8 - Кількість днів, коли виникав біль за останні 10 днів у хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

При аналізі показника, що оцінює кількість днів, коли виникав біль за останні 10 днів, у групі хворих на СПК із супутнім ожирінням він виявився найбільшим за переваги діареї (рис 3.8). У групі пацієнтів із СПК без ожиріння за переваги закрепів даний показник був найменшим. За умови поєднання СПК із закрепом та супутнім ожирінням він був вищим, ніж у III-й групі, проте нижчим порівняно із групою пацієнтів із СПК із діареєю та супутнім ожирінням.

При опитуванні пацієнтів щодо задоволеності випорожненнями, у пацієнтів із СПК та супутнім ожирінням за переваги діареї цей показник був найгіршим. В інших групах пацієнтів достовірної різниці не спостерігалось (рис 3.9).

Найбільш виражена симптоматика метеоризму була у пацієнтів із поєднаним перебігом СПК та ожиріння за переваги діареї у клінічному перебігу захворювання (рис 3.10).

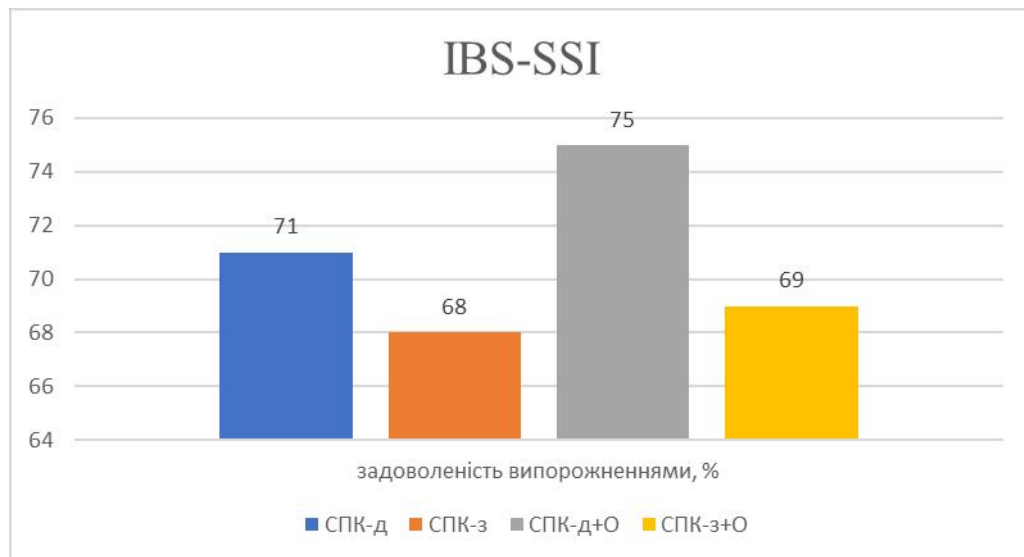


Рис 3.9 - Задоволеність випорожненнями хворими на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

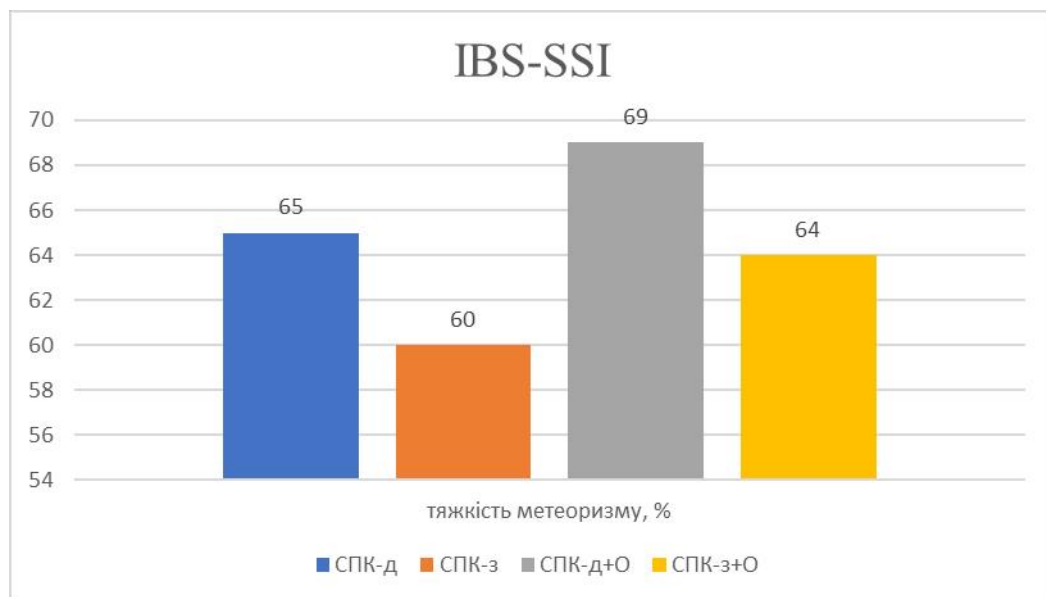


Рис 3.10 - Тяжкість метеоризму у хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

У хворих на СПК за переваги діареї із супутнім ожирінням частота стільця була вищою, ніж за відсутності коморбідного ожиріння (рис. 3.11).

Вплив на якість життя пацієнтів із СПК залежав від клінічного синдрому та наявності супутнього ожиріння. Так, за переваги діареї та наявності супутнього ожиріння даний показник був найвищим (рис. 3.12). За

фенотипу закрепу та при поєднаному перебігу із ожирінням вплив на якість життя пацієнтів була найменшим.

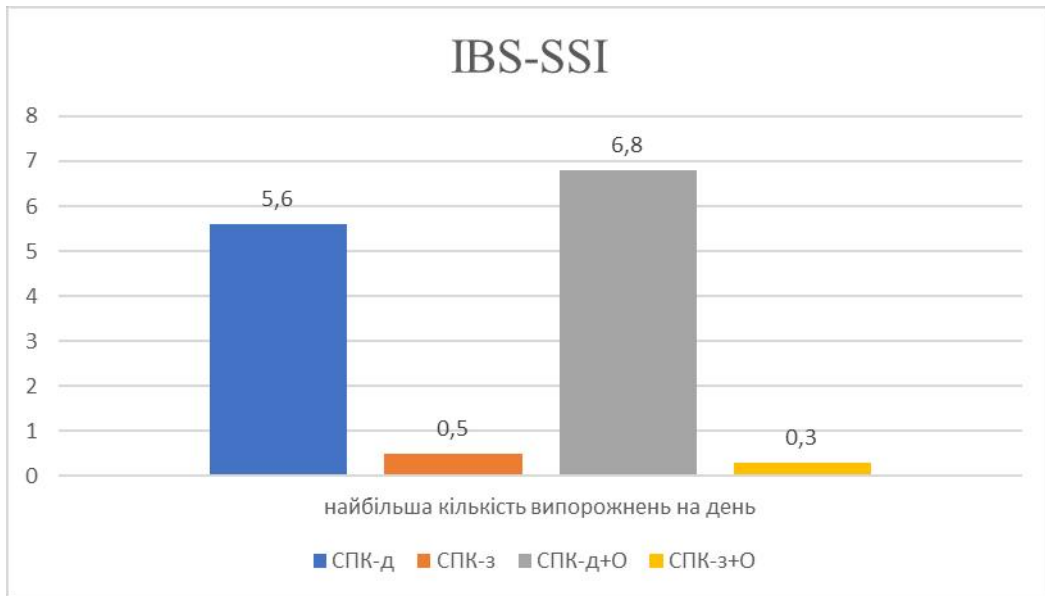


Рис 3.11 - Кількість випорожнень на день у хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

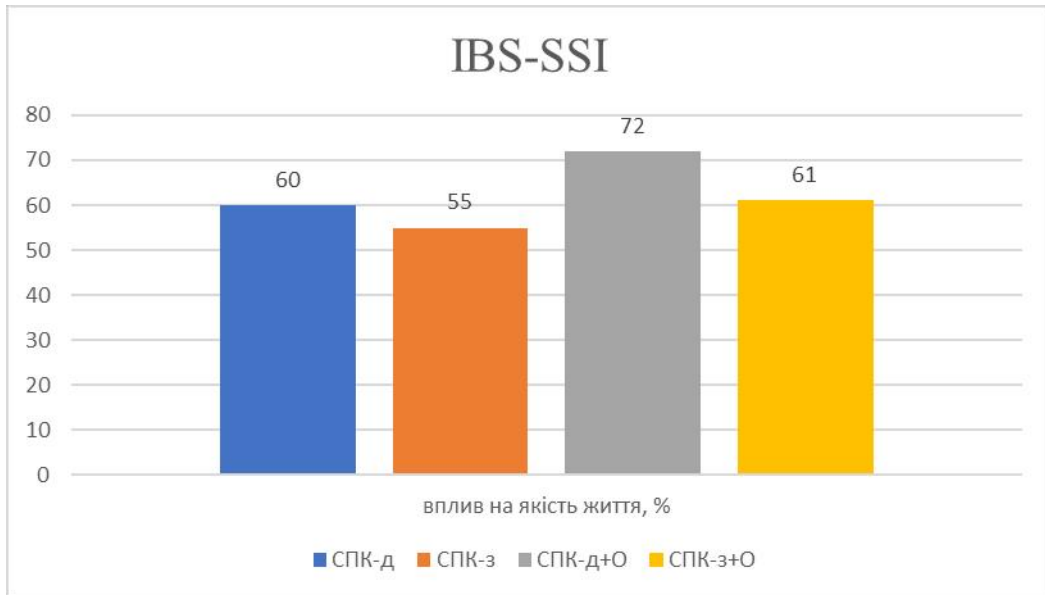


Рис 3.12 - Вплив на якість життя хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

При оцінці загальної кількості балів у хворих на СПК встановлено, що найбільшу кількість балів набрали пацієнти із СПК за переваги діареї та за

поєднаного його перебігу з ожирінням (рис 3.13).

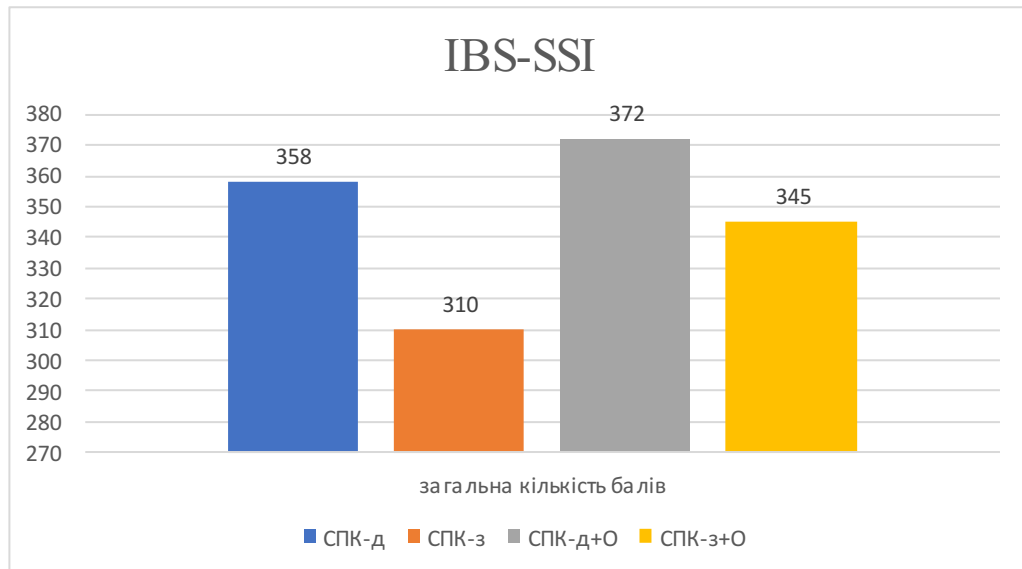


Рис 3.13 - Загальна сума балів у хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

Нами також був використаний опитувальник BEST, який пацієнт заповнював самостійно. За даними цього опитувальника максимальна кількість балів була у групі пацієнтів із СПК за переваги діареї та за поєднаного його перебігу з ожирінням (рис 3.14).

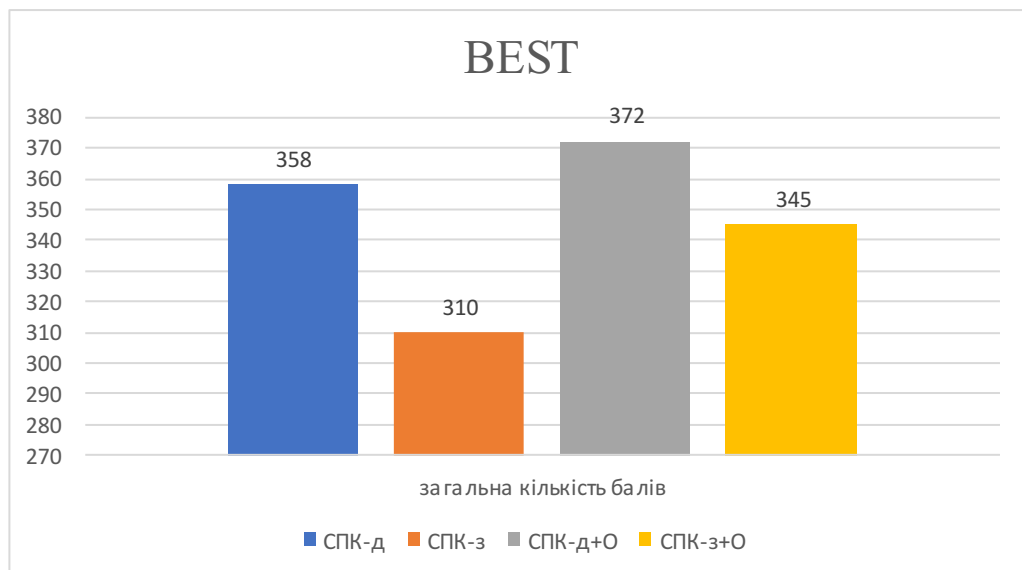


Рис 3.14 - Загальна сума балів у хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

3.2. Показники біоімпедансометрії та антропометричні дані пацієнтів із СПК та супутнім ожирінням залежно від фенотипу

Аналіз показників біоімпедансометрії у пацієнтів із СПК залежно від фенотипу та наявності ожиріння проводили порівняно із групою ПЗО (контрольна група) та групою пацієнтів із ожирінням (група порівняння).

При оцінці показників біоімпедансометрії встановлено, що ІМТ відповідно був високим у пацієнтів III, IV груп та у групі порівняння. У хворих I групи та II групи ІМТ достовірно не відрізнявся між собою, а також від такого у ПЗО (рис 3.15).

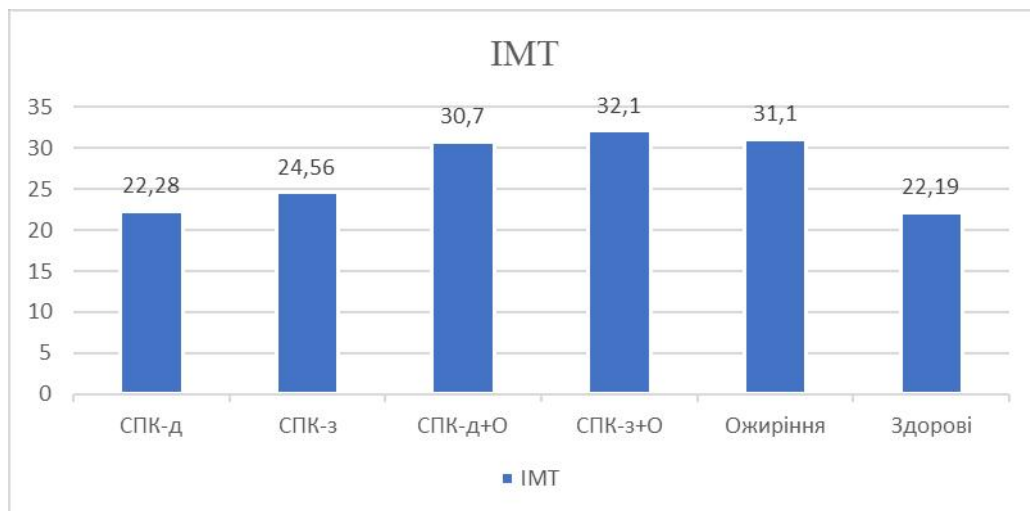


Рис. 3.15 - ІМТ у хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами і супутнім ожирінням (СПК-з+О)

Щодо % жирової маси, то у хворих з СПК із ожирінням за переваги закрепів, він був найвищим, проте не відзначалося достовірних відмінностей між III та IV групами. У I, II групах та у ПЗО даний показник достовірно був нижчим порівняно з групами III і IV та групою порівняння (рис 3.16).

Найнижча м'язова маса виявилась у пацієнтів із СПК за переваги діареї. У пацієнтів із СПК із супутнім ожирінням за переваги діареї даний показник теж був нижчим, ніж в інших групах (рис. 3.17).



Рис. 3.16 - Відсоток жирової маси у хворих з СПК з діареєю (СПК-д), СПК з закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

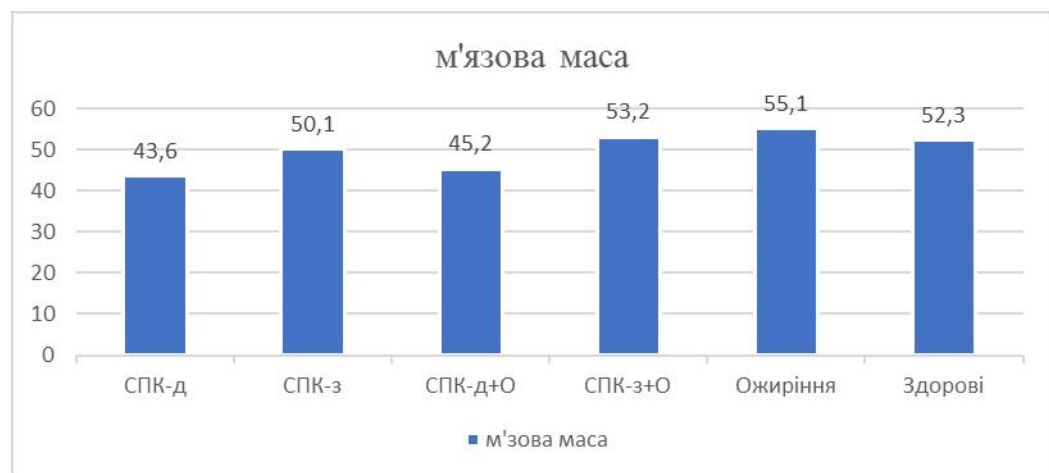


Рис. 3.17 - М'язова маса у хворих з СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

Рівень вісцерального жиру був найвищим у хворих з ожирінням. У хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепів він теж виявився високим (рис. 3.18).

Відсоток води в організмі виявився найнижчим у хворих на СПК за переваги діареї (рис. 3.19).

Хворі з СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепів мали найбільший метаболічний вік. У пацієнтів з СПК за переваги діареї із супутнім ожирінням даний показник теж був високим (рис. 3.20).

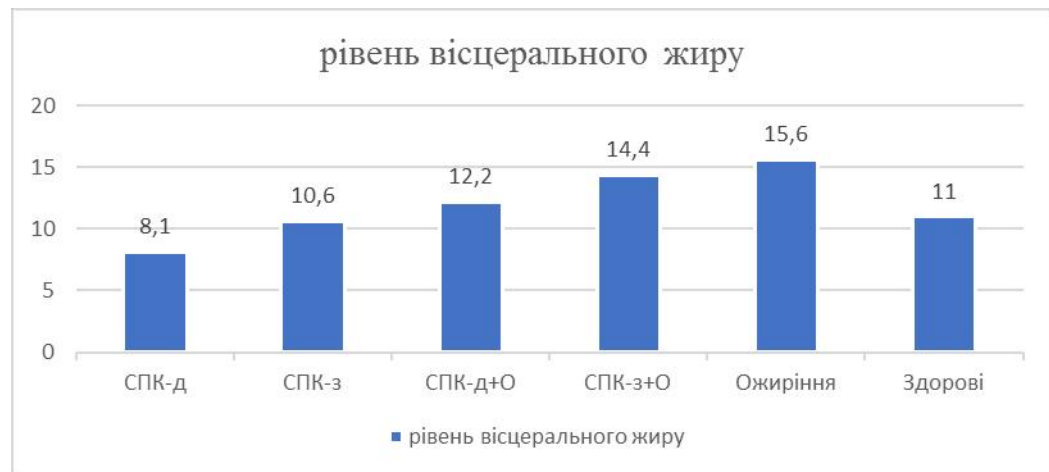


Рис. 3.18 - Рівень вісцерального жиру у хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)



Рис. 3.19 - % води в організмі у хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

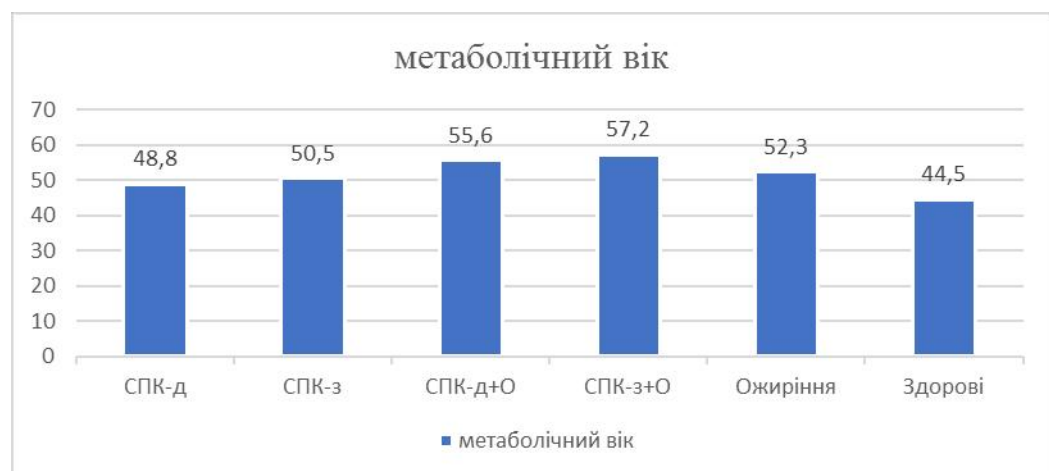


Рис. 3.20 - Метаболічний вік у хворих на СПК з діареєю (СПК-д), СПК із закрепами (СПК-з), СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) та СПК із закрепами та супутнім ожирінням (СПК-з+О)

3.3 Показники системного запалення та оксидативного стресу у хворих на СПК, поєднаний з ожирінням, за переваги діареї чи закрєпів.

Одним із завдань нашого дослідження було вивчити показники системного запалення та оксидативного стресу у хворих на СПК, поєднаний з ожирінням, за переваги діареї чи закрєпів.

Аналіз показників вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів у сироватці крові показав, що у хворих на СПК, поєднаний із ожирінням, незалежно від переваги клінічного синдрому діареї чи закрєпів, спостерігається цитокіновий дисбаланс (табл. 3.1). Зокрема, вміст ІЛ-10 був вірогідно нижчим від такого у ПЗО на 31,6%, 25,1%, 34,8% та 23,3% відповідно у групах хворих на ожиріння, на СПК з перевагою діареї, на СПК, поєднаний із ожирінням, з перевагою діареї та на СПК, поєднаний із ожирінням, з перевагою закрєпів. Водночас достовірно більш виражені зміни у хворих на СПК у поєднанні з ожирінням, відзначаються за переваги діареї (вміст ІЛ-10 у сироватці крові був вірогідно нижчим на 15,0% порівняно із групою хворих на СПК та ожирінням із закрєпами). Даний показник у III групі був нижчим на 24,3%, ніж у групі хворих на СПК за переваги закрєпів.

Концентрація ФНПа та ТФРβ1 у сироватці крові були достовірно вищими у хворих на СПК, поєднаний із ожирінням, за переваги діареї порівняно із групою пацієнтів із СПК, поєднаного із ожирінням за наявності закрєпів (на 17,2% та 13,0% відповідно). Вміст ФНПа у сироватці крові у всіх групах хворих значно перевищував контроль (у 2,2 раза - у групі порівняння, у 3,6 раза - у групі хворих із СПК та діареєю, у 3,3 раза - у групі хворих із СПК за переваги закрєпів, у 4,6 раза - за поєднаного перебігу СПК із ожирінням з діареєю та у 4,0 рази - у групі хворих на СПК, поєднаний із ожирінням, за переваги закрєпів).

Вміст ТФРβ1 у сироватці крові у хворих також достовірно перевищував контроль, а саме: у групі порівняння - на 12,6%, у I групі - на 29,7%, у II групі - на 9,4%, у III групі - на 41,7% та у IV групі - на 25,4%. При порівнянні груп

пацієнтів із СПК залежно від переваги клінічного синдрому, встановлено, що за наявності діареї він був достовірно вищим на 15,6%, ніж у групі хворих із закрепамми.

Таблиця 3.1 - Показники системного запалення, про- та антиоксидантної системи крові у хворих з синдромом подразненого кишечника, поєднаного з ожирінням

| Параметри | ПЗО (контроль) n=21 | Ожиріння (група порівняння) n=10 | СПК із діареєю (I група) n=18 | СПК із закрепамми (II група) n=19 | СПК із діареєю + ожиріння (III група) n=30 | СПК із закрепамми+ ожиріння (IV група) n=30 |
|-------------------------------------|---------------------------|--|--|--|--|--|
| ІЛ-10, пг/мл | 9,90±0,59 | 6,77±0,31 p<0,05 | 7,42±0,37 p<0,05 p ₁ >0,05 | 8,59±0,29 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 | 6,45±0,25 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 | 7,59±0,36 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ <0,05 |
| ФНП α , пг/мл | 7,57±0,19 | 16,98±1,80 p<0,05 | 27,23±1,03 p<0,05 p ₁ <0,05 | 24,73±1,11 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 | 35,11±1,26 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 | 29,97±1,08 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05 |
| ТФР β ₁ , пг/мл | 33,37±0,43 | 37,58±0,86 p<0,05 | 43,27±0,76 p<0,05 p ₁ <0,05 | 36,51±0,67 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 | 47,28±1,02 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 | 41,85±0,77 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05 |
| СРБ, мг/л | 3,67±0,38 | 7,10±0,90 p>0,05 | 11,56±1,36 p<0,05 p ₁ <0,05 | 7,53±0,76 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 | 14,00±1,08 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 | 9,19±0,90 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ <0,05 |
| Фібриноген, г/л | 3,30±0,09 | 4,39±0,16 p<0,05 | 4,33±0,16 p<0,05 p ₁ >0,05 | 3,59±0,27 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 | 4,61±0,26 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 | 3,47±0,19 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05 p ₄ <0,05 |
| 8-ізо-простан, нг/мл | 1,29±0,02 | 1,46±0,07 p>0,05 | 2,01±0,09 p<0,05 p ₁ <0,05 | 1,51±0,04 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 | 2,30±0,09 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 | 1,64±0,06 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05 p ₄ <0,05 |

| | | | | | | |
|-------------------------|-------------|-----------------------|---|---|---|---|
| Церуло-плазмін, мг/л | 0,92±0,02 | 1,33±0,11 p<0,05 | 1,89±0,08 p<0,05 p ₁ <0,05 | 1,61±0,08 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 | 2,02±0,07 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 | 1,64±0,06 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05 p ₄ <0,05 |
| Середні молекули ум.од. | 0,234±0,002 | 0,249±0,004 p<0,05 | 0,250±0,005 p<0,05 p ₁ >0,05 | 0,244±0,002 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 | 0,257±0,015 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 | 0,248±0,002 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ <0,05 |

Примітка. p – вірогідність відмінностей з групою ПЗО, p₁ – вірогідність відмінностей з групою порівняння, p₂ – вірогідність відмінностей з I групою, p₃ – вірогідність відмінностей з II групою, p₄ – вірогідність відмінностей з III групою.

Вивчення даного показника у групах пацієнтів із СПК з перевагою діареї та за його поєднаного перебігу з ожирінням показало, що в останній групі ТФРβ1 був достовірно на 29,5% вищим. Схожа тенденція спостерігалась при порівнянні II та IV груп пацієнтів (в останній він був на 14,6% вищим).

Сироватковий вміст СРБ у всіх групах пацієнтів був достовірно вищим порівняно із ПЗО (у 3,1 рази - I група), (у 2,1 рази - II група), (у 3,8 рази - III група) та (у 2,5 рази - IV група). У групах пацієнтів із СПК за переваги діареї з та без супутнього ожиріння даний показник перевищував у 1,6 та у 2,0 рази за такий його рівень у групі порівняння.

При порівнянні даного показника у групі хворих із СПК залежно від клінічного синдрому, встановлено, що за переваги діареї він був на 34,9% вищим, ніж за наявності закріпів. Варто зазначити, що у хворих на СПК, поєднаний із ожирінням, за переваги діареї спостерігався найвищий його вміст у сироватці крові і порівняно із II та IV групою пацієнтів він на 24,7% та на 52,3% відповідно був вищим.

Визначення рівня фібриногену у сироватці крові показало, що за ожиріння, СПК із діареєю та за його поєднання із ожирінням, він перевищував такий у ПЗО на 33,0%, на 31,2% та на 39,7% відповідно.

При порівнянні I та III груп пацієнтів встановлено, що за поєднаного перебігу СПК з ожирінням за переваги діареї, вміст фібриногену був достовірно вищим на 28,4%. Найвищий рівень фібриногену виявився у когорті пацієнтів із СПК з ожирінням за переваги діареї (він на 32,9% був вищим, ніж у групі пацієнтів за коморбідного перебігу за переваги закрєпів).

При вивченні основного маркера оксидативного стресу 8-ізопростану, встановлено, що його рівень у сироватці крові виявився найвищим у групі пацієнтів із СПК, поєднаним з ожирінням, за переваги діареї (він був у 1,8 раза вищим за контроль, у 1,6 раза – за групу порівняння, на 14,4% - за I групу, у 1,5 раза - за II групу та на 40,2% - за IV групу).

У групі пацієнтів із СПК за переваги діареї та за поєднаного його перебігу з ожирінням за переваги закрєпів, він також виявився вищим за контроль на 55,8% та на 27,1% відповідно, а також у I групі даний показник перевищував на 37,7% його рівень у групі порівняння. Міжгрупова різниця рівня 8-ізопростану у сироватці крові залежно від клінічного синдрому у групі хворих з СПК виявилась вищою за переваги діареї (на 24,9%).

Антиоксидантний захист, який представлений рівнем церулоплазміну, виявився також зниженим, особливо у групі пацієнтів із СПК, поєднаним з ожирінням, за переваги діареї, про що свідчив його найвищий рівень (він у 2,2 рази був вищим за контроль, на 51,9% - ніж групі порівняння, на 25,5% - ніж у II групі та на 23,2% - ніж у IV групі).

В інших групах пацієнтів та у групі порівняння даний показник теж був достовірно вищим, ніж у ПЗО (при ожирінні - на 44,6%, у I групі - у 2,1 раза, у II та у IV групах - у 1,8 раза). При порівнянні груп пацієнтів із СПК залежно від клінічного синдрому встановлено, що за переваги діареї рівень церулоплазміну був на 17,4% вищим, ніж за переваги закрєпів.

При вивченні показника ендогенної інтоксикації, вмісту середніх молекул в плазмі крові, встановлено, що його рівень був незначно, але достовірно підвищеним у всіх групах пацієнтів порівняно із ПЗО (у групі з ожирінням - на 6,4%, у I, II, III та IV групах - на 6,8%, на 4,3%, на 9,8% та на

6,0% відповідно). Встановлена також достовірна різниця між групами хворих за коморбідного перебігу СПК з ожирінням залежно від клінічного синдрому (вищий його рівень у хворих за переваги діареї на 3,6%).

Отже, нами встановлено, що при СПК за переваги діареї, а особливо за його коморбідного перебігу з ожирінням спостерігається дисбаланс цитокінів, що проявлялося у зниженні вмісту ІЛ-10 у сироватці крові при зростанні рівня ФНПа, та ТФРβ1.

Отже, можна припустити, що при СПК з перевагою діареї відбуваються запальні зміни не тільки у кишечнику, але й на системному рівні, а коморбідне ожиріння підсилює хронічний системний запальний процес.

Нами також виявлено, що у хворих на СПК за переваги діареї та при поєднаному перебігу з ожирінням інтенсивність системного запалення є вищою, що характеризувалось високим рівнем СРБ та фібриногену у сироватці крові.

За результатами нашого дослідження встановлено дисбаланс про- та антиоксидантної систем крові у хворих за коморбідного перебігу СПК з ожирінням за переваги діареї, про що свідчили високі рівні сироваткового 8-ізопростану та плазмового церулоплазміну.

Вивчений нами плазманий рівень середніх молекул показав, що рівень ендогенної інтоксикації є більш вираженим за коморбідного перебігу СПК з ожирінням за переваги діареї.

3.4. Функціональний стан ендотелію та рівень адипокінів у хворих на СПК, поєднаний з ожирінням.

При аналізі вмісту адипоцитокінів у сироватці крові встановлено, що у хворих на СПК, поєднаний з ожирінням, за переваги діареї, рівень лептину був найвищим (у 5,8 разів перевищував контроль, у 2,2 рази був більшим за такий у хворих на СПК з перевагою діареї, у 4,4 рази перевищував такий у пацієнтів із СПК з перевагою закріпів) (табл.3.2).

