

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ФЕРЕНЦ ІРИНА МИХАЙЛІВНА

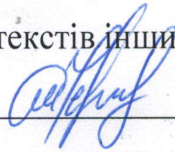
УДК: 616.34-009.1:616-056.52]-036-08

ДИСЕРТАЦІЯ
**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ
КИШКИ У ХВОРИХ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії).
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів
і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Науковий керівник:

Бичков Микола Анатолійович

доктор медичних наук, професор

Львів 2025

АНОТАЦІЯ

Ференц І.М. Особливості перебігу та лікування синдрому подразненої кишки у хворих з абдомінальним ожирінням. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби». – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, м. Львів, 2025.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування хворих із синдромом подразненої кишки при ожирінні шляхом розробки ефективних методів його корекції на основі вивчення особливостей клінічного перебігу, ендоскопічних уражень товстої кишки, дисбіотичних порушень, АТФ-азної активності слизової оболонки товстої кишки та зміни рівня неорганічного фосфору у слині у цих пацієнтів.

Комплексне обстеження хворих проведено на клінічних базах кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Для досягнення поставленої мети наукове дослідження виконано в три етапи. На I етапі наукового спостереження проведено визначення частоти виявлення синдрому подразненої кишки (СПК) серед хворих з абдомінальним ожирінням різних відділень Західної України. На цьому етапі дослідження проведено оцінку клінічної симптоматики у 120 хворих з абдомінальним ожирінням, які перебували на стаціонарному лікуванні в різних відділеннях лікарень Західної України: 40 пацієнтів ендокринологічного диспансеру (м. Львів), 40 хворих із загально-терапевтичного відділу центральної міської лікарні м. Рівного та 40 пацієнтів терапевтичних відділень комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги у м. Львів – базові відділення кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Групи з обстежуваними хворими були зіставні за віком та статтю. Власні спостереження виконувались впродовж 2016-

2021 років. Діагноз СПК був підтверджений у 62 хворих (26 чоловіків і 36 жінок віком від 25 до 45 років).

На II етапі наукового дослідження проведено порівняльний аналіз результатів клінічних та лабораторно інструментальних методів обстеження хворих з абдомінальним ожирінням та СПК з групою пацієнтів із СПК (із нормальним показником індексу маси тіла (ІМТ)), а також з хворими на ожиріння (без клінічних та лабораторно-інструментальних ознак ураження товстої кишки). Отже, на II етапі дослідження групу порівняння склали 22 осіб лише з СПК (9 чоловіків та 13 жінок віком від 25 до 45 років) та 28 хворих на абдомінальне ожиріння.

Контрольна група включала 20 практично здорових осіб (10 чоловіків та 10 жінок віком від 20 до 45 років), у яких не було виявлено ні ознак СПК, ні надлишкової маси тіла.

Розподіл пацієнтів на I та II етапах обстеження був наступний: I групу (22 хворих) склали пацієнти із СПК та показником ІМТ, що відповідає нормальній вазі тіла; в II групу (62 хворих) ввійшли хворі із поєднанням ожиріння і СПК; в III групу (58 хворих) віднесено хворих лише з ожирінням.

Відповідно до мети і завдання наукового дослідження хворих I та II груп розподілено на підгрупи залежно від клінічного варіанту (переважання закрепів або діареї) СПК. Розподіл був наступним: 1.1 підгрупа (12 хворих) – СПК з переважанням проносів (СПК-Д); 1.2 підгрупа (10 хворих) – СПК з переважанням закрепів (СПК-З); 2.1 підгрупа (34 хворих) – поєднання ожиріння і СПК з переважанням проносів (О+СПК-Д); 2.2 підгрупа (28 хворих) – поєднання ожиріння і СПК з переважанням закрепів (О+СПК-З).

Усіх пацієнтів обстежували в динаміці. Пацієнти на I етапі наукового спостереження II та III груп з ожирінням були співставними за гендерним та віковим складом. Тривалість ожиріння становила від 1 до 10 років. Індекс маси тіла в середньому склав $33,92 \pm 0,83$ кг/м² для хворих II групи та $34,65 \pm 2,15$ кг/м² для обстежених III групи. Ожиріння I ступеня діагностовано у 74 (61,7 %) хворих, II ступеня у 35 хворих (29,2 %), III ступеня в 11 хворих (9,1 %). При цьому, у всіх

випадках діагностовано ожиріння абдомінального типу. У групах хворих на СПК без супутнього ожиріння та з ним віковий склад достовірно не відрізнявся, що дозволяє вважати ці групи порівнянними. Також не виявлено достовірної різниці у віковому складі в групі хворих з ожирінням (III група).

Виявлено достовірне переважання шкідливих звичок (вживання алкоголю та куріння) серед осіб з поєднанням СПК та абдомінального ожиріння. Тютюнопаління виявлено у 27,3 % обстежених I групи, у 38,7 % осіб II групи та в 13,8 % хворих III групи ($p < 0,05$). Уживання алкоголю майже з однаковою частотою встановлено у хворих I та II груп (27,3 % та 24,2 % пацієнтів відповідно), а також в 6,9 % обстежених III групи ($p < 0,01$).

Відзначено зв'язок між СПК та порушеннями режиму харчування – нерегулярне харчування мало місце у 59,1 % хворих I групи, у 64,5 % обстежених II групи і лише в 32,8 % пацієнтів III групи ($p < 0,01$). Малорухливий спосіб життя встановлено в 32 (51,6 %) хворих з поєднанням СПК та абдомінального ожиріння.

Пацієнти з СПК на тлі ожиріння достовірно частіше скаржилися на пригнічений настрій (40,3 %), зниження працездатності (22,6 %), підвищену дратівливість (35,5 %), емоційну лабільність (33,9 %), почуття страху (19,4 %), тривожність (38,7 %), депресію (40,3 %), болі голови (24,2 %), підвищену пітливість (20,9 %). Такі ознаки психосоматичних розладів, як депресія та синдром тривоги спостерігалися практично однаково в осіб обох статей у всіх досліджуваних групах пацієнтів. Однак у пацієнтів з СПК з переважанням діареї вірогідно вищими були показники тривожності (66,7 %), порівняно з пацієнтами з СПК з переважанням закрепів (33,3 %). Депресивні розлади були більш вираженими у хворих на СПК із закрепами (СПК-3) ($n=17$, 68 %). Важливим моментом є те, що початок захворювання у хворих II групи корелював з невротичним станом ($r=0,34$), тривожністю ($r=0,36$), депресією ($r=0,40$). Такі ж кореляційні зв'язки встановлено і для хворих I групи із невротичним станом та проявами депресії ($r=0,38$ та $r=0,36$ відповідно).

Проведено аналіз ступеня вираженості дисбіозу товстої кишки (ТК) в обстежених нами пацієнтів. Встановлено, що в групі хворих із ізольованим СПК

(незалежно від його клінічної форми) частіше діагностовано дисбіоз II ст. (у половини пацієнтів із закрепами та діареєю відповідно). Така ж закономірність прослідковується і в групі хворих на ожиріння, а саме – дисбіоз II ст. встановлено у 51,7 % хворих, дисбіоз I ст. – у 27,6 % обстежених та дисбіоз III ст. – у 20,7 % випадків пацієнтів. Лише в II групі пацієнтів встановлено дисбіоз IV ст. (у 2,9 % пацієнтів на СПК із діареєю та у 3,6 % хворих з СПК із закрепами). Слід зазначити, що у хворих з поєднаною патологією при переважанні закрепів при СПК достовірно частіше діагностовано дисбіоз ТК III ст. (у 50,0 % випадків), тоді як у хворих даної групи із діареєю частіше встановлено дисбіоз II ст. (у 47,1 % пацієнтів відповідно). В пацієнтів з СПК, ожирінням та їх поєднанням встановлено порушення кількісного і якісного складу мікрофлори товстої кишки, що проявляється дисбіозом II та III ст.

У хворих при СПК та абдомінальному ожирінні проведено співставлення клінічних симптомів СПК залежно від вираженості ступеня дисбіозу ТК, а також клітинного складу мікрофлори кишки. Аналіз отриманих даних указує, що зміна частоти випорожнень прямо залежить від зменшення кількості біфідо- та лактобактерій у хворих на СПК та ожиріння. У хворих II групи пронос корелює зі зниженням рівня біфідобактерій при поєднанні ожиріння з СПК із діареєю (O+СПК-Д) ($r=0,80$; $p<0,01$), лактобактерій при O+СПК-Д ($r=0,86$; $p<0,01$); закреп корелює зі зниженням рівня біфідобактерій при поєднанні ожиріння з СПК із закрепом (O+СПК-З) ($r=0,78$; $p<0,01$), лактобактерій при O+СПК-З ($r=0,72$; $p<0,05$). Зменшення кількості лакто- та біфідобактерій у фекаліях у хворих з поєднаною патологією також асоціює із здуттям живота та напруженням при дефекації. Зменшення кількості кишкової палички із нормальними ферментативними властивостями прямо корелює із здуттям живота як у хворих на O+СПК-Д ($r=0,66$; $p<0,05$), так і при O+СПК-З ($r=0,72$; $p<0,05$) і негативно впливає на формування болю уздовж ТК у цих пацієнтів.

Вираженість клінічної симптоматики у хворих на СПК при ожирінні прямо залежить від ступеня дисбіозу товстої кишки (переважно від дисбіозу II ст. у хворих як при проносах, так і закрепах). Також слід зазначити, що у хворих з

поєднаною патологією при переважанні проносів клінічні симптоми корелюють із I ст. дисбіозу товстої кишки, тоді як у пацієнтів на СПК із переважанням закрєпів – із III ст. дисбіозу.

Для виключення запального процесу проаналізовано показники С-реактивного протеїну (СРП) та фібриногену у сироватці крові. Вміст СРП у всіх групах пацієнтів був достовірно вищим порівняно з контрольною групою. Найвищі показники СРП зафіксовано у підгрупах хворих з СПК з переважанням діареї за наявності/відсутності супутнього абдомінального ожиріння. Встановлено достовірно вищі показники рівня фібриногену у сироватці крові у пацієнтів всіх дослідних груп порівняно з контрольною. Найвищі концентрації зафіксовано, знову ж таки, серед підгруп пацієнтів з СПК з переважанням діареї за наявності/відсутності абдомінального ожиріння.

Проаналізовано рівень у крові таких показників, як β -ліпопротеїди (БЛП) та загальний холестерин. Виявлено значно підвищені рівні БЛП у всіх групах пацієнтів з ожирінням, які достовірно між собою не відрізнялися. У пацієнтів II та III груп діагностовано достовірне збільшення БЛП у сироватці крові – в 1,6 рази ($p < 0,05$). Встановлено також підвищені концентрації загального холестерину у крові пацієнтів з абдомінальним ожирінням та з поєднанням ожиріння та СПК. При цьому, максимальні показники встановлено у хворих з ожирінням у поєднанні з СПК, що проявлялось діареєю.

Проаналізовано особливості вмісту фосфору слини у хворих з ожирінням та СПК. Установлено достовірне зниження концентрації неорганічного фосфору в слині пацієнтів з СПК порівняно з практично здоровими добровольцями ($40,3 \pm 3,2$ мкг/мл проти $52,9 \pm 8,2$ мкг/мл – $p < 0,05$). Ще більше зменшення рівня неорганічного фосфору щодо контрольної групи виявлено при комбінації СПК та абдомінального ожиріння ($34,7 \pm 6,8$ мкг/мл проти $52,9 \pm 8,2$ мкг/мл – $p < 0,01$). Виявлено достовірну різницю між пацієнтами з ізольованим СПК та поєднанням СПК та ожиріння ($p < 0,05$).

Проаналізовано вплив жовчних кислот на АТФ-азну активність слизової оболонки товстої кишки у обстежених пацієнтів I та II груп. У хворих на СПК та

абдомінальне ожиріння жовчні кислоти підвищують активність базальної Mg^{2+} -АТФ-ази в постмітохондріальній фракції слизової товстої кишки, але не впливають на активність Na^+/K^+ -АТФ-ази та Ca^{2+} -АТФ-азну активність. Встановлено пряму залежність між активністю базальної Mg^{2+} -АТФ-ази в постмітохондріальній фракції слизової товстої кишки та кількістю опасистих клітин і еозинофілів при морфологічному обстеженні слизової оболонки товстої кишки, особливо у хворих на ожиріння та синдром подразненої кишки, що проявляється закрепками ($r=0,70$; $p<0,05$ та $r=0,90$; $p<0,01$ відповідно).

Хворих з поєднаною патологією II групи на третьому етапі наукового дослідження розподілено на підгрупи, залежно від методу проведеного лікування: 2.1-А підгрупа (17 хворих) – поєднання ожиріння і СПК з переважанням проносів (О+СПК-Д) та 2.2-А підгрупа (14 хворих) – поєднання ожиріння і СПК з переважанням закрепів (О+СПК-З) пацієнтів отримували лише міотропний спазмолітик у поєднанні з комплексним пробіотиком на тлі корекції способу життя у поєднанні із низькокалорійною дієтою; 2.1-В підгрупа (17 хворих) – поєднання ожиріння і СПК з переважанням проносів (О+СПК-Д) та 2.2-В підгрупа (14 хворих) – поєднання ожиріння і СПК з переважанням закрепів (О+СПК-З) пацієнтів отримували додатково до базисного лікування полівітамінний комплекс, до складу якого входить в тому числі і фосфор. Після проведеного лікування у хворих з ожирінням суттєво зменшилися клінічні прояви СПК та нормалізувалися виділення, переважно в підгрупах пацієнтів, що окрім пробіотичного комплексу додатково отримували полівітамінний комплекс. Отриманий результат свідчить про те, що комбінований препарат пробіотичної дії є ефективним у корекції СПК у хворих з ожирінням. Пацієнти відзначали добру переносимість препарату. Побічної дії, пов'язаної з прийомом препарату, не виявлено.

Після проведеного лікування також встановлено достовірне підвищення вмісту неорганічного фосфору у слині (до $51,8\pm 4,7$ мкг/мл в 2.1-В підгрупі та до $53,2\pm 6,1$ мкг/мл в 2.2-В підгрупі - $p<0,01$), що свідчить, як про покращення гомеостазу, так і електролітного складу слини. У підгрупах пацієнтів, які додатково до базисного лікування отримали полівітамінний комплекс, до складу

якого входить також фосфор та магній у поєднанні із пробіотичним препаратом встановлено достовірне більш виражене покращення вираженості дисбіозу ТК. Слід зазначити, що після комплексного лікування частіше виявлено серед обстежених хворих саме дисбіоз ТК I та II ст., що вказує на ефективність призначеного лікування у хворих на СПК при ожирінні.

Отже, призначення комплексного пробіотика у поєднанні з полівітамінним комплексом у хворих на СПК та ожиріння є ефективним, патогенетично обґрунтованим поєднанням, що сприяє не лише нормалізації кількісного та якісного складу мікрофлори ТК, а й зменшенню вираженості клінічних симптомів СПК при ожирінні.

Наукова новизна отриманих результатів. Уточнено наукові дані про особливості клінічного перебігу синдрому подразненої кишки у хворих з абдомінальним ожирінням.