Таблиця 3.2 - Вміст адипокінів у сироватці крові у хворих із синдромом подразненого кишечника, поєднаним з ожирінням

| Параметри | ПЗО (контроль) n=21 | Ожиріння (група порівняння) n=10 | СПК+ діарея (I група) n=18 | СПК+ закрепи (II група) n=19 | СПК+ діарея+ ожиріння (III група) n=30 | СПК+ закрепи+ ожиріння (IV група) n=30 |
|-------------|------------------------|-------------------------------------|--|--|--|--|
| Лептин | 8,17±0,81 | 40,79±6,16 p<0,05 | 17,92±1,73 p<0,05 p ₁ <0,05 | 8,93±1,06 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 | 47,27±3,52 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 | 39,57±2,31 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05 |
| Адипонектин | 7,71±0,57 | 3,88±0,30 p<0,05 | 9,41±0,98 p>0,05 p ₁ <0,05 | 10,10±0,69 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 | 5,11±0,33 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 | 4,34±0,26 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ >0,05 |
| Резистин | 5,10±0,24 | 11,45±0,92 p<0,05 | 7,39±0,51 p>0,05 p ₁ <0,05 | 6,14±0,41 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 | 13,51±0,93 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 | 12,41±0,79 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ >0,05 |

Примітка. p – вірогідність відмінностей з групою ПЗО, p₁ – вірогідність відмінностей з групою порівняння, p₂ – вірогідність відмінностей з I групою, p₃ – вірогідність відмінностей з II групою, p₄ – вірогідність відмінностей з III групою.

При співставленні із групою хворих на ожиріння вірогідної різниці не було. Варто зазначити, що при порівнянні з пацієнтами із СПК, поєднаним з ожирінням, з перевагою закрепи, даний показник був на 16,3% нижчим у даній групі. У хворих на СПК з перевагою діареї вміст лептину в сироватці крові перевищував контроль у 2,2 раза, а хворих із ожирінням - у 2,3 раза. У пацієнтів із СПК з перевагою закрепи він не відрізнявся від такого рівня у ПЗО та на 50,2% був нижчим, ніж у пацієнтів I групи. В IV групі пацієнтів даний показник перевищував групу контролю у 4,8 раза, проте порівняно із групою порівняння вірогідної різниці не спостерігалось.

За результатами нашого дослідження, вміст адипонектину у сироватці крові вірогідно був вищим відносно контролю в групі з ожирінням (у 2,0 рази), у II групі (на 31,0%), у III групі (на 33,7%) та у IV групі (у 1,8 раза)

пацієнтів. У групі пацієнтів із СПК за переваги діареї даний показник вірогідно не відрізнявся від такого у ПЗО, проте був у 2,4 рази вищим порівняно з групою порівняння. У групі хворих на СПК за переваги закрєпів рівень адипонектину був у 2,6 рази вищим порівняно з групою пацієнтів з ожирінням та на 7,3% - порівняно з групою хворих на СПК за переваги діареї.

При поєднаному перебігу СПК з ожирінням за переваги діареї даний показник у 1,8 рази перевищував його рівень у пацієнтів із СПК за переваги діареї та у 2,0 рази – у пацієнтів із СПК за переваги закрєпів. У групі пацієнтів із СПК, поєднаним з ожирінням за переваги закрєпів вміст адипонектину у сироватці крові був у 2,2 рази меншим, ніж у I групі та у 2,3 рази меншим, ніж у II групі. Між III та IV групами достовірних змін не було виявлено.

Рівень резистину у сироватці крові виявився найвищим у групі пацієнтів із СПК, поєднаним з ожирінням, за переваги діареї (він був у 2,6 рази вищим за контроль, у 1,8 рази вищим, ніж у групі хворих на СПК за переваги діареї та у 2,2 рази вищим, ніж у II групі).

У групі пацієнтів із СПК незалежно від переваги клінічного синдрому, рівень даного показника достовірно не відрізнявся від контролю, проте порівняно з групою порівняння він був у 1,5 рази вищим у I групі та у 1,9 рази – у II групі. В IV групі хворих вміст резистину у сироватці крові був у 2,4 рази вищим за контроль, у 1,7 рази – за такий у групі пацієнтів із СПК за переваги діареї та у 2,0 рази – за переваги закрєпів. Порівняно із групою хворих на СПК, поєднаний з ожирінням, за переваги діареї достовірних змін не спостерігалось.

Отже, варто зазначити, що за коморбідного перебігу СПК з ожирінням за переваги у клінічному перебігу діареї спостерігався виражений дисбаланс адипоцитокінів, що підтверджується високим рівнем лептину та резистину при низькому вмісті адипонектину у сироватці крові.

При аналізі показників функціонального стану ендотелію встановлено,

що рівень ET-1 у групі пацієнтів із СПК, поєднаним з ожирінням, за переваги діареї виявився найвищим (у 1,5 рази перевищував контроль, на 13,1% - групу порівняння, на 14,9% - I групу та на 34,8% – II групу) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 - Показники функціонального стану ендотелію у хворих із синдромом подразненого кишечника, поєднаним з ожирінням

| Параметри | ПЗО (контроль) n=21 | Ожиріння (група порівняння) n=10 | СПТК+ діарея (I група) n=18 | СПТК+ закрепи (II група) n=19 | СПТК+ діарея +ожиріння (III група) n=30 | СПТК+ закрепи+ ожиріння (IV група) n=30 |
|---|---------------------------|--|---|---|---|---|
| ET-1, пмоль/л | 14,40±0,17 | 19,54±0,34 p<0,05 | 19,23±0,43 p<0,05 p ₁ >0,05 | 16,39±0,41 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 | 22,09±0,32 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 | 16,46±0,42 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05 p ₄ <0,05 |
| КЦЗЕ | 3,9±0,44 | 7,70±0,62 p<0,05 | 12,26±0,99 p<0,05 p ₁ <0,05 | 7,40±0,47 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 | 19,93±0,82 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 | 14,40±0,99 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05 |
| Загальний оксид азоту, мкмоль/л | 82,38±1,39 | 105,50±4,97 p<0,05 | 131,21±3,27 p<0,05 p ₁ <0,05 | 110,35±3,50 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 | 150,33±5,25 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 | 122,67±4,58 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ <0,05 |
| Молекула міжклітин- ної адгезії ICAM-1, од/мл | 249,77±1,25 | 262,68±4,40 p<0,05 | 268,17±2,42 p<0,05 p ₁ >0,05 | 260,30±2,57 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 | 290,72±2,36 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 | 265,63±3,33 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ <0,05 |

Примітка. p – вірогідність відмінностей з групою ПЗО, p₁ – вірогідність відмінностей з групою порівняння, p₂ – вірогідність відмінностей з I групою, p₃ – вірогідність відмінностей з II групою, p₄ – вірогідність відмінностей з III групою.

В інших групах пацієнтів даний показник теж перевищував контроль (у групі порівняння - на 35,7%, у I групі – на 33,5%, у III групі – на 13,8% та у IV – на 14,3%). У групі пацієнтів із СПК за переваги закрепів рівень ET-1 був вищим на 16,1%, ніж у групі з ожирінням та на 14,8% нижчим, ніж у групі

пацієнтів із СПК за переваги діареї. У IV групі хворих він перевищував такий у групі порівняння - на 15,8%, у групі пацієнтів із СПК за переваги діареї - на 14,4%. При порівнянні III та IV груп пацієнтів, в останній групі даний показник на 25,5% був нижчим.

КЦЗЕ теж виявилась найбільшою у групі пацієнтів із СПК, поєднаним з ожирінням, за переваги діареї (у 5,1 раза вищим за контроль, у 2,6 раза – за групу порівняння, в 1,6 раза – за групу пацієнтів із СПК за переваги діареї та у 2,7 раза – за переваги закрєпів). Даний показник був вищим від такого у ПЗО в усіх інших групах пацієнтів (у 2,0 рази - у групі порівняння, у 3,1 рази – у I групі, в 1,9 раза – у II групі, у 5,1 рази – у III групі та у 3,7 рази – у IV групі). У групі пацієнтів із СПК за переваги діареї, КЦЗЕ була вищою в 1,6 раза, ніж у групі з ожирінням. У групі хворих на СПК за переваги закрєпів КЦЗЕ достовірно не відрізнялася від групи порівняння, проте була в 1,7 раза нижчою, ніж у I групі. При коморбідному перебігу СПК з ожирінням за переваги закрєпів, КЦЗЕ була в 1,9 раза вищою за групу порівняння та групу СПК за переваги закрєпів, достовірно не відрізнялась порівняно із СПК за переваги діареї та була в 1,4 раза меншою, ніж у III групі пацієнтів.

Вміст загального монооксиду нітрогену порівняно з групою ПЗО, був вищим у всіх групах пацієнтів як при поєднаному перебігу СПК з ожирінням незалежно від клінічного синдрому (в 1,8 раза – за переваги діареї та на 48,9% - за переваги закрєпів), так і за ізольованого СПК (на 59,3% та 34,0% відповідно), а також у групі хворих з ожирінням (на 28,1%). У I групі хворих даний показник був на 24,4% вищим, ніж у групі порівняння.

У хворих із СПК за переваги закрєпів, рівень загального монооксиду нітрогену в крові достовірно не відрізнявся від такого його рівня у групі з ожирінням, проте він був на 18,9% вищим, ніж за переваги діареї. При коморбідному перебігу СПК з ожирінням за переваги діареї, загальний монооксид нітрогену порівняно з іншими групами пацієнтів був найвищим (на 42,3% - щодо групи порівняння, на 14,6% - щодо I групи, на 36,2% - щодо II групи та на 22,5% - щодо IV групи).

Рівень молекули міжклітинної адгезії ICAM-1 у крові виявився найвищим у групі пацієнтів із СПК, поєднаним із ожирінням, за переваги діареї (на 16,4% вищим за контроль, на 10,7% - за групу порівняння, на 8,4% - за I групу, на 11,7% - за II групу та на 9,4% - за IV групу). У групі пацієнтів із СПК незалежно від клінічного синдрому даний показник був вищим, ніж у ПЗО, на 7,4% та на 4,2% відповідно за переваги діареї та закріпів, проте достовірно не відрізнявся від групи порівняння та між собою. У групі пацієнтів із СПК, поєднаним з ожирінням, за переваги закріпів рівень молекули міжклітинної адгезії ICAM-1 був на 6,3% вищим за контроль.

Отже, за результатами нашої роботи встановлено, що у хворих за поєданого перебігу СПК з ожирінням при перевазі у клініці діареї спостерігаються найістотніші зміни показників функціонального стану ендотелію (високий вміст у сироватці крові ET-1, КЦЗЕ, загального монооксиду нітрогену та молекули міжклітинної адгезії ICAM-1).

3.5 Сумарна, ферментативна, неферментативна фібринолітична активність сечі та стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації проксимальна реабсорбція іонів натрію у хворих з СПК із закріпом та діареєю.

Встановлено, що СФА, ФФА та НФА сечі у хворих на СПК за переваги діареї достовірно були нижчими, ніж у ПЗО та у хворих на СПК за переваги закріпу на 62,5% та 25%, на 58,8% та 8,6%, на 63,6% та 42,9% відповідно. Варто зазначити зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію у хворих на СПК за переваги діареї, вона була достовірно нижчою, ніж у хворих на СПК за переваги закріпу (на 11,1%) та у ПЗО (на 23,8%).

Отже, сумарна, ферментативна, неферментативна фібринолітична активність сечі та проксимальна реабсорбція іонів натрію знижувалися при СПК, причому більш істотне порушення вищезазначених показників функції

нирок було характерним для СПК з діареєю по відношенню до вищезазначеного синдрому із закрепом (рис. 3.21).

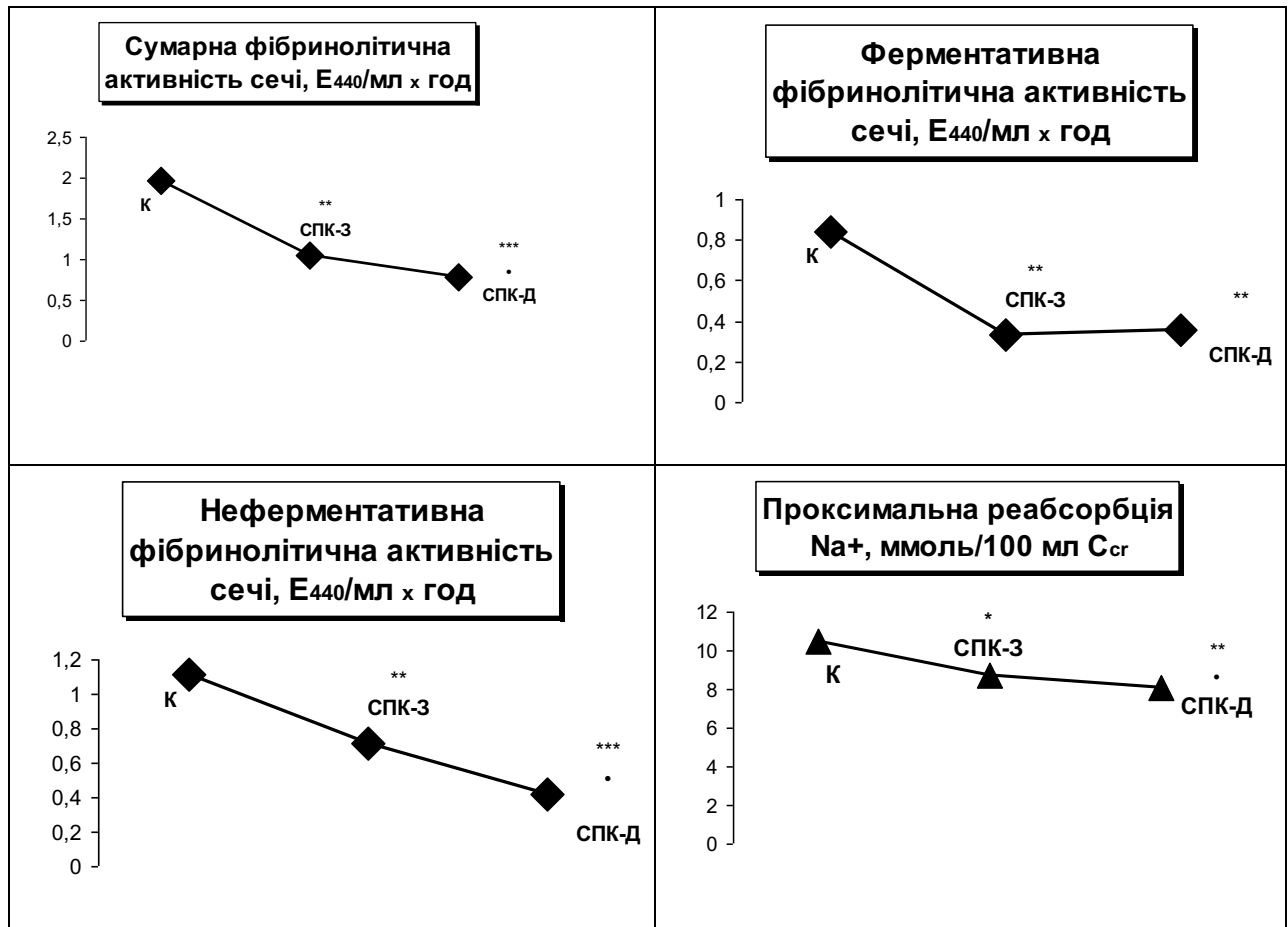


Рис. 3.21 - Сумарна, ферментативна, неферментативна фібринолітична активність сечі та стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації проксимальна реабсорбція іонів натрію в хворих за розвитку синдрому подразненого кишечника із закрепом (СПК-з) та діареєю (СПК-д).

Примітки: вірогідність різниць щодо контролю *- $p < 0,05$;

** - $p < 0,02$; *** - $p < 0,01$; щодо синдрому подразненого кишечника із закрепом • - $p < 0,05$.

Резюме.

При оцінці вираженості симптомів, тяжкості перебігу хвороби та якості життя пацієнтів за опитувальниками GSRS, IBS-SSI, IBS-QoL та BEST встановлено, що за поєданого перебігу СПК із ожирінням з діареєю спостерігається більш виражений та триваліший абдомінальний біль, нижча задоволеність випорожненнями, більш виражений метеоризм та нижча якість життя.

Для хворих із синдромом подразненого кишечника, поєданого з

ожирінням, з переважанням діареї характерними є високий рівень С-реактивного білка, фібриногену та середніх молекул, зростання вмісту прозапальних цитокінів (ФНП α та ТФР β_1) за зниження вмісту ІЛ-10, а також дисбаланс прооксидантної та антиоксидантної систем крові (зростання вмісту 8-ізопростану та церулоплазміну).

Для хворих із СПК, поєднаним з ожирінням, за переваги діареї характерним є виражений дисбаланс адипоцитокінів, що підтверджувалося вищими рівнями лептину та резистину за нижчого рівня адипонектину у сироватці крові. Ендотеліальна дисфункція, яка виражалась у вищому рівні ендотеліну-1, кількості циркулюючих злущених ендотеліоцитів, загального NO та молекули міжклітинної адгезії ICAM-1, також притаманна хворим на СПК, поєднаний з ожирінням, за переваги діареї.

У хворих на синдром подразненого кишечника дисбаланс цитокінів супроводжується гальмуванням фібринолітичної активності сечі та проксимальної реабсорбції іонів натрію.

Виявлені більш істотні прояви погіршення функціонального стану нирок та прозапальних цитокінів у хворих на синдром подразненого кишечника з діареєю порівняно до вищезазначеного синдрому із закрепом пояснюється розвитком зневоднення, гемоконцентрації та активацією перекисного окиснення ліпідів за умов діареї.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [7, 8, 10, 96, 97, 140, 141, 178, 179, 287].

РОЗДІЛ 4

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА CD14 (C-159T) ТА СИНДРОМУ
ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ІЗ ОЖИРІННЯМ

Одним із завдань нашого дослідження було вивчити асоціацію поліморфного варіанта C-159T гена CD14 у хворих на СПК та ожиріння залежно від переважання у клінічному перебігу діареї чи закріпів та проаналізувати взаємозв'язок між генотипами гену CD14 (C-159T) та деякими показниками крові.

У дослідженні брали участь 90 хворих із СПК (30 чоловіків та 60 жінок віком від 22 до 56 років). Контрольна група включала 30 практично здорових осіб (19 жінок та 11 чоловіків віком від 22 до 44 років).

Поліморфний варіант гена *CD 14 (C-159T)* був проаналізований методом полімеразної ланцюгової реакції у 90 пацієнтів із СПК без та із супутнім ожирінням і 30 осіб групи порівняння.

За результатами нашого дослідження, частота розподілу генотипів поліморфної ділянки C-159T гена CD14 хворих на СПК та із супутнім ожирінням достовірно відрізнялася від групи ПЗО (табл. 4.1). У хворих на СПК та ожиріння частота генотипу TT (36,7%) була більшою порівняно з ПЗО (TT генотип - 13,3%). Подібна різниця спостерігалась і в групі пацієнтів із СПК без ожиріння (частота генотипу TT склала 36,7%), проте за поправкою Йейтса достовірності не було.

Враховуючи зазначені вище дані, ми вирішили проаналізувати взаємозв'язок між генотипами гену CD14 (C-159T) та деякими показниками крові у хворих на СПК із супутнім ожирінням (табл. 4.2).

Встановлено, що вміст ІЛ-10 в сироватці крові достовірно був нижчим у хворих на СПК та із супутнім ожирінням з генотипом TT (на 38,1% та 22,2%) за переважання діареї порівняно з групами пацієнтів із CC та CT генотипами. Подібна тенденція спостерігалась у групі пацієнтів із СПК та супутнім ожирінням за переважання закріпів (на 42,4% та 34,2% відповідно).

При порівнянні між групами хворих із діареєю або закрепами, достовірної різниці спостерігалася лише за СТ генотипу (на 19,5%).

Сироватковий вміст ФНПа за генотипу ТТ був найвищим як у групі пацієнтів із діареєю, так і за переважання закрепів (в 1,7 раза та на 19,5%, і на 51,9% та 19,5% відповідно). В останній групі не спостерігалася достовірної різниці між СС та СТ генотипами, а також між групами пацієнтів залежно від переважання клінічного синдрому (діареї чи закрепу) не спостерігалось різниці між СС генотипами. При проведенні порівняльного аналізу між двома зазначеними групами хворих за наявності СТ та ТТ генотипів рівень ФНПа був достовірно вищим за переважання діареї (на 21,5% та 13,2% відповідно). У хворих на СПК та супутнє ожиріння за переважання діареї вміст ТФРβ₁ в сироватці крові був найвищим за ТТ генотипу (на 29,8% та 19,2% перевищував відповідні показники за наявності СС та СТ генотипів). У групі пацієнтів із переважанням закрепів він також виявився вищим за генотипу ТТ (на 25,7% та 17,0% відповідно), проте його рівень достовірно не відрізнявся між СС та СТ генотипами. Між групами пацієнтів залежно від клінічного синдрому (діареї чи закрепу) спостерігалася достовірна різниця незалежно від генотипу зазначеного поліморфізму гена.

Таблиця 4.1 - Частота розподілу генотипів CD14 (C-159T) у хворих на СПК із супутнім ожирінням та без нього

| Генотипи | Контроль, n (%) | СПК, n (%) | СПК+ожиріння, n (%) | Статистичні дані |
|----------|--------------------|---------------|------------------------|--|
| СС | 11 (36,7) | 5 (16,6) | 12 (20) | |
| СТ | 15 (50) | 14 (46,7) | 26 (43,3) | |
| ТТ | 4 (13,3) | 11 (36,7) | 22 (36,7) | $\chi^2=4,356$; $p=0,037$ з поправкою Йейтса: $\chi^2=3,200$; $p=0,074$; $\chi^2=5,300$; $p=0,022$ з поправкою Йейтса: $\chi^2=4,226$; $p=0,040$ |
| СТ+ТТ | 19 (63,3) | 25 (83,3) | 48 (80) | |

Примітка. χ^2 – критерій хі-квадрат, p – вірогідність відмінностей між групами

Таблиця 4.2 - Вміст деяких цитокінів, С-реактивного білка, 8-ізопростану та середніх молекул у сироватці крові залежно від розподілу за генотипами С-159Т у хворих із синдромом подразненого кишечника (СПК) із супутнім ожирінням (О) залежно від наявності діареї (Д) чи закрепу (З) ($M \pm m$)

| Показники | Генотипи | | | p |
|--------------------------------|--|--|--|---|
| | СС генотип | СТ генотип | ТТ генотип | |
| | СПК+О+Д (n=6)/ СПК+О+З (n=6) | СПК+О+Д (n=13)/ СПК+О+З (n=13) | СПК+О+Д (n=11)/ СПК+О+З (n=11) | |
| ІЛ-10, пг/мл | 8,32±0,33 9,40±0,25 p ₃ >0,05 | 6,62±0,12 8,22±0,21 p ₃ <0,001 | 5,15±0,33 5,41±0,43 p ₃ >0,05 | p<0,05;p ₁ <0,001;p ₂ <0,001 p<0,05;p ₁ <0,001;p ₂ <0,001 |
| ФНПa, пг/мл | 24,06±1,25 23,88±1,45 p ₃ >0,05 | 34,99±1,07 27,48±0,55 p ₃ <0,001 | 41,82±0,76 36,28±1,45 p ₃ <0,05 | p<0,001;p ₁ <0,001;p ₂ <0,001 p>0,05;p ₁ <0,001;p ₂ <0,001 |
| ТФРβ ₁ , пг/мл | 41,12±0,30 36,90±0,90 p ₃ <0,05 | 44,76±0,90 39,40±0,80 p ₃ <0,001 | 53,37±1,15 46,39±0,60 p ₃ <0,001 | p<0,05;p ₁ <0,001;p ₂ <0,001 p>0,05;p ₁ <0,001;p ₂ <0,001 |
| СРБ, мг/л | 5,33±1,15 4,83±0,91 p ₃ >0,05 | 14,92±1,02 7,38±0,99 p ₃ <0,001 | 18,91±1,08 13,73±1,34 p ₃ <0,05 | p<0,001;p ₁ <0,001;p ₂ <0,05 p>0,05;p ₁ <0,001;p ₂ <0,001 |
| 8-ізопростан, нг/мл | 1,85±0,10 1,34±0,04 p ₃ >0,05 | 2,16±0,11 1,61±0,08 p ₃ <0,05 | 2,85±0,18 1,91±0,11 p ₃ <0,05 | p>0,05;p ₁ <0,001;p ₂ <0,05 p<0,05;p ₁ <0,05;p ₂ >0,05 |
| Церулоплаз- мін | 1,57±0,07 1,22±0,06 p ₃ <0,05 | 1,85±0,03 1,65±0,04 p ₃ <0,05 | 2,46±0,09 1,95±0,07 p ₃ <0,001 | p<0,05;p ₁ <0,001;p ₂ <0,001 p>0,05;p ₁ <0,05;p ₂ <0,05 |
| Середні молекули, ум.од. | 0,241±0,001 0,252±0,004 p ₃ <0,05 | 0,253±0,002 0,244±0,002 p ₃ <0,05 | 0,272±0,004 0,254±0,002 p ₃ <0,05 | p<0,05;p ₁ <0,001;p ₂ <0,001 p>0,05;p ₁ >0,05;p ₂ <0,05 |
| Каль- протектин, мкг/г | 70,00±4,08 48,00±5,74 p ₃ >0,05 | 79,31±3,69 51,23±4,32 p ₃ <0,05 | 109,00±12,62 67,55±5,26 p ₃ <0,05 | p>0,05;p ₁ <0,05;p ₂ <0,05 p>0,05;p ₁ >0,05;p ₂ >0,05 |

Примітка. p – вірогідність відмінностей між групами хворих із СС та СТ генотипами; p₁ - вірогідність відмінностей між групами хворих із СС та ТТ генотипами; p₂ - вірогідність відмінностей між групами хворих із СТ та ТТ генотипами; p₃ - вірогідність відмінностей між групою хворих на СПК із супутнім ожирінням та переважанням діареї та групою хворих на СПК із супутнім ожирінням та переважанням закрепів.

Вміст СРБ за ТТ генотипу у 3,5 раза та на 26,7% перевищував відповідні показники за наявності СС та СТ генотипів у групі пацієнтів із СПК та супутнім ожирінням за переважання діареї. У групі хворих із СПК та супутнім ожирінням за переважання закрєпів даний показник теж був високим за ТТ генотипу (у 2,8 раза та у 1,9 раза), проте між групами хворих із СС та СТ генотипами різниці не спостерігалось. За генотипу СС рівень сироваткового СРБ достовірно не відрізнявся між групами пацієнтів із СПК залежно від переважання чи діареї, чи закрєпів.

При аналізі показників оксидативного стресу та антиоксидантної системи крові встановлено, що рівень 8-ізопростану у сироватці крові був найвищим у пацієнтів із ТТ генотипом за переважання діареї у клінічному перебігу СПК із супутнім ожирінням (на 54,1% та 31,9% порівняно із СС та СТ генотипами). У групі пацієнтів за переважання закрєпів даний показник теж був достовірно вищим за наявності Т алеля (на 20,1 та 42,5% відповідно), проте між СТ та ТТ генотипами достовірної різниці не спостерігалось.

Міжгрупова різниця спостерігалась у хворих за наявності СТ та ТТ генотипів, у яких даний показник виявився вищим за переважання діареї (на 34,2% та 48,7% відповідно). Церулоплазмін виявився високим як за переважання діареї, так і при закрєпах, за наявності у хворих ТТ генотипу (на 56,7% і 33,0% та на 59,8% і 18,2% відповідно порівняно із СС та СТ генотипами), проте він був вищим за переважання діареї (на 28,7% - за СС генотипу), на 12,1% (за СТ генотипу) та на 26,2% (за ТТ генотипу). За наявності у хворих СС генотипу достовірної різниці між групами пацієнтів не спостерігалось.

Вміст середніх молекул у крові за наявності Т алелю був достовірно вищим у хворих за переважання діареї (на 5,0% та 12,9% відповідно за наявності СТ та ТТ генотипів). При цьому достовірною була також різниця між СС та СТ генотипами, а також між СТ та ТТ генотипами. У хворих із СПК та супутнім ожирінням за переважання закрєпів спостерігалася лише подібна тенденція.

Вміст кальпротектину в калі виявився досить високим у хворих із ТТ генотипом за переважання діареї (на 55,7% та на 37,4% вище, ніж за СТ та ТТ генотипів). Між СС та СТ генотипами достовірної різниці не спостерігалось. У хворих за переважання закріпив достовірної різниці між генотипами не встановлено. Між групами пацієнтів достовірно вищим даний показник зафіксований за СТ та ТТ генотипів у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переважання діареї (на 54,8% та в 1,6 раза відповідно).

Враховуючи отримані нами результати, можна припустити, що поліморфізм гена CD14 (C-159T) асоційований із ризиком розвитку СПК за поєднання його з ожирінням, а тяжкість перебігу даної коморбідності залежить від генотипу та клінічного синдрому. За наявності у хворих ТТ генотипу та за переважання у клінічній симптоматиці діареї спостерігається більш виражена активація системної та локальної запальної реакції, оксидативного стресу, цитокінового дисбалансу та ендотоксикозу.

Резюме

Встановлена асоціація поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена з ризиком розвитку СПК у хворих із ожирінням. При ТТ генотипі за переважання діареї характерними є вищий вміст прозапальних цитокінів (ФНП α), нижчий рівень протизапальних цитокінів (ІЛ-10), підвищений вміст СРБ, більш виражені зміни прооксидантної та антиоксидантної систем крові (вищий рівень 8-ізопростану та церулоплазміну), більша активність локального запалення (збільшення вмісту кальпротектину) та вираженість ендотоксикозу (вищий вміст середніх молекул).

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в науковій праці [6].

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «АЛЬФЛОРЕКС» У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНОГО СИНДРОМУ

Одним із завдань нашої роботи було з'ясування захисного впливу препарату “Альфлорекс” на стан проксимального відділу нефрону нирок, вміст прозапальних цитокінів плазми крові, популяційні рівні анаеробної мікрофлори товстої кишки та загального стану хворих за шкалою Лайкерта за СПК із закрепом та діареєю.

Обстежено 60 хворих із синдромом подразненого кишечника (чоловіків - 18, жінок - 42 віком від 28 до 62 років) - 28 пацієнтів із СПК із закрепом 32 пацієнти із СПК з діареєю. Визначали популяційні рівні анаеробної мікрофлори (*B. Bifidum*, *B. lactis*.) в Іг КУО/г.

Загальні симптоми (сумарна оцінка симптомів: болі, здуття, частота дефекації) у хворих із синдромом подразненого кишечника оцінювали за семибальною шкалою Лайкерта.

Препарат “Альфлорекс”, основною компонентою якого є паспортизована бактерія Біфідумбактеріум інфантіс, зареєстрована за номером 35624, в концентрації \approx мільярд мікроорганізмів, призначали в дозі по 1 капсулі на добу вранці після прийому їжі, запиваючи стаканом води. Тривалість курсу складала 4 тижні.

На фоні призначення препарату “Альфлорекс” виявлено покращання стану досліджуваних показників інтоксикації. Так, показник інтоксикації венозної крові за даними питомої електропровідності крові наприкінці лікування як у групі пацієнтів з діареєю, так і при закрепу нормалізувався, про що свідчила відсутність достовірної різниці з групою контролю (рис 5.1).

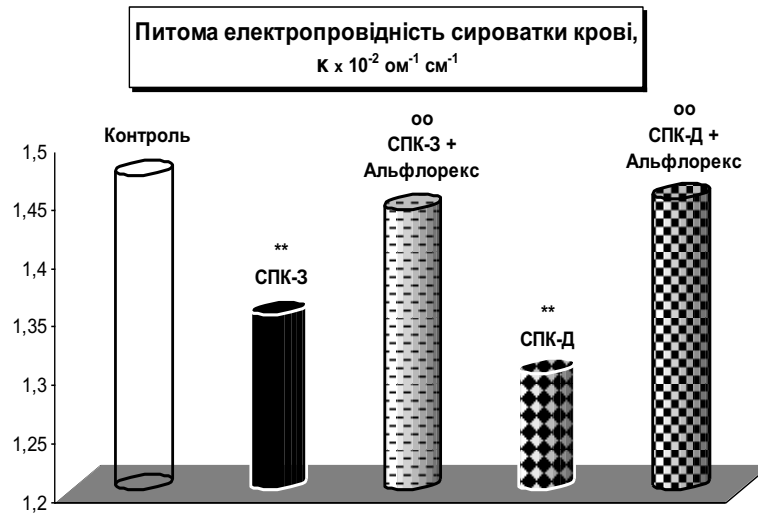


Рис. 5.1 - Вплив препарату “Альфлорекс” на показники інтоксикації венозної крові за даними питомої електропровідності у хворих на синдром подразненого кишечника із закрепом (СПК-з) та діареєю (СПК-д). Примітки: вірогідність різниць відзначено: порівняно до контролю * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,02$; порівняно до синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю до лікування - $^{\circ} p < 0,05$; $^{\circ\circ}$ - $p < 0,02$

Лейкоцитарний індекс інтоксикації Я.Я.Кальф-Каліфа теж зазнавав нормалізації у двох групах пацієнтів незалежно від фенотипу СПК (рис 5.2).



Рис. 5.2. Вплив препарату “Альфлорекс” на лейкоцитарний індекс інтоксикації Я.Я.Кальф-Каліфа у хворих на синдром подразненого кишечника із закрепом (СПК-з) та діареєю (СПК-д). Примітки: вірогідність різниць відзначено порівняно до контролю * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,02$; порівняно до синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю до лікування - $^{\circ} p < 0,05$; $^{\circ\circ}$ - $p < 0,02$

Варто зазначити про вплив пробіотику “Альфлорекс” на показники перекисного окиснення ліпідів, про що свідчило зниження рівня дієнових конюгатів (на 15,4% та 8,3%) та малонового альдегіду (на 17,9% та 12%) у крові наприкінці лікування у хворих із СПК відповідно за переваги діареї та закрепи (рис 5.3, рис 5.4).

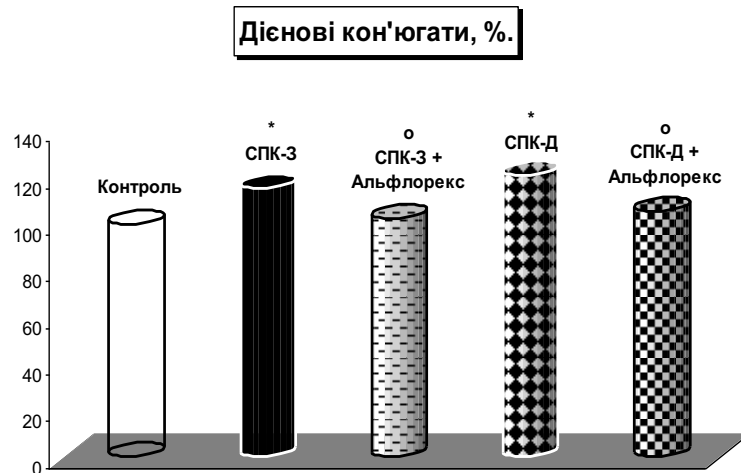


Рис. 5.3. Вплив препарату “Альфлорекс” на рівень дієнових кон'югатів у хворих на синдром подразненого кишечника із закрепом (СПК-з) та діареєю (СПК-д).

Примітки: вірогідність різниць відзначено порівняно до контролю * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,02$; порівняно до синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю до лікування - ° $p < 0,05$; °° - $p < 0,02$

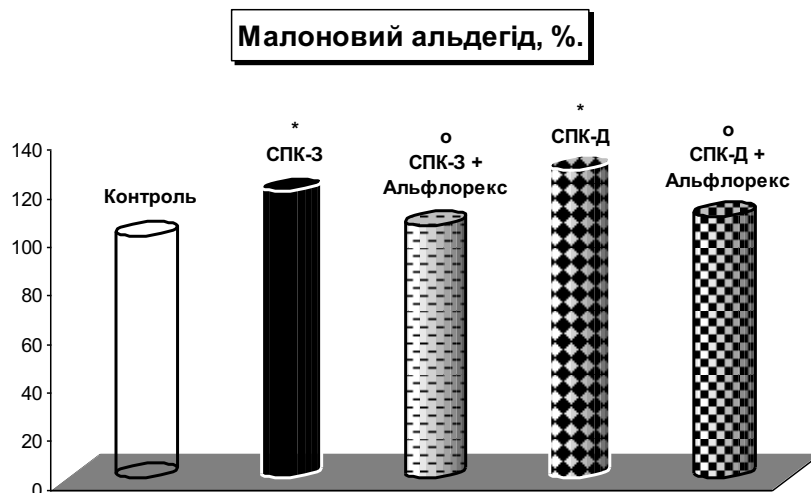


Рис. 5.4. Вплив препарату “Альфлорекс” на рівень малонового альдегіду у хворих на синдром подразненого кишечника із закрепом (СПК-з) та діареєю (СПК-д).

Примітки: вірогідність різниць відзначено порівняно до контролю * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,02$; порівняно до синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю до лікування - ° $p < 0,05$; °° - $p < 0,02$

Синдром інтоксикації супроводжувався гальмуванням проксимальної реабсорбції іонів натрію. Водночас встановлено поліпшення функції нирок у хворих із синдромом подразненого кишечника за умов призначення препарату “Альфлорекс”, на що вказувало зростання проксимальної реабсорбції іонів натрію за синдрому подразненого кишечника як з діареєю так і з закрепом на 33,3% та 26,3% відповідно (рис. 5.5).

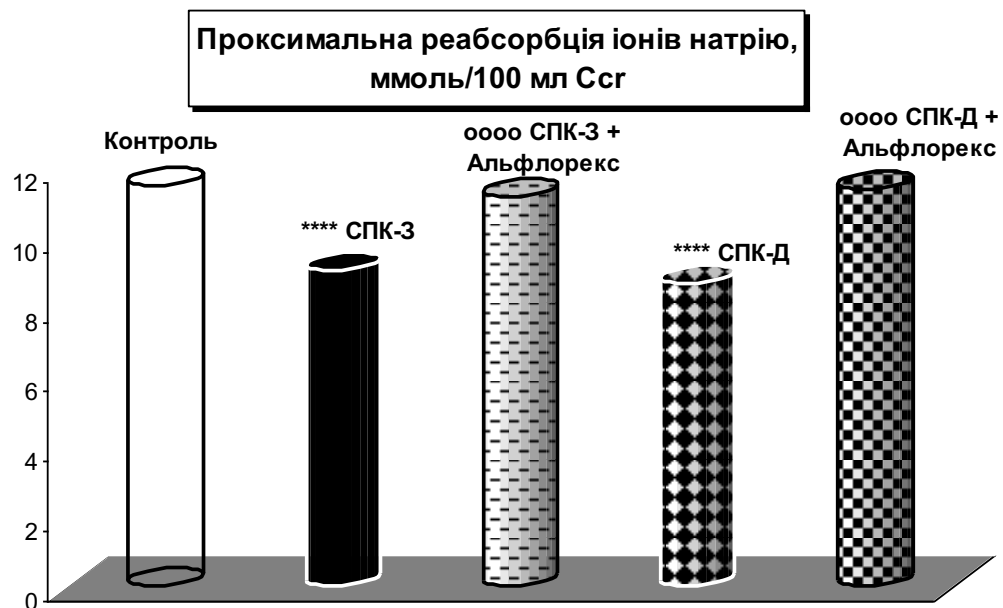


Рис. 5.5. Вплив препарату “Альфлорекс” на проксимальну реабсорбцію іонів натрію у хворих на синдром подразненого кишечника із закрепом (СПК-3) та діареєю (СПК-д).

Примітки: вірогідність різниць відзначено порівняно до контролю ****- $p < 0,001$; порівняно до синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю до лікування °°°°- $p < 0,001$.

Результати дослідження показали (рис.5.6), що у хворих із синдромом подразненого кишечника із закрепом та діареєю за призначення препарату “Альфлорекс” знижувався рівень прозапальних цитокінів у плазмі крові: фактора некрозу пухлин α (на 29,4% та 33,3% відповідно), інтерлейкіну-1 β (на 23,8% та 24,2% відповідно), інтерлейкіну-6 (на 46,2% та 59,0% відповідно).

Виявлено також покращання загального стану хворих за шкалою Лайкерта у хворих на синдром подразненого кишечника з діареєю та

закрепом: зниження загальної кількості балів наприкінці лікування на 48,3% та 45,5% відповідно (рис 5.6).

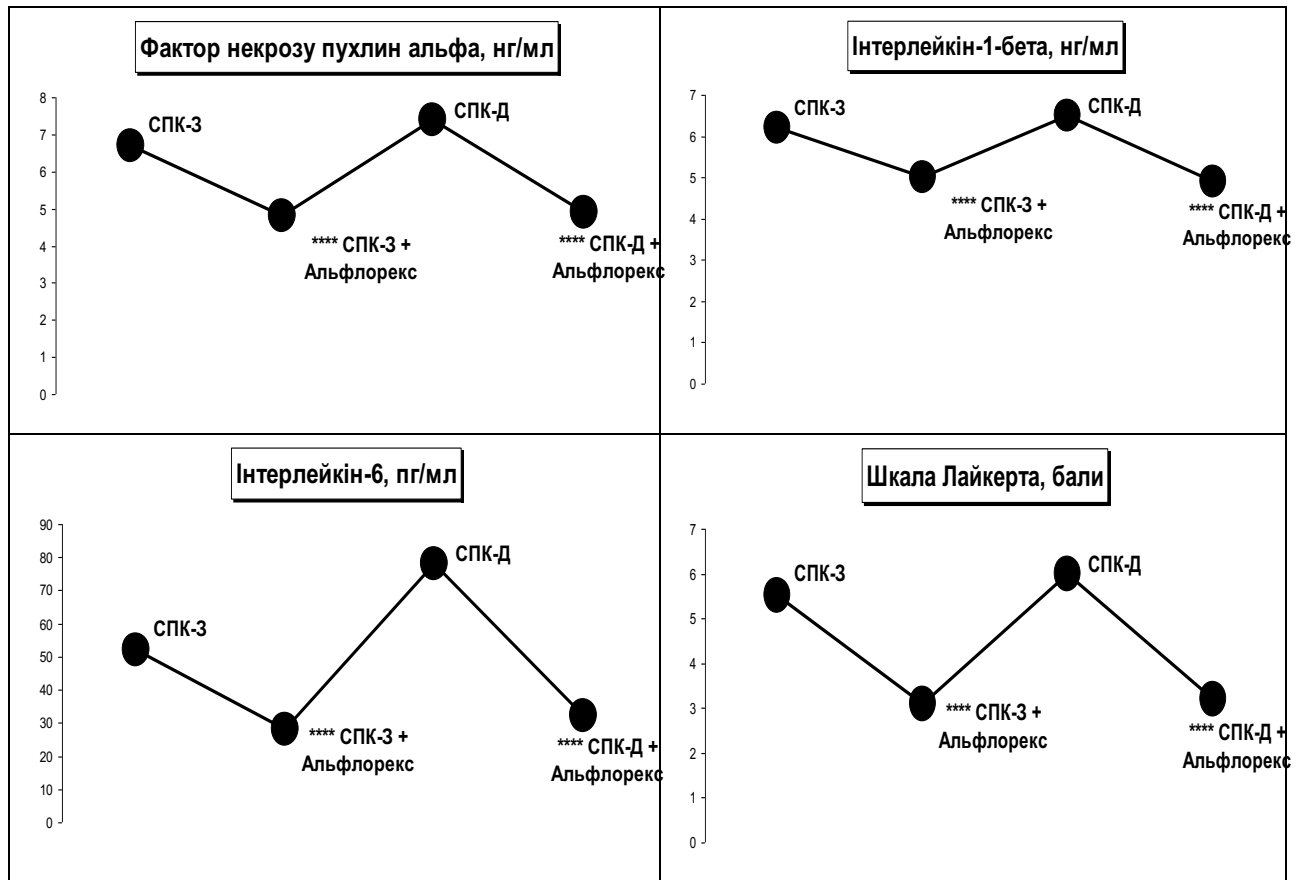


Рис. 5.6 Вплив препарату “Альфлорекс” на концентрацію цитокінів у плазмі крові та загальні симптоми за шкалою Лайкерта у хворих на синдром подразненого кишечника із закрепом (СПК-З) та діареєю (СПК-Д).

Примітки: вірогідність різниць порівняно до синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю до лікування відзначено ****- $p < 0,001$.

Анаеробна мікрофлора товстого кишечника *B.Bifidum*, *B.Lactis* зростали за призначення препарату “Альфлорекс” у хворих на синдром подразненого кишечника з діареєю та закрепом (рис. 5.7).

Встановлено поліпшення функції нирок у хворих на синдром подразненого кишечника з діареєю та закрепом за умов призначення препарату “Альфлорекс”, на що вказувало гальмування екскреції білка з сечею (на 69,2% та 60% відповідно) та зростання проксимальної реабсорбції іонів натрію (на 34,1% та 17,0% відповідно) (рис 5.7).

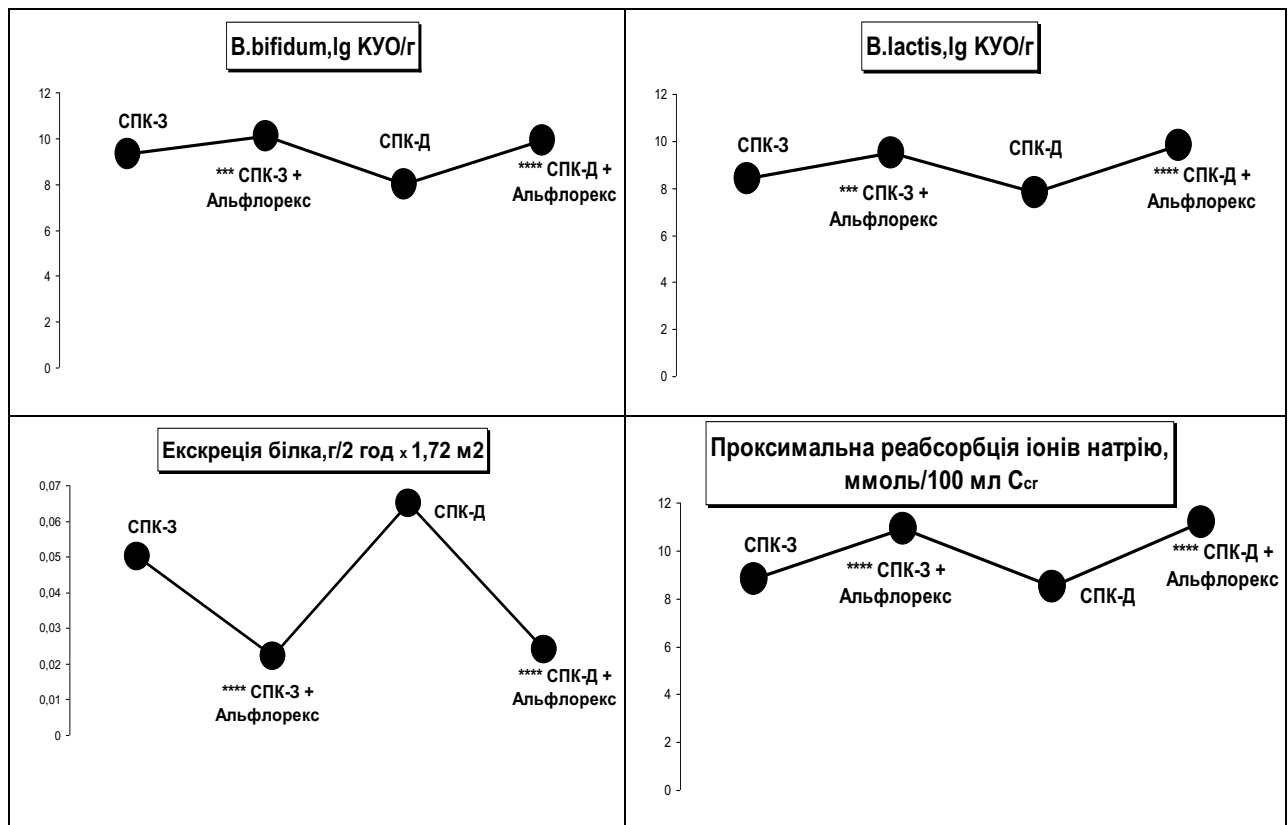


Рис. 5.7. Вплив препарату “Альфлорекс” на популяційні рівні анаеробної мікрофлори товстого кишечника та показники функції нирок в хворих за розвитку синдрому подразненого кишечника із закрепом (СПК-3) та діареєю (СПК-д).

Примітки: вірогідність різниць порівняно до синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю до лікування відзначено

- $p < 0,01$; *- $p < 0,001$.

Резюме

Призначення препарату “Альфлорекс” хворим на синдром подразненого кишечника призводить до ліквідації дисбактеріозу із наростанням анаеробної мікрофлори (*B.Bifidum*, *B.Lactis*), зниженням рівня інтоксикації, вмісту прозапальних цитокінів та молекулярних продуктів перекисного окиснення ліпідів в плазмі крові, покращання загального стану хворих за шкалою Лайкерта та відновленням функціонального стану нирок із зменшенням проявів каналцевої протеїнурії та збільшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [94, 95].

РОЗДІЛ 6

ПЕРСОНІФІКОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ТА ОЖИРІННЯ

Враховуючи отримані нами дані щодо асоціації поліморфного варіанта C-159T гена CD14 з розвитком та тяжкістю перебігу СПК, поєднаного із ожирінням, одним із завдань нашого дослідження було оцінити ефективність використання у комплексній терапії пробіотика “Альфлорекс” та месалазину у зазначених хворих із СТ та ТТ генотипами за поліморфним варіантом C-159T гена CD14.

Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від переважання діареї (24 хворих) чи закріпів (24 хворих), а також на основну (12 пацієнтів) та контрольну (12 пацієнтів) групи.

Основна група пацієнтів отримувала в комплексній терапії пробіотик “Альфлорекс” та месалазин. Препарат “Альфлорекс”, основною компонентою якого є *Bifidobacterium infantis 35624*[®], призначали в дозі по 1 капсулі на добу вранці після прийому їжі, запиваючи склянкою води. Тривалість курсу складала чотири тижні. Месалазин призначали в дозі 1,5 г за добу (у разі переважання закріпів добова доза складала 1 г на добу).

При аналізі показників опитувальника GSRS в динаміці лікування пробіотиком “Альфлорекс” та месалазином хворих на СПК за переваги діареї із супутнім ожирінням, встановлено достовірне зменшення інтенсивності абдомінального болю на 28,2% (рис 6.1). В контрольній групі спостерігалася лише тенденція до зменшення даного симптома.

Встановлено достовірне зменшення вираженості диспепсії у хворих основної групи наприкінці лікування на 32,5%, проте в контрольній групі цей показник зменшувався на 13,9% (рис 6.2).

Вираженість рефлюксного синдрому достовірно знижувалась і наближалась до нормативних значень при використанні у комплексній терапії пробіотика “Альфлорекс” та месалазину у хворих на СПК за переваги

діареї із супутнім ожирінням (рис 6.3). В основній групі в динаміці лікування спостерігалось достовірне зменшення діареї у 2,7 раза (рис 6.4). В контрольній групі даний показник знижувався на 16,7%.

Встановлено достовірне зменшення сумарної кількості балів на 44,0% у групі пацієнтів із СПК за переваги діареї із супутнім ожирінням, у яких в комплексній терапії використовували пробіотик “Альфлорекс” та месалазин (рис 6.5). За стандартної терапії сумарна кількість балів основних гастроентерологічних проявів зменшувалась в динаміці лікування на 11,6%.

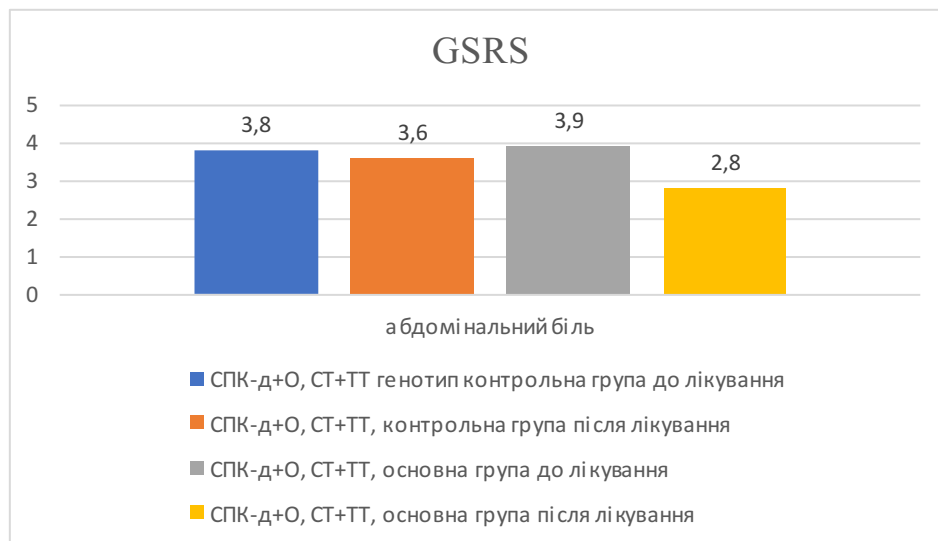


Рис. 6.1 - Динаміка абдомінального болю у хворих на СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) основної та контрольної груп

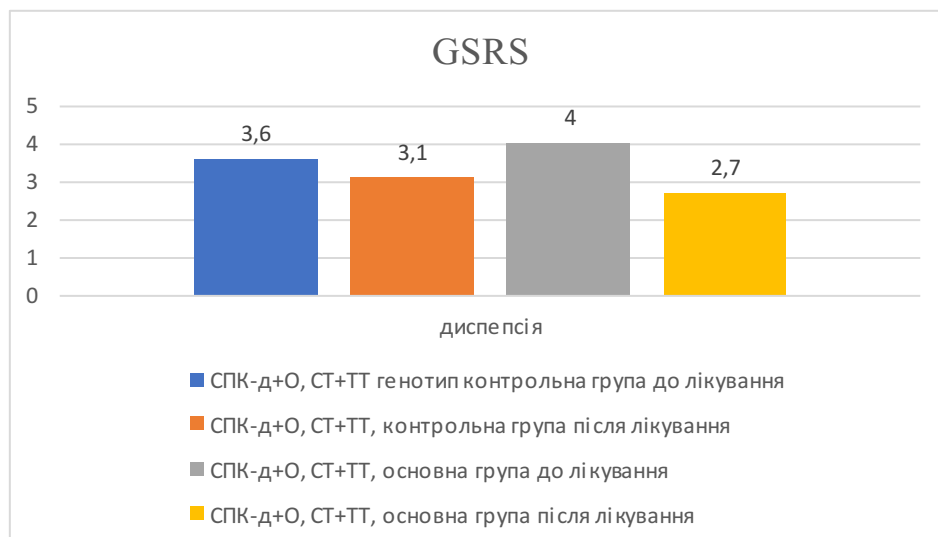


Рис 6.2 - Динаміка вираженості диспепсії у хворих на СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) основної та контрольної груп

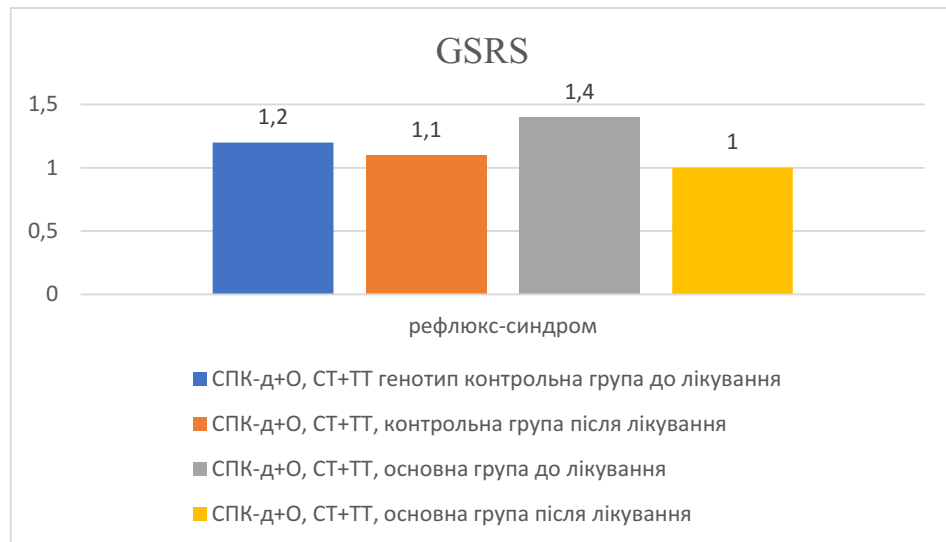


Рис. 6.3 - Динаміка вираженості рефлюкс-синдрому у хворих на СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) основної та контрольної груп

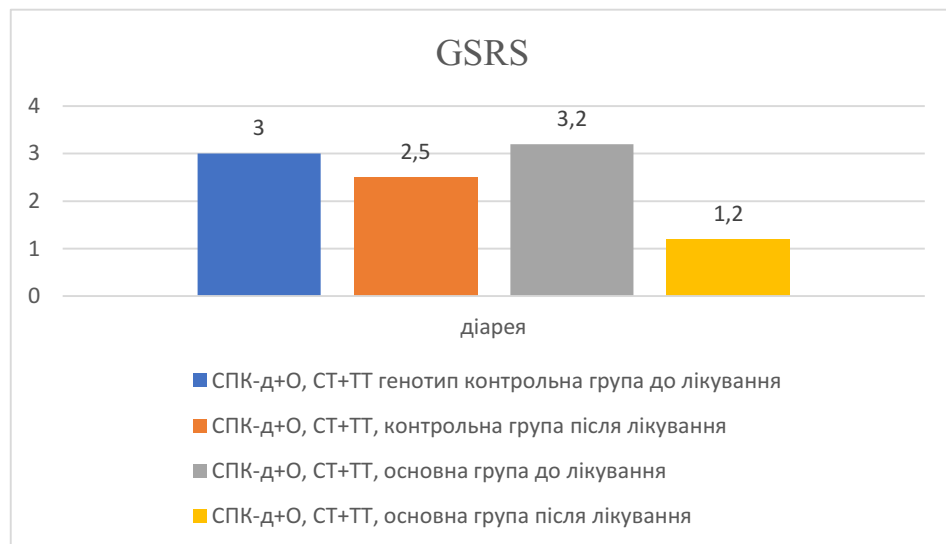


Рис. 6.4 - Динаміка вираженості діареї у хворих на СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) основної та контрольної груп

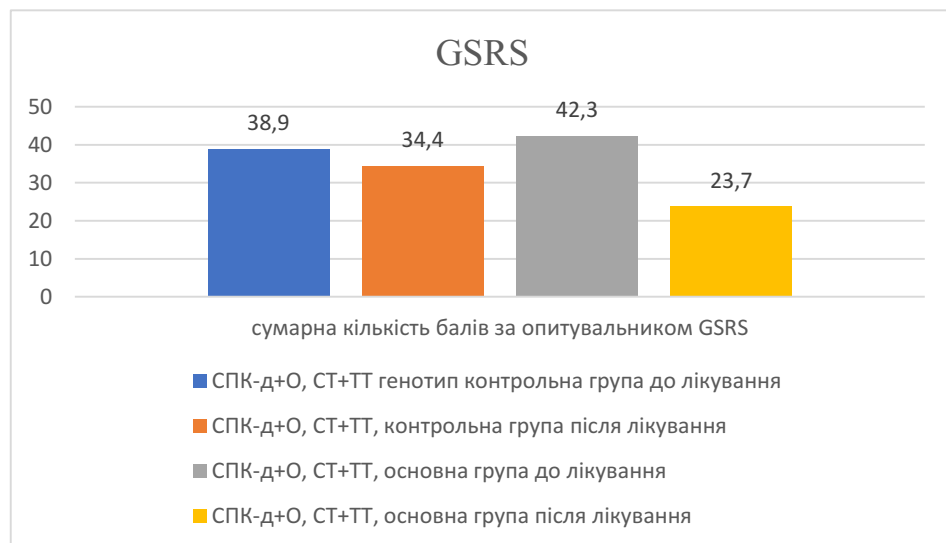


Рис. 6.5 - Динаміка сумарної кількості балів у хворих на СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) основної та контрольної груп

На тлі лікування пробіотиком “Альфлорекс” та месалазином встановлена позитивна динаміка оцінки тяжкості симптомів за опитувальником IBS-SSI. Так, нами встановлено зменшення інтенсивності больового синдрому у хворих основної групи на 35,4% (рис. 6.6). При використанні стандартної терапії достовірності не спостерігалось. У групі пацієнтів із СПК та супутнім ожирінням за переваги діареї, у яких використовували в комплексній терапії пробіотик “Альфлорекс” та месалазин, зменшилася кількість днів, коли виникав біль за останні 10 днів у 2,6 рази. За стандартної терапії даний показник зменшувався на 25,0% (рис. 6.7).

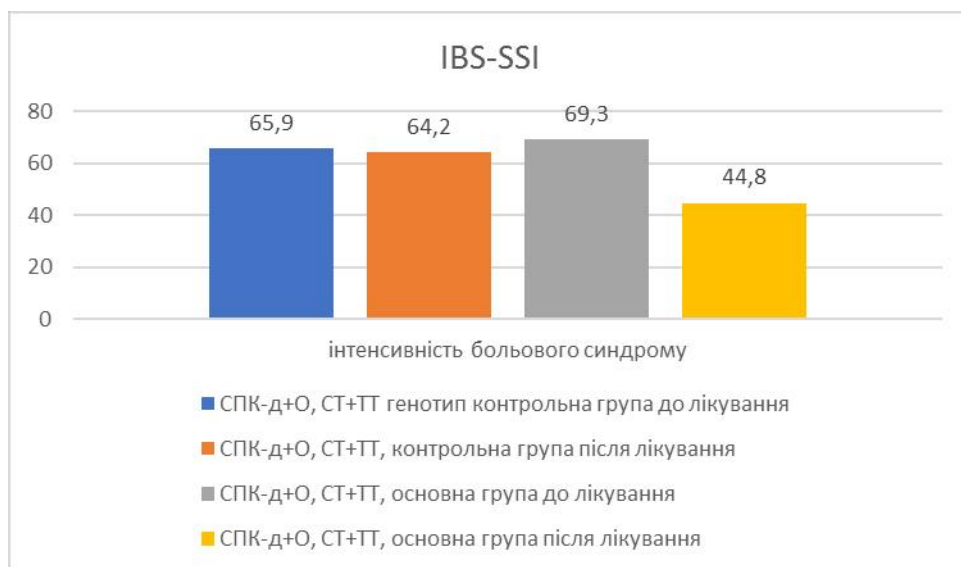


Рис. 6.6 - Динаміка інтенсивності больового синдрому у хворих на СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) основної та контрольної груп

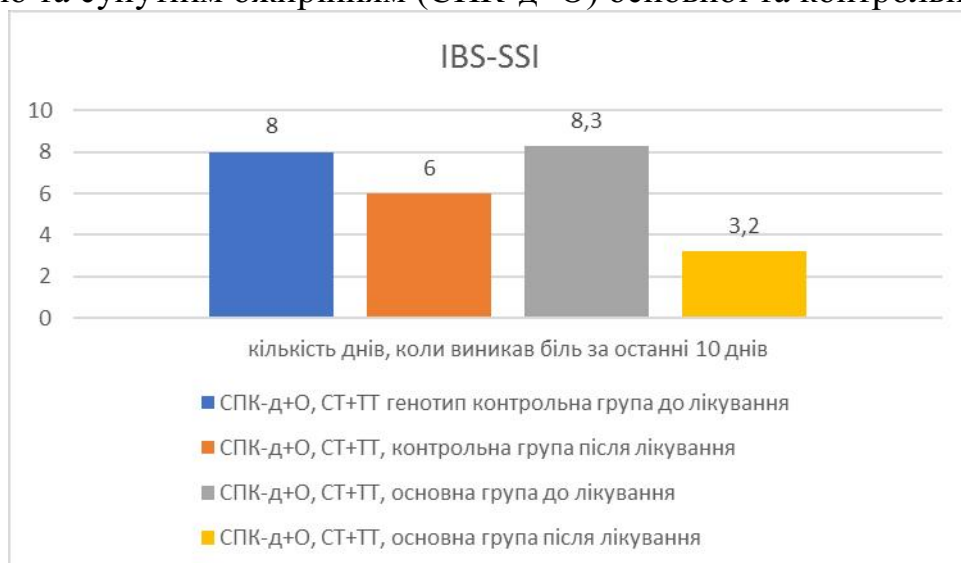


Рис. 6.7 - Динаміка кількості днів, коли виникав біль за останні 10 днів у хворих на СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) основної та контрольної груп

Задоволення від своїх випорожнень достовірно значуще ефективніше відновлювалось у пацієнтів основної групи (на 36,3%), ніж у контрольній групі (на 20,6%) (рис. 6.8).

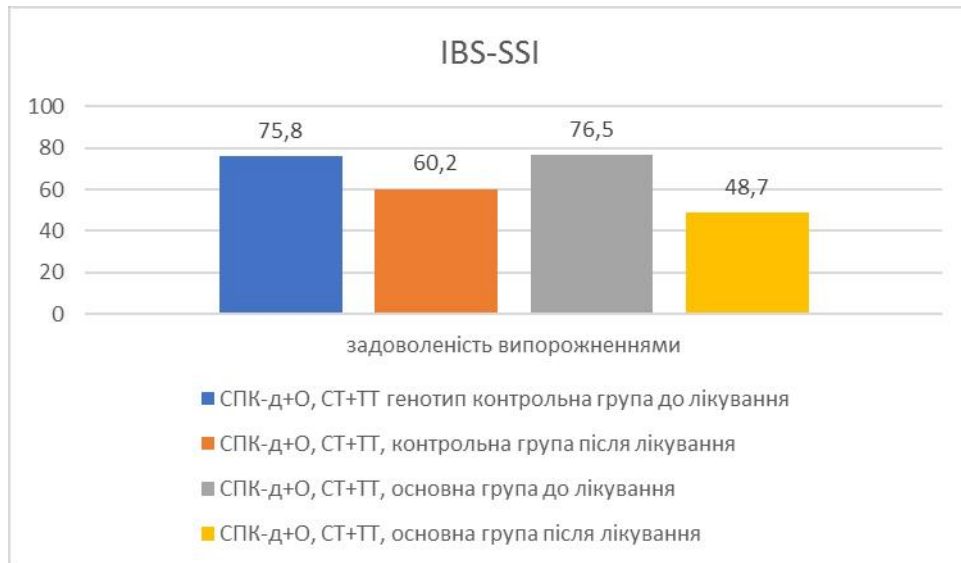


Рис. 6.8 - Динаміка задоволеності випорожненнями у хворих на СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) основної та контрольної груп

У хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги діареї, яким призначали пробіотик з месалазином, відчуття надмірного газоутворення в черевній порожнині достовірно зменшилося на 26,8%, а за стандартної терапії достовірності змін не було (рис. 6.9).