Доповнено наукові знання про взаємообтяжливий вплив нерегулярного харчування, низької фізичної активності, вживання алкоголю, паління у поєднанні із дисбіозом товстої кишки на формування клінічних симптомів. Доповнено наукові знання про взаємообтяжливий вплив порушення функціонального стану.

Вперше досліджено вміст неорганічного фосфору у слині пацієнтів з СПК. При цьому встановлено достовірне зменшення концентрації неорганічного фосфору у слині пацієнтів з СПК порівняно з практично здоровими добровольцями та ще більше зниження цього показника щодо контрольної групи при поєднанні СПК та абдомінального ожиріння. Важливим є те, що не виявлено різниці залежно від типу СПК та гендерного складу пацієнтів. Отримані результати стали підставою для оформлення деклараційного патенту на корисну модель „Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки” (патент 142282 U України від 25.05.2020).

Вперше проаналізовано вплив жовчних кислот на активність АТФ-аз слизової оболонки товстої кишки. Показано, що жовчі кислоти підвищують активність базальної Mg^{2+} -АТФ-ази в постмітохондріальній фракції слизової товстої кишки пацієнтів із надмірною вагою та СПК, але не впливають на

активність Na^+/K^+ -АТФ-ази та Ca^{2+} -АТФ-азну активність.

Вперше хворим з синдромом подразненої кишки та абдомінальним ожирінням запропоновано комплексне лікування, що включає пробіотичний комплекс у поєднанні із полівітамінним препаратом, що містить фосфор та магній на фоні зміни способу життя та дієтичних рекомендацій, для нормалізації клінічної симптоматики ураження СПК, вираженості дисбіозу товстої кишки, змін рівня неорганічного фосфору у слині.

Практичне значення отриманих результатів. З метою покращення ранньої діагностики синдрому подразненої кишки у пацієнтів з абдомінальним ожирінням рекомендується визначення неорганічного фосфору слини (патент України на корисну модель № 142282 U України від 25.05.2020).

З метою підвищення ефективності лікування пацієнтів з поєднанням синдрому подразненої кишки та абдомінального ожиріння окрім збільшення фізичної активності та низькокалорійної дієти рекомендується використання комбінованого пробіотичного препарату у поєднанні із полівітамінним комплексом протягом 1 місяця.

Ключові слова: синдром подразненої кишки, ожиріння, фосфор слини, діагностика, лікування.

ANNOTATION

Ferents I.M. Peculiarities of the course and treatment of irritable bowel syndrome in patients with abdominal obesity. – A qualification research paper in manuscript form.

Thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.02 “Internal Diseases” – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2025.

The thesis is devoted to improving the effectiveness of treatment for patients with irritable bowel syndrome and obesity by developing effective correction methods. It is based on studying the peculiarities of the clinical course, endoscopic lesions of the colon, dysbiotic disorders, ATPase activity of the colonic mucosa, and changes in the level of inorganic phosphorus in the saliva of these patients.

A comprehensive examination of patients was conducted at the clinical bases of the Department of Therapy No. 1, Medical Diagnostics, Haematology, and Transfusion medicine of the Faculty of Postgraduate Education at Danylo Halytsky Lviv National Medical University. To achieve the research objectives, the study was carried out in three stages. At the first stage, the frequency of irritable bowel syndrome (IBS) among patients with abdominal obesity in various departments of Western Ukraine was determined. This phase involved assessing the clinical symptoms of 120 patients with abdominal obesity who were undergoing inpatient treatment in different hospital departments in Western Ukraine: 40 patients from the Endocrinology Dispensary (Lviv), 40 patients from the General Therapeutic Department of the Central City Hospital in Rivne, and 40 patients from the Therapeutic Departments of the Municipal City Clinical Emergency Hospital in Lviv – these being the bases of the Department of Therapy No. 1, Medical Diagnostics, Hematology, and Transfusion medicine of the Faculty of Postgraduate Education at Danylo Halytsky Lviv National Medical University. The patient groups were comparable in terms of age and gender. The study was being conducted from 2016 to 2021. The diagnosis of IBS was confirmed in 62 patients (26 men and 36 women) aged 25 to 45 years.

At the second stage of the study, a comparative analysis of the results of clinical,

laboratory and instrumental examinations of patients with abdominal obesity and IBS was conducted, comparing them with a group of patients with IBS who had a normal body mass index (BMI) and with patients with obesity who had no clinical or laboratory and instrumental signs of colonic lesions. Thus, at this stage, the comparison group included 22 individuals with IBS only (9 men and 13 women aged 25 to 45 years) and 28 patients with abdominal obesity.

The control group included 20 otherwise healthy individuals (10 men and 10 women aged 20 to 45 years) who showed no signs of IBS or excess body weight. The distribution of patients at the first and second stages of the study was as follows: Group I (22 patients) consisted of individuals with IBS and a BMI corresponding to normal body weight; Group II (62 patients) included those with a combination of obesity and IBS; Group III (58 patients) comprised patients with obesity only.

According to the objectives and tasks of the study, patients in Groups I and II were further subdivided into subgroups based on the clinical variant of IBS (predominantly constipation or diarrhoea). The distribution was as follows: Subgroup 1.1 (12 patients) – IBS with predominant diarrhoea (IBS-D); Subgroup 1.2 (10 patients) – IBS with predominant constipation (IBS-C); Subgroup 2.1 (34 patients) – combination of obesity and IBS with predominant diarrhoea (O+IBS-D); Subgroup 2.2 (28 patients) – combination of obesity and IBS with predominant constipation (O+IBS-C).

All patients were examined dynamically. At the first stage of the study, patients in Groups II and III with obesity were comparable in terms of gender and age composition. The duration of obesity ranged from 1 to 10 years. The average body mass index (BMI) was 33.92 ± 0.83 kg/m² for patients in Group II and 34.65 ± 2.15 kg/m² for those in Group III. Obesity was classified as follows: Grade I obesity was diagnosed in 74 patients (61.7%), Grade II obesity in 35 patients (29.2%), Grade III obesity in 11 patients (9.1%). In all cases, abdominal-type obesity was identified. The age composition of patients with IBS, both with and without obesity, did not differ significantly, making these groups comparable. Additionally, no significant differences were found in the age composition within Group III (patients with obesity).

A significant predominance of harmful habits (alcohol consumption and smoking)

was found among individuals with a combination of IBS and abdominal obesity. Smoking was detected in 27.3 % of patients in Group I, 38.7 % in Group II, and 13.8 % in Group III ($p < 0.05$). Alcohol consumption was observed at nearly the same frequency in patients from Groups I and II (27.3% and 24.2 %, respectively) and in 6.9% of patients in Group III ($p < 0.01$).

A correlation was noted between IBS and dietary disturbances – irregular eating habits were reported in 59.1 % of patients in Group I, 64.5% in Group II, and only 32.8 % in Group III ($p < 0.01$). Additionally, a sedentary lifestyle was identified in 32 (51.6 %) patients with a combination of IBS and abdominal obesity.

Patients with IBS and obesity significantly more often reported depressed mood (40.3 %), reduced work capacity (22.6 %), increased irritability (35.5 %), emotional lability (33.9 %), fear (19.4 %), anxiety (38.7 %), depression (40.3 %), headaches (24.2 %), and excessive sweating (20.9 %). Signs of psychosomatic disorders, such as depression and anxiety syndrome, were observed almost equally among both genders across all studied patient groups. However, anxiety levels were significantly higher in patients with IBS with predominant diarrhoea (IBS-D) (66.7 %) compared to those with IBS with predominant constipation (IBS-C) (33.3 %). Conversely, depressive disorders were more pronounced in IBS-C patients ($n = 17$, 68 %). Importantly, the onset of the disease in Group II patients correlated with neurotic conditions ($r = 0.34$), anxiety ($r = 0.36$), and depression ($r = 0.40$). Similar correlations were found in Group I patients, where neurotic conditions and depressive symptoms correlated with $r = 0.38$ and $r = 0.36$, respectively.

An analysis of the severity of colonic dysbiosis in the examined patients was conducted. It was found that in the group of patients with isolated IBS (regardless of its clinical form), Grade II dysbiosis was most frequently diagnosed (in half of the patients with both constipation and diarrhoea). A similar pattern was observed in the group of patients with obesity: Grade II dysbiosis was found in 51.7 % of patients, Grade I dysbiosis in 27.6 %, Grade III dysbiosis in 20.7 % of cases. It is noteworthy that in patients with combined pathology, Grade III dysbiosis was significantly more common in those with IBS with predominant constipation (50.0 % of cases), whereas Grade II

dysbiosis was more frequently diagnosed in IBS patients with predominant diarrhoea (47.1 % of cases). Overall, patients with IBS, obesity, and their combination exhibited quantitative and qualitative disturbances in colonic microbiota composition, primarily manifesting as Grade II and III dysbiosis.

In patients with IBS and abdominal obesity, clinical symptoms of IBS were compared depending on the severity of colonic dysbiosis and the cellular composition of the intestinal microbiota. The analysis of the data indicates that changes in the frequency of bowel movements are directly related to the decrease in bifidobacteria and lactobacilli in patients with IBS and obesity. In Group II patients, diarrhoea correlated with a reduction in bifidobacteria levels in those with the combination of obesity and IBS with diarrhoea (O+IBS-D) ($r = 0.80$; $p < 0.01$) and with a reduction in lactobacilli in the same group ($r = 0.86$; $p < 0.01$). Constipation correlated with a decrease in bifidobacteria levels in patients with the combination of obesity and IBS with constipation (O+IBS-C) ($r = 0.78$; $p < 0.01$) and with a decrease in lactobacilli levels in this group ($r = 0.72$; $p < 0.05$). The reduction in lactobacilli and bifidobacteria in faeces of patients with combined pathology was also associated with abdominal bloating and straining during defecation. A reduction in *Escherichia coli* with normal enzymatic properties was directly correlated with abdominal bloating in both patients with O+IBS-D ($r = 0.66$; $p < 0.05$) and O+IBS-C ($r = 0.72$; $p < 0.05$) and negatively influenced the development of pain along the colon in these patients.

The severity of clinical symptoms in patients with IBS and obesity is directly dependent on the degree of colonic dysbiosis (primarily Grade II dysbiosis in patients with both diarrhoea and constipation). It is also important to note that in patients with combined pathology, those with predominant diarrhoea show clinical symptoms that correlate with Grade I dysbiosis of the colon, while patients with IBS and predominant constipation correlate with Grade III dysbiosis.

To exclude an inflammatory process, C-reactive protein (CRP) and fibrinogen levels in serum were analysed. The CRP levels in all patient groups were significantly higher compared to the control group. The highest CRP levels were recorded in the subgroups of patients with IBS with predominant diarrhoea, both with and without concomitant

abdominal obesity. Similarly, significantly higher fibrinogen levels were observed in the serum of patients in all study groups compared to the control group. The highest concentrations were found in the subgroups of patients with IBS with predominant diarrhoea, regardless of the presence or absence of abdominal obesity.

The levels of β -lipoproteins (β -LP) and total cholesterol in blood were analysed. Significantly elevated levels of β -LP were found in all groups of patients with obesity, with no significant differences between them. In Group II and Group III patients, a significant increase in β -LP was detected in the serum – 1.6 times higher ($p < 0.05$). In addition, increased concentrations of total cholesterol were observed in patients with abdominal obesity and those with a combination of obesity and IBS. The highest levels were found in patients with obesity combined with IBS, particularly those presenting with diarrhoea.

The phosphorus content in saliva was analysed in patients with obesity and IBS. A significant decrease in the concentration of inorganic phosphorus in saliva was found in patients with IBS compared to healthy controls ($40.3 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$ vs $52.9 \pm 8.2 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.05$). An even greater reduction in inorganic phosphorus levels relative to the control group was observed when IBS was combined with abdominal obesity ($34.7 \pm 6.8 \mu\text{g/ml}$ vs $52.9 \pm 8.2 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.01$). A significant difference was found between patients with isolated IBS and those with a combination of IBS and obesity ($p < 0.05$).

The impact of bile acids on the ATPase activity of the colonic mucosa was analysed in patients from Groups I and II. In patients with IBS and abdominal obesity, bile acids increased the activity of basal Mg^{2+} -ATPase in the post-mitochondrial fraction of the colonic mucosa, but had no effect on Na^+/K^+ -ATPase or Ca^{2+} -ATPase activity. A direct correlation was established between the activity of basal Mg^{2+} -ATPase in the post-mitochondrial fraction of the colonic mucosa and the number of adipocytes and eosinophils in the morphological examination of the colonic mucosa, particularly in patients with obesity and IBS presenting with constipation ($r=0.70$; $p < 0.05$ and $r=0.90$; $p < 0.01$, respectively).

At the third stage of the research, patients with combined pathology from Group II were divided into subgroups based on the treatment method: Subgroup 2.1-A (17

patients) – obesity + IBS with diarrhoea (O+IBS-D) and Subgroup 2.2-A (14 patients) – obesity + IBS with constipation (O+IBS-C), who received myotropic antispasmodic drug combined with a combined probiotic, alongside lifestyle correction and a low-calorie diet; Subgroup 2.1-B (17 patients) – obesity + IBS with diarrhoea (O+IBS-D) and Subgroup 2.2-B (14 patients) – obesity + IBS with constipation (O+IBS-C), who received the same basic treatment, with the addition of a multivitamin complex containing phosphorus. After the treatment, patients with obesity showed a significant reduction in the clinical manifestations of IBS and normalization of bowel movements, especially in the subgroups that received the probiotic complex along with the multivitamin complex. The results indicate that the combined probiotic therapy is effective in correcting IBS in patients with obesity. Patients reported good tolerance of the medication, and no adverse effects associated with the treatment were observed.

After the treatment, there was a significant increase in the inorganic phosphorus content in saliva (to 51.8 ± 4.7 $\mu\text{g/ml}$ in the 2.1-B subgroup and to 53.2 ± 6.1 $\mu\text{g/ml}$ in the 2.2-B subgroup; $p < 0.01$), indicating an improvement in both homeostasis and the electrolyte composition of saliva. In the subgroups of patients who received the multivitamin complex (including phosphorus and magnesium) in addition to the basic treatment with the probiotic medication, there was a significantly greater improvement in the severity of gut dysbiosis. It is worth noting that after the combined treatment, dysbiosis of stages I and II was more frequently observed among the patients, suggesting the effectiveness of the prescribed treatment for IBS in patients with obesity.

Thus, the prescription of a combined probiotic along with a multivitamin complex in patients with IBS and obesity is an effective and pathogenically justified combination that not only contributes to the normalization of the quantitative and qualitative composition of the gut microbiota but also reduces the severity of IBS symptoms in obesity.

Scientific novelty of the obtained results. The study has clarified the scientific data regarding the clinical course of irritable bowel syndrome (IBS) in patients with abdominal obesity.

The scientific knowledge has been enhanced regarding the mutual burdening effect

of irregular eating habits, low physical activity, alcohol consumption, smoking, in combination with gut dysbiosis, on the formation of clinical symptoms. Additionally, the study has enriched the understanding of the impact of functional state disturbances on the clinical manifestations.