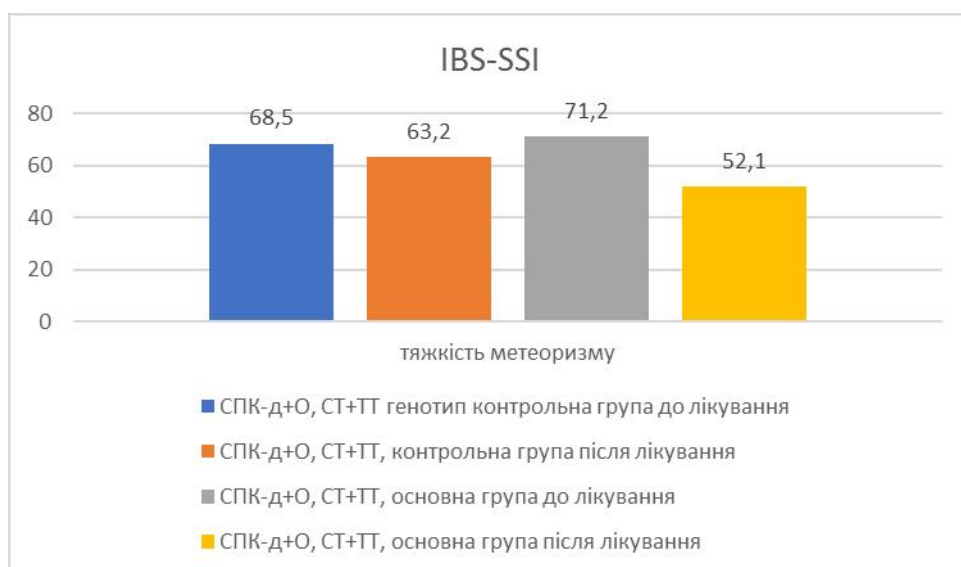


Рис. 6.9 - Динаміка тяжкості метеоризму у хворих на СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) основної та контрольної груп

Встановлено достовірне зниження кількості випорожнень на день наприкінці лікування у хворих основної групи у 3,1 раза, а у пацієнтів контрольної групи - на 40,3% (рис. 6.10).

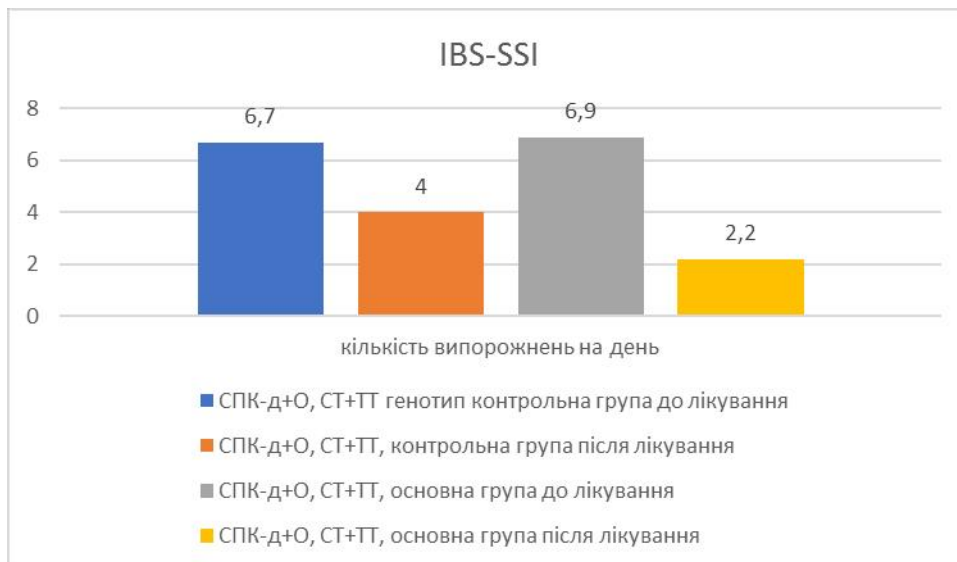


Рис. 6.10 - Динаміка кількості випорожнень на день у хворих з СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) основної та контрольної групи

Загальний бал якості життя за опитувальником IBS-QoL статистично значуще знизився у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги діареї, яким призначали у комплексній терапії пробіотик з месалазином (у 1,5 раза). При використанні стандартної терапії – на 18,9% (рис. 6.11).

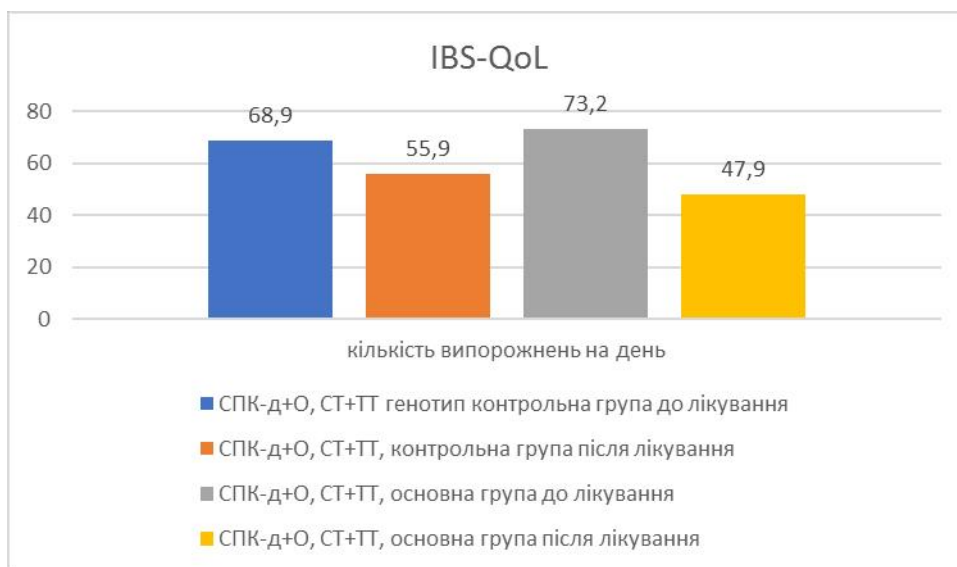


Рис. 6.11 - Динаміка якості життя у хворих з СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) основної та контрольної групи

Загальна сума балів за опитувальником IBS-SSI у хворих основної групи наприкінці лікування знизилась у 1,9 раза. Водночас у контрольній групі даний показник знижувався на 24,7% (рис. 6.12).

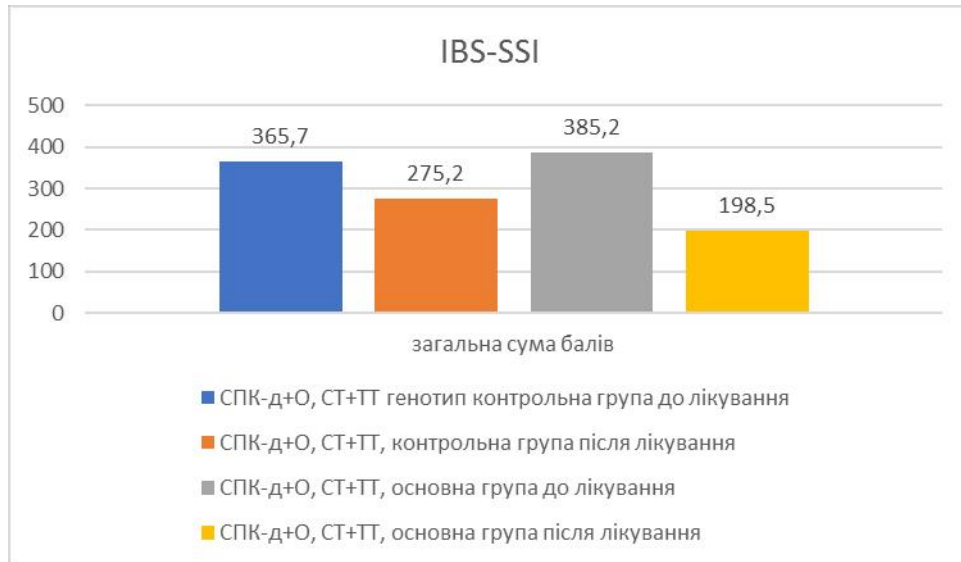


Рис. 6.12 - Динаміка загальної суми балів у хворих на СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) основної та контрольної груп

При самостійному заповненні опитувальника BEST динаміка загальної суми балів у пацієнтів із СПК із супутнім ожирінням за переваги діареї зменшувалась у 2,1 раза, а за стандартної терапії – на 31,3% (рис. 6.13).

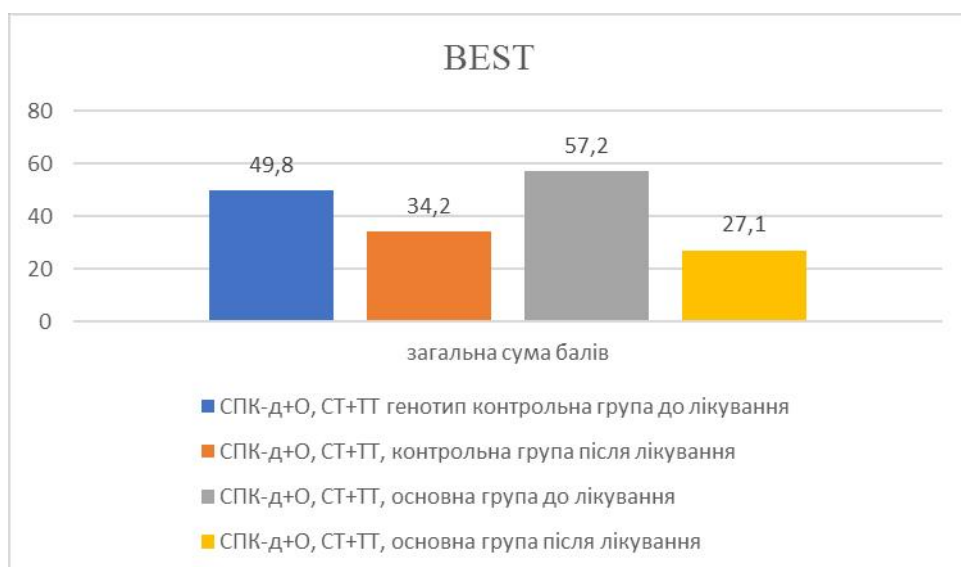


Рис. 6.13 - Динаміка загальної суми балів у хворих на СПК з діареєю та супутнім ожирінням (СПК-д+О) основної та контрольної груп

Отже, використання у комплексній терапії хворих на СПК за переваги діареї із супутнім ожирінням пробіотика “Альфлорекс” та месалазину достовірно значуще покращує клінічну симптоматику, а саме: зменшуються інтенсивність абдомінального болю, його тривалість, вираженість диспепсії та рефлюкс-синдрому, кількість стільця і відповідно діареї, а також спостерігаються відновлення задоволеності від своїх випорожнень, зменшення відчуття надмірного газоутворення в черевній порожнині, а також покращення якості життя пацієнтів.

При аналізі вмісту цитокінів у сироватці крові в динаміці лікування хворих на СПК із супутнім ожирінням за переважання діареї встановлено, що вміст ІЛ-10 в основній групі достовірно зростав на 47,0% (табл. 6.1). Його рівень вірогідно був вищим на 27,3% щодо контрольної групи, в якій достовірних змін у динаміці лікування не спостерігалось. Рівень ФНПа достовірно знизився після лікування і в контрольній (на 13,2%) і в основній (на 37,0%) групах, проте в останній він на 28,0% був нижчим, ніж у контрольній, в якій цей показник перевищував контроль у 4,4 раза.

Вміст ТФРβ₁ у сироватці крові у пацієнтів основної групи достовірно знизився на 24,3% і наприкінці лікування не відрізнявся від відповідного показника у практично здорових осіб та в 1,2 раза був меншим, ніж у контрольній групі. В останній групі він лише знизився на 7,9% і перевищував такий у практично здорових осіб на 35,3%.

Рівень СРБ у контрольній групі в динаміці лікування достовірних змін не зазнавав і перевищував контроль у 4,5 раза, проте в основній групі він знизився в 1,7 раза і був нижчим за контрольну групу в 1,7 раза.

Аналіз показників про- та антиоксидантної систем крові показав, що використання в комплексній терапії пробіотика “Альфлорекс” та месалазину у хворих на СПК, поєднаний із ожирінням, за переважання діареї призводить до достовірного зниження 8-ізопростану та церулоплазміну у сироватці крові на 35,8% та на 44,4% відповідно. Зазначені показники порівняно з контрольною групою хворих були достовірно нижчими (в 1,4 раза та в 1,9

раза відповідно) і перевищували відповідні величини у ПЗО на 22,5% та на 19,6% відповідно.

Таблиця 6.1 - Динаміка вмісту цитокінів, С-реактивного білка, 8-ізопростану та середніх молекул у хворих на синдром подразненого кишечника із супутнім ожирінням за переважання діареї

| Показники | ПЗО (n=30) | Середній рівень показників (M±m) у хворих на СПК із супутнім ожирінням з переважанням діареї залежно від отриманого лікування | | | |
|-------------------------------------|---------------|---|--|---|---|
| | | Хворі на СПК із супутнім ожирінням із СТ+ТТ генотипом (контрольна група, n=12) | | Хворі на СПК із супутнім ожирінням із СТ+ТТ генотипом (основна група, n=12) | |
| | | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| ІЛ-10, пг/мл | 9,90±0,59 | 6,06±0,15 | 6,73±0,12 p>0,05 p ₁ <0,001 | 5,83±0,42 | 8,57±0,62 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 |
| ФНП α , пг/мл | 7,57±0,19 | 38,28±1,70 | 33,23±1,60 p<0,05 p ₁ <0,001 | 37,96±1,01 | 23,91±2,1 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 |
| ТФР β ₁ , пг/мл | 33,37±0,43 | 49,18±2,10 | 45,30±1,75 p<0,05 p ₁ <0,001 | 48,23±0,97 | 36,53±1,12 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 |
| СРБ, мг/л | 3,67±0,38 | 16,58±1,31 | 16,67±1,08 p>0,05 p ₁ <0,001 | 16,92±1,10 | 9,67±1,18 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 |
| 8-ізопростан, нг/мл | 1,29±0,02 | 2,48±0,18 | 2,26±0,16 p<0,05 p ₁ <0,001 | 2,46±0,17 | 1,58±0,10 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 |
| Церуло- плазмін, мг/дл | 0,92±0,02 | 2,28±0,13 | 2,11±0,13 p<0,05 p ₁ <0,001 | 1,98±0,07 | 1,10±0,07 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 |
| Середні молекули, ум.од. | 0,234±0,002 | 0,265±0,005 | 0,256±0,004 p<0,05 p ₁ <0,001 | 0,258±0,002 | 0,240±0,002 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 |

Продовження таблиці 6.1

| | | | | | |
|------------------------------|------------|------------|---|-------------|---|
| Каль- протектин, мкг/г | 19,33±1,50 | 87,50±5,60 | 73,25±5,14 p<0,05 p ₁ <0,001 | 98,33±12,33 | 57,92±3,72 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 |
|------------------------------|------------|------------|---|-------------|---|

Примітка: p – різниця показників до та після лікування в основній та контрольній групі хворих на СПК за переваги діареї із СТ+ТТ генотипом; p₁ – різниця показників з ПЗО; p₂ – різниця показників між контрольною та основною групами після лікування хворих на СПК за переваги діареї із СТ+ТТ генотипом

При застосуванні стандартної терапії наприкінці лікування спостерігалось незначне зниження рівня 8-ізопростану (на 8,9%) та церулоплазміну (на 7,5%) у сироватці крові і вони перевищували контроль на 18,8% та в 2,3 рази.

Вміст середніх молекул у крові в динаміці лікування знижувався незначно як у контрольній (на 3,4%), так і в основній (на 7,0%) групах і наприкінці лікування достовірно не відрізнявся між двома групами пацієнтів, проте в основній групі даний показник не відрізнявся від контролю.

Вміст кальпротектину в калі істотно знижувався у хворих основної групи (на 41,1%) наприкінці лікування і він був нижчим порівняно з контрольною групою на 20,9%. В останній групі зазначений показник знижувався на 16,3% і перевищував такий у ПЗО у 3,8 рази.

Нами також було проаналізовано ефективність використання пробіотику “Альфлорекс” та месалазину у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепи з генотипом СТ+ТТ за поліморфним варіантом С-159Т гена CD14.

При аналізі показників опитувальника GSRS в динаміці лікування в основній групі виявлено вірогідне зменшення інтенсивності абдомінального болю на 41,4%, в контрольній групі - на 29,6% (рис. 6.14).

У групі пацієнтів, яким призначали пробіотик “Альфлорекс” та месалазин, спостерігалось достовірне зменшення вираженості диспепсії у

хворих наприкінці лікування на 38,2%, а при стандартній терапії цей показник достовірно не змінювався (рис. 6.15).

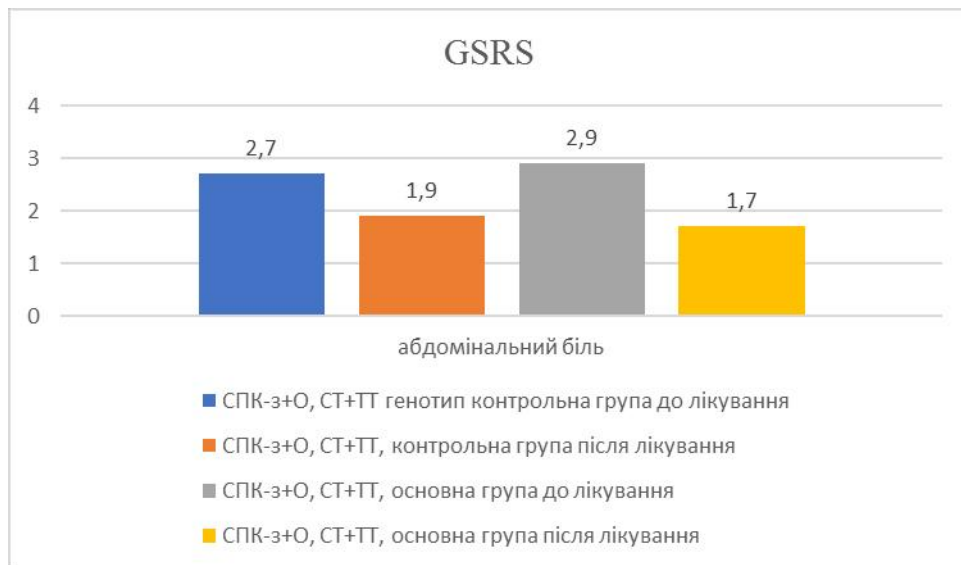


Рис. 6.14 - Динаміка абдомінального болю у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепу (СПК-з+О) основної та контрольної груп

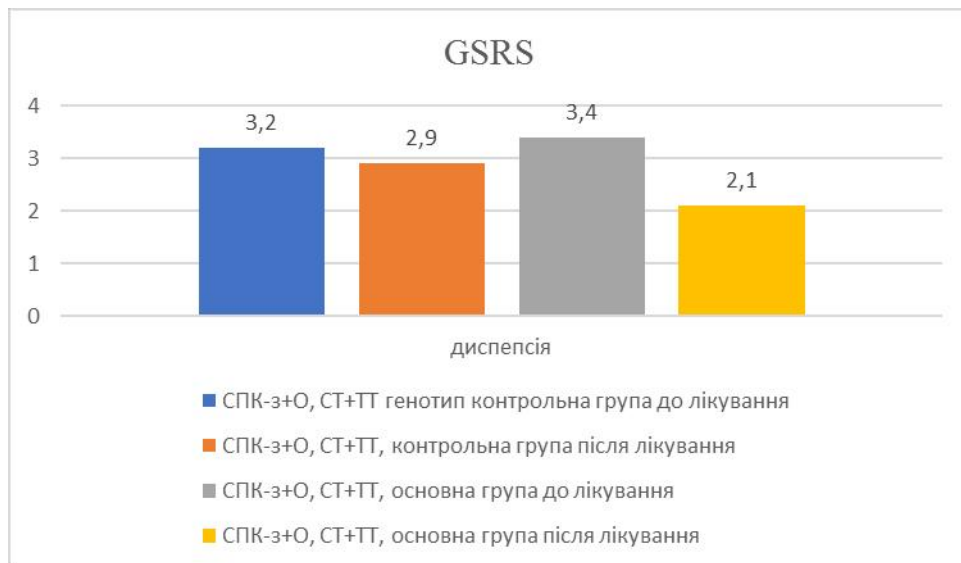


Рис. 6.15 - Динаміка вираженості диспепсії у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепу (СПК-з+О) основної та контрольної груп

У хворих основної групи наприкінці лікування спостерігалось значуще зниження вираженості рефлюксного синдрому (на 32,8%). В контрольній групі позитивної динаміки не було (рис. 6.16).

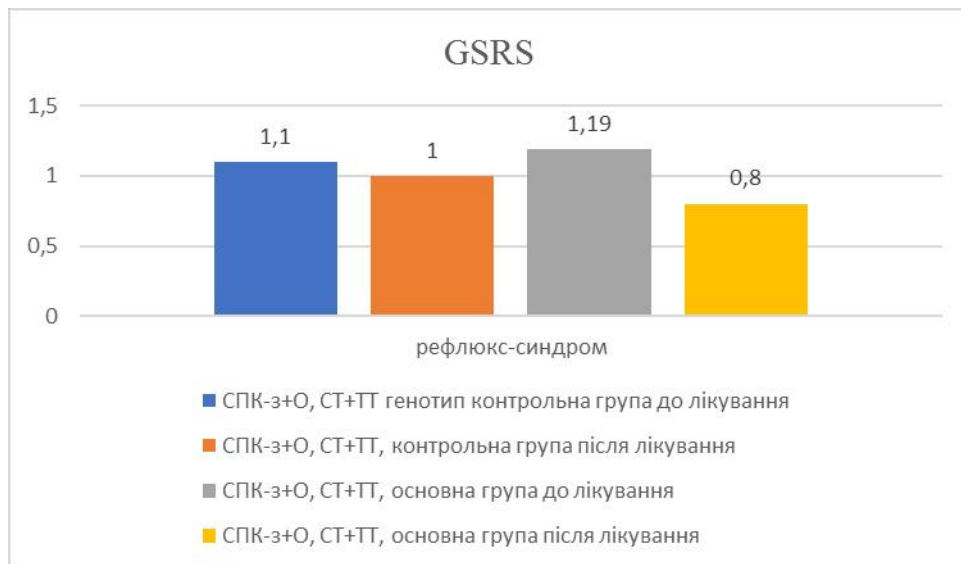


Рис. 6.16 - Динаміка вираженості рефлюкс-синдрому у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепу (СПК-з+О) основної та контрольної груп

У групі пацієнтів, яким призначали пробіотик “Альфлорекс” та месалазин, спостерігалось покращення характеру стільця (достовірне зменшення кількості балів на 41,4%). Водночас за стандартної терапії зменшення кількості балів складало 19,2% (рис. 6.17).

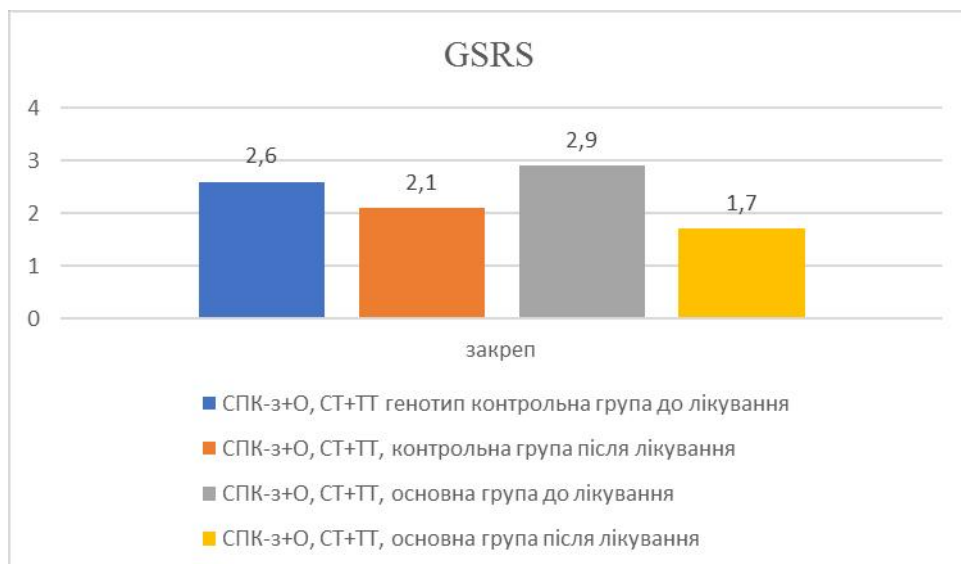


Рис. 6.17 - Динаміка вираженості закрепу у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепу (СПК-з+О) основної та контрольної груп

В основній групі було виявлено достовірне зменшення сумарної кількості балів основних гастроентерологічних проявів у 2,0 рази. При

стандартній терапії сумарна кількість балів зменшувалася в динаміці лікування на 16,6% (рис. 6.18).

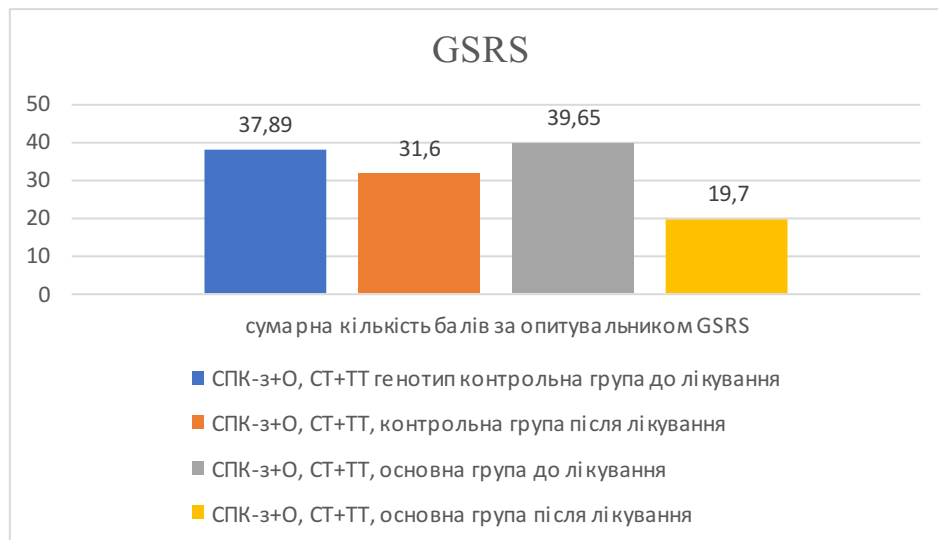


Рис. 6.18 - Динаміка сумарної кількості балів у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепу (СПК-з+О) основної та контрольної груп

При лікуванні пробіотиком “Альфлорекс” та месалазином у комплексній терапії хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепів із СТ+ТТ генотипом, встановлена позитивна динаміка оцінки тяжкості симптомів за опитувальником IBS-SSI.

Встановлено зменшення інтенсивності больового синдрому у хворих на тлі лікування запропонованою схемою лікування в 1,6 раза, а при застосуванні стандартної терапії – на 16,2% (рис. 6.19).

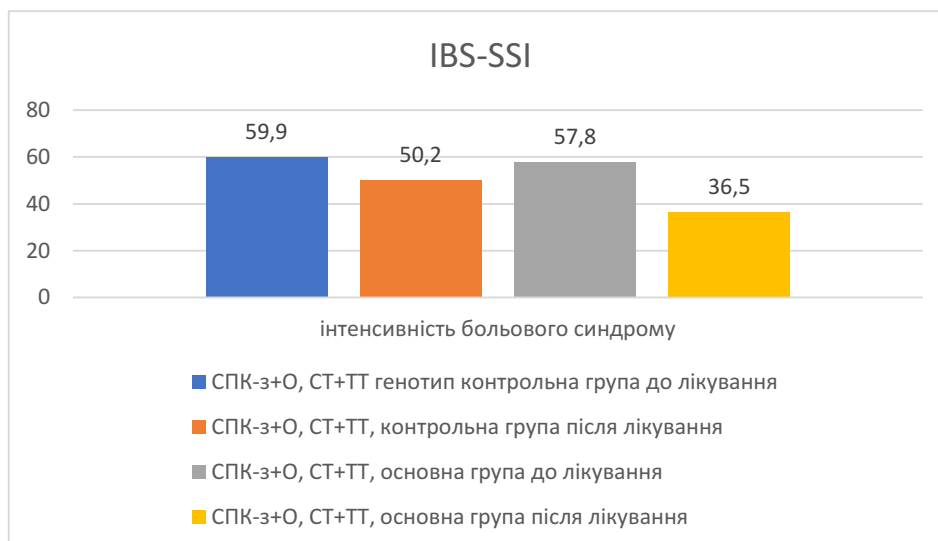


Рис. 6.19 - Динаміка інтенсивності больового синдрому у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепу (СПК-з+О) основної та контрольної груп

У групі пацієнтів із СПК та супутнім ожирінням за переваги закрепу, у яких використовували в комплексній терапії пробіотик “Альфлорекс” та месалазин, зменшилась кількість днів, коли виникав біль за останні 10 днів у 2,2 раза. За стандартної терапії даний показник зменшувався в 1,4 раза (рис. 6.20). Відновлення задоволеності від своїх випорожнень достовірно відбувалось активніше у пацієнтів основної групи (зменшення кількості балів на 38,2%), ніж в контрольній (на 17,0%) (рис 6.21).

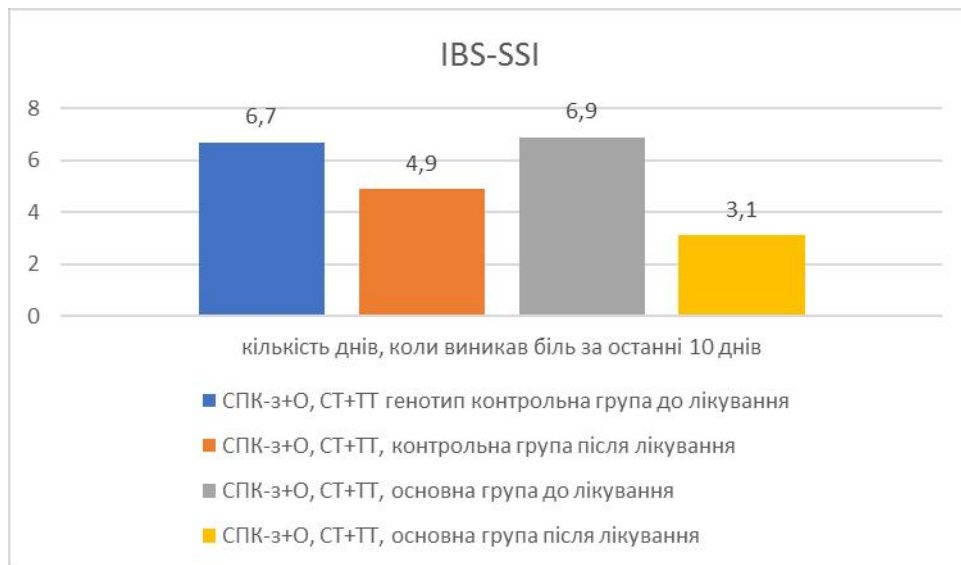


Рис. 6.20 - Динаміка кількості днів, коли виникав біль за останні 10 днів, у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепу (СПК-з+О) основної та контрольної груп

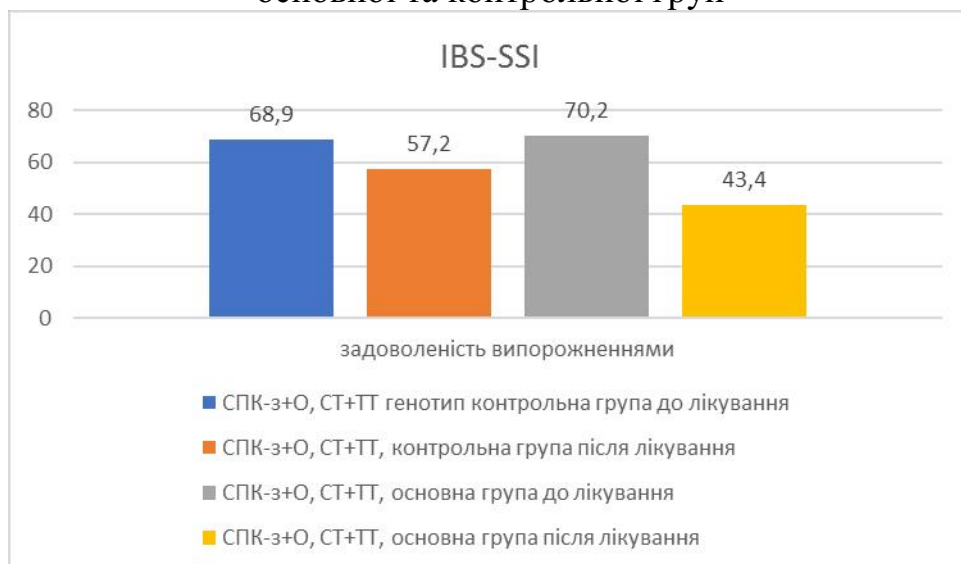


Рис. 6.21 - Динаміка задоволеності випорожненнями у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепу (СПК-з+О) основної та контрольної груп

У хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепу, яким призначали пробіотик “Альфлорекс” та месалазин, відчуття надмірного газоутворення в черевній порожнині достовірно зменшилося на 31,1%, а в контрольній групі – на 12,4% (рис. 6.22).

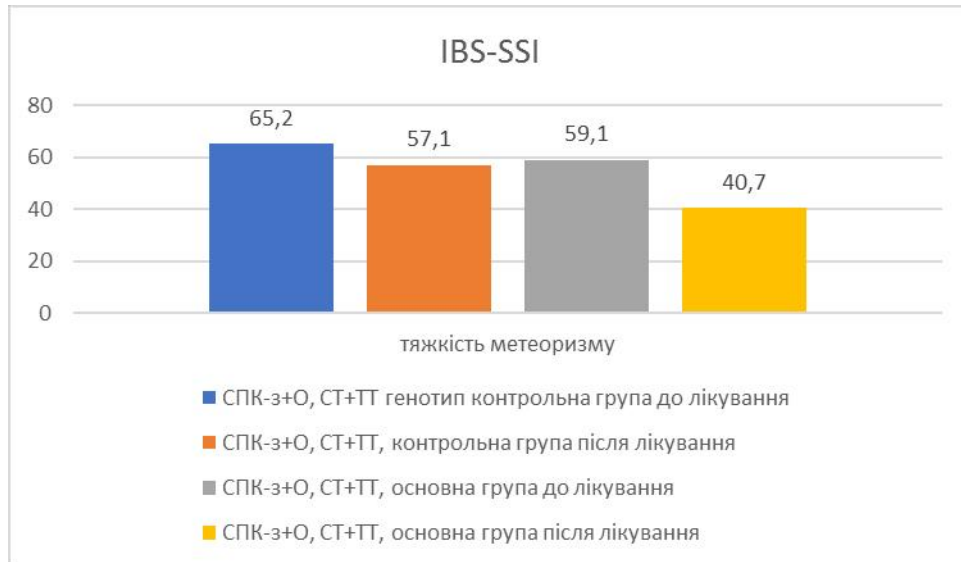


Рис. 6.22 - Динаміка тяжкості метеоризму у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепу (СПК-з+О) основної та контрольної груп

Показник якості життя за опитувальником IBS-QoL значуще покращувався при застосуванні запропонованої схеми лікування (кількість балів зменшилася в 1,5 раза, а за використання стандартної терапії – на 16,3%) (рис. 6.23).

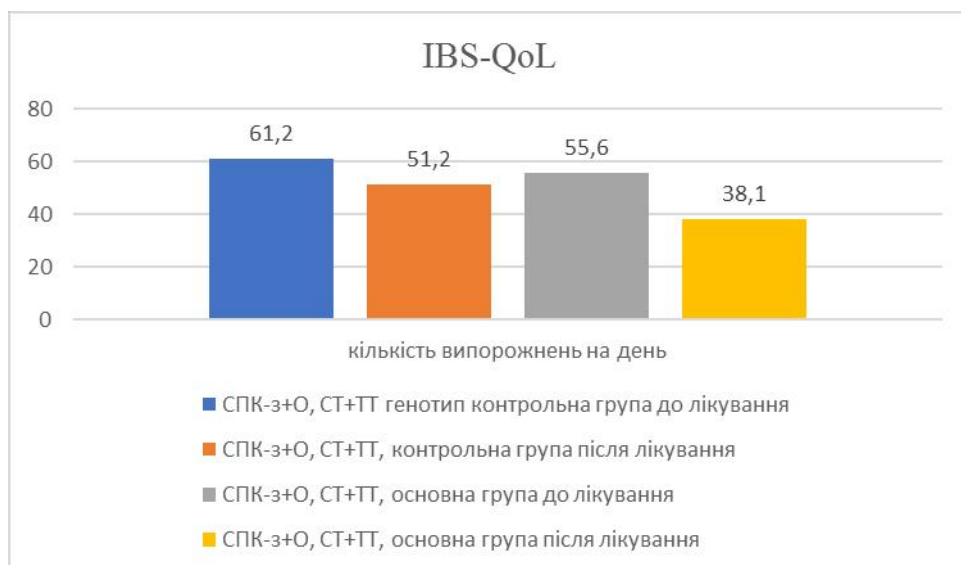


Рис. 6.23 - Динаміка якості життя у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепу (СПК-з+О) основної та контрольної груп

У хворих основної групи загальна сума балів за опитувальником IBS-SSI наприкінці лікування знизилась в 1,6 раза, а в контрольній групі – на 22,6% (рис. 6.24).

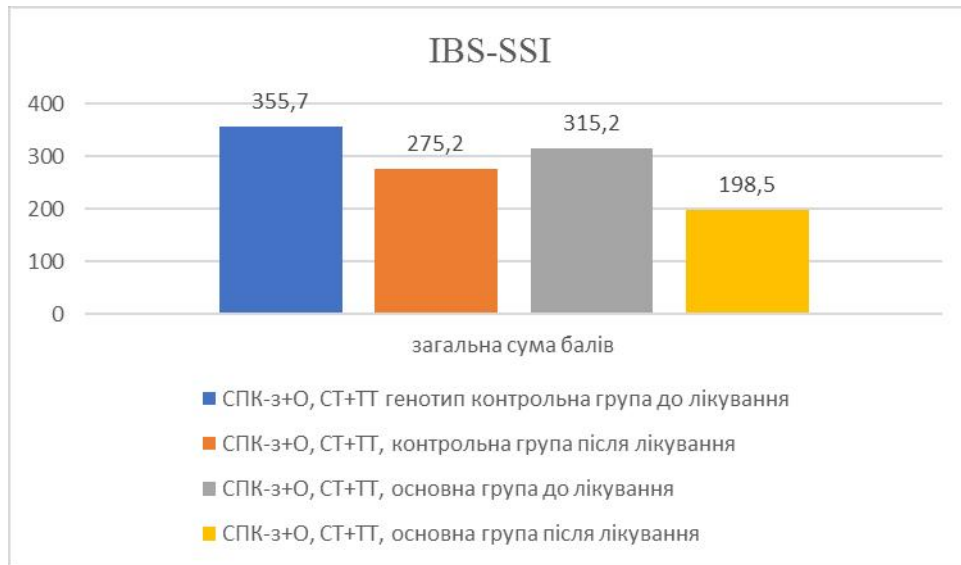


Рис. 6.24 - Динаміка загальної суми балів у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепу (СПК-з+О) основної та контрольної груп

Динаміка загальної суми балів за опитувальником BEST у пацієнтів із СПК та супутнім ожирінням за переваги закрепу в основній групі зменшувалась у 2,1 раза, а в контрольній групі – на 17,5% (рис. 6.25).



Рис. 6.25 - Динаміка загальної суми балів у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепу (СПК-з+О) основної та контрольної груп

Зміни показників крові в динаміці лікування у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переважання закрєпів характеризувалися зниженням рівня прозапальних цитокінів та зростанням вмісту протизапальних цитокінів у сироватці крові. Рівень ІЛ-10 в основній групі знижувався на 33,0%, а в контрольній групі - на 12,6% і він достовірно не відрізнявся між групами хворих та з групою практично здорових осіб (табл. 6.2).

Сироватковий рівень ФНПа у хворих основної групи наприкінці лікування значно знижувався (в 1,9 раза) і достовірно був нижчим, ніж у контрольній групі, на 42,2% та в 2,1 раза перевищував такий у ПЗО. В контрольній групі даний показник знижувався лише на 17,5% і перевищував контроль в 3,6 раза.

Вміст ТФРβ₁ у сироватці крові в динаміці лікування пробіотиком “Альфлорекс” та месалазином знижувався на 18,0% та не відрізнявся від контролю, проте був на 20,8% нижчим, ніж за використання стандартної терапії. В останній групі пацієнтів він знижувався лише на 5,3% і перевищував контроль на 26,2%.

Варто зазначити істотне зниження вмісту СРБ у сироватці крові наприкінці лікування в основній групі у 2,3 раза, що не перевищувало контроль. У контрольній групі даний показник знижувався на 28,5% та у 2 рази перевищував його рівень у ПЗО.

Вміст 8-ізопростану в двох групах знижувався в динаміці лікування на 21,0% та на 9,8% відповідно, що призводило до нормалізації його у хворих основної групи та перевищення на 20,9% у контрольній групі порівняно з ПЗО. Міжгрупової різниці не спостерігалось.

При використанні стандартної терапії наприкінці лікування рівень церулоплазміну в крові знижувався на 23,3% та був вищим за контроль на 50,0%. Водночас при використанні в комбінованій терапії пробіотика “Альфлорекс” та месалазину спостерігалось зниження його вмісту на 44,9%, що не відрізнялось від норми. Водночас вміст ЦП був нижчим на 29,0% порівняно з контрольною групою пацієнтів.

Таблиця 6.2 - Динаміка вмісту цитокінів, С-реактивного білка, 8-ізопростану та середніх молекул у хворих на синдром подразненого кишечника із супутнім ожирінням за переважання закрєпів

| Показники | ПЗО (n=21) | Середній рівень показників (M±m) у хворих на СПК з переважанням закрєпів та супутнім ожирінням залежно від отриманого лікування | | | |
|---------------------------|---------------|---|---|---|---|
| | | Хворі на СПК із супутнім ожирінням із СТ+ТТ генотипом (контрольна група, n=12) | | Хворі на СПК із супутнім ожирінням із СТ+ТТ генотипом (основна група, n=12) | |
| | | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| ІЛ-10, пг/мл | 9,90±0,59 | 6,98±0,40 | 7,86±0,35 p<0,05 p ₁ >0,05 | 6,88±0,63 | 9,15±0,50 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 |
| ФНПа, пг/мл | 7,57±0,19 | 32,86±1,89 | 27,11±3,22 p<0,05 p ₁ <0,001 | 30,17±1,31 | 15,68±1,91 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 |
| ТФРβ ₁ , пг/мл | 33,37±0,43 | 44,50±0,96 | 42,12±1,30 p<0,05 p ₁ <0,001 | 40,71±1,30 | 33,38±0,98 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 |
| СРБ, мг/л | 3,67±0,38 | 10,25±1,33 | 7,33±1,10 p<0,05 p ₁ <0,05 | 10,33±1,64 | 4,42±0,58 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 |
| 8-ізопростан, нг/мл | 1,29±0,02 | 1,73±0,11 | 1,56±0,10 p<0,05 p ₁ <0,05 | 1,76±0,10 | 1,39±0,07 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 |
| Церулоплазмін, мг/дл | 0,92±0,02 | 1,80±0,05 | 1,38±0,10 p<0,05 p ₁ <0,001 | 1,78±0,09 | 0,98±0,02 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 |
| Середні молекули, ум.од. | 0,234±0,002 | 0,252±0,002 | 0,241±0,003 p<0,05 p ₁ <0,05 | 0,246±0,002 | 0,235±0,002 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 |

Продовження таблиці 6.2

| | | | | | |
|-------------------------|------------|------------|---|------------|--|
| Кальпротектин, мкг/г | 19,33±1,50 | 56,92±5,06 | 34,16±4,92 p<0,05 p ₁ <0,001 | 60,50±5,55 | 23,58±3,10 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 |
|-------------------------|------------|------------|---|------------|--|

Примітка: p – різниця показників до та після лікування в основній та контрольній групах хворих на СПК за переваги закрепу із СТ+ТТ генотипом; p₁ – різниця показників з ПЗО; p₂ – різниця показників між контрольною та основною групами після лікування хворих на СПК за переваги закрепу із СТ+ТТ генотипом

Щодо вмісту середніх молекул в крові, то їхній рівень незначно знижувався як у контрольній (на 4,4%), так і в основній (на 4,5%) групах хворих та не відрізнявся між групами пацієнтів, проте в основній групі зазначений показник нормалізувався.

Рієнь кальпротектину істотно знизився (у 2,6 раза) при використанні у комплексній терапії пробіотика “Альфлорекс” та месалазину, що призвело до його нормалізації, та він був нижчим, ніж у хворих контрольної групи на 31,0%. При стандартній терапії зазначений показник знижувався наприкінці лікування на 40,0%, проте він перевищував контроль в 1,8 раза.

Отже, можна констатувати, що застосування пробіотичних препаратів у комбінації з протизапальним засобом, похідним 5-аміносаліцилової кислоти, при коморбідності СПК з ожирінням покращує їхній перебіг шляхом зниження активності хронічного запалення низької градації, оксидативного стресу та проявів ендотоксикозу.

Резюме.

Використання у комплексній терапії хворих на СПК за переваги діареї із супутнім ожирінням за генотипу СТ+ТТ за поліморфним варіантом гена CD 14 (C-159T) пробіотика “Альфлорекс” та месалазину достовірно значуще покращує клінічну симптоматику, а саме зменшується інтенсивність абдомінального болю, його тривалість, вираженість диспепсії та рефлюкс-синдрому, а також спостерігається зменшення кількості стільця і відповідно діареї, відновлення задоволеності від своїх випорожнень, зменшення відчуття

надмірного газоутворення в черевній порожнині, а також покращення якості життя пацієнтів.

Додавання до комплексної терапії пробіотика “Альфлорекс” та месалазину у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепи із СТ+ТТ генотипом за поліморфним варіантом гена CD 14 (C-159T) призводило до достовірного зменшення проявів основного захворювання, а саме: зменшення інтенсивності абдомінального болю, проявів диспепсії та рефлюкс-синдрому, покращення вираженості закрепів, нормалізації задоволеності пацієнтами своїми випорожненнями, зменшення надмірного газоутворення в черевній порожнині та покращення якості життя даного контингенту хворих.

Використання у комплексній терапії пробіотика та месалазину призводить до значного підвищення ефективності лікування синдрому подразненого кишечника із супутнім ожирінням за переважання діареї при наявності у хворих Т алеля за поліморфним варіантом гена CD 14 (C-159T), що підтверджується нормалізацією ІЛ-10, ТФР β_1 та середніх молекул при зниженні рівня фактора некрозу пухлин- α , С-реактивного білка, 8-ізопростану, церулоплазміну та кальпротектину.

При синдромі подразненого кишечника, поєднаному з ожирінням, за переважання закрепів додавання до стандартної терапії пробіотика та месалазину значно підвищує ефективність терапії у хворих із генотипами СТ та ТТ, що проявляється нормалізацією вмісту інтерлейкіну-10, трансформувального фактора росту- β_1 , С-реактивного білка, 8-ізопростану, церулоплазміну, середніх молекул та кальпротектину при зниженні рівня фактора некрозу пухлин- α .

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в науковій праці автора [9].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Відомо, що згідно з IV Римським консенсусом синдром подразненого кишечника є функціональним захворюванням з рецидивуючим болем у животі, пов'язаним з випорожненням чи змінами характеру стільця (діарея, закріп), метеоризмом [165]. Зазначена симптоматика виявляється не менше як 6 місяців до постановки діагнозу і періодично виникає впродовж 3 останніх місяців, частота виникнення болю в животі повинна бути не рідше як 1 раз в тиждень [35, 144]. У патогенезі синдрому подразненого кишечника із закріпом чи діареєю вагому роль відіграє анаеробна мікрофлора товстої кишки [11, 102], зміни якої можуть призводити до дисбактеріозу, інтоксикації, місцевих проявів запалення зі збільшенням рівня прозапальних цитокінів та порушення функції проксимального каналця нирок.

Одним із завдань нашого дослідження було вивчити особливості клінічного перебігу СПК залежно від фенотипу із супутнім ожирінням.

Для цього було обстежено 97 хворих на СПК. Усі пацієнти були розділені на 4 групи: СПК з перевагою діареї – I група (18 хворих), СПК з перевагою закріпів - II група (19 хворих), СПК, поєднаний з ожирінням за переваги діареї – III група (30 хворих), СПК, поєднаний з ожирінням за переваги закріпів - IV група (30 хворих).

Проводили оцінку тяжкості симптомів та якості життя пацієнтів за допомогою спеціалізованих опитувальників IBS-SSI, IBS-QoL, BEST та GSRS. Досліджували показники системного запалення, оксидативного стресу, функціонального стану ендотелію, рівень адипокінів в крові, сумарну, ферментативну, неферментативну фібринолітичну активність сечі та стандартизовану за швидкістю клубочкової фільтрації проксимальну реабсорбцію іонів натрію у хворих із СПК залежно від клінічного синдрому із супутнім ожирінням.

Відомо, що використання опитувальників для оцінки якості життя

пацієнтів сьогодні є актуальним, оскільки вони дають можливість оцінити ступінь тяжкості хвороби, ефективність лікування. В гастроентерології визначення якості життя пацієнтів з функціональною гастроентерологічною патологією є особливо важливим, оскільки є менша можливість лабораторно-інструментального контролю над перебігом хвороби і ці методи практично залишаються єдиними для оцінки ефективності терапії [2].

Враховуючи зазначене вище, нами були вивчені такі опитувальники як GSRS, IBS-SSI, IBS-QoL та BEST для оцінки вираженості симптомів, тяжкості перебігу та якості життя пацієнтів. Встановлено, що за поєданого перебігу СПК із ожирінням за переваги діареї спостерігаються більш виражений та триваліший абдомінальний біль, нижча задоволеність випорожненнями, більш виражений метеоризм та нижча якість життя пацієнтів.

Хронічний перебіг синдрому подразненого кишечника, поліморфізм клінічної симптоматики, а також ризик трансформації в органічну патологію зумовлюють концепцію хронічного системного запалення низької інтенсивності як одного із механізмів патогенезу СПК [172, 175, 232, 275]. Встановлено, що СПК супроводжується підвищенням вмісту прозапальних цитокінів у крові, яке відповідає тяжкості клінічних проявів захворювання та вираженості позакишкових симптомів [330].

Ожиріння також розглядається як стан хронічного підгострого системного запалення, що пов'язаний зі збільшенням синтезу прозапальних цитокінів як адипоцитами, так і макрофагами жирової тканини (інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , фактора некрозу пухлин- α (ФНП)- α , СРБ). При цьому кількість макрофагів, які мігрують у жирову тканину (особливо у вісцеральну), тим більша, чим вища вираженість інсулінорезистентності [311].

За результатами нашого дослідження встановлено, що при СПК за переваги діареї, а особливо за його коморбідного перебігу з ожирінням спостерігається дисбаланс цитокінів, що проявлялося у зниженні вмісту ІЛ-10 у сироватці крові при зростанні рівня ФНП α та ТФР β 1.

Результати наших досліджень збігаються із даними про те, що при СПК, особливо за наявності діареї, спостерігається дисбаланс цитокінів із зростанням вмісту прозапальних та зниженням рівня протизапальних цитокінів [170]. У багатьох інших дослідженнях продемонстрована роль цитокінів у патогенезі СПК та їх зв'язок із вираженістю клінічних проявів [166, 239].

Відомо, що СПК – мультифакторіальне захворювання і раніше його пов'язували лише із функціональними порушеннями. Водночас на сьогодні доведені участь імунної системи та розвиток хронічного запального синдрому низької градації при цій патології. Продемонстрована також роль системного запалення при ожирінні, особливо за абдомінального його типу [234, 328].

Отже, можна припустити, що при СПК з перевагою діареї відбуваються запальні зміни не тільки у кишечнику, але й на системному рівні, а коморбідне ожиріння підсилює хронічний системний запальний процес.

Нами також виявлено, що у хворих на СПК за переваги діареї та при поєднаному перебігу з ожирінням інтенсивність системного запалення є вищою, що характеризувалось високим рівнем СРБ у сироватці крові та рівня фібриногену.

Доведено, що при багатьох захворюваннях, в тому числі патології травного каналу, однією з основних ланок патогенезу є розвиток оксидативного стресу. Чисельні дослідження продемонстрували дисбаланс про- та антиоксидантної системи крові при хронічних захворюваннях травного каналу, зокрема при СПК.

За результатами нашого дослідження встановлено дисбаланс про- та антиоксидантної системи крові у хворих за коморбідного перебігу СПК з ожирінням за переваги діареї, про що свідчили високі рівні сироваткового 8-ізопростану та плазмового церулоплазміну.

Вивчений нами плазмовий рівень середніх молекул показав, що рівень ендогенної інтоксикації є більш вираженим за коморбідного перебігу СПК з

ожирінням за переваги діареї.

Одним із завдань нашого дослідження було вивчення пошкодження нирок у хворих на СПК з різними варіантами клінічного перебігу.

Нами встановлено, що сумарна, ферментативна, неферментативна фібринолітична активності сечі та проксимальна реабсорбція іонів натрію знижувалися за синдрому подразненого кишечника, причому більш істотне порушення вищезазначених показників функції нирок було характерним для синдрому подразненого кишечника з діареєю по відношенню до вищезазначеного синдрому із закрепом

Останні зміни пов'язують із зниженням рівня *B.Bifidum*, *B.Lactis*, що призводить до розвитку дисбактеріозу, інтоксикації, збільшення продуктів з середньою молекулярною масою, активації процесів перекисного окиснення ліпідів. Це викликає ушкодження проксимального відділу нефрона із гальмуванням стандартизованої проксимальної реабсорбції іонів натрію, сумарної, ферментативної, неферментативної фібринолітичної активності сечі, оскільки фермент урокіназа-активатор фібринолізу сечі продукується в нормі проксимальним відділом нефрона.

В останні роки активно науковцями вивчається роль адипоцитокінів у патогенезі СПК [323]. Відомо, що монооксид нітрогену та опасисті клітини, можливо, задіяні у розвитку СПК, проте остаточні механізми їхньої ролі та взаємодії не встановлені [166].

Нами було вивчено вміст адипоцитокінів у сироватці крові та показники функціонального стану ендотелію у хворих на синдром подразненого кишечника, поєднаний з ожирінням.

Аналіз результатів досліджень щодо рівня лептину у сироватці крові у хворих із СПК є контроверсійними. Так, у одному із досліджень показаний низький його рівень у сироватці крові порівняно з контролем [288]. В іншому дослідженні встановлено, що у хворих на СПК за переваги діареї та в контрольній групі сироватковий рівень лептину достовірно не відрізнявся [251]. Виявлено також, що рівень лептину у хворих на СПК з перевагою

діареї був достовірно вищим, ніж у групі пацієнтів без діареї та у здорових осіб [290]. Доведена наявність асоціації рівня лептину та розвитку слабкості при СПК [313]. Показано зростання вмісту адипонектину у сироватці крові у хворих на СПК незалежно від клінічного синдрому, проте статистично значима різниця виявилась у групі пацієнтів без діареї [290].

За результатами нашого дослідження отримано, що за коморбідного перебігу СПТК з ожирінням за переваги у клінічному перебігу діареї спостерігався виражений дисбаланс адипоцитокінів, що виражалось у високому рівні лептину та резистину при низькому вмісті адипонектину у сироватці крові.

Останнім часом доведений розвиток дисфункції ендотелію у хворих на СПК. Так, в одній із робіт показаний високий рівень ET-1 при знижених показниках монооксиду нітрогену при СПК за переваги закріпив [221].

За результатами дослідження An S. et al. встановлена участь оксиду азоту в регуляції цитокінів при СПК, в тому числі адипоцитокінів [166].

У нашому дослідженні показано, що у хворих за поєднаного перебігу СПК з ожирінням при перевазі у клініці діареї спостерігаються найістотніші зміни показників функціонального стану ендотелію (високий вміст у сироватці крові ET-1, КЦЗЕ, загального монооксиду нітрогену та молекули міжклітинної адгезії ICAM-1).

Можна припустити, що ендотеліальна дисфункція, яка розвивається за коморбідного перебігу СПК та ожиріння, впливає на рівень адипоцитокінів, зокрема на рівень лептину, який відіграє певну роль у розвитку СПК. За превалювання у клінічному перебігу діареї спостерігаються вірогідно суттєвіші зміни функціонального стану ендотелію і відповідно істотніший дисбаланс адипоцитокінів. Це, можливо, пов'язано з більш вираженими процесами запалення у стінці кишки і відповідно з розвитком системного запалення при СПК за переваги діареї.

Оскільки третина пацієнтів із СПК є членами сімей, нащадки яких страждають на це захворювання, останніми роками активно вивчається

генетична складова СПК, зокрема приділяють увагу аналізу спадкової схильності та тестуванню поліморфізмів різних генів [207].

Проведені дослідження показали, що поліморфізми генів цитокінів, нейропептидів, можливо, задіяні у розвитку захворювання і впливають на його перебіг. Доведено важливе значення кишкової мікробіоти та вродженої імунної реакції у розвитку СПК, у зв'язку з чим дослідження поліморфізму генів, які задіяні у цій ланці патогенезу, розглядається як перспективний напрямок у вивченні даного захворювання [23, 177, 191].

Одним із завдань нашого дослідження було вивчити асоціацію поліморфного варіанта С-159Т гена CD14 у хворих на СПК та ожиріння залежно від переважання у клінічному перебігу діареї чи закрепів та проаналізувати взаємозв'язок між генотипами гену CD14 (С-159Т) та деякими показниками крові.

Поліморфний варіант гена *CD 14 (C-159T)* був проаналізований методом полімеразної ланцюгової реакції у 90 пацієнтів із СПК без та із супутнім ожирінням і 30 осіб групи порівняння.

Відомо, що CD14 є рецептором для ліпополісахаридів (ЛПС), а зв'язок ЛПС/ CD14 комплексу з TLR4 активує NF-κB і в подальшому запальну відповідь [321]. Вивчена асоціація даного поліморфізму гена при багатьох захворюваннях: бронхіальній астмі [3, 61], atopічному дерматиті, гострому обструктивному бронхіті у дітей [49], тяжкій пневмонії [17], туберкульозі [162, 168], пієлонефриті у реципієнтів ренального трансплантату [159], кардіоміопатії [174], хронічному вірусному гепатиті С [104]. Доведено, що поліморфізм CD14 (С-159Т) гена асоційований із запальними захворюваннями кишечника [321]. У дослідженні, в якому вивчали роль п'яти поліморфізмів, які є спадковими факторами порушення процесів вродженого імунітету, показане достовірне зростання частоти патологічного Т алеля серед пацієнтів із СПК порівняно зі здоровими. Частота генотипів СТ та ТТ також достовірно була вища у групі пацієнтів із СПК, ніж у контролі [159].

За результатами нашого дослідження частота розподілу генотипів поліморфної ділянки С-159Т гена CD14 хворих із СПК та супутнім ожирінням достовірно відрізнялася від групи ПЗО. У хворих на СПК та ожиріння частота генотипу ТТ (36,7%) була більшою порівняно з ПЗО (ТТ генотип - 13,3%). Подібна різниця спостерігалась і в групі пацієнтів із СПК без ожиріння (частота генотипу ТТ склала 36,7%), проте за поправкою Йейтса достовірності не спостерігалось.

Враховуючи зазначені вище дані, ми вирішили проаналізувати взаємозв'язок між генотипами гена CD14 (С-159Т) та деякими показниками крові у хворих на СПК із супутнім ожирінням.

Враховуючи отримані нами результати, можна припустити, що поліморфізм гена CD14 (С-159Т) асоційований із ризиком розвитку СПК за поєднання його з ожирінням, а тяжкість перебігу даної коморбідності залежить від генотипу та клінічного синдрому.

Встановлено, що вміст ІІ-10 в сироватці крові достовірно був нижчим у хворих на СПК із супутнім ожирінням з генотипом ТТ за переважання діареї порівняно з групами пацієнтів із СС та СТ генотипами. Подібна тенденція спостерігалась у групі пацієнтів із СПК та супутнім ожирінням за переважання закрепів. Сироватковий вміст ФНПа за генотипу ТТ був найвищим як у групі пацієнтів із діареєю, так і за переважання закрепів. За СТ та ТТ генотипами між двома групами хворих достовірно вищим рівень ФНПа був у групі пацієнтів з переважанням діареї. У хворих на СПК із супутнім ожирінням за переважання діареї вміст ТФРβ₁ в сироватці крові був найвищим за ТТ генотипу. У групі пацієнтів із переважанням закрепів він також виявився високим за генотипу ТТ, проте його рівень достовірно не відрізнявся між СС та СТ генотипами.

Вміст СРБ за ТТ генотипу перевищував відповідні показники за наявності СС та СТ генотипів у групі пацієнтів із СПК та супутнім ожирінням за переважання діареї. У групі хворих із СПК та супутнім ожирінням за переважання закрепів даний показник теж був високим за ТТ

генотипу, проте між групами хворих із СС та СТ генотипами різниці не спостерігалось. За генотипу СС рівень сироваткового СРБ достовірно не відрізнявся між групами пацієнтів із СПК залежно від переважання чи діареї, чи закрєпів.

При аналізі показників оксидативного стресу та антиоксидантної системи крові встановлено, що рівень 8-ізопростану у сироватці крові був найвищим у пацієнтів із ТТ генотипом за переважання діареї у клінічному перебігу СПК із супутнім ожирінням. У групі пацієнтів за переважання закрєпів даний показник теж був достовірно вищим за наявності Т алеля, проте між СТ та ТТ генотипами достовірної різниці не спостерігалось. Міжгрупова різниця спостерігалась у хворих за наявності СТ та ТТ генотипів, у яких даний показник виявився вищим за переважання діареї. Церулоплазмін виявився високим як за переважання діареї, так і при закрєпах за наявності у хворих ТТ генотипу, проте він був вищим за переважання діареї. За наявності у хворих СС генотипу достовірної різниці між групами пацієнтів не спостерігалось.

Вміст середніх молекул в крові за наявності Т алелю був достовірно вищим у хворих за переважання діареї. При цьому достовірною була також різниця між СС та СТ генотипами, а також між СТ та ТТ генотипами. У хворих із СПК та супутнім ожирінням за переважання закрєпів спостерігалася лише подібна тенденція.

Вміст кальпротектину в калі виявився досить високим у хворих із ТТ генотипом за переважання діареї. Між СС та СТ генотипами достовірної різниці не спостерігалось. У хворих за переважання закрєпів достовірної різниці між генотипами не встановлено. Між групами пацієнтів достовірно вищим даний показник зафіксований за СТ та ТТ генотипів у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переважання діареї.

За наявності у хворих ТТ генотипу та за переважання у клінічній симптоматиці діареї спостерігається більш виражена активація системної та локальної запальної реакції, оксидативного стресу, цитокінового дисбалансу

та ендотоксикозу. Це підтверджується даними, що наявність Т алелю асоціюється з посиленням запальної реакції, насамперед, у кишечнику зі змінами слизової оболонки, характерними для СПК [159] та з підвищеною продукцією прозапальних цитокінів, включаючи ФНПа [188] та ТФР- β 1 [323].

У роботі українських вчених показано, що саме за переважання діареї спостерігається гіперемія слизової оболонки кишки, інфільтрація лімфоцитами та макрофагами, чого не відзначалося при СПК із закрепами [76, 106].

У патогенезі синдрому подразненого кишечника із закрепом чи діареєю вагому роль відіграє інтоксикація [11, 102], яка може призводити до місцевих проявів запалення кишечника та порушення функції проксимального каналця нирок. Для корекції зазначених порушень, доцільно використовувати пробіотик “Альфлорекс” [35]. Водночас роль зазначеного препарату в корекції порушень проксимального каналця нирок та інтоксикації за розвитку синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю вивчено недостатньо.

Одним із завдань дослідження було з'ясування захисного впливу препарату “Альфлорекс” на стан проксимального відділу нефрону нирок та інтоксикації в хворих за синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю.

Результати дослідження показали, що у хворих на синдром подразненого кишечника із закрепом та діареєю мав місце синдром інтоксикації, на що вказувало зниження питомої ектропровідності сироватки вищої крові, зростання концентрації молекул середньої маси, дієнових кон'югат, малонового альдегіда, лейкоцитарного індекса інтоксикації Я.Я.Кальф-Каліфа. На фоні призначення препарату “Альфлорекс” виявлено покращання стану досліджуваних показників інтоксикації, при чому нормалізація вищезазначених цитокінів була характерна для синдрому подразненого кишечника як з діареєю, так і закрепом.

Синдром інтоксикації супроводжувався гальмуванням проксимальної реабсорбції іонів натрію. Встановлено поліпшення функції нирок у хворих на синдром подразненого кишечника за умов призначення препарату «Альфлорекс», про що свідчило зростання проксимальної реабсорбції іонів натрію за синдрому подразненого кишечника як з діареєю, так і закрепом.

Головною ланкою патогенезу синдрому подразненого кишечника є дія хронічного стресу і психогенних дезадаптацій з розвитком реакції тривоги, що зумовлює гіперактивацію клітин APUD системи (ЕС-ентерохромафінних, Мо- клітин), які продукують біологічно активні речовини типу серотоніну, мотиліну, субстанції Р, що призводять до розвитку локального запалення з наростанням концентрації прозапальних цитокінів, досліджуваних маркерів інтоксикації в плазмі крові та порушення бар'єрної функції кишечника за рахунок активації процесів перекисного окиснення ліпідів. Має місце гіперкінетичний стан товстої кишки. Її гіперфункція за цих умов призводить до енергодефіциту та посиленого використання *B.Bifidum*, *B.Lactis* для забезпечення процесів регенерації епітелію кишечника. Зниження рівня *B.Bifidum*, *B.Lactis* спричиняє розвиток дисбактеріозу, інтоксикацію, збільшення продуктів із середньою молекулярною масою, зниження питомої електропровідності сироватки венозної крові, зростання лейкоцитарного індекса інтоксикації Я.Я.Кальф-Каліфа та активацію процесів перекисного окиснення ліпідів. Дієнові кон'югати та малоновий альдегід викликають ушкодження проксимального відділу нефрона із розвитком порушення проксимальної реабсорбції іонів натрію.

Надмірна гіперфункція структур центральної нервової системи та кишечника в подальшому супроводжується виснаженням їх резервних можливостей по типу дизрегуляційного патологічного процесу [19, 98] з переходом тривоги в депресію та гіперкінетичного стану кишечника в його гіпокінез з розвитком закрепу.