For the first time, the content of inorganic phosphorus in the saliva of patients with IBS has been investigated. It was found that the concentration of inorganic phosphorus in the saliva of IBS patients was significantly lower compared to that of healthy volunteers, with an even greater decrease observed in patients with both IBS and abdominal obesity compared to the control group. Importantly, no differences were found depending on the type of IBS or the gender of the patients. These findings formed the basis for the registration of a utility model patent titled “Method for diagnosing irritable bowel syndrome” (Patent 142282 U of Ukraine, dated May 25, 2020).

For the first time, the effect of bile acids on the ATPase activity of the colonic mucosa has been analysed. It was shown that bile acids increase the activity of basal Mg^{2+} -ATPase in the post-mitochondrial fraction of the colonic mucosa in overweight patients with IBS, but do not affect the activity of Na^{+}/K^{+} -ATPase or Ca^{2+} -ATPase activity.

For the first time, a comprehensive treatment has been proposed for patients with irritable bowel syndrome and abdominal obesity, which includes a probiotic complex combined with a multivitamin containing phosphorus and magnesium, alongside lifestyle changes and dietary recommendations, to normalize the clinical symptoms of IBS, the severity of colonic dysbiosis, and changes in inorganic phosphorus levels in saliva.

Practical significance of the obtained results. In order to improve the early diagnosis of irritable bowel syndrome in patients with abdominal obesity, it is recommended to determine the inorganic phosphorus content in saliva (Ukraine utility model patent No. 142282 U of Ukraine dated 25.05.2020).

To enhance the effectiveness of treatment for patients with irritable bowel syndrome and abdominal obesity, in addition to increasing physical activity and following a low-calorie diet, it is recommended to use a combined probiotic preparation in conjunction with a multivitamin complex for a duration of one month.

Keywords: irritable bowel syndrome, obesity, saliva phosphorus, diagnosis, treatment.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Bychkov M.A., Ferents I.M. Features of the course of irritable bowel syndrome in patients with excess body weight // Wiad Lek. 2018; 71(3 pt 2):688-690. **(Іноземне видання, Scopus)**

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2897>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст статті).

2. Ferents I.M., Bychkova S.V., Bychkov M.A. Peculiarities of the effects of bile acids on atphase activity of the colon mucosa in patients with overweight and irritable bowel syndrome // Wiad Lek. 2020; 73, (3 pt 1):574-577. **(Іноземне видання, Scopus)**

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2901>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст статті).

3. Бичков М.А., Ференц І.М. Особливості перебігу та лікування синдрому подразненої кишки у хворих з ожирінням // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2016. – Том 16, випуск 4 (56). – С. 287-291 **(наукове фахове видання України)**

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2885>

(Дисертантка особисто проаналізувала літературу, підготувала текст статті).

4. Бичков М.А., Ференц І.М. Клініко-лабораторна оцінка ефективності лікування синдрому подразненої кишки у хворих з ожирінням // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2019. – №1(37). – С.139-143. **(наукове фахове видання України)**

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2899>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст статті).

5. Пат. на корисну модель № 142282 У Україна, МПК G01 N 33/48 (2006.01) G01N 33/52 (2006.01) G01J 3/00 Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки/ Ференц І.М., Бичкова С.В., Бичков М.А. Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки: Пат. 142282 У України, МПК G01N 33/48 (2006.01) G01N 33/52 (2006.01) G01J 3/00 – №u2019 11913; Заявл. 16.12.2019; Опубл. 25.05.2020; Бюл. № 10. – 5ст.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2884>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст патенту).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Ференц І.М. Поширеність синдрому подразненої кишки серед хворих з ожирінням // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини». – Чернівці, 2017. – С. 125-126.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2954>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст абстракту).

2. Ференц І.М., Бичков М.А. Особливості вмісту фосфору слини у хворих на синдром подразненої кишки і ожиріння // Матеріали XI Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини». – Свалява, 2018. – С. 354-356.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2955>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст абстракту).

3. Бичков М.А., Ференц І.М. Вміст фосфору в слині пацієнтів із синдромом подразненого кишечника // Матеріали ІХ Міжнародної наукової конференції «Science and Society». – Гамільтон (Канада), 2019. – С. 271-273.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2956>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст абстракту).

4. Ференц І.М., Бичков М.А., Бичкова С.В. Особливості впливу жовчних кислот на АТФазну активність слизової оболонки товстої кишки у пацієнтів із надмірною вагою та синдромом подразненої кишки // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». – Івано-Франківськ, 2020. – С. 55-56.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2906>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст абстракту).

5. Ференц І.М. Особливості біоценозу товстої кишки серед хворих з ожирінням та синдромом подразненої кишки // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції». – Чернівці, 2023. – С. 11-13.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2907>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст абстракту).

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів	24
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1. ОЖИРІННЯ ТА СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОЇ ТОВСТОЇ КИШКИ – ПОШИРЕНІ ЗАХВОРЮВАННЯ СЬОГОДЕННЯ	
(Огляд літератури).....	32
1.1. Поширеність ожиріння й синдрому подразненої кишки.....	32
1.2. Сучасні аспекти розвитку синдрому подразненої кишки.....	37
1.3. Принципи діагностики та лікування синдрому подразненої кишки.....	44
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих.....	55
2.2. Загальноклінічні та спеціальні методи обстеження.....	61
2.2.1. Метод анкетування пацієнтів.....	62
2.2.2. Дослідження кальпротектину.....	62
2.2.3. Колоноскопія.....	66
2.2.4. Дослідження кишкової флори.....	68
2.2.5. Визначення вмісту фосфору у слині за методом Фіске-Суббароу	70
2.2.6. Визначення рівня АТФ-азної активності клітин.....	72
2.3. Оцінка частоти СПК у хворих з абдомінальним ожирінням різних стаціонарних відділень.....	73
2.4. Характеристика методів лікування обстежених хворих.....	77
2.5. Статистична обробка отриманих результатів.....	79
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ СЕРЕД ХВОРИХ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ.....	
	80

3.1. Фактори, що впливають на клінічний перебіг синдрому подразненої кишки у пацієнтів з абдомінальним ожирінням.....	80
3.2. Особливості ураження слизової оболонки товстої кишки при колоноскопичному та морфологічному дослідженні у хворих при синдромі подразненої кишки та абдомінальному ожирінні.....	86
3.3. Обговорення отриманих результатів.....	90
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЕД ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ ТА АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ.....	93
4.1. Особливості біохімічних показників крові серед пацієнтів з коморбідною патологією.....	93
4.2. Концентрація неорганічного фосфору в пацієнтів з коморбідною патологією як неінвазивна діагностика синдрому подразненої кишки .	96
4.3. Особливості впливу жовчних кислот на АТФ-азну активність слизової оболонки товстої кишки серед пацієнтів з коморбідною патологією.....	101
4.4. Зміни кількісного і якісного складу мікрофлори товстої кишки в обстежених.....	106
4.5. Фактори, що впливають на формування синдрому подразненої кишки при абдомінальному ожирінні.....	110
4.6. Обговорення отриманих результатів.....	116
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ У ХВОРИХ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ	119
Обговорення отриманих результатів.....	126
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	128

ВИСНОВКИ.....	146
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	148
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	149

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГА – Американська гастроентерологічна асоціація

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

БЛП – β -ліпопротеїди

ІМТ – індекс маси тіла

ЕПР – ендоплазматичний ретикулум

НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

НМТ – надлишкова маса тіла

ПМ – плазматична мембрана

СПК – синдром подразненої кишки

СРП – С-реактивний протеїн

ТЦА – трициклічні антидепресанти

УЗД – ультразвукова діагностика

ЦД – цукровий діабет

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ФКС – фіброколоноскопія

TLC-S – тауролітохолевої кислоти сульфат

ВСТУП

Актуальність теми

На сьогодні поширеність ожиріння є настільки великою, що набуває характеру неінфекційної епідемії. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, опублікованими ще в 2003 р., близько 1,7 млрд. людей на планеті мають надмірну масу тіла або ожиріння. Неухильний ріст ожиріння відзначають практично у всіх країнах світу. За останні 10 років ожиріння у світі зросло в середньому на 75 %. Із поширенням ожиріння планетою множаться та посилюються пов'язані з ним тяжкі соматичні захворювання: цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія, коронарна хвороба серця, серцева недостатність, атеросклероз, онкологічні захворювання та ін. Згідно з даними літератури, клінічні зміни щодо органів травлення у хворих із ожирінням є найрізноманітнішими, характеризуються наявністю перехресних синдромів, зумовлених поліорганною патологією [5].

Найчастішими захворюваннями органів травлення у хворих із ожирінням є патологічні зміни стравоходу, захворювання печінки та біліарного тракту, захворювання товстої кишки. Велику увагу приділяють вивченню проблеми поєднання патології органів травлення з іншими патологічними станами, зокрема з ожирінням, враховуючи безпосередню участь органів травлення у формуванні надлишкової маси тіла (МТ) і негативний вплив збільшення МТ на моторну функцію травного каналу та постпрандіальну акомодацию. Проте основним предметом вивчення стало поєднання ожиріння з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, тоді як зв'язок підвищеної МТ з частотою виникнення функціональних розладів органів травлення досліджено лише з позицій ролі змін акомодации та моторики шлунка у патогенезі ожиріння. Деякі автори вивчали лише частоту виникнення гастроінтестинальних симптомів у хворих на ожиріння без детального дослідження особливостей перебігу поєднаної патології [6, 12, 53]. Необхідність ретельного вивчення поєднання функціональних розладів травного каналу з надлишковою МТ (ожирінням) не підлягає сумніву, враховуючи велику частоту цих захворювань, спільні ланки патогенезу (дисбаланс у системі

нейротрансмітерів), взаємне обтяження зі значним погіршенням якості життя.

Функціональні захворювання шлунково-кишкового каналу є також надзвичайно актуальною проблемою сьогодення, незважаючи на велику кількість вітчизняних та зарубіжних досліджень. До недавнього часу був відсутній єдиний підхід, який дозволив би визначити уніфіковані шляхи її вирішення. Є значні відмінності стосовно термінології, патогенезу і лікування функціональних захворювань [39, 98].

Синдром подразненого кишечника (СПК) входить до числа найпоширеніших функціональних захворювань органів травлення. За даними світової статистики, приблизно 40-70% пацієнтів звертаються до гастроентеролога щодо СПК, імовірно 20% населення земної кулі мають відповідну симптоматику [21]. З літературних джерел відомо, що СПК частіше трапляється у пацієнтів із патологічним ожирінням, ніж у загальній популяції, з показниками поширеності від 8 до 31%. Причина такої асоціації невідома [45, 124].

У розвитку СПК загальноновизнаною є роль нервово-психічних факторів. В одних пацієнтів порушення щодо психіки незначні, і захворювання протікає за типом органного неврозу, в інших є виражений невротичний стан і клінічні прояви розвиваються вже на цьому фоні [51]. Хоча можна припустити, що зміни особистості є не причиною, а наслідком тривалих кишкових порушень.

Окрім перерахованих факторів, значну роль при СПК відіграє порушення мікробного складу в просвіті товстої і тонкої кишки. До виникнення дисбіотичних змін у складі кишкової мікрофлори призводять тривале застосування антибіотиків, кишкові інфекції (токсикоінфекції, дизентерія, шигельоз, лямбліоз, сальмонельоз), тривала затримка калових мас в товстій кишці. Зміна мікробного біоценозу є серйозним патогенетичним моментом у розвитку СПК, оскільки при цьому можуть редукувати процеси травлення і всмоктування з розвитком синдромів мальабсорбції та мальдигестії, може знижуватися інтракишковий рН, а це тягне за собою інактивацію травних ферментів, призводить до відносної ферментативної недостатності та розладів моторно-евакуаторної функції товстої кишки [48]. Однак є мало інформації щодо стану біоценозу товстої кишки у хворих з ожирінням, його

впливу на перебіг поєднання СПК й ожиріння і його корекції на ефективність лікування вказаних патологій.

Отже, попри досить активні дослідження в останні роки, дослідженість механізмів розвитку СПК і ефективність його лікування залишається досить низькою. На сьогодні немає патогномонічних лабораторних і гістологічних біомаркерів, які б підтверджували діагноз СПК. Діагностика захворювання базується винятково на клінічних симптомах, які не мають чіткої інтерпретації і можуть трактуватись по-різному, що ускладнює діагностику. Тому вивчення особливостей перебігу та лікування СПК у хворих з надлишковою масою тіла/ожирінням на сьогодні є особливо актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом комплексної роботи кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти, кафедр ендокринології, біологічної хімії та радіології та радіаційної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті” (№ державної реєстрації 0120U002142). Автор – виконавець фрагменту НДР.

Мета роботи – підвищити ефективність лікування хворих із синдромом подразненої кишки при ожирінні шляхом розробки ефективних методів його корекції на основі вивчення особливостей клінічного перебігу, ендоскопічних уражень товстої кишки, дисбіотичних порушень, АТФ-азної активності слизової оболонки товстої кишки та зміни рівня неорганічного фосфору у слині цих пацієнтів.

Відповідно до поставленої мети були визначені такі *завдання дослідження*:

1. Визначити частоту та фактори ризику формування синдрому подразненої кишки серед пацієнтів з абдомінальним ожирінням.
2. Встановити клінічні особливості перебігу синдрому подразненої кишки у

хворих з абдомінальним ожирінням залежно від вираженості дисбіозу товстої кишки у даних пацієнтів.

3. Охарактеризувати особливості зміни рівня неорганічного фосфору у слині залежно від клінічної форми синдрому подразненої кишки у хворих на абдомінальне ожиріння.
4. Дослідити вплив жовчних кислот на АТФ-азну активність слизової оболонки товстої кишки залежно від ендоскопічних та морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки у хворих з поєднанням синдрому подразненої кишки та ожиріння.
5. Розробити комплексний підхід щодо діагностики та лікування синдрому подразненої кишки у хворих з абдомінальним ожирінням з урахуванням особливостей клінічної симптоматики, ендоскопічних та морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки, дисбіотичних змін, порушення вмісту неорганічного фосфору у слині та впливу жовчних кислот на АТФ-азну активність слизової оболонки товстої кишки в таких пацієнтів.

Об'єкт дослідження: синдром подразненої кишки у хворих на ожиріння.

Предмет дослідження: клінічні та лабораторно-інструментальні особливості перебігу різних варіантів СПК при ожирінні, показники мікробіоценозу товстого кишківника, вміст неорганічного фосфору у слині, АТФ-азна активність клітин слизової оболонки товстої кишки у хворих з ожирінням та СПК.

Методи досліджень: для оцінки особливостей клінічного перебігу захворювання – безпосереднє спостереження хворих загальноприйнятими методами клінічного й лабораторного обстеження; фіброколоноскопія (ФКС) – для виключення органічних патологічних змін слизової оболонки товстої кишки (морфологічне дослідження біопсійного матеріалу зі слизової оболонки товстого кишечника; ультрасонографія органів черевної порожнини – з метою виявлення супутньої патології; визначення рівня фекального кальпротектину (кількісно) – для виключення запальної патології кишечника; мікробіологічне дослідження вмісту

товстої кишки – для встановлення стану мікробіоценозу кишківника; методи варіаційної статистики – для встановлення достовірності результатів досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів

Уточнено наукові дані про особливості клінічного перебігу синдрому подразненої кишки у хворих з абдомінальним ожирінням.

Доповнено наукові знання про взаємообтяжливий вплив нерегулярного харчування, низької фізичної активності, вживання алкоголю, паління у поєднанні із дисбіозом товстої кишки на формування клінічних симптомів, виявлено негативний вплив хронічного стресу на функціональний стан шлунково-кишкового тракту.

Вперше досліджено вміст неорганічного фосфору у слині пацієнтів з СПК. При цьому встановлено достовірне зменшення концентрації неорганічного фосфору у слині пацієнтів з СПК порівняно з практично здоровими добровольцями та ще більше зниження цього показника щодо контрольної групи при поєднанні СПК та абдомінального ожиріння. Важливим є те, що не виявлено різниці залежно від типу СПК та гендерного складу пацієнтів. Отримані результати стали підставою для оформлення деклараційного патенту на корисну модель „Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки” (патент 142282 U України від 25.05.2020).

Вперше проаналізовано вплив жовчних кислот на активність АТФаз слизової оболонки товстої кишки. Показано, що жовчі кислоти підвищують активність базальної Mg^{2+} -АТФ-ази в постмітохондріальній фракції слизової товстої кишки пацієнтів із надмірною вагою та СПК, але не впливають на активність Na^+/K^+ -АТФ-ази та Ca^{2+} -АТФ-азну активність.

Вперше хворим з синдромом подразненої кишки та абдомінальним ожирінням запропоновано комплексне лікування, що включає пробіотичний комплекс у поєднанні із полівітамінним препаратом, що містить фосфор та магній на фоні зміни способу життя та дієтичних рекомендацій, для нормалізації клінічної симптоматики ураження СПК, вираженості дисбіозу товстої кишки, змін рівня

неорганічного фосфору у слині.

Практичне значення отриманих результатів

З метою покращення ранньої діагностики синдрому подразненої кишки у пацієнтів з абдомінальним ожирінням рекомендується визначення неорганічного фосфору слини (патент України на корисну модель № 142282 У України від 25.05.2020).

З метою підвищення ефективності лікування пацієнтів з поєднанням синдрому подразненої кишки та абдомінального ожиріння окрім збільшення фізичної активності та низькокалорійної дієти рекомендується використання комбінованого пробіотичного препарату у поєднанні із полівітамінним комплексом протягом 1 місяця.

Отримані теоретичні і практичні результати дослідження впроваджені у клінічну практику гастроентерологічного відділення Закарпатської обласної клінічної лікарні (акт впровадження від 30.05.2020), терапевтичного відділення КНП «Ужгородська районна клінічна лікарня Ужгородської районної ради (акт впровадження від 31.05.2021), ЛДЦ ТОВ «Кредоклінік – клініка доказової медицини» (акт впровадження від 05.06.2021) та використовуються у педагогічному процесі на кафедрі терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 19.05.2023) та кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (акт впровадження від 29.05.2022), що засвідчують п'ять актів впровадження.

Особистий внесок здобувача

Представлені у роботі матеріали та фактичні дані є самостійним внеском дисертанта у розроблену тему. Здобувачем особисто визначена мета і завдання цього дослідження, проаналізована література за темою, виконано планування дисертаційного дослідження та інформаційно-патентний пошук. Самостійно проведені клінічні спостереження хворих, з верифікацією у них діагнозу,

формуванням груп хворих, вибір та призначення лікування, контроль за його ефективністю. Автором самостійно виконана статистична обробка результатів, написані та оформлені всі розділи дисертації. Основні наукові положення, обґрунтування та висновки належать здобувачу. У працях, які опубліковані за результатами науково-дослідної роботи, використано фактичний матеріал автора, а співавтори забезпечували консультативно-технічну допомогу, здійснювали участь у діагностично-лікувальному процесі та інтерпретації результатів лабораторних досліджень, формулюванні висновків.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації викладені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 2017), на Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (Свалява, 2018), на IX Міжнародній науковій конференції «Science and Society» (Гамільтон, Канада, 2019), на Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (Івано-Франківськ, 2020), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції» (Чернівці, 2023).

Апробація дисертації проведена «03» листопада 2023 року на кафедральному засіданні (протокол № 11) кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, з них 2 статті у наукових фахових виданнях України, 2 – в іноземних періодичних виданнях, що входять до науково-метричної бази Scopus, 1 – деклараційний патент України на корисну модель, 5 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конференцій та симпозіумів.

РОЗДІЛ 1
ОЖИРІННЯ ТА СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОЇ ТОВСТОЇ КИШКИ –
ПОШИРЕНІ ЗАХВОРЮВАННЯ СЬОГОДЕННЯ
(Огляд літератури)

1.1. Поширеність ожиріння й синдрому подразненої кишки

На сьогодні ожиріння належить до найпоширеніших метаболічних захворювань у світі, воно зростає зі швидкістю епідемії. Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) ожиріння визнано новою неінфекційною епідемією нашого часу. Поширеність ожиріння серед дорослого населення віком від 18 років і старше за останні десятиліття зросла практично втричі [166]. У 2008 році у світі було зареєстровано 260 млн хворих на ожиріння, а через менше ніж 10 років кількість таких осіб становила вже близько 500 млн людей, причому вимальовується тенденція щодо збільшення захворювання серед юнаків та осіб молодого віку [30].

На теперешній час у більшості країн Західної Європи та США на ожиріння страждає 20-25% населення (індекс маси тіла (ІМТ) > 30). Надлишкову масу тіла (ІМТ > 25) в індустріально розвинених країнах, окрім Японії та Китаю, має близько половини населення [30]. До 2025 р. прогнозують збільшення кількості людей з ожирінням удвічі. Цей діагноз буде поставлено майже 50% дорослого населення США і 40% мешканців Австрії та Англії. За даними ВООЗ, надлишкову масу тіла на сьогодні має більше мільярда людей на планеті. Близько 30% населення України має надлишкову масу тіла [5].

Приріст пацієнтів із надмірною масою складає 10% від попередньої кількості кожні 10 років. Підраховано, що якщо дана тенденція збережеться, то до середини нинішнього століття практично все населення економічно розвинених країн буде хворіти на ожиріння, що зменшує тривалість життя в середньому на 3-5 років при помірному надлишку маси, і до 15 років – при вираженому ожирінні [17].

Ожиріння – це хронічне захворювання, що розвивається внаслідок порушення обміну речовин і харчової поведінки, має рецидивний характер і

характеризується накопиченням жирової тканини в організмі. Ставлення самого пацієнта до надлишкової маси свого тіла часто несерйозне, проблема сприймається як естетична. Натомість це – реальна загроза здоров'ю. Старіння населення, ожиріння та малорухливий спосіб життя кидає серйозний виклик здоров'ю суспільства та лікарям. Ожиріння стало значною медико-соціальною проблемою сучасності [5]. Від нього страждають усі вікові категорії жителів планети. За даними ВООЗ, у 2006 р. у світі щонайменше 20 млн дітей віком до 5 років мали надмірну масу тіла, з них у третини фіксували ожиріння. Частота ожиріння серед європейських дітей раннього шкільного віку та підлітків майже не відрізняється і становить 10-30% серед 7–11-річних і 8–25 % – серед підлітків 14–17 років. Аналогічну динаміку поширеності ожиріння серед дитячого населення спостерігають і в Україні. Так, протягом 2002–2012 рр. майже вдвічі зросла кількість дітей із цією недугою, надто дітей підліткового віку [13]. Статистика в Україні за початок 2013 р. нараховує 114,8 тис. дітей віком до 17 років з ожирінням [13, 17].

Згідно з даними літератури, клінічні зміни щодо органів травлення у хворих із ожирінням є найрізноманітнішими, характеризуються наявністю перехресних синдромів, зумовлених поліорганною патологією. Найчастішими захворюваннями органів травлення у хворих із ожирінням є такі: патологічні зміни стравоходу, захворювання печінки та біліарного тракту, захворювання товстої кишки [12].

Наявність ожиріння суттєво впливає на моторну й секреторну функцію кишківника, втім цей вплив не є специфічним й потребує детального аналізу всіх чинників ризику – як на рівні забезпечення належного рівня самозберігаючої поведінки, так і якісного складу харчових раціонів [25].

Накопичуються докази, які свідчать про те, що ожиріння зумовлене не лише збільшенням споживання їжі, але може мати більш складну патофізіологію, яка, ймовірно, походить із кишечника. Завдяки своїм мікробіологічним, гормональним і поживним аспектам кишечник може бути відправною точкою для лікування надмірної ваги. Ожиріння пов'язане зі зміною складу мікробіоти, що може не тільки збільшити вилучення калорій з їжі, але також може створити

функціональний розлад, що призведе до синдрому подразненого кишечника (СПК). Було висунуто кілька механізмів, які пояснюють цей зв'язок, зокрема певні продукти, які погано засвоюються, наприклад, вуглеводи та ліпіди, а також умови психологічного стресу, які можуть стимулювати гіперчутливість товстої кишки, що призводить до симптомів СПК. Іншим фактором, пов'язаним із цим зв'язком, може бути субклінічне запалення, типове для ожиріння, що характеризується виділенням медіаторів запалення, які можуть подразнювати кишкові нервові закінчення. Зміна рівнів деяких анорексигенних гормонів, а також зміна кишкової мікробіоти зі зменшенням співвідношення бактероїдів/фірмікутів також можуть сприяти патогенезу СПК, пов'язаного з ожирінням [126].

Є повідомлення, що вісцеральне абдомінальне ожиріння пов'язане з підвищеним ризиком розвитку СПК, особливо варіанту з діареєю [111].

Сьогодні все більшої уваги приділяють вивченню проблеми поєднання патології органів травлення з іншими патологічними станами, зокрема з ожирінням, враховуючи безпосередню участь органів травлення у формуванні надлишкової маси тіла і негативний вплив збільшення маси тіла на моторну функцію травного каналу та постпрандіальну акомодацию. Вивчається поєднання ожиріння з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, частота виникнення гастроінтестинальних симптомів у хворих на ожиріння. Необхідність ретельного вивчення поєднання функціональних розладів травного каналу з надлишковою масою тіла/ожирінням не підлягає сумніву, враховуючи велику частоту цих захворювань, спільні ланки патогенезу (дисбаланс у системі нейротрансмітерів), взаємне обтяження зі значним погіршенням якості життя [6, 62, 75].

Захворювання кишечника залишаються однією з найбільш складних і невіршених проблем сучасної гастроентерології та колопроктології, що зумовлено їх широкою розповсюдженістю серед людей різного віку та статі, тяжкістю перебігу та труднощами діагностики [32]. Дані світової статистики свідчать про щорічне збільшення кількості людей, які страждають від патології кишечника. Серед причинних факторів виникнення таких захворювань виділяють низьку якість і незбалансованість харчування, психоемоційне перенапруження,

самолікування, пізні звернення по спеціалізовану медичну допомогу та інші [29, 33].

Як відомо, хвороби кишечника поділяють на органічні й функціональні. До функціональних захворювань і належить синдром подразненого кишечника. На сьогодні функціональні захворювання кишечника трапляються значно частіше порівняно з органічною патологією [29]. СПК є надзвичайно актуальною проблемою, що зумовлено значною поширеністю захворювання, різким зниженням якості життя пацієнтів, великими економічними витратами на лікування [22].

Поширеність СПК у більшості країн світу складає в середньому 20 % (від 9 до 48 %), а захворюваність становить від 1,35 до 1,50 % [2]. У країнах Європи, Америки, Японії та Китаї поширеність захворювання сягає 30,0%, у Таїланді – 5,0 %, в Ірані – 3,4 %. Епідеміологічні дослідження серед латиноамериканців і афроамериканців США, жителів Японії та Китаю показали, що поширеність СПК залежить від расової належності. СПК виявляють у 28 % пацієнтів, які звертаються до гастроентеролога, і у 12 % осіб, які звертаються до лікарів сімейної практики. Пік захворюваності припадає на молодий працездатний вік – 30-40 років. Симптоми захворювання можуть з'являтися та зникати на тривалий термін, часто перебігаючи в комплексі з іншими функціональними хворобами та погіршуючи якість життя пацієнта [22, 97].

У зв'язку з тим, що критерії встановлення діагнозу СПК стали жорсткішими після прийняття Римських критеріїв IV і включають лише наявність болю і виключають дискомфорт, загальна поширеність СПК у США, Канаді та Великій Британії знизилася до 5,7 % порівняно з 10,7 % при Римських критеріях III [14, 114].

В одному з двох центрів лікування ожиріння встановлено, що поширеність СПК була втричі вищою, ніж у загальній популяції в тому ж регіоні. Зроблено висновки, що висока поширеність, очевидно, може бути пов'язана з дієтичними відмінностями або зміненим засвоєнням або метаболізмом жиру. Таким чином, увага до СПК є важливою в догляді за пацієнтами з морбідним ожирінням [45].

Ще одне дослідження показало, що співіснування ожиріння та СПК посилює

проблеми зі сном і психіатричні розлади. Скринінг і лікування СПК і ожиріння можуть бути виправданими для покращення сну та психічних розладів, особливо серед жінок із синдромом полікістозних яйників [159].

Згідно з повідомленнями в літературі, метаболічний синдром і СПК можуть бути пов'язані зі зміненою мікробіотою кишечника. У дослідженні типу «випадок-контроль», у якому брали участь 3808 послідовних пацієнтів, які відвідували амбулаторні клініки регіональної навчально-дослідної лікарні Ерзурума, з травня 2019 року до серпня 2019 року пацієнти були оцінені з точки зору СПК за критеріями Рим-IV. З 486 хворих, у яких був діагностований СПК, 176 пацієнтів були виключені з різних причин. Контрольні суб'єкти були випадковим чином обрані з СПК-негативних суб'єктів. Метаболічний синдром був діагностований на основі критеріїв Міжнародної діабетичної федерації. Встановлено, що метаболічний синдром і ожиріння значно частіше спостерігалися у пацієнтів із СПК порівняно з контрольною групою [52].

Більш ранні дослідження асоціації ожиріння та СПК проводилися переважно в західних країнах, а щодо країн, що розвиваються, є досить обмежені дані. Проведено дослідження вивчення зв'язку загального та абдомінального ожиріння із СПК у населення Близького Сходу, яке показало, що загальне/абдомінальне ожиріння не пов'язане з ймовірним розвитком СПК [46]. Отже, для з'ясування зв'язку між ожирінням і СПК потрібні окремі детальні спостереження.

Вітчизняні та іноземні вчені провели численні дослідження, однак етіологія й патогенез СПК залишаються недостатньо розкритими. Складною і невирішеною проблемою є пошук діагностичних та диференційно-діагностичних критеріїв СПК. Незважаючи на наявність міжнародних стандартів діагностики, СПК розглядається як діагноз виключення, враховуючи його неспецифічні прояви, подібні до інших гастроентерологічних захворювань клінічні симптоми, що часто призводить до діагностичних помилок [29].