Отже, додаткове призначення пробіотика «Альфлорекс» хворим на синдром подразненого кишечника призводить до ліквідації дисбактеріозу із

наростанням анаеробної мікрофлори *B.Bifidum*, *B.Lactis*, зниження рівня прозапальних цитокінів в плазмі крові, інтоксикаційного синдрому, перекисного окиснення ліпідів, покращання загального стану хворих за шкалою Лайкерта та відновлення функціонального стану нирок із зменшенням проявів каналцевої протеїнурії та збільшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію.

Доведено, що СПК частіше трапляється при ожирінні, ніж у загальній популяції і складає від 8% до 31% випадків [183]. Одним із можливих механізмів взаємозв'язку є системне запалення низької градації [229] з підвищеною експресією CD14/TLR4 [188].

У зв'язку з відкриттям нових факторів та активним впровадженням персоналізованої терапії хворих з патологією травного каналу, актуальним є вивчення ефективності застосування протизапальних та комплексних пробіотичних препаратів у лікування СПК [40, 126, 253, 327, 329], а також за його коморбідності, зокрема з ожирінням, залежно від поліморфізму генів, які асоційовані з ризиком розвитку зазначеної патології.

Враховуючи зазначене, нами проведена оцінка ефективності використання у комплексній терапії пробіотика “Альфлорекс” та месалазину у хворих на СПК із діареєю та закрепамі, поєднаний із ожирінням, із СТ та ТТ генотипами за поліморфним варіантом С-159Т гена CD14.

Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від переважання діареї (24 хворих) чи закрепів (24 хворих), а також на основну (12 пацієнтів) та контрольну (12 пацієнтів) групи.

Основна група пацієнтів отримувала в комплексній терапії пробіотик “Альфлорекс” та месалазин. Препарат “Альфлорекс”, основною компонентою якого є *Bifidobacterium infantis 35624*[®], призначали в дозі по 1 капсулі на добу вранці після прийому їжі, запиваючи склянкою води. Тривалість курсу складала чотири тижні [35]. Месалазин призначали в дозі 1,5 г за добу (у разі переважання закрепів добова доза складала 1 г на добу).

Багатьма дослідженнями доведено, що оцінити ефективність терапії

хворих з СПК можна на основі опитувальників і вони, на сьогодні, залишаються основними у використанні в клінічній практиці [111, 112, 154, 155, 156].

Так ми вирішили оцінити ефективність запропонованої схеми лікування СПК, поєднаного з ожирінням залежно від фенотипу та вказаного поліморфізму гена за опитувальниками GSRS, IBS-SSI, IBS-QoL та BEST. За нашими результатами, використання у комплексній терапії хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги діареї за генотипу СТ+ТТ за поліморфним варіантом гена CD 14 (C-159T) пробіотика “Альфлорекс” та месалазину достовірно значуще покращує клінічну симптоматику, а саме зменшується інтенсивність абдомінального болю, його тривалість, вираженість диспепсії та рефлюкс-синдрому, а також спостерігається зменшення кількості стільця і відповідно діареї, відновлення задоволеності від своїх випорожнень, зменшення відчуття надмірного газоутворення в черевній порожнині, а також покращення якості життя пацієнтів.

Додавання до комплексної терапії пробіотика “Альфлорекс” та месалазину у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переваги закрепи із СТ+ТТ генотипом за поліморфним варіантом гена CD 14 (C-159T) призводило до достовірного зменшення проявів основного захворювання, а саме: зменшення інтенсивності абдомінального болю, проявів диспепсії та рефлюкс-синдрому, покращення вираженості закрепів, нормалізації задоволеності пацієнтами своїми випорожненнями, зменшення надмірного газоутворення в черевній порожнині та покращення якості життя даного контингенту хворих.

У роботі Пилипенко В.И. показано ефективність використання опитувальника BEST в клінічній практиці, особливо на первинному рівні сімейними лікарями. Важливість цього опитувальника в тому, що він є простим і коротким у розумінні хворими, а також у самостійному його заповненні [88].

За результатами нашого дослідження індекс BEST достовірно

знижувався у хворих на СПК із супутнім ожирінням як за діареї, так і за переваги закрєпів, в комплексній терапії яких використовували пробіотик “Альфлорекс” та месалазин.

У роботі Скрипника І.М. показано ефективність використання при різних фенотипах СПК пробіотика “Альфлорекс” [111].

Нами були також проаналізовані показники крові. Встановлено, що в динаміці лікування хворих на СПК із супутнім ожирінням за переважання діареї вміст ІЛ-10 в основній групі достовірно зростає і вірогідно був вищий щодо контрольної групи, в якій достовірних змін у динаміці лікування не спостерігалось. Рівень ФНПа достовірно знизився після лікування і в контрольній і в основній групах, проте в останній він був нижчим.

Вміст ТФРβ₁ у сироватці крові у пацієнтів основної групи достовірно знизився і наприкінці лікування не відрізнявся від відповідного показника у практично здорових осіб та був меншим, ніж у контрольній групі.

Рівень СРБ у контрольній групі в динаміці лікування достовірних змін не зазнавав, проте в основній групі він знизився і був нижчим за контрольну групу.

Аналіз показників про- та антиоксидантної систем крові показав, що використання в комплексній терапії пробіотика “Альфлорекс” та месалазину у хворих на СПК, поєднаний із ожирінням, за переважання діареї призводить до достовірного зниження 8-ізопростану та церулоплазміну у сироватці крові. Зазначені показники порівняно з контрольною групою хворих були достовірно нижчими.

При застосуванні стандартної терапії наприкінці лікування спостерігалось незначне зниження рівня 8-ізопростану та церулоплазміну.

Вміст кальпротектину в калі значно знижувався у хворих основної групи наприкінці лікування.

Зміни показників крові в динаміці лікування у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переважання закрєпів характеризувалися зниженням рівня прозапальних цитокінів та зростанням вмісту протизапальних цитокінів

у сироватці крові. Рівень ІЛ-10 в основній групі знижувався більш значно, ніж в контрольній.

Сироватковий рівень ФНПа у хворих основної групи наприкінці лікування істотно знижувався і достовірно був нижчим, ніж у контрольній групі. В контрольній групі даний показник знижувався лише незначно.

Вміст ТФРβ₁ у сироватці крові в динаміці лікування пробіотиком “Альфлорекс” та месалазином знижувався та не відрізнявся від ПЗО.

Варто зазначити значне зниження вмісту СРБ у сироватці крові наприкінці лікування в основній групі, що не перевищувало контроль. Вміст 8-ізопростану в основній групі наприкінці лікування не відрізнявся від такого його рівня у ПЗО.

При використанні в комбінованій терапії пробіотика “Альфлорекс” та месалазину спостерігалось істотне зниження його вмісту, що не відрізнялось від норми.

Вміст кальпротектину значно знизився при використанні у комплексній терапії пробіотика “Альфлорекс” та месалазину, що призвело до його нормалізації.

Отримані нами результати зіставні з даними інших авторів, які показали ефективність застосування пробіотиків у комплексній терапії СПК [40, 126, 253]. Відомо, що ще лауреат Нобелівської премії Ілля Мечников у 1907 році представив поняття пробіотиків, довівши зв'язок довголіття болгар зі споживанням кисломолочних продуктів, що містять життєздатні лактобактерії. Механізми пробіозу полягають у маніпуляціях з кишковими мікробними спільнотами, пригніченні патогенної флори, імуномодуляції, стимуляції проліферації та диференціації епітеліальних клітин з укріпленням кишкового бар'єру [288]. У дослідженні Ткача С.М. та ін. додавання колопротектора «Зафаколу», який містить у собі штами біфідобактерій та пребіотик інουλін, покращувало клінічний перебіг СПК [126].

Низкою авторів описано ефективність зазначеного засобу при закрепах, що пояснюється комплексною його дією на кишечник [40]. В одному із

контрольованих рандомізованих плацебо контрольованих досліджень за участю 84 осіб з використання у комплексній терапії хворих на СПК за переважання діареї комбінованих пробіотичних бактерій призводило до покращення якості життя пацієнтів [253]. Низкою авторів також доведено зв'язок мікробіоти кишечника з хронічним запаленням низької градації, метаболічними порушеннями, що призводить до розвитку метаболічного синдрому, ожиріння та діабету [25, 150, 273].

Отже, можна констатувати, що застосування пробіотичних препаратів у комбінації з протизапальним засобом, похідним 5-аміносаліцилової кислоти, при коморбідності СПК з ожирінням покращує їхній перебіг шляхом зниження активності хронічного запалення низької градації, оксидативного стресу та проявів ендотоксикозу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання внутрішніх хвороб, що полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на синдром подразненого кишечника, поєднаний з ожирінням, на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості зазначеної коморбідності шляхом диференційованого застосування пробіотика «Альфлорекс» та месалазину з урахуванням поліморфного варіанта С-159Т гена CD14.

1. Для хворих на синдром подразненого кишечника, поєднаний з ожирінням, за переваги діареї характерними є більш виражений (опитувальники GSRS, IBS-SSI) та триваліший (опитувальник IBS-SSI) абдомінальний біль, нижча задоволеність випорожненнями (опитувальник IBS-SSI), більш виражений метеоризм (опитувальник IBS-SSI) та нижча якість життя пацієнтів (опитувальники IBS-SSI, IBS-QoL, індекс BEST) .

2. У хворих на синдром подразненого кишечника, поєднаний з ожирінням, за переваги діареї спостерігається виражений системний запальний процес, що підтверджується підвищенням рівня С-реактивного білка (у 3,8 раза), фібриногену (на 39,7%), прозапальних цитокінів (ФНПа (у 4,6 раза) та ТФРβ1 (41,7%)), зниженням вмісту ІЛ-10 (на 34,8%) у сироватці крові, а також дисбаланс прооксидантної та антиоксидантної систем крові (зростання вмісту 8-ізопростану (у 1,8 раза) та церулоплазміну (у 2,2 раза)).

3. Синдром подразненого кишечника, поєднаний з ожирінням, за переваги діареї характеризується вираженим дисбалансом адипоцитокінів, що проявляється збільшенням вмісту лептину (у 5,8 раза) та резистину (у 2,6 раза) за зниженого рівня адипонектину (на 33,7%) в сироватці крові і супроводжується вираженою ендотеліальною дисфункцією (підвищення рівня ендотеліну-1 (у 1,5 раза), збільшення кількості циркулюючих злущених ендотеліоцитів (у 5,1 раза), вмісту загального NO (на 59,3%) та молекули

міжклітинної адгезії ICAM-1 (на 16,4%). У хворих на СПК за переваги діареї спостерігається гальмування фібринолітичної активності сечі та проксимальної реабсорбції іонів натрію.

4. Встановлена асоціація поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена з ризиком розвитку синдрому подразненого кишечника у хворих із ожирінням: частота генотипу TT (36,7%) була більшою порівняно з практично здоровими особами (TT генотип – 13,3%). При TT генотипі за переважання діареї характерними є вищий вміст прозапальних цитокінів (ФНП α), нижчий рівень протизапальних цитокінів (ІЛ-10), підвищений вміст С-реактивного білка, більш виражені зміни прооксидантної та антиоксидантної систем крові (вищий рівень 8-ізопростану та церулоплазміну), більша активність локального запалення (збільшення вмісту кальпротектину) та вираженість ендотоксикозу (вищий вміст середніх молекул).

5. Додаткове призначення пробіотика «Альфлорекс» хворим на синдром подразненого кишечника призводить до ліквідації дисбактеріозу із наростанням анаеробної мікрофлори *B.bifidum*, *B.lactis*, зниження рівня прозапальних цитокінів у плазмі крові, інтоксикаційного синдрому, перекисного окиснення ліпідів, покращання загального стану хворих за шкалою Лайкерта та відновленням функціонального стану нирок із зменшенням проявів каналцевої протеїнурії та збільшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію.

6. Диференційоване призначення пробіотика «Альфлорекс» та месалазину в комплексній терапії хворих на синдром подразненого кишечника, поєднаний з ожирінням, із урахуванням поліморфного варіанта гена CD 14 (C-159T) та фенотипу захворювання за запропонованою схемою сприяє покращенню клінічної симптоматики синдрому подразненого кишечника (зменшення інтенсивності болювого синдрому на 28,2% - за переваги діареї, на 41,4% - за переваги закріпів), його тривалості при діареї (у 2,6 раза), проявів диспепсії (на 32,5% - за діареї та на 38,2% - при закрепах) та рефлюкс-синдрому (нормативні значення при діареї та зменшення на

32,8% - при закрєпі), зменшення частоти стільця при діареї (у 2,7 раз), відновлення задоволеності від своїх випорожнень (на 36,3% - за діареї, на 38,2% - при закрєпах), зменшення відчуття надмірного газотворення в черевній порожнині (на 26,8% - за діареї, на 31,1% - при закрєпах), а також якості життя пацієнтів (при діареї – у 1,5 раз за опитувальником IBS-QoL та у 2,1 раз за індексом BEST, у разі переваги закрєпів - у 1,5 раз за опитувальником IBS-QoL, у 1,6 раз за індексом BEST)).

7. Використання у комплексній терапії пробіотика «Альфлорекс» та месалазину у хворих на синдром подразненого кишечника із супутнім ожирінням за переважання діареї при наявності у хворих T-алеля за поліморфним варіантом гена CD 14 (C-159T) призводить до нормалізації вмісту ІЛ-10, ТФР β_1 та середніх молекул при зниженні рівня фактора некрозу пухлин- α (на 37,0%), С-реактивного білка (в 1,7 раз), 8-ізопростану (на 35,8%), церулоплазміну (на 44,4%) та кальпротектину (на 41,1%). При синдромі подразненого кишечника, поєднаному з ожирінням, за переважання закрєпів додавання до стандартної терапії пробіотика та месалазину значно підвищує ефективність терапії у хворих із генотипами СТ та ТТ, що проявляється нормалізацією вмісту інтерлейкіну-10, трансформувального фактора росту- β_1 , С-реактивного білка, 8-ізопростану, церулоплазміну, середніх молекул та кальпротектину при зниженні рівня фактора некрозу пухлин- α (у 1,9 раз).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування розвитку синдрому подразненого кишечника у хворих на ожиріння та персоніфікованого призначення пробіотика «Альфлорекс» та месалазину рекомендовано визначення генотипу поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена.

2. Хворим на синдром подразненого кишечника із супутнім ожирінням за переваги діареї за наявності Т алеля поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена рекомендовано до комплексної терапії додати пробіотик «Альфлорекс» в дозі по 1 капсулі на добу вранці після прийому їжі, запиваючи склянкою води, та месалазин в дозі 1,5 г за добу тривалістю чотири тижні.

3. У разі переважання закрепи у хворих на синдром подразненого кишечника, поєднаний з ожирінням за СТ та ТТ генотипу рекомендовано додати до комплексної терапії пробіотик «Альфлорекс» в дозі по 1 капсулі на добу вранці після прийому їжі, запиваючи склянкою води, та месалазин в дозі 1,0 г за добу тривалістю чотири тижні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анохіна ГА. Лікування синдрому подразненого кишечника з позицій доказової медицини. Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. 2019;2:31.
2. Барышнікова Н. Оценка качества жизни гастроэнтерологических больных. Врач. 2013; 7: 62-65.
3. Бисюк ЮА, Курченко АИ, Дубовой АИ, Кондратюк ВЕ. Зависимость фиксированной / обратимой бронхиальной обструкции от С159Т полиморфизма гена CD14 рецептора и антиэндоксинового иммунитета у больных астмой в популяции АР Крым. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2015; 3: 21-28
4. Бичков МА, Ференц ІМ. Особливості перебігу синдрому подразненої кишки серед пацієнтів з надлишковою масою тіла. Wiadomości Lekarskie. 2018;71(3 pt 2):688-90).
5. Бичков МА, Ференц ІМ. Особливості перебігу та лікування синдрому подразненої кишки у хворих з ожирінням. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16(4):287-91.
6. Білоока ЮВ. Асоціація поліморфізму гена CD14 (С-159Т) та синдрому подразненого кишечника з ожирінням. Клінічна та експериментальна патологія. 2021; 20(2): 3-9.
7. Білоока ЮВ. Особливості коморбідності синдрому подразненого кишечника та ожиріння. Мат. V Міжнар. мед.-фармац. конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО 2018, 4-6 квітня 2018 року. Чернівці, 2018: 66.
8. Білоока Ю.В. Оцінка функціонального стану кишечника у хворих на тлі ожиріння. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (11, 13,18 лютого 2019 року). – Чернівці, 2019. – С.143-144.

9. Білоока ЮВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Персоніфіковане лікування хворих на синдром подразненого кишечника та ожиріння. Буковинський медичний вісник. 2021; 25(3): 12-18.
10. Білоока ЮВ, Федів ОІ. Клінічно-патогенетичні особливості перебігу синдрому подразненого кишечника у хворих з ожирінням. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції “Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у ХХІ ст.” (14-15 квітня 2017 р). Одеса, 2017: 13-17.
11. Білоокій ВВ. Аналіз популяційного рівня порожнинної мікрофлори товстої кишки за умов експериментального жовчного перитоніту. Вісник наукових досліджень. 2007;4:69-71.
12. Бодрягина ЕС, Абдулганиева ДИ, Одинцова АХ. Значение синдрома раздраженной кишки в ремиссии воспалительных заболеваний кишечника. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013;3:33-7.
13. Бойчук ТМ., Роговий ЮЄ., Арійчук ОІ. Патолофізіологія нирок за нефролітіазу. Чернівці: БДМУ, 2018. 195 с.
14. Будзак ИЯ. Синдром раздраженного кишечника: роль нарушенной кишечной флоры и пути их коррекции. Гастроэнтерология. 2013;3:127-31. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.3.49.2013.86339>
15. Буторова ЛИ, Токмулина ГМ, Плавник ТЭ, Рассыпнова ЛИ, Мамиева ЗА. Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение. Лечащий врач [Интернет]. 2017[цитировано 2021 Апр 23];3:61-7. Доступно: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436690>
16. Гаус ОВ, Ливзан МА. Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? Consilium Medicum. 2019;21(8):42-8. doi: 10.26442/20751753.2019.8.190512
17. Говорин АВ. Клинические и патогенетические закономерности гриппа H1N1/09. Новосибирск: Наука, 2015. 256 с.

18. Годлевський АІ, Саволук СІ. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих : монографія. Вінниця : Нова Книга, 2015. 232 с.
19. Гоженко АІ. Теорія болізни: монографія. Одеса: Фенікс. 2017. 236 с.
20. Григорук ГВ. Вплив лактульози на стан мікробіоти товстої кишки та ліпідний спектр крові у хворих на синдром подразненої кишки у поєднанні з ожирінням. Art of Medicine. 2019;2:25-9. doi: <https://doi.org/10.21802/artm.2019.2.10.25>
21. Григорук ГВ. Оптимізація лікування хворих на ожиріння та артеріальну гіпертензію у поєднанні з синдромом подразненого кишечника з закрепамі шляхом обґрунтування доцільності застосування блокатора альфа-1-адренорецепторів і синтетичного аналога мелатоніну [автореферат]. Івано-Франківськ; 2020. 23 с.
22. Григорук ГВ, Міщук ВГ. Ефективність різних комбінацій антигіпертензивних препаратів у хворих із високим рівнем артеріального тиску на тлі ожиріння і синдрому подразненої кишки із закрепамі. Вісник наукових досліджень. 2019;1:23-7. doi: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.1.9996>
23. Григорук ГВ, Міщук ВГ, Церп'як НВ. Зміни товстокишкового мікробіома та показники ліпідного спектра крові у хворих на синдром подразненої кишки у поєднанні з ожирінням. Буковинський медичний вісник. 2019;23(1):32-8. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.1.89.2019.5>
24. Губергриц НБ, Ахмадеев ДА. Синдром раздраженного кишечника: современные подходы к лечению. Участковый врач. 2017;3:41-2.
25. Губергриц НБ, Беляева НВ, Цис АВ, Рахметова ВС. Дисбиоз кишечника, ожирение, метаболический синдром: как выбраться из коварного треугольника? Сучасна гастроентерологія. 2019; 108(4): 45-56.
26. Губергриц НБ, Лукашевич ГМ, Фоменко ПГ, Беляева НВ, Агибалов АН, Налетова ЕН. Синдром раздраженного кишечника: алгоритмы диагностики и лечения. Сучасна гастроентерологія. 2014;1: 149-58.

27. Дедов ИИ, редактор. Морбидное ожирение. Москва: МИА; 2014. 608 с.
28. Дорофеев АЭ, Ардатская МД, Рассохина ОА, Кирьян ЕА, Коновалова ТА, Тарасова ВИ. Изменения уровня серотонина и короткоцепочных жирных кислот у больных синдромом раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013;11:10-4.
29. Дорофеев АЭ, Зяблицев СВ, Коновалова-Кушнир ТА, Агибалов АН, Пархоменко ТА. Патогенетические аспекты терапии избыточного бактериального роста у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2013;6:70-5.
30. Дорофеев АЭ, Коновалова-Кушнир ТА, Пархоменко ТА, Кокина СА, Макарова ЕН. Микробиологические портреты пациентов с различными формами синдрома раздраженного кишечника. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2013;18(2):117-22.
31. Дорофеев АЭ, Куглер ТЕ, Бутова АЮ. Исследование показателей качества жизни по данным SF-8 у пациентов с функциональными гастроинтестинальными заболеваниями. Гастроентерологія. 2015;2:53-8. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.2.56.2015.81497>
32. Дорофеев АЭ, Матяш ЛА. Особенности коморбидного течения и диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженной кишки у пациентов гастроэнтерологического профиля. Сучасна гастроентерологія. 2017;2:28-35.
33. Дорофеев АЭ, Руденко НН, Кирьян ЕА, Деркач ИА, Бутова АЮ. Место месалазина и псиллиума в лечении синдрома раздраженного кишечника с запорами. Сучасна гастроентерологія. 2016;1:82-6.
34. Дорофеев АЭ, Руденко НН, Коновалова-Кушнир ТА, Деркач ИА. Роль рифаксимина в лечении постинфекционного синдрома раздраженной кишки. Сучасна гастроентерологія. 2016;1:105-9.
35. Дорофеев АЭ, Руденко НН, Швец НИ, Снисаревская ТП. Лечение синдрома раздраженного кишечника. Место пробиотиков. Сучасна гастроентерологія. 2018;2:77-82.

36. Дорофеев АЭ, Руденко НН, Снисаревская ТП. Препарат "Фиброколиум" в лечении синдрома раздраженной кишки с запором. Первый опыт в Украине. Сучасна гастроентерологія. 2018;5:81-6. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2018-5-81>
37. Елизаветина ГА. Эволюция взглядов на этиологию, патогенез и лечение синдрома раздраженного кишечника. Медицинский совет. 2015;13:86-9.
38. Звягинцева ТД, Гріднєва СВ. Синдром подразненного кишечника: сучасні аспекти патогенезу і тактика лікування. Сучасна гастроентерологія. 2016;5:88-94.
39. Звягинцева ТД, Гріднєва СВ. Синдром раздраженного кишечника: акцент на воспалительную природу заболевания и принципы современной терапии. Сучасна гастроентерологія. 2014;5:89-92.
40. Звягинцева ТД, Гріднєва СВ. Хронические запоры и методы современной терапии. Сучасна гастроентерологія. 2017; 97(5): 84-92.
41. Звягинцева ТД, Скрипник ІМ, Ткач СМ, Харченко НВ. Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (Римські критерії IV – вибрані питання). Київ: Поліум; 2017. 56 с.
42. Звягинцева ТД, Чернобай АИ. Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника и лечение абдоминальной боли в свете Римских критериев IV. Сучасна гастроентерологія. 2018;4:74-82. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2018-3-74>
43. Иванова ЕЛ. Изменения микробиоты и полиморфизм генов цитокинов у больных синдромом раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;11:35-7.
44. Ивашкин ВТ, Зальникова ОЮ. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):84-92. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-84-92>
45. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шептулин АА, Алексеева ОП, Баранская ЕК, Ивашкин КВ, и др. Резолюция Экспертного совета «Как улучшить

- результаты лечения больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника»? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(2):101-4. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-101-104>
46. Ивашкин ВТ, Полуэктова ЕА, Ляшенко ОС, Рейхарт ДВ. Лечение пациентов с синдромом раздраженного кишечника: прошлое, настоящее, будущее. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(1):17-22.
 47. Ивашкин ВТ, Полуэктова ЕА. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(1):4-16.
 48. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Баранская ЕА, Белоусова ЕА, Бениашвили АГ, Васильев СВ, и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(5):76-93. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93>
 49. Кенз ОВ, Акопян ГР, Лук'яненко НС, Бергтравм ВІ. Алельний поліморфізм С-590Т гена ІІ4 та С-159Т гена СD14 як ймовірні генетичні маркери підвищеної схильності до розвитку повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту у дітей. Современная педиатрия. 2016; 8: 129-133
 50. Колеснікова ОВ. Римські критерії ІV. Синдром подразненого кишечника. Коментар для лікарів-практиків щодо нового визначення СПК. Сучасна гастроентерологія. 2017;5:103-6.
 51. Коруля ІА, Лопух ІЯ, Герасименко ОМ. Сучасні можливості лікування пацієнтів із синдромом подразненого кишечника з діареєю. Сучасна гастроентерологія. 2013;3:59-62.
 52. Крапивная ОВ, Алексеенко СА. Влияние комбинированной терапии

- пинаверия бромидом и итопридом гидрохлоридом на клиническую симптоматику и качество жизни пациентов с сочетанием обстипационного варианта синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(2):22-7.
53. Кульчицька ОМ. Зв'язок між змінами продукції мелатоніну та наявністю патологічної симптоматики у хворих із синдромом подразненого кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2013;5:33-7.
54. Кульчицька ОМ. Оптимізація лікування хворих із синдромом подразненого кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2013;3:40-4.
55. Куринная ЕГ. Нутритивная интервенция при синдроме раздраженного кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2015;2:103-10.
56. Кучумова СЮ. Патогенетическое и клиническое значение кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника [автореферат]. Москва; 2015. 25 с.
57. Лаврентьева ОА. Особенности микрофлоры желудочно-кишечного тракта при различных клинических формах синдрома раздраженного кишечника [автореферат]. Москва; 2013. 27 с.
58. Лапотников ВА, Петров ВН. Синдром раздраженной кишки. Медицинская сестра. 2013;1:7-11.
59. Левченко АР. Роль запалення та протизапальної терапії при синдромі подразненого кишечника (огляд та результати власного дослідження). Сучасна гастроентерологія. 2019;1: 113-8. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-1-113>
60. Литовская М. Боль и спазм у больных СРК: чем лечить, чтобы не навредить? Участковый врач. 2019;3:14-6.
61. Літус ВІ, Дергач НВ, Літус ОІ. Клінічні та імуногенетичні особливості перебігу атопічного дерматиту. Імунологія та алергологія. 2018; 2(3): 142-145. 2019; 23(1): 32-38
62. Лоранская ИД, Болдырева МН, Лаврентьева ОА. Состав мукозной

микрофлоры желудочно-кишечного тракта при синдроме раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013;3:15-22.

63. Лоранская ИД, Лаврентьева ОА. Синдром раздраженного кишечника. Москва: Форте принт; 2011. 40 с.
64. Маев ИВ, Самсонов АА, Яшина АВ, Андреев ДН, Шестаков ВА, Караулов СА. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования. Consilium Medicum [Интернет]. 2016[цитировано 2021 Апр 23];18(8):19-26. Доступно: <https://con-med.ru/eprint/234435/>
65. Маев ИВ, Черемушкин СВ, Кучерявый ЮА, Черемушкина НВ. Биомаркеры в диагностике синдрома раздраженного кишечника, каковы реалии? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;10:86-91.
66. Маев ИВ, Черемушкин СВ, Кучерявый ЮА, Черемушкина НВ. Фармакотерапия синдрома раздраженного кишечника с позиций доказательной медицины. Терапевтический архив. 2015;87(2):4-10. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh20158724-10>
67. Маев ИВ, Черемушкин СВ, Сутугина ЕА, Черемушкина НВ. Синдром раздраженного кишечника. Современных взгляд на проблему. Терапевтический архив. 2013;85(8):95-100.
68. Майданник ВГ. Римські критерії IV (2016): що нового? Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;10(1):8-18.
69. Макарова АА, Ручкина ИН, Парфенов АИ, Индейкина ЛХ, Ромашкина НВ. Роль висцеральной гиперчувствительности в патогенезе синдрома раздраженного кишечника. Терапевтический архив. 2021;93(8):969-74. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200916>
70. Матяш ЛА. Синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом раздраженного кишечника и при их сочетании. Український

медичний часопис. 2017;3:146-9.

71. Махов ВМ, Ромасенко ЛВ, Турко ТВ, Шептак НН. Синдром раздраженного кишечника: коморбидное соматопсихическое заболевание. Доказательная гастроэнтерология. 2014;2:56-61.
72. Міщук ВГ, Григорук ГВ. Базальний та постпрандіальний рівень греліну і характер харчової поведінки у хворих із синдромом подразненої кишки із запорами на тлі ожиріння різного ступеня. Сучасна гастроентерологія. 2018;4:30-5. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2018-3-30>
73. Міщук ВГ, Григорук ГВ. Рівень серотоніну та показники ліпідного обміну у хворих з синдромом подразненої кишки з закрепками на фоні різного ступеня ожиріння. Галицький лікарський вісник. 2018;25(2):35-9. doi: 10.21802/gmj.2018.2.1
74. Міщук ВГ, Григорук ГВ. Типи харчової поведінки та рівень серотоніну у хворих з синдромом подразненої кишки з закрепками на фоні ожиріння. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2018;6(1):176-82.
75. Нагієва СА, Свінціцький АС, Долгая НЄ, Корендович ІВ. Особливості моторно-евакуаторної функції кишечника в пацієнтів із різними формами синдрому подразненого кишечника. Гастроентерологія. 2016;2:26-32. doi: 10.22141/2308-2097.2.60.2016.74725
76. Нагієва СА, Свінціцький АС, Курик ОГ, Корендович ІВ. Морфологічні зміни слизової оболонки кишечника у пацієнтів з різними клінічними варіантами синдрому подразнення кишечника на фоні лікування тетрациклічним антидепресантом та селективним інгібітором зворотнього захоплення серотоніну. Морфологія. 2015; 9(4): 49-56.
77. Нагієва СА. Особливості больових відчуттів у пацієнтів із різними клінічними варіантами синдрому подразненого кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2016;3:20-6.
78. Нагурна ЯВ. Перший досвід вивчення поширеності синдрому подразненого кишечника в окремих районах західного регіону України.

- Сучасна гастроентерологія. 2014;3:27-31.
79. Немцов ВІ. Синдром подразненої кишки (СКР): нові представлення об етіопатогенезі і ліченні. Лікувальний лікар [Інтернет]. 2015 [цитовано Апр 10];6:60-5. Доступно: <https://www.lvrach.ru/2015/06/15436246>
 80. Павловський ЛЛ. Римські критерії ІV: особливості діагностики, клініки і лічення синдрому подразненого кишечника. Здоров'я України 21 сторіччя. 2017;7:18-9.
 81. Палій ІГ, Заїка СВ. Синдром подразненого кишечника: актуальність проблеми та питання сучасної терапії згідно з Римськими критеріями ІV перегляду. Сучасна гастроентерологія. 2017;6:37-44.
 82. Пантюхіна АС. Сравнительная оценка медикаментозного и немедикаментозного лечения при синдроме раздраженного кишечника [диссертация]. Ижевск; 2017. 139 с.
 83. Парфенов АИ, Албулова ЕА, Ручкина ИН. Синдром раздраженного кишечника в свете Римского консенсуса III (2006 г.): 10 лет спустя. Терапевтический архив. 2016;88(2):4-9. doi: 10.17116/terarkh20168824-9
 84. Пасиешвили ЛМ, Андруша АБ. Синдром раздраженного кишечника: функциональные расстройства и органические последствия. Сучасна гастроентерологія. 2014;2:8-12.
 85. Пасічна Ю, Вдовиченко ВІ. Порівняння ефективності профілактичного лікування синдрому подразненої кишки після завершення антибіотикотерапії. Львівський медичний часопис. 2016;22(2):27-31.
 86. Пасічна Ю, Вдовиченко ВІ. Сучасні уявлення про гендерні та вікові особливості синдрому подразненого кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2019;6:68-47. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-6-68>
 87. Пасічна Ю. Спосіб прогнозування ризику виникнення синдрому подразненої кишки після проведеної антибіотикотерапії. Буковинський медичний вісник. 2016;20(4):135-8. doi: <https://doi.org/10.24061/2413->

0737.XX.4.80.2016.206

88. Пилипенко В. И., Исаков В. А Сравнительный анализ эффективности оценки качества жизни у больных синдромом раздраженного кишечника с помощью вопросников IBS-QOL и индекса BEST. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 6: 4-8.
89. Погодина АА, Романица АИ, Рычкова ЛВ. Ожирение и функциональное заболевание кишечника: существует ли связь? Ожирение и метаболизм. 2021;18(2):132-41. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12706>
90. Полуэктова ЕА, Кучумова СЮ, Шептулин АА, Ивашкин ВТ. Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013;23(1):57-65.
91. Полуэктова ЕА. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические, клинические и социальные аспекты проблемы [диссертация]. Москва; 2018. 264 с.
92. Пушкина АВ, Авалуева ЕБ, Данилова ИА, Лапинский ИВ, Ткаченко ЕИ, Сказываева ЕВ, и др. Использование препарата висмута трикалия дицитрата в лечении синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи. Лечащий врач [Интернет]. 2016[цитировано Май 18];6:81-4. Доступно: <https://www.lvrach.ru/2016/06/15436502>
93. Пушкина АВ, Авалуева ЕБ, Эллиниди ВН, Данилова ИА, Бакулин ИГ, Ситкин СИ, и др. Изучение некоторых показателей локального иммунного статуса пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;12:43-8.
94. Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокий ВВ. Корекція ушкодження проксимального відділу нефрона за синдрому подразненого кишечника. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018; 18(3): 258–262.
95. Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокий ВВ. Роль порожнинної мікрофлори товстої кишки в порушенні функції нирок за умов розвитку синдрому

- подразненого кишечника. Буковинський медичний вісник. 2018; 22(3): 84-89.
96. Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокий ОВ. Патогенез альтерації проксимального каналця за синдрому подразненого кишечника. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Галицькі читання. Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми" (19-20 вересня 2019 року, м. Івано-Франківськ). Івано-Франківськ, 2019: 57-58.
97. Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокий ОВ, Геруш ОВ. Роль великих і малих вадних кіл в альтерації проксимального каналця за синдрому подразненого кишечника. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю "Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань" (Чернівці, 20-25 червня 2019 року), С.78-79.
98. Роговий ЮЄ, Бочаров АВ, Кобилянська РМ. Роль альтернативних методів навчання при викладанні теоретичних та клінічних медичних дисциплін. Медична освіта. 2003;1:22-4.
99. Роговий ЮЄ, Злотар ОВ, Філіпова ЛО. Патофізіологія гепаторенального синдрому на поліуричній стадії сулемової нефропатії: монографія. Чернівці: Місто; 2012. 200 с.
100. Роговий ЮЄ, Слободян КВ, Філіпова ЛО. Патофізіологія вікових особливостей функцій нирок за умов надлишку і дефіциту іонів натрію при сулемовій нефропатії: монографія. Чернівці: БДМУ; 2013. 199 с.
101. Ручкина ИН, Вязникова АА, Индейкина ЛХ, Дегтерев ДА, Парыенов АИ. Мультидисциплинарный подход в лечении пациента с тяжелым течением синдрома раздраженного кишечника. Терапевтический архив. 2020;92(2):81-4. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000523
102. Савицкая КИ, Воробьев АА, Швецова ЕФ. Современные представления о роли и составе микрофлоры у здоровых взрослых людей. Вестник Российской академии медицинских наук. 2002;2:50-2.
103. Сарсенбаева АС, Иванова ЕЛ, Бурмистрова АЛ, Дроздов ИВ. Характер

морфологических изменений слизистой оболочки толстого кишечника и генетический полиморфизм IL-1RA, IL-1B, IL-4, TNF-A у больных с синдромом раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013;8:28-33.