Питання, пов'язані з діагностикою та лікуванням синдрому подразненого кишечника займає одне з центральних місць у сучасній гастроентерології у зв'язку з тим, що в останні роки відзначається значне зростання захворюваності на цей

синдром, його тривалий рецидивний, часто довічний перебіг, що призводить до зниження працездатності пацієнтів, незважаючи на доброякісний характер, і значних витрат системи охорони здоров'я. СПК, незважаючи на його функціональну природу, трапляється досить часто – від 14 до 50 % дорослого населення за даними популяційних епідеміологічних досліджень, а співвідношення жінок і чоловіків – від 2:1 до 4:1. У структурі гастроентерологічної патології на це захворювання припадає 40-70 % всіх випадків звернень по лікарську допомогу [21, 86].

Попри активні дослідження в останні роки механізми розвитку СПК і ефективність його лікування залишається досить низькою. На сьогодні немає патогномонічних лабораторних і гістологічних біомаркерів, які б підтверджували діагноз СПК. Діагностика захворювання базується винятково на клінічних симптомах, які не мають чіткої інтерпретації і можуть трактуватись по-різному, що ускладнює діагностику. Тому вивчення особливостей перебігу та лікування СПК у хворих з надлишковою масою тіла/ожирінням на сьогодні є особливо актуальним.

Отже, згідно з повідомленнями в літературі, ожиріння та СПК є надзвичайно поширеними і викликають значну захворюваність. Однак залишається незрозумілим, чи ожиріння більш поширене серед тих, хто страждає на СПК, чи СПК більш поширене у людей із ожирінням.

1.2. Сучасні аспекти розвитку синдрому подразненої кишки

СПК не є самостійним захворюванням, а розлади в кишківнику не пов'язані з безпосереднім пошкодженням самого кишківника. СПК визначається як комплекс функціональних розладів кишки тривалістю більше 3 місяців, основними клінічними проявами якого є біль у животі, дискомфорт, що супроводжуються метеоризмом, почуттям неповного випорожнення кишечника або імперативними позивами на дефекацію, а також порушеннями його функції [26].

У формуванні СПК важливу роль відіграють генетична схильність, психосоціальні чинники, перенесені кишкові інфекції, недостатня соціальна підтримка. Поєднання цих чинників призводить до розвитку сенсорної дисфункції

у вигляді вісцеральної гіперчутливості, що виявляється абдомінальним болем або дискомфортом, і нейром'язової дисфункції у вигляді дисмоторних порушень (закреп або діарея). Про наявність нейром'язової дисфункції свідчить збільшення рухової реакції кишечника у відповідь на внутрішньовенне введення кортикотропін-релізинг-гормона у хворих на СПК порівняно зі здоровими особами. Разом із сенсорною і нейром'язовою дисфункціями як головними патогенетичними чинниками розвитку СПК для синдрому характерне виникнення і персистування помірно виражених запальних змін слизової оболонки кишечника, а також порушення якісного і кількісного складу кишкової мікрофлори [14].

Відповідно до Римських критеріїв III (2006), СПК – це поширена біопсихосоціальна функціональна патологія, діагностика якої ґрунтується на клінічній оцінці стійкої сукупності симптомів, що викликані розладами дистального відділу кишки за відсутності органічних захворювань. В основі розвитку СПК лежить взаємодія двох основних патологічних механізмів – психосоціального впливу і сенсорно-моторної дисфункції, що включає порушення вісцеральної чутливості та рухової активності кишечника. Симптоми СПК перебігають протягом тривалого часу, часто накладаються на інші функціональні розлади і негативно відбиваються на якості життя таких пацієнтів. Одним з важливих чинників патогенезу СПК є вісцеральна гіперчутливість, проявом якої є вісцеральна гіпералгезія. Больові імпульси, що виникають за подразнення аферентних нервових закінчень блукаючого нерва і спинномозкових нервів, передаються до головного мозку. Різні чинники, що впливають на ці нервові закінчення, можуть впливати як на моторну, так і секреторну активність кишечника, викликаючи запор або діарею. Тобто на тлі підвищеної рецепторної реакції в кишечнику посилюється аферентна стимуляція/імпульсація, що досягає по черевних і блукаючих нервах центральних підкіркових і кіркових відділів центральної нервової системи (ЦНС), у свою чергу, змінює їх функціональну діяльність. При цьому спостерігаються дисфункціонально-дисрегуляторні порушення, що включають кіркові і підкіркові центри, вегетативну нервову систему, периферичний нервово-рецепторний апарат кишечника із системою

нейротрансмітерів і біологічно активних речовин – так звану ентеральну нервову систему, аналогічні нервові і медіаторні структури якої знаходяться і в ЦНС. СПК відображає розлад регуляції між ЦНС і автономною нервовою ентеральною системою [4].

22 травня 2016 р. на симпозиумі у рамках 52-го Американського гастроентерологічного тижня (м. Сан-Дієго, США) відбулася офіційна презентація Римських критеріїв IV [14, 58, 72]. Згідно з Римськими критеріями IV, діагноз СПК вірогідний за наявності рецидивного болю у животі в середньому 1 день на тиждень упродовж останніх 3 місяців, які поєднуються з 2 або більше наступними симптомами: зв'язок з дефекацією; асоціація зі зміною частоти випорожнення; асоціація зі зміною форми (зовнішнього вигляду) випорожнення. Ці критерії чинні, якщо спостерігаються протягом останніх 3 місяців від моменту появи симптомів за 6 місяців до встановлення діагнозу [14].

Відмінності між Римськими критеріями III і IV: видалення з критеріїв поняття «дискомфорт» (тепер головним діагностичним критерієм СПК є біль); підвищення частоти епізодів болю – один раз на тиждень (Римські критерії IV), а не 3 рази на місяць (Римські критерії III); у критеріях відсутній зв'язок між виникненням болю та змінами випорожнення; заміна поняття «зменшення болю після дефекації» на «зв'язок болю з дефекацією»; при розподілі СПК на субтипи рекомендують враховувати лише пропорції змінених випорожнень (грудкуватий/твердий або неоформлений/рідкий), а не все випорожнення (включаючи нормальне) [14, 72].

Підвищення вісцеральної чутливості кишки, імовірно, є головною причиною виникнення абдомінального болю у хворих на СПК. Звичайні периферичні подразники, зумовлені фізіологічною перистальтикою кишечника, хворі на СПК, на відміну від здорових осіб, сприймають як больові відчуття. При СПК збільшується чутливість кишкових рецепторів до підвищення тиску в кишці та розтягування кишкової стінки [14].

Згідно з новим поясненням щодо вісцеральної гіперчутливості, больові відчуття при СПК можуть бути наслідком ушкодження ентеральної нервової

системи при зміні складу бактерійної мікрофлори кишечника на тлі перенесеної кишкової інфекції, що спричиняє запальну інфільтрацію слизової оболонки товстої кишки та підвищення експресії прозапальних цитокінів, які вивільняються імунними клітинами внаслідок активації toll-like рецепторів TLR2 і TLR4, і зниження експресії протизапальних цитокінів. Для СПК характерне «імунне запалення» слизової оболонки кишечника низького ступеня активності (low-grade mucosal inflammation). Запалення і зміна складу кишкової мікрофлори при СПК призводять до надмірної дегрануляції опасистих клітин, прилеглих до ентеральних нервів, підвищення місцевої серотонінової та гістамінової активності, вивільнення простагландинів і триптази. Остання спричиняє дисрегуляцію тісних міжклітинних контактів слизової оболонки кишки та підвищення проникності кишкової стінки [14].

У розвитку СПК є загальновизнаною роль нервово-психічних факторів: в одних пацієнтів порушення з боку психіки незначні і захворювання перебігає за типом органного неврозу, проте в інших відзначаються виражені невротичні стани і клінічні прояви розвиваються вже на цьому фоні. Однак можна припустити, що зміни особистості є не причиною, а наслідком тривалих кишкових порушень.

Вивчення анамнестичних і клінічних особливостей у хворих з СПК на тлі надлишкової маси тіла й ожиріння показало, що несприятливі сімейні ситуації, підвищені вимоги соціального життя, зміна характеру харчування можуть бути пусковим механізмом у генезі кишкових розладів у осіб молодого віку [21].

Хоча етіологія СПК залишається не зовсім зрозумілою, деякі дослідники постулюють, що аномальна перистальтика кишечника, дієта та/або змінена мікробіота кишечника мають вплив на розвиток СПК. Дослідження на тваринах показують, що габітус тіла пов'язаний з порушенням моторики нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, однак дані є суперечливими. Дієти з низьким вмістом клітковини, з високим вмістом насичених жирів, які підвищують моторику, а також високий вміст зброджуваних вуглеводів (таких як фруктоза та лактоза) можуть сприяти розвитку симптомів СПК у людей з ожирінням. Крім того, у літературі є повідомлення, що симптоми СПК пов'язані з дієтою та можуть

частіше спостерігатися у людей із ожирінням внаслідок переїдання у відповідь на порушення сигналів насичення [124].

Надлишкова маса тіла провокує розвиток як короткострокових, так і довгострокових несприятливих наслідків для фізичного і психосоціального здоров'я, посилюючи психоемоційні порушення, що визначаються при СПК, а також відіграє роль у формуванні моторно-секреторних порушень.

Про актуальність проблеми свідчить і те, що останнім часом спостерігається підвищення інтересу вчених до коморбідних патологічних станів, що виникають при ожирінні і в дитячому віці. Відомі роботи, в яких аналізуються гіпотетичні патофізіологічні механізми, що ведуть до виникнення СПК у дітей з надмірною масою тіла. Вважається, що пацієнти з ожирінням споживають значну кількість незахищених вуглеводів, що може призводити до розвитку осмотичної діареї. Іншими ймовірними механізмами виникнення порушень моторної й секреторної функцій кишки є уповільнення евакуації вмісту шлунка при споживанні висококалорійної їжі з високим вмістом жирів, дисбіоз кишківника, а також надмірне надходження прекурсорів нейротрансмітерів із раціоном [25, 91, 118].

Зокрема дослідження СПК у дітей із супутнім ожирінням показало переважання осіб жіночої статі серед таких пацієнтів. Наявність ожиріння сприяло виникненню закріпів, утім чіткого зв'язку між аліментарним статусом та нозологічними формами СПК не було виявлено [25].

Біологічна рівновага між людиною і мікробною флорою є особливим індикатором стану макроорганізму, який реагує на різні патологічні процеси в організмі та на зміни навколишнього середовища. Кишкова мікрофлора має великий метаболічний потенціал, впливаючи на біохімічні процеси, роблячи певний внесок у фізіологію людини.

Мікробіом значною мірою пов'язаний з нашим здоров'ям, він змінюється не тільки при кишечних абераціях, таких як запальні захворювання кишечника і синдром подразненої кишки [41], а також і за системних захворювань, таких як діабет 2 типу [42].

Функції кишкової мікрофлори можуть порушуватись у випадку зміни складу

кишкового біоценозу. У здорової людини слизова оболонка кишки постійно оновлюється, має високий ступінь метаболічної активності, завдяки якій забезпечується її цілісність. Слизова оболонка кишки активно взаємодіє з його мікробіотою, забезпечуючи гомеостаз організму загалом. У разі виникнення і розвитку метаболічно-асоційованого захворювання (ожиріння) висока концентрація метаболітів робить стінку кишки більш вразливою для розвитку ішемії й атрофії. Якщо епітеліоцити позбавлені адекватного притоку поживних речовин, то активність репродукції і міграції клітин, синтезу ДНК знижується, порушується бар'єрна функція кишківника.

Розвиток ожиріння пов'язаний з порушенням енергетичного балансу організму. В результаті надлишкової мікробної ферментації харчових волокон і деяких інших субстратів, в організм господаря потрапляє невелика кількість додаткової енергії, що може протягом певного часу сприяти збільшенню ваги. Крім того, показано, що мікрофлора впливає на гени, які регулюють розхід і накопичення енергії.

Метаболічна активність кишкової мікрофлори допомагає діставати енергію зі спожитих харчів і накопичувати її в жировій тканині людини для наступного використання. Індивідуальні відмінності в можливості поглинання енергії із харчових речовин пояснює такий феномен, де пацієнти з ожирінням не страждають на переїдання. Однак розхід енергії в спокої у таких хворих не менший, а більший, ніж в осіб з нормальною масою тіла. Ряд дослідників вважають, що мікрофлора кишки кожної людини має свою метаболічну активність і певні зміни її складу можуть служити певним чинником до розвитку ожиріння. У серії експериментів проводили пересадку кишкової флори безмікробним мишам, які виростили в стерильному середовищі. В результаті спостерігалось збільшення маси жирової тканини за два тижні на 60% без яких-небудь змін у харчуванні, що супроводжувалось гіпертрофією адипоцитів, підвищенням рівня лептину і глюкози в крові. Було встановлено, що кишечна мікрофлора впливає на енергобаланс не тільки через зменшення енергії з харчових речовин, але і через вплив на гени, які регулюють її розхід і накопичення [36].

Доведеним є зв'язок кишкової мікрофлори з ожирінням. Підвищення індексу маси тіла (ІМТ) понад 25 кг/м² тісно пов'язане з видовими особливостями кишкової мікрофлори пацієнта: ожиріння і метаболічний синдром супроводжуються зменшенням видового різноманіття кишкової мікробіоти і зміною пулу працюючих мікробних генів. Склад мікрофлори у людей з різним ІМТ відрізняється. У серії експериментальних робіт показано вплив мікрофлори на розвиток ожиріння. Підтверджено участь кишкової мікробіоти у регулюванні енергетичного гомеостазу господаря. Миші зі стерильним кишківником мали на 40% менше загального жирового шару, ніж миші з нормальною кишковою мікробіотою, попри те, що останні вживали на 30 % калорій менше, ніж миші зі стерильним кишківником [15]. Проведені інші експериментальні дослідження пересадки безмікробним мишам кишкової флори від худих і повних мишей встановили, що безмікробні миші, яким пересаджували кишкову флору від повних мишей, набирали вагу набагато швидше, ніж ті, кому пересаджували флору від худих [1]. Отримані дані дозволили висловити думку, що зміна мікрофлори кишечника може відігравати роль у патогенезі ожиріння і потребує подальшого вивчення.

Дані досліджень людської мікробіоти збігаються з результатами, отриманими в експериментальних тварин. Так, в обстежених 12 осіб з ожирінням виявлено нижчий рівень *Bacteroidetes* і збільшення участі філуму *Firmicutes* у дистальному відділі кишківника порівняно з особами групи контролю. Після рандомізації в групі дієти з обмеженням кількості вуглеводів або жирів упродовж 52 тижнів частка *Bacteroidetes* була підвищеною впродовж тривалого часу, що асоціювалося зі зменшенням маси тіла господаря, а не зі зміною раціону харчування. У людей з ожирінням переважав філум *Firmicutes* і був зниженим філум *Bacteroidetes*. Отримані дані доводять, що зміни видового складу кишкової мікробіоти відіграють важливу роль у патогенезі ожиріння [15].

Окрім перерахованих факторів, значну роль в СПК відіграє порушення мікробного складу в просвіті товстої і тонкої кишки. До виникнення дисбіотичних змін у складі кишкової мікрофлори призводять тривале застосування антибіотиків,

кишкові інфекції (токсикоінфекції, дизентерія, шигельоз, лямбліоз, сальмонельоз), тривала затримка калових мас у товстій кишці. Зміна мікробного біоценозу є серйозним патогенетичним моментом у розвитку СПК, оскільки при цьому можуть редукувати процеси травлення і всмоктування з розвитком синдромів мальабсорбції та мальдигестії, може знижуватися інтракишковий рН, а це тягне за собою інактивацію травних ферментів, призводить до відносної ферментативної недостатності та моторно-евакуаторних розладів функції товстої кишки [21].

1.3. Принципи діагностики та лікування синдрому подразненої кишки

На сьогодні потрібні чіткі біомаркери для СПК. Є повідомлення про змінений фекальний мікробіом у суб'єктів із СПК, який може бути цінним біомаркером. В одному дослідженні оцінили діагностичні властивості нового тесту на фекальний дисбактеріоз, розробленого для того, щоб відрізнити СПК від здорових добровольців, і порівнювали рівень поширеності дисбактеріозу, пов'язаного з СПК і патологічним ожирінням. Були включені суб'єкти з патологічним ожирінням і СПК й без них. Встановлено, що дисбактеріоз був більш поширеним у суб'єктів із патологічним ожирінням, порівняно з тими, хто страждав на СПК, так і без нього, ніж у здорових добровольців. Відповідно тест на дисбактеріоз був непридатним для діагностики СПК. Дисбактеріоз був статистично значимо пов'язаний із патологічним ожирінням, але не з СПК [44].

На сьогодні діагноз «синдром подразненої кишки» встановлюється на підставі Римських критеріїв IV перегляду за відсутності органічних захворювань травного каналу, які можуть слугувати причиною виникнення цих симптомів [51, 140].

Згідно з Римськими критеріями IV, СПК діагностують за наявності таких симптомів: рецидивуючий біль у животі, що виникає хоча б один раз на тиждень і характеризується (двома або більше) ознаками: пов'язаний з дефекацією; поєднується зі зміною частоти дефекацій; поєднується зі зміною форми калу. Симптоми виникають упродовж останніх 3 місяців при загальній тривалості не

менше 6 місяців [23, 107, 149]. При формулюванні діагнозу необхідно вказати тип переважаючих змін форми калу. Розрізняють чотири форми синдрому подразненої кишки: СПК з діареєю; СПК із закрепом; змішаний варіант та некласифікований варіант [69].

Діагноз СПК встановлюють за умови, що скарги пацієнта відповідають Римським критеріям IV, а також відсутні органічні захворювання травного каналу і «симптоми тривоги» [16, 19]. Скарги хворих із СПК умовно можна розділити на три групи: кишкові; ті, що стосуються інших відділів травного каналу (наприклад, нудота, печія); негастроентерологічні (відчуття неповного випорожнення сечового міхура, фіброміалгія, мігрень). За наявності скарг, які стосуються інших відділів травного каналу, а також негастроентерологічних симптомів діагноз функціонального розладу є більш імовірним.

При встановленні діагнозу СПК слід оцінити наявність характерних симптомів, а саме: болю у животі (хворий може характеризувати біль як невизначений, пекучий, тупий, ниючий, постійний, кинджальний, викручувальний), відчуття здуття живота, порушення функції кишечника [27]. Біль локалізується переважно в клубових ділянках, частіше зліва. Зазвичай біль посилюється після прийому їжі, а після дефекації, відходження газів, прийому спазмолітиків вираженість зменшується. У жінок біль може посилюватися під час місячних. Важливою рисою больового синдрому при СПК є відсутність болю в нічні години. Більш характерний мінущий біль, ніж постійний [16, 147]. Відчуття здуття живота є менш вираженим зранку, наростає протягом дня, посилюється після прийому їжі. Діарея здебільшого виникає вранці, після сніданку, частота актів дефекації коливається від двох-чотирьох і більше за короткий проміжок часу, часто діарея супроводжується імперативними позивами і відчуттям неповного спорожнення 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 [147]. 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 кашкоподібного або навіть рідкого калу). Кал не містить домішок крові та гною, однак досить часто виявляються домішки слизу [23].

Однак вказані клінічні симптоми не можна вважати специфічними тільки 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. 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 ділянці при дефекації, а не на рідкісне спорожнення кишечника або дефекацію з виділенням щільних калових мас [147]. У хворих на СПК можуть бути також скарги, не пов'язані з функціонуванням кишечника [23]: диспепсія, нудота, печія; біль у ділянці нирок, інші м'язові і суглобові болі; урологічні симптоми (ніктурія, прискорені й імперативні позиви до сечовипускання, відчуття неповного випорожнення сечового міхура); диспареунія (поява болю при статевому акті у жінок); порушення нічного сну [151].

Важливо пам'ятати, що при обстеженні хворих на СПК є невідповідність між великою кількістю скарг, тривалим перебігом захворювання і задовільним загальним станом хворого. Якщо діагностуються «симптоми тривоги» – це прояв органічної патології, що служить показом до більш поглибленого обстеження: зменшення маси тіла; початок захворювання в літньому віці; нічна симптоматика; рак товстої кишки, целиакія, виразковий коліт і хвороба Крона у родичів; постійний біль у животі як єдиний симптом ураження шлунково-кишкового тракту; прогресуючий перебіг захворювання; лихоманка; зміни щодо внутрішніх органів (гепатомегалія, спленомегалія й ін.); зниження рівня гемоглобіну; лейкоцитоз; підвищення швидкості осідання еритроцитів; наявність прихованої крові в калі; зміни в біохімічному аналізі крові; стеаторея і поліфекалія [147, 151].

Необхідно також провести диференціальну діагностику СПК з:

- целиакією (глютенова ентеропатія), для якої характерний початок захворювання в дитинстві і яка може стати причиною уповільненого

розвитку дитини (необхідним скринінговим дослідженням 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 неспецифічний виразковий коліт), при яких можливі ректальні кровотечі, тривала постійна діарея, інфільтрат у 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);
- лімфоцитарним або колагенозним 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 болем у 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, яким понад 40 років [23, 144, 145].

Поліетиологічність, поліпатогенетичність і багатосимптомність клінічних виявів СПК зумовлюють труднощі як зі встановленням правильного діагнозу, так і з вибором оптимального способу лікування таких хворих.

Навіть незважаючи на те, що СПК не загрожує життю, він асоціюється зі зниженням якості життя, підвищенням рівня супутніх психологічних порушень та високими економічними витратами [35, 142]. Для пацієнтів із СПК властива гірша якість життя, пов'язана зі здоров'ям, ніж для хворих на цукровий діабет або осіб з термінальною стадією захворювання нирок [143]. Зі всіх пацієнтів із СПК 87 % повідомляють про зниження продуктивності праці внаслідок захворювання, що призвело до втрати майже 14 год продуктивної праці на тиждень [35, 80]. У соціальному ж плані вплив СПК на повсякденне життя полягатиме у негативному впливі продуктів харчування поза домом, зменшенні часу спілкування з друзями, подорожей [35].

Таким чином, лікування хворих на СПК є досить складним завданням. Усім хворим рекомендують дотримання індивідуально підібраної дієти з виключенням продуктів, які не переносяться, а також щоденні аеробні фізичні вправи.

Перед початком терапії обов'язково потрібно 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.

Дієту хворим на СПК підбирають індивідуально шляхом виключення продуктів, що спричиняють збільшення вираження симптомів захворювання (елімінаційна дієта). 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 [81];
- при варіантах СПК із діареєю або змішаного типу можливе призначення аглютенної дієти, а також дієти з низьким вмістом олігоди- та олігомоносахаридів (лактози, фруктози, фруктанів, галактанів) та поліолів (сорбітолу, ксилітолу, маннітолу) [77, 129];
- 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 [64, 150].

Дотримання дієти призводить до зменшення здуття живота, болювого і діарейного синдрому [89]. У 70 % пацієнтів покращується якість життя, але стійка ремісія не настає [27]. Масштабні дослідження з метою оцінки ефективності збільшення фізичної активності при СПК не проводилися. Однак пацієнтам із СПК слід рекомендувати помірні фізичні навантаження (хода, поїздка на велосипеді, заняття аеробікою), які призводять до зменшення вираженості основних симптомів захворювання.

Одночасно з вивченням патогенезу функціональних захворювань і основних клінічних симптомів відбувається поступова зміна підходів до лікування [9]. Фармакологічні препарати не є універсально ефективними – допомагаючи хворим в одних випадках, виявляються неефективними в інших [78]. Препарати різних груп можуть використовуватися постійно або на вимогу, в останньому випадку це рекомендується хворим із симптомами, що періодично виникають, або їх різною інтенсивністю [8, 40, 43]. У рефрактерних до лікування пацієнтів краще

поєднувати препарати з різним механізмом дії [157]. Згідно з повідомленнями в літературі, ефективність більшості лікарських засобів і схем, що використовуються на сьогодні, у пацієнтів з СПК не перевищує 38 % [105, 146], при застосуванні психотропних препаратів (трициклічних антидепресантів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну) – 64-73 % [20].

Для лікування СПК застосовують багато різних препаратів, але ефективність більшості з них є невеликою, а рівень доказів – невисоким. Власне, використання спазмолітиків, пробіотиків потребує подальшого вивчення. Однак вплив на регуляцію кишкової мікробіоти за допомогою пробіотиків, антибіотиків і/або пребіотиків може розширити можливості лікування великої кількості захворювань, зокрема й компонентів метаболічного синдрому. Деякі автори припускають, що пребіотики і пробіотики можуть регулювати обмін речовин за метаболічного синдрому, а також при захворюваннях, пов'язаних з ним [15, 79]. Таким чином, модифікація кишкової мікробіоти може бути терапевтичним підходом для запобігання прогресування ожиріння і ризику виникнення його ускладнень.

Особливо цікавими й важливими є взаємовідношення між вісцеральною гіперчутливістю і мікрофлорою кишечника. В останні десятиліття отримано багато доказів взаємозв'язку між СПК і порушенням кишкової флори. Кишкова флора може мати прямий вплив шляхом бактеріальних метаболітів на чутливі нервові закінчення слизової оболонки кишечника або непрямий вплив на інтестинальний кишковий бар'єр, імунну активність слизової і нейронну сенситизацію [156]. Численні дослідження показали сприятливий вплив пробіотиків на усунення або зменшення симптомів СПК. Виявилось, що корисна кишкова мікрофлора здатна зменшувати і прояви вісцеральної гіперчутливості. Деякі дослідники показали, що пробіотики здатні зменшити явища підвищеної кишкової проникності, яка сприяє виникненню вісцеральної гіперчутливості. Пробиотики сприятливо впливають і на ключові протеїни, які регулюють міжклітинні контакти в кишечнику [117].

Лікування хворих на СПК відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій має передбачати усунення больового синдрому, відновлення еубіозу кишечника, нормалізацію моторики шлунково-кишкового тракту. З огляду на те,

що абдомінальний біль є головним діагностичним критерієм СПК (згідно з Римськими критеріями IV), основною групою препаратів для лікування СПК є спазмолітики, серед яких виділяють антихолінергічні препарати і міотропні спазмолітики. Антихолінергічні препарати володіють атропіноподібними побічними ефектами, що обмежує їх клінічне застосування. Серед міотропних спазмолітиків виділяють три основні групи з різним механізмом дії: перша група – це неселективні спазмолітики, які є блокаторами фосфодіестерази цАМФ і цГМФ, друга – це селективні блокатори кальцієвих каналів, які вибірково впливають на гладенькі м'язи шлунково-кишкового тракту, третя – селективні блокатори натрієвих каналів гладеньких м'язів шлунково-кишкового тракту. Кінцевий етап дії будь-якого з цих спазмолітиків – зменшення концентрації іонів кальцію в міоциті і гладеньком'язова релаксація. Вони виявляють свою ефективність щодо симптомів СПК за допомогою зниження скоротливої активності або спазмів шлунково-кишкового тракту, які асоціюються з болем. Для пацієнтів із СПК характерне посилене скорочення кишечника (насамперед сигмоподібної кишки) у відповідь на їжу або стрес, що може пояснити постпрандіальний дискомфорт та імперативні позиви до дефекації [14].

Важливою групою препаратів у лікуванні СПК є регулятори моторики кишечника, що впливають на основні ланки патогенезу хвороби: вісцеральну гіперчутливість і порушення моторики кишки. Залежно від механізму дії регулятори моторики поділяються на дві групи: нейротропні і міотропні. Окремо виділяють тримебутин, що є неспецифічним агоністом периферичних, переважно к-рецепторів (енкефалінергічних) і ноцицептивних рецепторів у всьому травному каналі [20, 141, 165].

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження продемонструвало, що селективний антагоніст серотоніну 5-НТ3 алосетрон показаний для лікування хворих на СПК з діареєю, у яких традиційна терапія виявилася неефективною [102]. Однак призначення алосетрону на сьогодні є обмеженим у зв'язку з можливим розвитком серйозних побічних ефектів (ішемічний коліт та ін.) [94].

Американська гастроентерологічна асоціація (АГА) пропонує застосовувати елюксадолін для пацієнтів із СПК з діареєю (однак це є умовною рекомендацією, тому що є помірна переконливість доказів). Елюксадолін схвалений FDA для лікування варіантів СПК з діареєю при дозуванні 100 мг двічі на добу [35].

В Україні є доступними два рекомендованих IV Римським консенсусом проносних: псиліум і поліетиленгліколь. Є повідомлення про позитивну роль у лікуванні СПК рифаксиміну, препаратів вісмуту, диосмектиту, пребіотиків, поліфенолів, мелатоніну та метацину [35, 110].

У пацієнтів із СПК без інфекцій ШКТ в анамнезі відзначається тривале слабе запалення слизової оболонки кишечника, що також може бути пов'язане з надмірним бактеріальним ростом у тонкій кишці. Останніми роками вважають, що синдром надмірного бактеріального росту (СНБР) значною мірою пов'язаний із СПК та іншими функціональними захворюваннями ШКТ. Недавній метааналіз показав, що частота СНБР у пацієнтів із СПК становить 36,7 %, і наявність СНБР тісно пов'язана із запаленням кишечника [37, 85].

Широке впровадження молекулярно-генетичного методу дослідження для вивчення мікробіому людини дозволило отримати нові дані про його роль у патогенезі хронічних захворювань. Доведено, що мікрофлора кишечника бере участь у симбіотному травленні, забезпечує дозрівання імунної системи, синтезує поліаміни та вітаміни групи В і К, які беруть участь у багатьох метаболічних процесах [73]. У патогенезі вісцеральної гіперчутливості при СПК велику роль відіграє порушення мікробіому кишечника, тому на сьогодні продовжується інтенсивне вивчення пробіотиків та їх вплив при СПК [34, 65]. Проведено численні міжнародні рандомізовані дослідження, які підтверджують позитивний вплив пробіотиків, які містять *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, на клінічні прояви функціональних захворювань кишечника. Показано, що механізм дії пробіотиків пов'язаний із пригніченням активності та адгезії умовно-патогенної мікрофлори, підвищенням порогу вісцеральної чутливості [28].

Однак є відносно мало інформації стосовно стану біоценозу товстої кишки у хворих з ожирінням, його впливу на перебіг поєднання СПК й ожиріння і його

корекції на ефективність лікування вказаних патологій. Таким чином, згадані обставини змушують шукати нові об'єктивні рекомендації з діагностики і лікування СПК у хворих з ожирінням.