104. Сахарова ДА, Марковский АВ, Витковский ЮА. Генетический полиморфизм С-159Т гена рецептора CD14 у больных хроническим вирусным гепатитом С. Забайкальский медицинский вестник. 2015; 3: 61-66.
105. Свинцицкий АС, Соловьева ГА, Кваченюк ЕЛ, Нагиева СА. Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению. Український медичний часопис. 2013;5:67-70.
106. Свінціцький АС, Соловйова ГА, Курик ОГ, Нагієва СА. Ендоскопічні та морфологічні особливості слизової оболонки товстої кишки при синдромі подразненого кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2013;3:7-13.
107. Серватинська АЮ. Сучасні принципи діагностики та лікування синдрому подразненої кишки. Практикуючий лікар. 2015;4:12-20.
108. Симаненков ВИ, Тихонов СВ, Декканова ВД. Коморбидность синдрома раздраженного кишечника и ожирения. Медицинский алфавит. 2020;10:14-9. doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-11-16>
109. Симаненков ВИ, Тихонов СВ, Декканова ВД. Ожирение и синдром раздраженного кишечника. Есть ли связь. Медицинский алфавит. 2019;2(13):14-9. doi: [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-13\(388\)-14-19](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-14-19)
110. Скворцов ВВ, Левитан БН, Разваляева ОВ. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016;136(12):84–91.
111. Скрипник ІМ, Криворучко ІГ, Гопко ОФ, Приходько НП. Вплив *Bifidobacterium infantis* 35624 на клінічний перебіг синдрому подразненого кишечника залежно від фенотипу: результати

- локального неінтервенційного проспективного епідеміологічного дослідження "СПК-Контроль". Сучасна гастроентерологія. 2020;4:13-21. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-4-13>
112. Скрипник ІМ, Криворучко ІГ, Гопко ОФ, Приходько НП. Сучасні можливості корекції вісцеральної гіперчутливості у хворих на синдром подразненого кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2020;2:37-44. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-2-37>
113. Соловійова ГА. Синдром подразненого кишечника: етіологія, патогенез і лікування. Здоров'я України 21 сторіччя. 2019;24:30.
114. Соловйова ГА. Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению. Therapia. Український медичний вісник. 2013;11:23-8.
115. Соловьева ГА, Кваченюк ЕЛ, Филоненко ЕВ. Аспазмин в лечении синдрома раздраженного кишечника. Семейна медицина. 2017;5:92-100. doi: [https://doi.org/10.30841/2307-5112.5\(73\).2017.123193](https://doi.org/10.30841/2307-5112.5(73).2017.123193)
116. Соловьева ГА, Кваченюк ЕЛ, Филоненко ЕВ. Синдром раздраженного кишечника: алгоритмы диагностики и лечения. Семейна медицина. 2018;4:88-98. doi: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.4.2018.161563>
117. Соломенцева ТА. Синдром раздраженного кишечника. Трудности в диагностике и лечении. Сучасна гастроентерологія. 2016;2:114-20.
118. Тихонова ТА. Варианты течения синдрома раздраженного кишечника: клинические и лабораторные предикторы [диссертация]. Саратов; 2020. 166 с.
119. Тихонова ТА, Козлова ИВ. Синдром раздраженного кишечника: эпидемиологические и патогенетические аспекты (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2018;14(1):53-60.
120. Ткач СМ, Дорофеев АЕ, Кузенко ЮГ. Модифікація кишкової мікробіоти як метод лікування синдрому подразненого кишечника (огляд літератури та власні дані). Сучасна гастроентерологія. 2021;1:38-47. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2021-1-38>
121. Ткач СМ, Дорофеев АЭ, Мирзабаева НМ. Эффективность рифаксимины

в лечении абдоминальной боли при синдроме раздраженного кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2020;4:22-8. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-4-22>

122. Ткач СМ, Дорофеев АЭ, Руденко НН. Дисбиоз и синдром избыточного бактериального роста при синдроме раздраженной кишки: коррекция клинических и микробиологических изменений при помощи *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. Сучасна гастроентерологія. 2016;4:33-42.
123. Ткач СМ, Дорофеев АЭ, Сизенко АК, Купчик ЛМ. Роль кишечной микробиоты и питания при синдроме раздраженной кишки. Сучасна гастроентерологія. 2016;2:96-105.
124. Ткач СМ, Дорофеев АЭ, Скрыпник ИН, Харченко НВ, Степанов ЮМ, Швец ОВ. Клинические рекомендации Украинской гастроэнтерологической ассоциации по ведению больных синдромом раздраженной кишки. Здоров'я України 21 сторіччя. 2019;20:14-5.
125. Ткач СМ, Дорофеев АЭ. Фармакотерапия синдрома раздраженной кишки в свете последних рекомендаций Американской гастроэнтерологической ассоциации. Сучасна гастроентерологія. 2015;2:73-82.
126. Ткач СМ, Дорофеев АЭ. Эффективность «Зафакола» при функциональных и воспалительных заболеваниях кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2017; 94(2): 111-19.
127. Ткач СМ, Мирзабаева НМ. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: последние рекомендации рабочей группы Римского фонда. Сучасна гастроентерологія. 2019;1:93-101. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-1-93>
128. Ткач СМ, Сизенко АК. Модификация диеты как одна из ключевых стратегий ведения больных с синдромом раздраженной кишки. Сучасна гастроентерологія. 2013;2:119-29.
129. Ткач СМ. Сравнительное изучение эффективности и безопасности

препарата «Энтероспазмил» у больных с функциональной кишечной патологией. Сучасна гастроентерологія. 2020;1:68-75. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-1-68>

130. Ткач СМ. Эффективность мультикомпонентного пробиотика в лечении синдрома раздраженного кишечника и антибиотикоассоциированной диареи. Сучасна гастроентерологія. 2015;1:66-72.
131. Ткаченко ЕИ, Авалуева ЕБ, Ситкин СИ, Сказываева ЕВ, Иванов СВ, Лапинский ИВ. Использование препаратов висмута в лечении синдрома раздраженного кишечника. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2013;3-4:11-4.
132. Ульянин АИ, Полуэктов ЮМ, Полуэктова ЕА, Павлов ЧС, Ивашкин ВТ. Отдаленные результаты лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(1):26-32. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-26-32>
133. Успенский ЮП, Фоминых ЮА. Опыт применения препарата метоциния йодид (метацин) в терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013;9:54-9.
134. Фадеенко ГД, Гриднев АЕ, Дубров КЮ. Новые направления в лечении синдрома раздраженного кишечника: акцент на микробиоз. Сучасна гастроентерологія. 2018;6:56-61. doi: <http://doi.org/10.30978/MG-2018-6-56>
135. Фадеенко ГД, Гриднев АЕ. Опыт применения многокомпонентного пробиотика "Вивокапс 16" у больных с синдромом раздраженного кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2017;3:41-50.
136. Фадеенко ГД, Соломенцева ТА. Эффективность диосмектита в лечении синдрома раздраженного кишечника с диареей. Сучасна гастроентерологія. 2019;5:59-64. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-5-59>

137. Фадеенко ГД, Чирва ОВ, Горб ЮГ. Использование пребиотиков в лечении синдрома раздраженного кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2013;4:52-9.
138. Фадеенко ГД, Чирва ОВ. Синдром раздраженного кишечника и возможности его коррекции. Сучасна гастроентерологія. 2013;2:39-44.
139. Фадеенко ГД, Чирва ОВ. Функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника: некоторые вопросы патогенеза и возможности коррекции (обзор литературы и собственные исследования). Сучасна гастроентерологія. 2013;1:149-56.
140. Федів ОІ, Білоока ЮВ. Функціональні гастроінтестинальні розлади у пацієнтів з ожирінням. Мат. IV Міжнар. мед.-фармац. конгресу студентів і молодих вчених. Інновації та перспективи сучасної медицини, ВІМСО 2017, 5-7 квітня 2017 року. Хист. 2017; 19: 128.
141. Федив АИ, Белоокая ЮВ. Клинические особенности синдрома раздраженного кишечника на фоне ожирения у лиц молодого возраста. Материалы 71 Научно-практической конференции студентов, резидентов магистратуры, клинических ординаторов и молодых ученых «Вопросы современной медицинской науки» г.Самарканд 18-19 мая 2017. Проблемы биологии и медицины. 2017; 95(2.1):
142. Ференц ІМ, Бичков МА. Клініко-лабораторна оцінка ефективності лікування синдрому подразненої кишки у хворих з ожирінням. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;1:139-43. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10065>
143. Ференц ІМ, Бичков МА. Особливості перебігу та лікування синдрому подразненої кишки та ожиріння. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16(4):113-22.
144. Харченко НВ, Коруля ІА, Харченко ВВ, Червак ІН. Синдром раздраженного кишечника. Современные подходы к диагностике и лечению. Сучасна гастроентерологія. 2017;2:56-60.
145. Харченко НВ, Лопух ІЯ. Оптимальні підходи до лікування болю при

- синдромі подразненого кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2014;3:43-8.
146. Харченко НВ, Опанасюк НД. Особенности лечения больных с синдромом раздраженного кишечника с запорами. Сучасна гастроентерологія. 2013;1:105-10.
147. Харченко НВ, Опанасюк НД. Синдром раздраженного кишечника: механизмы развития и пути коррекции. Сучасна гастроентерологія. 2014;6:68-75.
148. Харченко НВ. Синдром раздраженного кишечника: вопросы о главном. Участковый врач. 2017;10:19-21.
149. Цуканов ВВ, Васютин АВ, Тонких ЮЛ. Современные аспекты ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Медицинский совет. 2021;5:22-8. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-22-28>
150. Черелюк НІ. Співвідношення основних філотипів кишкової мікробіоти у хворих на неалкогольну хворобу печінки та ожиріння. Сучасна гастроентерологія. 2019; 105(5): 26-33.
151. Шептулин АА, Визе-Хрипунова МА. Обсуждение проблемы функциональных запоров и синдрома раздраженного кишечника в докладах Международного конгресса по нейрогастроэнтерологии и моторике (Болонья, 2012 г.). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013;23(1):88-91.
152. Шептулин АА, Визе-Хрипунова МА. Сравнительная оценка американских, немецких, французских и российских рекомендаций по ведению больных с синдромом раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(2):43-9. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-43-49>
153. Шептулин АА, Виноградская КЭ. Воспалительные заболевания кишечника и синдром раздраженного кишечника: сочетание двух нозологических форм или разные варианты одного заболевания? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.

- 2019;29(5):43-8. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-43-48>
154. Шкляев АЕ, Горбунов ЮВ. Влияние пробиотической терапии на качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника/здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2015; 2: 46-49.
155. Шкляев АЕ, Пантюхина АС, Бендерская ЕЮ. Качество жизни больных с синдромом раздраженного кишечника в процессе лечения. The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium". 2017: 19(10): 143-145.
156. Шкляев АЕ, Пантюхина АС, Калимуллин РШ. Качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника в отдаленном периоде после курсового немедикаментозного лечения. Перспективы и достижения в современной физиотерапии. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2017; 2: 33-35.
157. Шульпекова ЮО, Бабаева ГГ, Русяев ВЮ. Патогенетическое обоснование лечебного воздействия на микробиоту при синдроме раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(4):7-14. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-7-14>
158. Яковлева ЛВ, Закорко ДВ. Аналіз асортименту та показників доступності комбінацій спазмолітичних лікарських засобів, що використовуються в симптоматичній терапії синдрому подразненого кишечника. Клінічна фармація. 2018;22(2):29-36. doi: <https://doi.org/10.24959/cphj.18.1461>
159. Abdolvahabi R, Sarrafne jad A., Nafar M, Aliakbar Amirzargar A. Single nucleotide polymorphisms of innate immune receptors in patients with renal rejection. Molecular and Biochemical Diagnosis. 2016; 2(1): 43-50
160. Acosta A, Camilleri M. Gastrointestinal morbidity in obesity. Ann N Y Acad Sci. 2014;1311:42-56. doi: 10.1111/nyas.12385
161. Akhondi N, Montazerin SM, Soltani S, Saneei P, Keshteli AH, Esmailzadeh A, et al. General and abdominal obesity in relation to the prevalence of irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2019;31(4):13549. doi:

10.1111/nmo.13549

162. Ali A, Tahir R, Shahzad F, Kashif M, Jahan S, Afzal N. CD14 Gene (–159 C>T) Polymorphism and its Surface Expression on Monocytes in Pulmonary Tuberculosis Patients. *Maced J Med Sci.* 2020; 8(A)(11): 203-207.
163. Almquist E, Törnblom H, Simrén M. Practical management of irritable bowel syndrome: a clinical review. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2016;62(1):30-48.
164. Alyavi AL, Sobirova GN, Karimov MM. Association of rs738409 Polymorphism in the PNPLA3 Gene with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of BioMedicine.* 2014; 4(4): S8-S11.
165. American Gastroenterological Association. Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D): Clinical Decision Support Tool. *Gastroenterology.* 2019;157(3):855. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.008
166. An S, Zong G, Wang Z, Shi J, Du H, Hu J. Expression of inducible nitric oxide synthase in mast cells contributes to the regulation of inflammatory cytokines in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Neurogastroenterol Motil.* 2016 Jul;28(7):1083-93
167. Ansari S, Haboubi H, Haboubi N. Obesity management for the gastroenterologist. *Frontline Gastroenterol.* 2020;12(3):235-45. doi: 10.1136/flgastro-2019-101391
168. Areeshi M, Mandal R, Panda A, Bisht SC, Haque S. CD146159C>T gene polymorphism with increased risk of tuberculosis: evidence from a meta-analysis. *PLOS ONE.* 2013; 8(5): 42-48
169. Asha MZ, Khalil SFH. Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sultan Qaboos Univ Med J [Internet].* 2020[cited 2021 May 26];20(1):e13-e24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7065695/pdf/squmj2002-e13-24.pdf> doi: 10.18295/squmj.2020.20.01.003
170. Babaeva AR, Osadchuk MA, Vidiker RV, Kalinina EV, Solodenkova KS. Markers of systemic inflammation in pathogenesis and optimization of

- pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017; 139 (3): 48-55.
171. Barandouzi ZA, Lee J, Maas K, Starkweather AR, Cong XS. Altered Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome and Its Association with Food Components. *J Pers Med* [Internet]. 2021[cited 2021 Aug 02];11(1):35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7827153/pdf/jpm-11-00035.pdf> doi: 10.3390/jpm11010035
172. Barbaro MR, Di Sabatino A, Cremon C, Giuffrida P, Fiorentino M, Altimari A, et al. Interferon- γ is increased in the gut of patients with irritable bowel syndrome and modulates serotonin metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016 Mar 15;310(6): G439–47.
173. Barberio B, Houghton LA, Yiannakou Y, Savarino EV, Black CJ, Ford AC. Symptom Stability in Rome IV vs Rome III Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(2):362-71. doi: 10.14309/ajg.0000000000000946.
174. Bardiaa A, Rout S, Vishwakarma SK, Reddy CL, Ahmed SI, Nallari P, et al. Effect of Genetic Polymorphisms in CD14 and TLR4 on Cardiomyopathy. *Immunotherapy: Open Access*. 2016; 2(1): 2
175. Bennet SM, Polster A, Törnblom H, Isaksson S, Capronnier S, Tessier A, et al. Global Cytokine Profiles and Association With Clinical Characteristics in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2016 Aug;111(8):1165–76
176. Bhattarai Y, Pedrego DAM, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(1):G52-G62. doi: 10.1152/ajpgi.00338.2016
177. Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr*. 2015;174:151-67. doi: 10.1007/s00431-014-2476-2
178. Bilooka YuV, Fediv OI, Stupnytska HYa, Bilookyi VV, Bilookyi OV, Rohovyi YI. The role of adipocytokines and endothelial dysfunction with irritable bowel syndrome associated with obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(07): 219-227.

179. Bilooka YuV, Fediv OI, Stupnytska HYa, Bilookyi VV, Rogovyi YYe, Sheremet MI, et al. Systemic inflammation in the pathogenesis of irritable bowel syndrome associated with obesity. *Journal of Medicine and Life*. 2021; 14(4): 531-535.
180. Black CJ, Ford AC. Best management of irritable bowel syndrome. *Frontline Gastroenterol*. 2020;12(4):303-15. doi: 10.1136/flgastro-2019-101298
181. Black CJ, Yiannakou Y, Houghton LA, Ford AC. Epidemiological, Clinical, and Psychological Characteristics of Individuals with Self-reported Irritable Bowel Syndrome Based on the Rome IV vs Rome III Criteria. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(2):392-8. doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.037
182. Bouchoucha M, Fysekidis M, Julia C, Airinei G, Catheline JM, Cohen R, et al. Body mass index association with functional gastrointestinal disorders: differences between genders. Results from a study in a tertiary center. *J Gastroenterol*. 2016;51(4):337-45. doi: 10.1007/s00535-015-1111-y
183. Bouchoucha M, Fysekidis M, Julia C, Airinei G, Catheline JM, Cohen R, et al. Functional Gastrointestinal Disorders in Obese Patients. The Importance of the Enrollment Source. *Obes Surg*. 2015;25(11):2143-52. doi: 10.1007/s11695-015-1679-6
184. Bychkov MA, Ferents IM. Features of the course of irritable bowel syndrome in patients with excess body weight. *Wiad Lek*. 2018;71(3 pt 2):688-90.
185. Camilleri M. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. *JAMA*. 2021;325(9):865-77. doi: 10.1001/jama.2020.22532
186. Camilleri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1656-70. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.052
187. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:71-80. doi: 10.2147/CLEP.S40245
188. Cantone L, Iodice S, Tarantini L, Albettia B, Restellib I, Vigna L, et al. Particulate matter exposure is associated with inflammatory gene methylation in obese subjects. *Environmental Research*. – 2017; 152: 478-484. doi: 10.1016/j.envres.2016.11.002

189. Carrasco-Labra A, Lytvyn L, Falck-Ytter Y, Surawicz CM, Chey WD. AGA Technical Review on the Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology*. 2019;157(3):859-80. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.014
190. Cash BD, Lacy BE, Rao T, Earnest DL. Rifaximin and eluxadoline - newly approved treatments for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: what is their role in clinical practice alongside alosetron? *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(3):311-22. doi: 10.1517/14656566.2016.1118052
191. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, Crouset L, Del'home C, Marguet P, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(7):828-38. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x
192. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015;313(9):949-58. doi: 10.1001/jama.2015.0954
193. Chira A, Dumitrascu DL. Serum biomarkers for irritable bowel syndrome. *Clujul Med*. 2015;88(3):258-64. doi: 10.15386/cjmed-496
194. Chlebicz-Wójcik A, Ślizewska K. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics in the Irritable Bowel Syndrome Treatment: A Review. *Biomolecules* [Internet]. 2021[cited 2021 Aug 18];11(8):1154. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8412098/pdf/biomolecules-11-01154.pdf> doi: 10.3390/biom11081154
195. Chong PP, Chin VK, Looi CY, Wong WF, Madhavan P, Yong VC. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol* [Internet]. 2019[cited 2021 Jun 20];10:1136. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6579922/pdf/fmicb-10-01136.pdf> doi: 10.3389/fmicb.2019.01136
196. de Castro NGR, Miller V, Carruthers HR, Whorwell PJ. Irritable bowel syndrome: a comparison of subtypes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(2):279-85. doi: 10.1111/jgh.12704

197. Defrees DN, Bailey J. Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Prim Care*. 2017;44(4):655-71. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.009
198. Dong Y, Berens S, Eich W, Schaefer R, Tesarz J. Is body mass index associated with symptom severity and health-related quality of life in irritable bowel syndrome? A cross-sectional study. *BMJ Open* [Internet]. 2018[cited 2021 May 14];8(10):e019453. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196811/pdf/bmjopen-2017-019453.pdf> doi: 10.1136/bmjopen-2017-019453
199. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* [Internet]. 2016[cited 2021 Apr 16];S0016-5085(16)00223-7. Available from: <https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1053/j.gastro.2016.02.032&route=2> doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
200. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
201. Dupont HL. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1033-42. doi: 10.1111/apt.12728
202. El-Salhy M, Gilja OH, Hatlebakk JG. Overlapping of irritable bowel syndrome with erosive esophagitis and the performance of Rome criteria in diagnosing IBS in a clinical setting. *Mol Med Rep*. 2019;20(1):787-794. doi: 10.3892/mmr.2019.10284
203. El-Salhy M, Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr J* [Internet]. 2015[cited 2021 Aug 14];14:36. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4436161/pdf/12937_2015_Article_22.pdf doi: 10.1186/s12937-015-0022-3
204. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Hausken T. Irritable bowel syndrome: recent developments in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Expert*

- Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;8(4):435-43. doi: 10.1586/17474124.2014.888952
205. El-Salhy M, Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. The role of diet in the pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *Indian J Gastroenterol.* 2021;40(2):111-9. doi: 10.1007/s12664-020-01144-6
206. El-Salhy M. Recent advances in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(9):1161-74. doi: 10.1586/17474124.2015.1067138
207. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2015;21(25):7621-36. doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7621
208. Emerenziani S, Guarino MPL, Asensio LMT, Altomare A, Ribolsi M, Balestrieri P, et al. Role of Overweight and Obesity in Gastrointestinal Disease. *Nutrients* [Internet]. 2019[cited 2021 Aug 03];12(1):111. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019431/pdf/nutrients-12-00111.pdf> doi: 10.3390/nu12010111
209. Eswaran S, Chey WD, Jackson K, Pillai S, Chey SW, Han-Markey T. A Diet Low in Fermentable Oligo-, Di-, and Monosaccharides and Polyols Improves Quality of Life and Reduces Activity Impairment in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(12):1890-9. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.044
210. Fadieienko GD, Nesen AA, Babenko OV. Irritable bowel syndrome: risk factors and treatment features in persons of organized student population. *Modern Gastroenterology.* 2017;5:12-7.
211. Feakins RM. Obesity and metabolic syndrome: pathological effects on the gastrointestinal tract. *Histopathology.* 2016;68(5):630-40. doi: 10.1111/his.12907
212. Fediv OI, Moskaliuk II. Sert-Gene polymorphism in the patients with thyrotoxicosis and irritable bowel syndrome. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2016;2:184.

213. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1262-70. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.048
214. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1044-60. doi: 10.1111/apt.15001
215. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2566-78. doi: 10.1056/nejmra1607547
216. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, et al. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(Suppl 2):1-18. doi: 10.1038/s41395-018-0084-x
217. Fukudo S, Kaneko H, Akiho H, Inamori M, Endo Y, Okumura T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*. 2015;50(1):11-30. doi: 10.1007/s00535-014-1017-0
218. Fukudo S, Okumura T, Inamori M, Okuyama Y, Kanazawa M, Kamiya T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(3):193-217. doi: 10.1007/s00535-020-01746-z
219. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*.. 2016 Jul;22 Suppl 3:1-203. doi: 10.4158/EP161365.GL. Epub 2016 May 24.
220. Goldenberg JZ, Brignall M, Hamilton M, Beardsley J, Lichtenstein B. Biofeedback for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017[cited 2021 May 26];2017(1):CD012530. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464925/pdf/>

CD012530.pdf doi: 10.1002/ 14651858.CD012530

221. Gridnieva S, Reznichenko O, Martynenko M. Irritable bowel syndrome with constipation: issues of pathogenesis, diagnostics and treatment. *Actual problems of modern medicine*. 2020; 6: 4-11
222. Gros M, Gros B, Mesonero JE, Latorre E. Neurotransmitter Dysfunction in Irritable Bowel Syndrome: Emerging Approaches for Management. *J Clin Med [Internet]*. 2021[cited 2021 Aug 15];10(15):3429. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8347293/pdf/jcm-10-03429.pdf> doi: 10.3390/jcm10153429
223. Hadjivasilis A, Tsioutis C, Michalinos A, Ntourakis D, Christodoulou DK, Agouridis AP. New insights into irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(6):554-64. doi: 10.20524/aog.2019.0428
224. Hagan M, Hayee BH, Rodriguez-Mateos A. (Poly)phenols in Inflammatory Bowel Disease and Irritable Bowel Syndrome: A Review. *Molecules [Internet]*. 2021[cited 2021 Aug 03];26(7):1843. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8036772/pdf/molecules-26-01843.pdf> doi: 10.3390/molecules26071843
225. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67-75. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046
226. Harris LA, Baffy N. Modulation of the gut microbiota: a focus on treatments for irritable bowel syndrome. *Postgrad Med*. 2017;129(8):872-88. doi: 10.1080/00325481.2017.1383819
227. Hayes PA, Fraher MH, Quigley EMM. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014;10(3):164-74.
228. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation *Therap Adv Gastroenterol*. 2013 Jan; 6(1): 39–51.

229. Hod K, Dickman R, Sperber A, Melamed S, Dekel R, Ron Y, et al. Assessment of high-sensitivity CRP as a marker of micro-inflammation in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:1105–10
230. Jadallah KA, Kullab SM, Sanders DS. Constipation-predominant irritable bowel syndrome: a review of current and emerging drug therapies. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):8898-909. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8898
231. Jin DC, Cao HL, Xu MQ, Wang SN, Wang YM, Yan F, et al. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2016;22(36):8137-48. doi: 10.3748/wjg.v22.i36.8137
232. Jonefjäll B, Öhman L, Simrén M, Strid H. IBS-like Symptoms in Patients with Ulcerative Colitis in Deep Remission Are Associated with Increased Levels of Serum Cytokines and Poor Psychological Well-being. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Nov;22(11):2630–2640
233. 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: 10.3346/jkms.2017.32.6.948
234. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021 Mar 1;320(3):C375-C391
235. Khalilian A, Ahmadimoghaddam D, Saki S, Mohammadi Y, Mehrpooya M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy of mirtazapine for the treatment of diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc Med [Internet].* 2021[cited 2021 Aug 02];15(1):3. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7860197/pdf/13030_2021_Article_205.pdf doi: 10.1186/s13030-021-00205-2
236. Kim JH, Lin E, Pimentel M. Biomarkers of Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(1):20-6. doi: 10.5056/jnm16135
237. Kim JH, Jee SR. Irritable Bowel Syndrome. *Korean J Gastroenterol.* 2019;73(2):84-91. doi: 10.4166/kjg.2019.73.2.84

238. Kim MY, Choi SW. Dietary modulation of gut microbiota for the relief of irritable bowel syndrome. *Nutr Res Pract.* 2021;15(4):411-30. doi: 10.4162/nrp.2021.15.4.411
239. Kristen R Weaver, Christina M Boulineaux, Jeffrey M Robinson, Kierra Butler, Margaret M Heitkemper, Wendy A Henderson. Sex Hormones, BDNF, Leptin, and TGF- β 1 in Females With IBS: A Pilot Investigation. *Biol Res Nurs.* 2021 Apr;23(2): 231-237.
240. Lacy BE, Chey WD, Lembo AJ. New and Emerging Treatment Options for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2015;11(4 Suppl 2):1-19.
241. Lacy BE, Moreau JC. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: Diagnosis, etiology, and new treatment considerations. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2016;28(7):393-404. doi: 10.1002/2327-6924.12387
242. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):17-44. doi: 10.14309/ajg.0000000000001036
243. Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Katsinelos P. Recent advances in pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):8867-85. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8867
244. Lee CG, Lee JK, Kang YS, Shin S, Kim JH, Lim YJ, et al. Visceral abdominal obesity is associated with an increased risk of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):310-9. doi: 10.1038/ajg.2014.422
245. Leighton MP, Lam C, Mehta S, Spiller RC. Efficacy and mode of action of mesalazine in the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. 2013[cited 2021 Jul 21];14:10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3551830/pdf/1745-6215-14-10.pdf> doi: 10.1186/1745-6215-14-10
246. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With

- Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1113-21. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.003
247. Li B, Liang L, Deng H, Guo J, Shu H, Zhang L. Efficacy and Safety of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020[cited 2021 Aug 10];11:332. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147251/pdf/fphar-11-00332.pdf> doi: 10.3389/fphar.2020.00332
248. Li F, Fu T, Tong WD, Liu BH, Li CX, Gao Y, et al. Lubiprostone Is Effective in the Treatment of Chronic Idiopathic Constipation and Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(4):456-68. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.015
249. Li H, Xing X, Yao L, Li M, Xun Y, Yan P, et al. Assessment of the Quality and Content of Clinical Practice Guidelines on Irritable Bowel Syndrome Using the AGREE II Instrument. *Digestion*. 2020;101(4):355-65. doi: 10.1159/000499838
250. Lin LD, Chang L. Using the Rome IV Criteria to Help Manage the Complex IBS Patient. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):453-6. doi: 10.1038/ajg.2017.477
251. Liu De-Rong, Xu Xiao-Juan, Yao Shu-Kun. Increased intestinal mucosal leptin levels in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(1): 46–57
252. Liu R, Staller K. Update on Eluxadoline for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea: Patient Selection and Perspectives. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:1391-400. doi: 10.2147/DDDT.S216056
253. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C Álvarez B, Abreu L, Espadaler J, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndromerelated quality of life. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20(26): 8709 – 16.
254. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel

- syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712-21. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
255. Lucak S, Chang L, Halpert A, Harris LA. Current and emergent pharmacologic treatments for irritable bowel syndrome with diarrhea: evidence-based treatment in practice. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(2):253-75. doi: 10.1177/1756283X16663396
256. Malagelada JR, Malagelada C. Mechanism-Oriented Therapy of Irritable Bowel Syndrome. *Adv Ther*. 2016;33(6):877-93. doi: 10.1007/s12325-016-0336-3
257. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(1):13-27. doi: 10.1038/nrendo.2012.199
258. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, et al. Clinical practice guidelines: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in adults. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(6):332-63. doi: 10.17235/reed.2016.4389/2016
259. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, et al. Clinical practice guidelines: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in adults: Concept, diagnosis, and healthcare continuity. (Part 1 of 2). *Aten Primaria*. 2017;49(1):42-55. doi: 10.1016/j.aprim.2016.11.003
260. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, et al. Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in adults: Treatment (Part 2 of 2). *Aten Primaria*. 2017;49(3):177-94. doi: 10.1016/j.aprim.2017.01.003
261. Mearin F, Rey E, Santander C. Irritable bowel syndrome: How to improve decision making in clinical practice. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(12):489-97. doi: 10.1016/j.medcli.2018.06.020
262. Mishchuk VH, Grygoruk GV, Hubina NV, Kozinchuk HV, Stupnytska HY. Efficiency of synthetic melatonin in comprehensive therapy of patients with a combination of irritable bowel syndrome with constipation, arterial