АГА пропонує використовувати трициклічні антидепресанти (ТЦА) у пацієнтів із СПК (це є умовною рекомендацією, оскільки переконливість доказів – низька) Ця рекомендація залишається незмінною з 2014 року, відколи опубліковано перші рекомендації АГА щодо лікування СПК. Усього для лікування симптомів СПК використовували 18 ТЦА. Їх ефективність пов'язана з периферичною і центральною (тобто супраспінальною і спінальною) дією, яка може впливати на моторику, секрецію та відчуття. СПК та інші функціональні шлунково-кишкові розлади у Римських критеріях IV визначено як розлади кишково-мозкових взаємодій, що характеризуються будь-якою комбінацією порушень моторики, вісцеральної гіперчутливості, змін слизової та імунної функції, змінами щодо кишкової мікробіоти та центральної нервової системи. Відповідно до нового визначення та з огляду на те, що ТЦА та інші антидепресанти мають фізіологічний ефект окремо від антидепресивного ефекту, ці агенти було перейменовано на кишково-мозкові нейромодулятори [35]

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 для життя при СПК є сприятливим. 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 [24]. Водночас порушується працездатність хворих. Як причина тимчасової непрацездатності, діагноз синдрому подразненого кишечника виходить на друге місце після гострих респіраторних захворювань. Водночас якість життя пацієнтів із СПК щодо харчування, сну, відпочинку, сексуальної активності, сімейного та соціального

становища істотно знижується.

Наведений аналіз повідомлень у літературі дозволяє зробити такі висновки:

1. В Україні практично відсутні дані про частоту синдрому подразненої кишки у хворих з абдомінальним ожирінням.
2. Не дослідженими лишаються фактори ризику розвитку різних типів синдрому подразненої кишки у хворих з ожирінням.
3. Не встановлена залежність клінічної форми синдрому подразненої кишки у хворих з ожирінням від характеру кишкового дисбіозу.
4. Особливості клініко-лабораторного перебігу СПК у пацієнтів з абдомінальним ожирінням не вивчалися.
5. Діагностично-лікувальний алгоритм для поєднання синдрому подразненої кишки і ожиріння не розроблений.

**Результати, подані у цьому розділі, опубліковані
в таких наукових працях:**

Бичков М.А., Ференц І.М. Особливості перебігу та лікування синдрому подразненої кишки у хворих з ожирінням // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2016. – Том 16, випуск 4 (56). – С. 287 - 291. <https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2885>

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих

Наукова робота побудована на результатах власних клінічних спостережень. Відповідно до мети на завдань дисертаційного дослідження, наукова робота виконана у трьох етапах.

На I етапі наукового спостереження проведено визначення частоти виявлення СПК серед хворих з абдомінальним ожирінням різних відділень Західної України. На цьому етапі дослідження проведено оцінку клінічної симптоматики у 120 хворих з абдомінальним ожирінням, які перебували на стаціонарному лікуванні в різних відділеннях лікарень Західної України: 40 пацієнтів ендокринологічного диспансеру (м. Львів), 40 хворих із загально-терапевтичного відділу центральної міської лікарні м. Рівного та 40 пацієнтів терапевтичних відділень комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги у м. Львів – базові відділення кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Групи з обстежуваними хворими були зіставні за віком та статтю. Власні спостереження виконувались впродовж 2016-2021 років. Діагноз СПК був підтверджений у 62 хворих (26 чоловіків і 36 жінок віком від 25 до 45 років).

На II етапі наукового дослідження проведено порівняльний аналіз результатів клінічних та лабораторно інструментальних методів обстеження хворих з абдомінальним ожирінням та СПК з групою пацієнтів із СПК (із нормальним показником ІМТ), а також з хворими на ожиріння (без клінічних та лабораторно-інструментальних ознак ураження товстої кишки). Отже, на II етапі дослідження групу порівняння склали 22 осіб лише з СПК (9 чоловіків та 13 жінок віком від 25 до 45 років) та 28 хворих на абдомінальне ожиріння.

Контрольна група включала 20 практично здорових осіб (10 чоловіків та 10 жінок віком від 20 до 45 років), у яких не було виявлено ні ознак СПК, ні

надлишкової маси тіла.

Для підтвердження або встановлення діагнозу ожиріння використовували рекомендації AACE/ACE Guidelines [83], 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 [38].

Діагноз СПК встановлювали на основі IV Римських критеріїв [23] та клінічних рекомендацій Української гастроентерологічної асоціації з ведення хворих на синдром подразненої кишки.

Для визначення моторних порушень у клінічному перебігу СПК використовували Бристольську шкалу форм калу (табл. 2.1) [23].

Таблиця 2.1

Бристольська шкала форм калу

Тип	Характеристика
Тип 1	Окремі тверді грудки, подібні до горіхів, пасаж яких утруднений
Тип 2	Форма ковбаски з грудкуватою поверхнею
Тип 3	Форма ковбаски з тріщинками 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

Як видно з табл. 2.1, показники першого та другого типу дають можливість діагностувати наявність у пацієнта закріпів, а шостого і сьомого – діареї.

Критерії включення у дослідження – підтверджений діагноз СПК та ожиріння згідно з критеріями та їх поєднання, вік пацієнта понад 18 років, письмова інформована згода на участь у дослідженні та високий рівень комплаєнтності.

Критерії виключення із дослідження: гостра інфекційна, запальна та хірургічна патологія, злоякісні новоутвори, 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, постійний інтенсивний біль у животі як єдиний симптом ураження травного каналу, лихоманка, анемія, лейкоцитоз, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ)), целиакія, непереносимість лактози, неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона в анамнезі, а також у родичів, аномалії розвитку кишечника (доліхосигма, мегаколон), вторинне ожиріння (гіпоталамічне, ендокринне), ожиріння із супутнім ЦД 2-го типу у фазі суб- або декомпенсації; позитивний тест до РНК SARS-CoV-2 на момент проведення дослідження, а також відсутність гострої респіраторної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, протягом останніх 12 місяців; позитивний тест до токсинів *Clostridium difficile* у калі (бінарний токсин ctdA/ctdB, ентеротоксин TcdA (токсин А), цитотоксин TcdB (токсин В)).

Розподіл пацієнтів на I та II етапах обстеження був наступний:

- I групу (22 хворих) склали пацієнти із СПК та показником ІМТ, що відповідає нормальній вазі тіла;
- в II групу (62 хворих) увійшли хворі із поєднанням ожиріння і СПК;
- в III групу (58 хворих) віднесено хворих лише з ожирінням.

Відповідно до мети і завдання наукового дослідження хворих I та II груп розподілено на підгрупи залежно від клінічного варіанту (переважання закріпів або діареї) СПК. Розподіл був наступним:

- 1.1 підгрупа (12 хворих) – СПК з переважанням проносів (СПК-Д);
- 1.2 підгрупа (10 хворих) – СПК з переважанням закріпів (СПК-З);
- 2.1 підгрупа (34 хворих) – поєднання ожиріння і СПК з переважанням проносів (О+СПК-Д);
- 2.2 підгрупа (28 хворих) – поєднання ожиріння і СПК з переважанням

закрепів (О+СПК-3).

Усіх пацієнтів обстежували в динаміці. У групах хворих на СПК без супутнього ожиріння та з ним віковий склад достовірно не відрізнявся, що дозволяє вважати ці групи порівнянними. Також не виявлено достовірної різниці у віковому складі в групі хворих з ожирінням (ІІІ група).

Визначали також ступінь важкості СПК: І ступінь – епізодичні скарги, після лікування пацієнт – здоровий; ІІ ступінь – періодичні звернення до лікаря щодо СПК; ІІІ ступінь – хворі 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 ІІ та ІІІ ступенями тяжкості СПК.

Усім пацієнтам проводили об'єктивне обстеження шляхом здійснення поверхневої та глибокої методичної пальпації черевної порожнини за Образцовим-Стражеско, а також перкусію та аускультацию органів черевної порожнини. При пальпації живота звертали увагу на стан кишечника: бурчання, виявлення спазмованих відділів товстої кишки, болючості, її інтенсивності, іррадіація болю, напруження м'язів передньої черевної стінки, метеоризму.

Віковий та гендерний склад хворих представлено у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Віковий та гендерний розподіл хворих на СПК

Групи пацієнтів	Чоловіки	Жінки	Вік (M±m), років
І група (n=22)	9 (40,9 %)	13 (59,1 %)	39,7±2,3
1.1 підгрупа (n=12)	5 (41,7 %)	7 (58,3 %)	41,4±1,2
1.2 підгрупа (n=10)	4 (40,0 %)	6 (60,0 %)	38,6±2,4
ІІ група (n=62)	26 (41,9 %)	36 (58,1 %)	41,7±2,5
2.1 підгрупа (n=34)	14 (41,2 %)	20 (58,8 %)	42,1±2,6
2.2 підгрупа (n=28)	12 (42,9 %)	16 (57,1 %)	40,3±2,2
ІІІ група (n=58)	24 (41,4 %)	34 (58,6 %)	42,4±1,7

Як видно з таблиці 2.2, середній вік пацієнтів з СПК, а також із ожирінням та їх поєднанням достовірно не відрізнявся. Отже, досліджувалась найактивніша в соціальному плані частка хворих на СПК людей. Відзначено переважання жіночої статі у всіх групах.

За тривалістю перебігу СПК пацієнти розподілені наступним чином (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл хворих за тривалістю СПК

Тривалість хвороби	Обстежені хворі			
	І група (СПК)		II група (О+СПК)	
	СПК-Д	СПК-З	О+СПК-Д	О+СПК-З
Вперше виявлена	2 (16,7%)	2 (20,0%)	4 (11,7%)	3 (10,7%)
До 5 років	8 (66,6%)	7 (70,0%)	28 (82,4%)	22 (78,6%)
6 – 10 років	2 (16,7%)	1 (10,0%)	2 (5,9%)	3 (10,7%)
Разом	12 (100%)	10 (100%)	34 (100%)	28 (100%)

Як видно із табл. 2.3, найменше було пацієнтів з вперше виявленим СПК і з тривалістю захворювання від 6 до 10 років. Практично дві третіх пацієнтів зі всіх груп страждали на СПК до 5 років. Якщо підсумувати наведені у таблиці дані, то переважна більшість пацієнтів (близько 90,0 %) страждали від СПК до 5, і тільки кожен десятий пацієнт 6 і більше років.

Усім обстеженим особам проводили оцінку антропометричних даних: росту, маси тіла. 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 за відношенням 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. Ожиріння абдомінального типу виявлено у всіх 120 (100,0 %) пацієнтів (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Розподіл пацієнтів з абдомінальним ожирінням за показником ІМТ

Групи пацієнтів	Ступінь ожиріння за показником ІМТ		
	I ступінь	II ступінь	III ступінь
II група (О+СПК, n=62)	32 (51,6 %)	26 (41,9 %)	4 (6,5 %)
О+СПК-Д (n=34)	16 (47,1 %)	16 (47,1 %)	2 (5,8 %)
О+СПК-З (n=28)	16 (57,1 %)	10 (35,7 %)	2 (7,2 %)
III група (ожиріння, n=58)	42 (72,4 %)	9 (15,5 %)	7 (12,1 %)
Разом (n=120)	74 (61,7 %)	35 (29,2 %)	11 (9,1 %)

Тривалість ожиріння становила від 1 до 10 років (в середньому – $6,27 \pm 0,33$ років для хворих II групи та в середньому – $5,89 \pm 3,15$ років для хворих III групи). Як наведено у табл. 2.4, ожиріння I ступеня діагностовано у 74 (61,7 %) хворих, II ступеня у 35 хворих (29,2 %), III ступеня в 11 хворих (9,1 %).

Практично кожен пацієнт як I та і II груп (82,1 %), крім СПК, мав ще й супутню патологію (табл. 2.5). Для спостереження відбиралися хворі в стадії стійкої ремісії супутнього захворювання, що суттєво не відбивалося на клінічній картині основного захворювання і не вимагало додаткового призначення медикаментів, крім тих, що вивчалися.

Діагноз супутніх захворювань було запозичено з історії хвороби або амбулаторної карти. Використовували Міжнародну статистичну класифікацію хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я X перегляду. Враховували наявність відповідної клінічної картини, морфологічних змін на основі інструментальних досліджень, результатів лабораторного дослідження.

Таблиця 2.5

Розподіл хворих на СПК за супутніми захворюваннями

Супутні захворювання	Хворі на СПК I та II груп	
	Абсолютна кількість хворих	%
Гіпертонічна хвороба I-II ст.	7	8,3
Цукровий діабет II типу	13	15,5
Хронічний безкалькульозний холецистит	11	13,1
Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	14	16,7
Неалкогольний стеатогепатит	15	17,9
Хронічний гастрит	9	10,7
Разом	69	82,1

Як видно із табл. 2.5, найбільше хворих було із супутнім неалкогольним стеатогепатитом (17,9 %), гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (16,7 %) і цукровим діабетом II типу (15,5 %).

2.2. Загальноклінічні та спеціальні методи обстеження

Психопатологічні і неврологічні розлади у хворих на СПК діагностувалися неврологом, про що були зроблені відповідні записи в історії хвороби.

У роботі з хворими використовувались загальноприйняті клінічні методи дослідження, а також лабораторно-інструментальні дані: загальний аналіз крові і сечі, кал на яйця глистів, біохімічний аналіз крові (цукор крові, АСТ, АЛТ, білірубін, холестерин, креатинін, сечовина), колоноскопія, ультрасонографія органів черевної порожнини, дослідження кишкової флори.

2.2.1. Метод анкетування пацієнтів

Анкетування хворих та практично здорових волонтерів проводилось на добровільних засадах із застосуванням спеціальної анкети. В анкеті містились дані про вік, стать, домашня адреса і телефони для подальшого спостереження, антропометричні дані (маса тіла, зріст).

Велике місце було відведено для запитань стосовно харчування: регулярність, зловживання жирними стравами, томатами, газованими напоями, кавою, міцним чаєм, цитрусовими, гострими приправами (оцет, сирі часник та цибуля, перець). В анкеті також висвітлювались зловживання палінням (кількість цигарок, викурених за добу) та алкоголем (епізодичний чи регулярний прийом). Занотовувались перенесені хвороби в минулому, супутні захворювання, що мають місце в цей час, їх тривалість. Реєструвались симптоми, які властиві для типового СПК. Оскільки симптоми СПК можуть супроводжуватись проявами шлункової диспепсії, реєстрували клінічні прояви останньої – біль в епігастрії і його залежність від їди та прийому медикаментів, втрата апетиту, нудота. Пацієнтів просили вказати частоту, з якою турбували вказані симптоми: щодня, один-два рази на тиждень, раз на місяць.

Такі симптоми, як абдомінальні болі, здуття, частота дефекації у хворих із СПК оцінювали за бальною шкалою.

Оцінку важкості симптомів та якості життя 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).

Окремо оцінювали наявність/відсутність стресу та/або депресії. Отримані дані оброблялись для встановлення поширеності СПК серед хворих з надлишковою масою тіла/ожирінням.