- hypertension and obesity. *Ro J Med Practi Pract.* 2019;14(2):155-61. doi: 10.37897/RJMP.2019.2.12
263. Mischuk VG, Grygoruk GV, Stupnytska HY. Ghrelin level, blood pressure, types of eating behaviour when combined with irritable bowel syndrome, arterial hypertension and obesity. *Arch Balcan Med Union.* 2018;53(3):324-9. doi: 10.31688/ABMU.2018.53.3.02
264. Nagasako CK, Montes CG, Lorena SLS, Mesquita MA. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016 Feb;108(2):59-64. doi: 10.17235/reed.2015.3979/2015
265. Nam SY. Obesity-Related Digestive Diseases and Their Pathophysiology. *Gut Liver.* 2017;11(3):323-34. doi: 10.5009/gnl15557
266. Nam Y, Min YS, Sohn UD. Recent advances in pharmacological research on the management of irritable bowel syndrome. *Arch Pharm Res.* 2018;41(10):955-66. doi: 10.1007/s12272-018-1068-5
267. Nee J, Zakari M, Lembo AJ. Current and emerging drug options in the treatment of diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(18):2781-92. doi: 10.1517/14656566.2015.1101449
268. Ng QX, Soh AYS, Loke W, Lim DY, Yeo WS. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res.* 2018;11:345-9. doi: 10.2147/JIR.S174982
269. Nybacka S, Störsrud S, Lindqvist HM, Törnblom H, Simrén M, Winkvist A. Habitual FODMAP Intake in Relation to Symptom Severity and Pattern in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients* [Internet]. 2020[cited 2021 Aug 15];13(1):27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824325/pdf/nutrients-13-00027.pdf> doi: 10.3390/nu13010027
270. Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(10):908-17. doi: 10.1016/s2468-1253(20)30217-x

271. Ooi SL, Correa D, Pak SC. Probiotics, prebiotics, and low FODMAP diet for irritable bowel syndrome - What is the current evidence? *Complement Ther Med*. 2019;43:73-80. doi: 10.1016/j.ctim.2019.01.010
272. Özdener AE, Rivkin A. Eluxadolone in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2827-40. doi: 10.2147/DDDT.S127405
273. Pflughoeft KJ, Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol*. 2012; 7: 99-122.
274. Pickett-Blakely O. Obesity and irritable bowel syndrome: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014;10(7):411-6.
275. Pike BL, Paden KA, Alcalá AN, Jaep KM, Gormley RP, Maue AC, et al. Immunological Biomarkers in Postinfectious Irritable Bowel Syndrome *J Travel Med*. 2015 JulAug;22(4):242–50
276. Pimentel M, Lembo A. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):829-39. doi: 10.1007/s10620-020-06109-5
277. Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(Suppl 1):37-49. doi: 10.1111/apt.13437
278. Pugliese G, Muscogiuri G, Barrea L, Laudisio D, Savastano S, Colao A. Irritable bowel syndrome: a new therapeutic target when treating obesity? *Hormones (Athens)*. 2019;18(4):395-9. doi: 10.1007/s42000-019-00113-9
279. Qin D, Yue L, Xue B, Chen M, Tang TC, Zheng H. Pharmacological treatments for patients with irritable bowel syndrome: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019[cited 2021 Jul 06];98(32):e15920. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709044/pdf/medi-98-e15920.pdf> doi: 10.1097/MD.00000000000015920
280. Quigley EMM. The genetics of irritable bowel syndrome - some progress at last? *Dig Med Res* [Internet]. 2018[cited 2021 Jul 07];1:18. Available from:

<https://dmr.amegroups.com/article/view/4750/5541>

doi:

10.21037/dmr.2018.09.05

281. Quigley EMM, Fried M, Gwee KA, Khalif I, Hungin P, Lindberg G, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome: A Global Perspective September 2015. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(9):704-13. doi: 10.1097/mcg.0000000000000653
282. Rangan V, Ballou S, Shin A, Camilleri M. Use of Treatments for Irritable Bowel Syndrome and Patient Satisfaction Based on the IBS in America Survey. *Gastroenterology.* 2020;158(3):786-8. doi: 10.1053/j.gastro.2019.10.036
283. Rezaie A, Park SC, Morales W, Marsh E, Lembo A, Kim JH, et al. Assessment of Anti-vinculin and Anti-cytolethal Distending Toxin B Antibodies in Subtypes of Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci.* 2017;62(6):1480-5. doi: 10.1007/s10620-017-4585-z
284. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Gasbarrini A, Mele MC. Food Additives, Gut Microbiota, and Irritable Bowel Syndrome: A Hidden Track. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020[cited 2021 May 11];17(23):8816. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7730902/pdf/ijerph-17-08816.pdf> doi: 10.3390/ijerph17238816
285. Rivkin A, Rybalov S. Update on the Management of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: Focus on Rifaximin and Eluxadoline. *Pharmacotherapy.* 2016;36(3):300-16. doi: 10.1002/phar.1712
286. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther.* 2018;35(3):289-310. doi: 10.1007/s12325-018-0673-5
287. Rogovy YuYe, Bilooka YuV, Bilooky VV. The role of cytokines in the kidney dysfunction under conditions of irritable bowels syndrome development. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2018;17(3):80-4. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.15>

288. Roshandel SS, Keshtkar G. Serum Leptin Levels and Irritable Bowel Syndrome: A New Hypothesis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2009; 43(9): 826-830
289. Roudsari NM, Lashgari NA, Momtaz S, Farzaei MH, Marques AM, Abdolghaffari AH. Natural polyphenols for the prevention of irritable bowel syndrome: molecular mechanisms and targets; a comprehensive review. *Daru*. 2019;27(2):755-80. doi: 10.1007/s40199-019-00284-1
290. Russo F, Chimienti G, Riezzo G., Linsalata M, D'Attoma B, Clemente C, Orlando A. Adipose Tissue-Derived Biomarkers of Intestinal Barrier Functions for the Characterization of Diarrhoea-Predominant IBS. *Dis Markers*. 2018; 2018: 1827937. Published online 2018 Nov 28. doi: 10.1155/2018/1827937
291. Rusu F. Obesity and irritable bowel syndrome: coincidence or association? *J Gastrointestin Liver Dis*. 2018;27(2):205. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.272.ibs
292. Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6759-73. doi: 10.3748/wjg.v20.i22.6759
293. Salehian R, Mokhtare M, Jolfaei AG, Noorian R. Investigation the Effectiveness of Duloxetine in Quality of Life and Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Adv Biomed Res [Internet]*. 2021[cited 2021 Jun 23];10:14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8378448/pdf/ABR-10-14.pdf> doi: 10.4103/abr.abr_247_20
294. Salem AE, Singh R, Ayoub YK, Khairy AM, Mullin GE. The gut microbiome and irritable bowel syndrome: State of art review. *Arab J Gastroenterol*. 2018;19(3):136-41. doi: 10.1016/j.ajg.2018.02.008
295. Schiller LR. Evaluation of chronic diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea in adults in the era of precision medicine. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(5):660-9. doi: 10.1038/s41395-018-0032-9
296. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J*

- Neurogastroenterol Motil. 2017;23(2):151-63. doi: 10.5056/jnm16214
297. Simon E, Călinoiu LF, Mitrea L, Vodnar DC. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients* [Internet]. 2021[cited 2021 Jul 28];13(6):2112. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8233736/pdf/nutrients-13-02112.pdf> doi: 10.3390/nu13062112
298. Simrén M, Törnblom H, Palsson OS, Whitehead WE. Management of the multiple symptoms of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(2):112-22. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30116-9
299. Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2017[cited 2021 Jul 14];19(4):15. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5378729/pdf/11894_2017_Article_554.pdf doi: 10.1007/s11894-017-0554-0
300. Sinagra E, Morreale GC, Mohammadian G, Fusco G, Guarnotta V, Tomasello G, et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol.* 2017;23(36):6593-627. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6593
301. Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, Wani S, Lytvyn L, Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology.* 2019;157(3):851-4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.004
302. Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, Wani S, Lytvyn L, Falck-Ytter Y. Spotlight: Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology.* 2019;157(3):858. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.053
303. Solem CT, Patel H, Mehta S, Mody R, Macahilig C, Gao X. Treatment patterns, symptom reduction, quality of life, and resource use associated with

- lubiprostone in irritable bowel syndrome constipation subtype. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(5):899-905. doi: 10.1185/03007995.2016.1150262
304. Sood R, Law GR, Ford AC. Diagnosis of IBS: symptoms, symptom-based criteria, biomarkers or 'psychomarkers'? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(11):683-91. doi: 10.1038/nrgastro.2014.127
305. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology.* 2021;160(1):99-114. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
306. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut.* 2017;66(6):1075-82. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311240
307. Staudacher HM, Whelan K. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet. *Proc Nutr Soc.* 2016;75(3):306-18. doi: 10.1017/s0029665116000021
308. Su AM, Shih W, Presson AP, Chang L. Characterization of symptoms in irritable bowel syndrome with mixed bowel habit pattern. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(1):36-45. doi: 10.1111/nmo.12220
309. Jan Tack. How can we achieve relief of bowel and abdominal symptoms for patients with irritable bowel syndrome with constipation? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7(5 Suppl 1):21-6. doi: 10.1586/17474124.2013.820046
310. Tack J, Vanuytsel T, Corsetti M. Modern Management of Irritable Bowel Syndrome: More Than Motility. *Dig Dis.* 2016;34(5):566-73. doi: 10.1159/000445265
311. Tchernot A, Despers JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol. Rev.* 2013; 93(1): 359-404
312. Temple SEL, Cheong KY, Almeida CM. Polymorphisms in lymphotoxin

- alpha and CD14 genes influence TNF α production induced by Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Genes and Immunity*. 2003; 4: 283–288
313. Thierry P, Pierre-Michel H, Eve G, Mariné BE, Faredj C, Xavier C-BF, Xavier H, Alber T. Fatigue in irritable bowel syndrome: characterization and putative role of leptin *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2007; 19(3): 237-243
314. Thomas RH, Luthin DR. Current and emerging treatments for irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation: focus on prosecretory agents. *Pharmacotherapy*. 2015;35(6):613-30. doi: 10.1002/phar.1594
315. Trott N, Aziz I, Rej A, Sanders DS. How Patients with IBS Use Low FODMAP Dietary Information Provided by General Practitioners and Gastroenterologists: A Qualitative Study. *Nutrients* [Internet]. 2019[cited 2021 Jun 08];11(6):1313. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627590/pdf/nutrients-11-01313.pdf> doi: 10.3390/nu11061313
316. Van den Houte K, Carbone F, Pannemans J, Corsetti M, Fischler B, Piessevaux H, et al. Prevalence and impact of self-reported irritable bowel symptoms in the general population. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(2):307-15. doi: 10.1177/2050640618821804
317. Varjú P, Farkas N, Hegyi P, Garami A, Szabó I, Illés A, et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2021 Apr 11];12(8):e0182942. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5555627/pdf/pone.0182942.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0182942
318. Vasant DH. Global prevalence of irritable bowel syndrome: time to consider factors beyond diagnostic criteria? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):879-80. doi: 10.1016/s2468-1253(20)30211-9

319. Voloshyn OI, Voloshyna LO, Vasiuk VL, Patratiy MV. Modern phytotherapeutic approaches to improve the complex therapy in patients with irritable bowel syndrome and dysbiosis in the context of comorbid processes (literature review and own research). *Український терапевтичний журнал*. 2020;4:75-82. doi: <https://doi.org/10.30978/UTJ2020-4-75>
320. Wadhwa A, Camilleri M, Grover M. New and Investigational Agents for Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2015[cited 2021 Aug 02];17(12):46. Available from: [https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1007/s11894-015-0473-x](https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1007/s11894-015-0473-x&route=6) doi: 10.1007/s11894-015-0473-x
321. Wang JE, Warris A, Ellingsen EA, Jørgensen PF, Flo TH, Espevik T, et al. Involvement of CD14 and Toll-Like Receptors in Activation of Human Monocytes by *Aspergillus fumigatus* Hyphae. *Infection and Immunity*. 2001; 69(4): 2402-2406. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.4.2402-2406.2001>
322. Wang X, Luscombe GM, Boyd C, Kellow J, Abraham S. Functional gastrointestinal disorders in eating disorder patients: altered distribution and predictors using ROME III compared to ROME II criteria. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16293-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16293
323. Weaver KR, Boulineaux CM, Robinson JM, Butler K, Heitkemper MM, Henderson WA. Sex Hormones, BDNF, Leptin, and TGF- β 1 in Females With IBS: A Pilot Investigation *Biol Res Nurs* 2021 Apr;23(2):231-237
324. Weaver KR, Melkus G, Henderson WA. Irritable Bowel Syndrome. *Am J Nurs*. 2017;117(6):48-55. doi: 10.1097/01.NAJ.0000520253.57459.01
325. Wei W, Wang HF, Zhang Y, Zhang YL, Niu BY, Yao SK. Altered metabolism of bile acids correlates with clinical parameters and the gut microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2020;26(45):7153-72. doi: 10.3748/wjg.v26.i45.7153
326. Wendelbo I, Mazzawi T, El-Salhy M. Increased serotonin transporter immunoreactivity intensity in the ileum of patients with irritable bowel disease. *Mol Med Rep*. 2014;9(1):180-4. doi: 10.3892/mmr.2013.1784

327. Whelan K, Quigley EMM. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(2):184-9. doi: 10.1097/mog.0b013e32835d7bba
328. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res.* 2020 May 22;126(11):1549-1564
329. Xu H, Ma C, Zhao F, Chen P, Liu Y, Sun Z, et al. Adjunctive treatment with probiotics partially alleviates symptoms and reduces inflammation in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Nutr.* 2021;60(5):2553-65. doi: 10.1007/s00394-020-02437-4
330. Zhen Y, Chu C, Zhou S, Qi M, Shu R. Imbalance of tumor necrosis factor- α , interleukin-8 and interleukin-10 production evokes barrier dysfunction, severe abdominal symptoms and psychological disorders in patients with irritable bowel syndrome-associated diarrhea. *Mol Med Rep.* 2015 Oct;12(4):5239–45
331. Zheng Y, Yu T, Tang Y, Xiong W, Shen X, Jiang L, et al. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2021 Jul 20];12(3):e0172846. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5349445/pdf/pone.0172846.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0172846

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Bilooka YuV, Fediv OI, Stupnytska NYa, Bilookyi VV, Rogovyi YuY, Sheremet MI, et al. Systemic inflammation in the pathogenesis of irritable bowel syndrome associated with obesity. J Med Life. 2021;14(4):531-5. doi: [10.25122/jml-2021-0120](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0120) (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).

2. Білоока ЮВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Персоніфіковане лікування хворих на синдром подразненого кишечника та ожиріння. Буковинський медичний вісник. 2021;25(3):12-8. doi: [10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.2](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.2) (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).

3. Білоока ЮВ. Асоціація поліморфізму гена CD14 (C-159T) та синдрому подразненого кишечника з ожирінням. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(2):3-9. doi: [10.24061/1727-4338.XX.2.76.2021.1](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.2.76.2021.1)

4. Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокий ВВ. Корекція ушкодження проксимального відділу нефрона за синдрому подразненого кишечника. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018;18(3):258-62. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).

5. Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокий ВВ. Роль порожнинної мікрофлори товстої кишки в порушенні функції нирок за умов розвитку синдрому подразненого кишечника. Буковинський медичний вісник.

2018;22(3):84-9. doi: [10.24061/2413-0737.XXII.3.87.2018.68](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.3.87.2018.68) *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).*

6. Rogovy YuYe., Bilooka YuV, Bilooky VV. The role of cytokines in the kidney dysfunction under conditions of irritable bowels syndrome development. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2018;17(3):80-4. doi: [10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.15](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.15) *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).*

7. Bilooka YuV, Fediv OI, Stupnytska NYa, Bilookyi VV, Bilookyi OV, Rohovyi YI. The role of adipocytokines and endothelial dysfunction with irritable bowel syndrome associated with obesity. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021;11(7):219-27. doi: [10.12775/JEHS.2021.11.07.020](https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.07.020) *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Білоока ЮВ. Функціональні гастроінтестинальні розлади у пацієнтів з ожирінням. *Хист.* 2017;19:65. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

9. Білоока ЮВ. Особливості коморбідності синдрому подразненого кишечника та ожиріння. *ВІМСО Journal.* 2018;2018:66.

10. Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокий ОВ, Геруш ОВ. Роль великих і малих вадних кіл в альтерації проксимального каналця за синдрому подразненого кишечника. В: *Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань; 2019 Чер 20-25; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 78-9. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

11. Білоока ЮВ. Оцінка функціонального стану кишечника у хворих на тлі ожиріння. В: Бойчук ТМ, Іващук ОО, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: медуніверситет; 2019, с. 143-4.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

12. Федив АИ, Белоокая ЮВ. Клинические особенности синдрома раздраженного кишечника на фоне ожирения у лиц молодого возраста. Материалы 71-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых Актуальные проблемы современной медицины; 2017 Май 18-19; Самарканд. Проблемы биологии и медицины. 2017; 95(2.1).

13. Білоока ЮВ, Федів ОІ. Клінічно-патогенетичні особливості перебігу синдрому подразненого кишечника у хворих з ожирінням. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.; 2017 Кві 14-15; Одеса. Одеса; 2017, с. 13-7. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

14. Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокий ОВ. Патогенез альтерації проксимального каналця за синдрому подразненого кишечника. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Галицькі читання. Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми; 2019 Вер 19-20; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2019, с. 57-8. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. IV Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих вчених. Інновації та перспективи сучасної медицини, ВІМСО 2017 (Чернівці, 5-7 квітня 2017 року) *(доповідь, публікація)*.

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 5-6 жовтня 2017 року) *(доповідь)*.

3. V Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених, ВІМСО 2018 (Чернівці, 4-6 квітня 2018 року) *(доповідь, публікація)*.

4. 100-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 11, 13, 18 лютого 2019 року) *(доповідь, публікація)*.

5. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань» (Чернівці, 20-25 червня 2019 року) *(доповідь, публікація)*.

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності в клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 15-16 квітня 2021 року) *(доповідь)*.

ДОДАТОК В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

ОКМП 4064



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва впровадження** Персоніфіковане лікування хворих на синдром подразненого кишечника та ожиріння.
- 2. Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна. д.мед.н., проф. Федів О.І., асп. Білоока Ю.В.,
- 3. Джерело інформації:** Білоока ЮВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Персоніфіковане лікування хворих на синдром подразненого кишечника та ожиріння. Буковинський медичний вісник. 2021;25(3):12-8.
- 4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Дата початку впровадження 21 жовтня 2021 р.
Загальна кількість спостережень 16
- 5. Результати застосування методу за період з 21.10.2021 р. по 18.02.2022 р.**
Позитивні (к-ть спостережень) 16
Не визначені 0
Негативні 0

6. Ефективність впровадження. Використання у комплексній терапії пробіотика та месалазину призводить до значного підвищення ефективності лікування синдрому подразненого кишечника із супутнім ожирінням за переважання діареї при наявності у хворих T алеля за поліморфним варіантом гена CD 14 (C-159T), що підтверджується нормалізацією ІЛ-10, ТФРβ1 та середніх молекул при зниженні рівня фактора некрозу пухлин-α, С-реактивного білка, 8-ізопростану, церулоплазміну та кальпротектину. При синдромі подразненого кишечника, поєднаному з ожирінням, за переважання закріпів додавання до стандартної терапії пробіотика та месалазину значно підвищує ефективність терапії у хворих із генотипами СТ та ТТ, що проявляється нормалізацією вмісту інтерлейкіну-10, трансформувального фактора росту-β1, С-реактивного білка, 8-ізопростану, церулоплазміну, середніх молекул та кальпротектину при зниженні рівня фактора некрозу пухлин-α.

7. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

8. Відповідальний за впровадження

Зав. кафедрою
Біофізики
(посада)

(підпис)

Щербань М.А.
(П.І.Б.)

«21» 02 2022р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар

 (назва лікувального закладу)

 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)
 « 18 » _____ 202 / р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

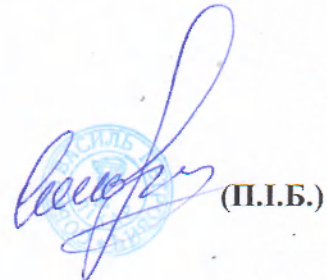
1. **Назва впровадження** Корекція ушкодження проксимального відділу нефрона за синдрому подразненого кишечника.
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна. д.мед.н., проф. Федів О.І., асп. Білоока Ю.В.,
3. **Джерело інформації:** Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокий ВВ. Корекція ушкодження проксимального відділу нефрона за синдрому подразненого кишечника. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018; 18(3): 258–262.
4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
 Дата початку впровадження 21 лютого 2019 р.
 Загальна кількість спостережень 14
5. **Результати застосування** методу за період з 21.02.2019 р. по 21.06.2019 р.
 Позитивні (к-ть спостережень) 14
 Не визначені 0
 Негативні 0
6. **Ефективність впровадження.** Призначення препарату “Альфлорекс” хворим на синдром подразненого кишечника призводить до ліквідації дисбактеріозу із наростанням анаеробної мікрофлори *B.Bifidum*, *B.Lactis*, зниження рівня прозапальних цитокінів в плазмі крові, покращання загального стану хворих за шкалою Лайкерта та відновлення функціонального стану нирок із зменшенням проявів каналцевої протеїнурії та збільшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію.
7. **Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

8. Відповідальний за впровадження

Олександр Василь Теремків

(посада)

(підпис)

 (П.І.Б.)

« 18 » лютого 202 / р.



Чернівецька обласна рада
Департамент охорони здоров'я
Чернівецької обласної державної адміністрації
Обласне комунальне некомерційне підприємство
"Чернівецька обласна клінічна лікарня"

58001, м. Чернівці, вул. Головна, 137 тел. (0372) 51-47-53, факс 51-47-45

E-mail: oknp20okl20@gmail.com Код ЄДРПОУ 43288621

14.03.22 № 168



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження** Корекція ушкодження проксимального відділу нефрона за синдрому подразненого кишечника.
- Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна. д.мед.н., проф. Федів О.І., асп. Білоока Ю.В.,
- Джерело інформації:** Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокий ВВ. Корекція ушкодження проксимального відділу нефрона за синдрому подразненого кишечника. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018; 18(3): 258–262.
- Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Дата початку впровадження 21 лютого 2021 р.
Загальна кількість спостережень 14
- Результати застосування методу за період з 21.02.2021 р. по 21.06.2022 р.**

| | |
|-------------------------------|-----------|
| Позитивні (к-ть спостережень) | <u>14</u> |
| Не визначені | <u>0</u> |
| Негативні | <u>0</u> |
- Ефективність впровадження.** Призначення препарату "Альфлорекс" хворим на синдром подразненого кишечника призводить до ліквідації дисбактеріозу із наростанням анаеробної мікрофлори *B.Bifidum*, *B.Lactis*, зниження рівня прозапальних цитокінів в плазмі крові, покращання загального стану хворих за шкалою Лайкерта та відновлення функціонального стану нирок із зменшенням проявів каналцевої протеїнурії та збільшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію.
- Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

8. Відповідальний за впровадження

Нагальник Ірина Іванівна
гастроентеролог

(посада)

« 14 » 13 2022 р.

(підпис)

О.В. Зютаєв

(П.І.Б.)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КНП „БЦРЛ” м.Білобока-
Буковинська с/б

(назва лікувального закладу)

Мельник В.І.

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження Корекція ушкодження проксимального відділу нефрона за синдрому подразненого кишечника.
2. Ким запроваджено, адреса, виконавці кафедра внутрішньої медицини Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна. д.мед.н., проф. Федів О.І., асп. Білоока Ю.В.,
3. Джерело інформації: Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокій ВВ. Корекція ушкодження проксимального відділу нефрона за синдрому подразненого кишечника. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018; 18(3): 258–262.
4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)
Дата початку впровадження 21 лютого 2019 р.
Загальна кількість спостережень 14
5. Результати застосування методу за період з 21.02.2019 р. по 21.06.2019 р.
Позитивні (к-ть спостережень) 14
Не визначені 0
Негативні 0
6. Ефективність впровадження. Призначення препарату “Альфлорекс” хворим на синдром подразненого кишечника призводить до ліквідації дисбактеріозу із наростанням анаеробної мікрофлори *B.Bifidum*, *B.Lactis*, зниження рівня прозапальних цитокінів в плазмі крові, покращання загального стану хворих за шкалою Лайкерта та відновлення функціонального стану нирок із зменшенням проявів каналцевої протеїнурії та збільшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію.

7. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

8. Відповідальний за впровадження

(посада) лікар-хірург

(підпис)

(П.І.Б.) Говорунська Н.І.

« 14 » 01 2020 р.

«ПІДТВЕРДЖУЮ»
Директор
ДП «Сторожинецька БЛЛ»
(лікувального закладу)
Олександр Войцеховський
(керівник закладу, в якому введено впровадження)
« 10 » 01 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва впровадження** Корекція ушкодження проксимального відділу нефрона за синдрому подразненого кишечника.
- 2. Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна. д.мед.н., проф. Федів О.І., асн. Білоока Ю.В..
- 3. Джерело інформації:** Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокій ВВ. Корекція ушкодження проксимального відділу нефрона за синдрому подразненого кишечника. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018; 18(3): 258–262.
- 4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Дата початку впровадження 21 лютого 2019 р.
Загальна кількість спостережень 14
- 5. Результати застосування методу за період з 21.02.2019 р. по 21.06.2019 р.**
Позитивні (к-ть спостережень) 14
Не визначені 0
Негативні 0
- 6. Ефективність впровадження.** Призначення препарату “Альфлорекс” хворим на синдром подразненого кишечника призводить до ліквідації дисбактеріозу із наростанням анаеробної мікрофлори *B.Bifidum*, *B.Lactis*, зниження рівня прозапальних цитокинів в плазмі крові, покращання загального стану хворих за шкалою Лайкерта та відновлення функціонального стану нирок із зменшенням проявів каналцевої протеїнурії та збільшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію.
- 7. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

8. Відповідальний за впровадження

Медичний директор

(посада)

(підпис)

(підпис)

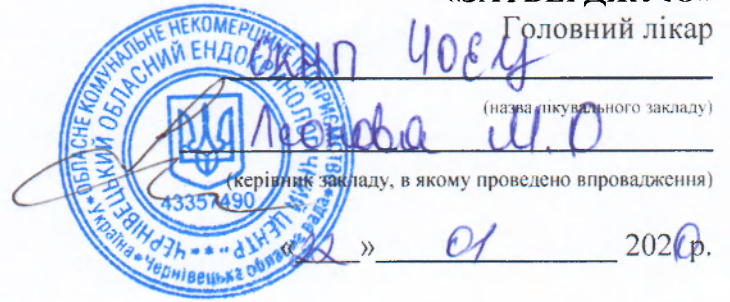
Пам'я В.М

(П.І.Б.)

« 10 » 01 2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар



(назва лікувального закладу)

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

» 01 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва впровадження** Корекція ушкодження проксимального відділу нефрона за синдрому подразненого кишечника.
- 2. Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна. д.мед.н., проф. Федів О.І., асп. Білоока Ю.В.,
- 3. Джерело інформації:** Роговий ЮЄ, Білоока ЮВ, Білоокий ВВ. Корекція ушкодження проксимального відділу нефрона за синдрому подразненого кишечника. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018; 18(3): 258–262.
- 4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Дата початку впровадження 21 лютого 2019 р.
Загальна кількість спостережень 14
- 5. Результати застосування методу за період з 21.02.2019 р. по 21.06.2019 р.**
Позитивні (к-ть спостережень) 14
Не визначені 0
Негативні 0
- 6. Ефективність впровадження.** Призначення препарату “Альфлорекс” хворим на синдром подразненого кишечника призводить до ліквідації дисбактеріозу із наростанням анаеробної мікрофлори *B.Bifidum*, *B.Lactis*, зниження рівня прозапальних цитокінів в плазмі крові, покращання загального стану хворих за шкалою Лайкерта та відновлення функціонального стану нирок із зменшенням проявів каналцевої протеїнурії та збільшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію.
- 7. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

8. Відповідальний за впровадження

Медоженко Олександр
Олександр Чорно

(посада)

[Signature]
(підпис)

Медоженко Т.Т.
(П.І.Б.)

« 22 » 01 2020



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Світлана Чокл

Серій Бродовський
(назва лікувального закладу)
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

«14» 03 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва впровадження** Персоніфіковане лікування хворих на синдром подразненого кишечника та ожиріння.
- 2. Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна. д.мед.н., проф. Федів О.І., асп. Білоока Ю.В.,
- 3. Джерело інформації:** Білоока ЮВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Персоніфіковане лікування хворих на синдром подразненого кишечника та ожиріння. Буковинський медичний вісник. 2021;25(3):12-8.
- 4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Дата початку впровадження 21 жовтня 2021 р.
Загальна кількість спостережень 16
- 5. Результати застосування методу за період з 21.10.2021 р. по 18.02.2022 р.**
Позитивні (к-ть спостережень) 16
Не визначені 0
Негативні 0

6. Ефективність впровадження. Використання у комплексній терапії пробіотика та месалазину призводить до значного підвищення ефективності лікування синдрому подразненого кишечника із супутнім ожирінням за переважання діареї при наявності у хворих Т алеля за поліморфним варіантом гена CD 14 (C-159T), що підтверджується нормалізацією ІЛ-10, ТФРβ1 та середніх молекул при зниженні рівня фактора некрозу пухлин-α, С-реактивного білка, 8-ізопростану, церулоплазміну та кальпротектину. При синдромі подразненого кишечника, поєднаному з ожирінням, за переважання закріпів додавання достандартної терапії пробіотика та месалазину значно підвищує ефективність терапії у хворих із генотипами СТ та ТТ, що проявляється нормалізацією вмісту інтерлейкіну-10, трансформувального фактора росту-β1, С-реактивного білка, 8-ізопростану, церулоплазміну, середніх молекул та кальпротектину при зниженні рівня фактора некрозу пухлин-α.

7. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

8. Відповідальний за впровадження

Нагайченко Надія
Гаєвська-Розаліт

(посада)

(підпис)

Злотар О.В. (П.І.Б.)

«14» 03 2022 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного університету

доц. І.В.Геруш

11 2021 р.

Акт впровадження
матеріалів дисертаційної роботи Білоокої Юлії Вячеславівни
в науково-педагогічний процес

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Асоціація поліморфізму гена CD14 (C-159T) та синдрому подразненого кишечника з ожирінням»
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Білоока Юлія Вячеславівна, Федів Олександр Іванович.
- 4. Джерело інформації:** Білоока Ю.В. Асоціація поліморфізму гена CD14 (C-159T) та синдрому подразненого кишечника з ожирінням. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(2):3-9
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:**
Кафедра променевих методів лікування
- 6. Термін впровадження:** з 01.09.2021 р по 01.12.2021 р.
- 7. Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять щодо підвищення ефективності лікування синдрому подразненого кишечника та ожирінням, а також у наукову роботу кафедри.
- 8. Ефективність впровадження:** застосування наукових досліджень Білоокої Ю.В. в науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів та лікарів-інтернів щодо підвищення ефективності лікування хворих на синдром подразненого кишечника та ожиріння, а також встановлена асоціація поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена з ризиком розвитку СПК у хворих із ожирінням.
- 9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає
- 10. Відповідальний за впровадження:**

*Завідувач кафедри
променевих методів лікування
кафедра, д. мед. н., проф.*

Г. Геруш *Г. О. Геруш*

« 18 » 11 2021 р.

Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного університету



доц. І. В. Геруш
2021р.

Акт впровадження
матеріалів дисертаційної роботи Білоокої Юлії Вячеславівни
в науково-педагогічний процес

1. Назва пропозиції для впровадження: «Асоціація поліморфізму гена CD14 (C-159T) та синдрому подразненого кишечника з ожирінням»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Білоока Юлія Вячеславівна, Федів Олександр Іванович.

4. Джерело інформації: Білоока Ю.В. Асоціація поліморфізму гена CD14 (C-159T) та синдрому подразненого кишечника з ожирінням. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(2):3-9

5. Базова установа, яка проводить впровадження:

Професорський кабінет кафедри внутрішньої медицини та проф. кафедра

6. Термін впровадження: з 01.09.2021 р по 01.12.2021 р.

7. Форма впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять щодо підвищення ефективності лікування синдрому подразненого кишечника та ожирінням, а також у наукову роботу кафедри.

8. Ефективність впровадження: застосування наукових досліджень Білоокої Ю.В. в науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів та лікарів-інтернів щодо підвищення ефективності лікування хворих на синдром подразненого кишечника та ожиріння, а також встановлена асоціація поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена з ризиком розвитку СПК у хворих із ожирінням.

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, доктор мед.наук, професор Хухліна О.С

Доктор мед.наук, професор
Хухліна О.С.

« 16 » 11 2021р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного університету

доц. І. В. Геруш

«03» 11 2021р.

Акт впровадження
матеріалів дисертаційної роботи Білоокої Юлії Вячеславівни
в науково-педагогічний процес

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Асоціація поліморфізму гена CD14 (C-159T) та синдрому подразненого кишечника з ожирінням»
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Білоока Юлія Вячеславівна, Федів Олександр Іванович.
- 4. Джерело інформації:** Білоока Ю.В. Асоціація поліморфізму гена CD14 (C-159T) та синдрому подразненого кишечника з ожирінням. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(2):3-9
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра внутрішньої медицини БДМУ
- 6. Термін впровадження:** з 01.09.2021 р по 01.12.2021 р.
- 7. Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять щодо підвищення ефективності лікування синдрому подразненого кишечника та ожирінням, а також у наукову роботу кафедри.
- 8. Ефективність впровадження:** застосування наукових досліджень Білоокої Ю.В. в науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів та лікарів-інтернів щодо підвищення ефективності лікування хворих на синдром подразненого кишечника та ожиріння, а також встановлена асоціація поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена з ризиком розвитку СПК у хворих із ожирінням.
- 9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

10. Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри
внутрішньої медицини
С. Сидоренко

«03» 11 2021р.