2.2.2. Дослідження кальпротектину

Діагностика запальних захворювань кишечника і проведення диференційної діагностики з функціональними захворюваннями, побудовані на клінічних,

лабораторних, рентгенологічних, ендоскопічних і гістологічних ознаках, на практиці є складним завданням. Ендоскопія з наступним морфологічним дослідженням біоптату є найбільш інформативною методикою, однак є з одного боку інвазивною методикою, з іншого – потребує додаткової ретельної підготовки пацієнта до обстеження. Не менш важливою є висока кваліфікація лікаря-ендоскопіста і лікаря-морфолога. Тому останнім часом все частіше використовуються такі неінвазивні методики діагностики хронічних запальних захворювань кишечника (ХЗК), як визначення фекальних маркерів запалення. До їх числа належить фекальний кальпротектин.

Пацієнтам з встановленим високим ризиком ХЗК було проведено аналіз калу на кальпротектин за допомогою тест-системи для виявлення кальпротектину у фекаліях (CITO TEST® Calprotectin).

Тест-система є швидким тестом для напівкількісного виявлення кальпротектину, наявність якого в калі людини свідчить про запальні процеси шлунково-кишкового каналу, викликані важкою патологією (ХЗК, колоректальний рак, ентеропатії). Тест має високу чутливість і є простим неінвазивним скринінговим дослідженням для виявлення запальних процесів у кишечнику, моніторингу ефективності лікування та прогнозування ризику рецидивів. На сьогодні кальпротектин став якісним показником і для диференційної діагностики органічної та функціональної діареї.

Фекальний кальпротектин як маркер запалення в кишечнику має певні переваги: він не схильний до дії протеолітичних ферментів, зберігається у зразках випорожнень впродовж семи днів при кімнатній температурі, для визначення його рівня достатньо невеликої кількості зразка калу – усього 50 мг [39].

Принцип тесту. Тест-система є однокроковим імунохроматографічним аналізом для напівкількісного виявлення кальпротектину у зразках калу людини. На нітроцелюльозну мембрану в зоні тестової лінії заздалегідь нанесені мишачі моноклональні антитіла до кальпротектину, а в зоні контрольної лінії – кролячі поліклональні антитіла до специфічного білка. На абсорбуючій прокладці для зразку нанесені мічений тестовий розчин (кон'югат мишачих моноклональних

антитіл до кальпротектину з червоним подістироловим латексом) та мічений контрольний розчин (кон'югат специфічного зв'язуючого білку із зеленим полістироловим латексом), які утворюють забарвлені кон'юговані комплекси.

У разі позитивного результату антигени зразка клінічного матеріалу реагують з червоним забарвленим кон'югованим комплексом, який був заздалегідь висушений на абсорбуючій прокладці. Потім суміш рухається вздовж мембрани під дією капілярної сили. Антитіла до кальпротектину, наявні на мембрані в зоні тестової лінії, захоплюють забарвлений кон'югат, в результаті чого утворюється червона тестова лінія.

У разі негативного результату, коли кальпротектин у зразку клінічного матеріалу відсутній або є в концентрації, нижчій за межу виявлення, реакція з червоним кон'югованим комплексом не відбувається і червона тестова лінія не з'явиться.

Незалежно від того, позитивним чи негативним є зразок, суміш продовжує рухатись вздовж мембрани до специфічних антитіл, іммобілізованих в зоні контрольної лінії, які будуть захоплювати зелений контрольний кон'югований комплекс, у результаті чого буде з'являтися зелена контрольна лінія. Наявність контрольної лінії служить підтвердженням достатньої кількості використаного зразка, заповнення капілярів мембрани, а також як внутрішній контроль якості для реагентів.

Забір проб:

1. Проби фекалій збираються безпосередньо в одноразовий контейнер для забору калу відповідно до друкованої інструкції на паперових смужках.

2. Необхідно відкрутити кришку пристрою для забору проб і взяти невелику кількість зразка за один раз у чотирьох різних місцях досліджуваного матеріалу. Кількість калу, що прилипає до канавки лопатки, повинна бути внесена в контейнер для забору проб. У разі, якщо зразок рідкий, набираємо за допомогою мікропіпетки 15 мкл фекалій.

3. Після цього відібраний матеріал необхідно перенести в контейнер, що містить екстракцію буфера.

Необхідно звернути увагу: повторна передача випорожнення в пристрій відбору проб призводить до зниження тест-ефективності!

4. Треба щільно закрутити кришку контейнера і енергійно струснути. Тепер проба готова до використання для проведення дослідження.

5. Якщо експрес-тест не використовується протягом одного дня, пристрій повинен зберігатися при температурі 2-8° С, але не більше 7 днів.

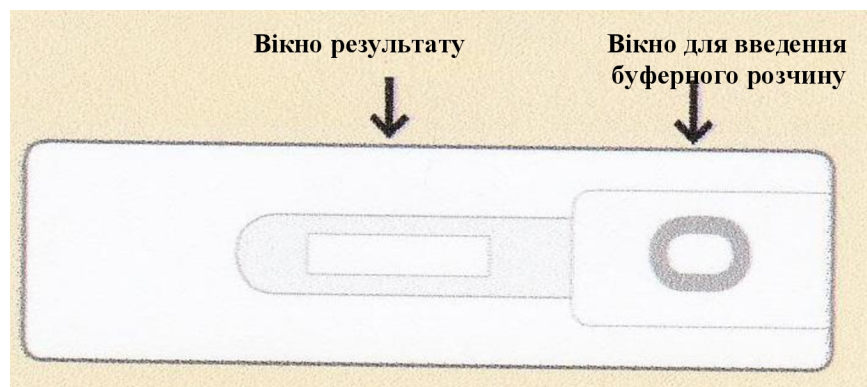


Рис. 2.1. Тест-система для виявлення кальпротектину.

Проведення аналізу:

1. Дістаємо тест-касету із захисної упаковки та поміщаємо її на суху поверхню. Круглий отвір зразка з одного боку випробувального пристрою повинен бути на правій стороні.

2. За необхідності доводимо пристрій взяття проб до кімнатної температури після забору зразка; необхідно потрясти знову.

3. Після завершення збору проб обережно відламуємо кінчик лопатки (щоб уникнути капання). Вичавити 5 крапель (150 мкл) з витягнутого зразка в отвір на правій стороні випробувального пристрою (м'яко натискаючи на середину пробірки).

4. У правильному стані фіолетова смужка пройде через квадратне вікно в середині випробувального пристрою.

5. Результат слід інтерпретувати через 10 хвилин після нанесення останньої краплі.

Інтерпретація результату.

Негативний результат: у зоні результату з'явиться лише одна зелена контрольна лінія.

Позитивний результат: на додаток до зеленої контрольної лінії в зоні результату з'явиться ще червона тестова лінія.

Недійсний результат: повна відсутність зеленої контрольної лінії незалежно від наявності чи відсутності червоної тестової лінії. Найбільш вірогідними причинами відсутності контрольної лінії є недостатня кількість зразку, неправильна техніка виконання тестування чи псування реагентів.

Аналітична чутливість. Пороговий рівень тесту для виявлення кальпротектину в калі становить 500 нг/мл (50 мкг/г).

Негативний результат тесту не є остаточним, оскільки можливо, що концентрація кальпротектину в зразках калу може бути менша, ніж межа виявлення. Зразки калу пацієнтів, які приймали нестероїдні протизапальні засоби, можуть давати позитивний результат.

2.2.3. Колоноскопія

Пацієнтам I та II груп проводилася фіброколоноскопія (ФКС) з біопсією. Дослідження проводилося після індивідуально підібраної для конкретного пацієнта підготовки кишечника осмотично-збалансованими електролітичними розчинами для перорального застосування. За три дні до обстеження пацієнтам рекомендували виключити з раціону свіжі овочі і фрукти. За день до обстеження пацієнти приймали електролітичний розчин для очистки кишечника та проходили обстеження наступного дня натще. Обстеження проводилося фіброколоноскопом фірми Olympus CF-E3L.

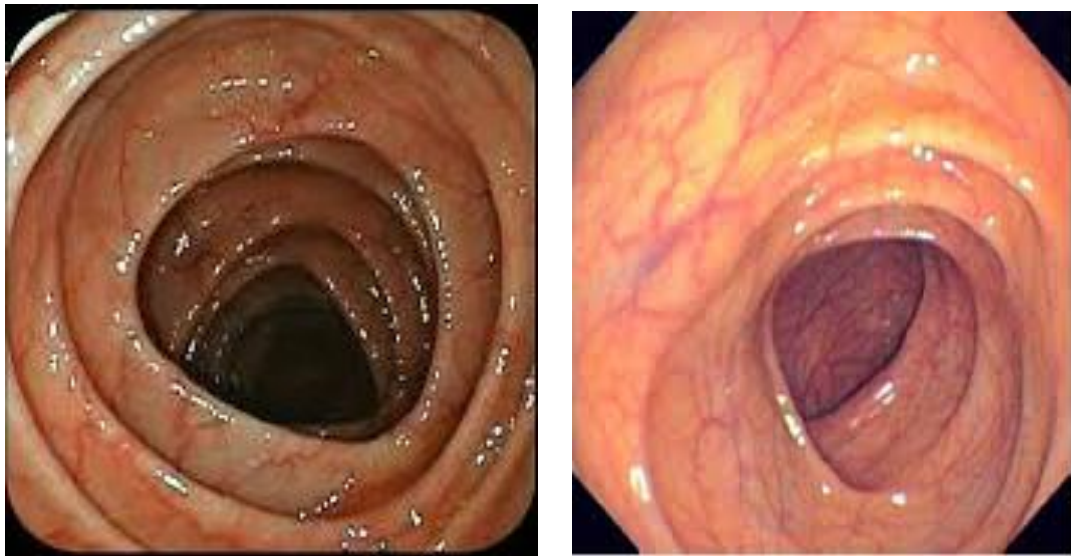


Рис. 2.2. Ендоскопічна картина слизової оболонки товстої кишки в нормі.

Пацієнту проводилася анестезія заднього проходу гелем, що містить лідокаїн. Ендоскоп вводився в задній прохід у положенні пацієнта на лівому боці. Після того, як апарат був проведений у сигмовидну кишку, пацієнт укладався на спину і дослідження продовжувалося. Проводили також взяття біопсії з ділянок зміненої слизової оболонки. Після досягнення ендоскопом сліпої кишки та огляду термінального відділу тонкого кишечника апарат видаляється разом з наповненим повітрям.

При колоноскопії оцінювали стан слизової оболонки різних відділів товстої кишки: гіперемія, набряк, витонченість, наявність ерозій, виразок, посилена вираженість судинного рисунка, підвищений м'язовий тонус.

Усім обстеженим пацієнтам I-II груп проведено забір біопсійного матеріалу з різних ділянок кишечника для гістологічного дослідження (вивчали загальну гістологічну структуру слизової оболонки, характер та глибину патологічних змін). Біоптати з кожної зони кишечника фіксували в 10,0 % розчині нейтрального формаліну з подальшим виготовленням парафінових блоків. Зрізи тканини (товщина 4-5 мкм) готували на ротаційному мікротомі, з подальшим розміщенням на склі, забарвлювали гематоксиліном-еозином за загальноприйнятою методикою. Гістологічні препарати досліджували на світловому мікроскопі MICROMed SEO SCAN. Морфометричні дослідження проведено із використанням системи

візуального аналізу гістологічних препаратів. За допомогою відеокамери Vision CCD Camera на монітор комп'ютера виводили зображення з мікроскопа з гістологічних препаратів. Морфометричні дослідження здійснено за допомогою програм ВідеоТест-5.0, КААРА Image Base, Microsoft Excel на персональному комп'ютері.

2.2.4. Дослідження кишкової флори

Для оцінки ступеня тяжкості дисбактеріозу при мікроекологічних змінах, що супроводжують основне захворювання, застосовували класифікаційний підхід. Відомо декілька класифікацій, які ґрунтуються на клінічних проявах, виді домінуючих мікроорганізмів, ступені компенсації патологічного процесу. Клініка дисбактеріозу визначається симптомами випадіння симбіонтних властивостей мікрофлори кишечника, порушеннями обміну речовин макроорганізму, викликаних теперішнім станом реактивних і захисних сил, а також захворюванням, на фоні якого розвивається дисбактеріоз. Клінічна картина дисбактеріозу залежить від фази його мікробіологічного варіанту.

Копрограма була визначена у всіх пацієнтів. Матеріал для дослідження збирали після дефекації у стерильний пластиковий контейнер, який доставляли в лабораторію в день забору. Кал збирали до призначеного лікування. Мікробний пейзаж кишечника організму людини досліджували класичним методом шляхом кількісного посіву завісини фекалій в ізотонічному розчині натрію хлориду в розведеннях від 10^{-2} до 10^{-9} на стандартні диференційно-діагностичні та селективні поживні середовища у баклабораторії кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького [7, 18].

Для ізоляції ентеробактерій застосовували комерційні поживні середовища Плоскірева, Ендо, Левіна вісмут-сульфіт-агар, стафілококу – жовтково-сольове середовище, а грибкової мікрофлори – середовище Сабуро. Мікроорганізми, що дали ріст у вигляді характерних колоній на живильних середовищах для кишкової групи, відсівалися на середовище Олькініцького (для фіксації здатності бактерій розщеплювати глюкозу, лактозу – з утворенням кислоти чи кислоти і газу,

сечовину), Сімонса (для реєстрації цитратасимілюючих властивостей) та пробірку з м'ясо-пептонним бульйоном для виявлення індолу чи сірководню при розкладі білкового субстрату.

Подальший процес ідентифікації ентеробактерій проводили на основі їх біохімічної активності з допомогою СІП–І і СІП–ІІ та за необхідності – біохімічних ідентифікаційних наборів "Микро-ЛА-Тест" ЭНТЕРО-тест 1 і 2 ("LACHEMA" Брно, Чехія). Вид мікроорганізму визначали на основі отриманого біохімічного профілю згідно з визначником Берджі.

Наявність золотистого стафілококу реєстрували за виявленням лецитиназної активності у коків, виділених на жовтково-сольовому агарі та їх прозмокоагулюючих властивостей, а також за ферментацією манніту в анаеробних умовах. Для обліку гемолітичних форм бактерій використовували кров'яний агар, на який висівали 0,01 мл матеріалу в розведенні 10^{-5} . Ріст ентерококів фіксували на кров'яному агарі на основі їх культуральних та морфологічних властивостей.

До бактерій так званої неферментуючої групи відносили грамвід'ємні палички, виділені на середовищах для кишкових бактерій та на кров'яному агарі, на основі відсутності гліколітичних та протеолітичних властивостей, що виявляли на середовищі Олькініцького та з допомогою ОКСИ-тесту.

Для виділення біфідобактерій і лактобактерій використовували відповідно піврідкі агаризовані середовища Блаурока (в модифікації Г.І. Гончарової, 1968) і MRS-4 (А.А. Ленцнер і співавт., 1964, 1973), розлиті у пробірки високим стовпчиком, у які вносили 1 мл завісини фекалій у концентраціях 10^{-7} , 10^{-8} , і 10^{-9} . Перед посівом указані середовища регенерували на водяній бані протягом 20 хв. Облік росту біфідо- та лактофлори проводили через 24, 48 і 72 год. інкубування у термостаті. Враховували наявність та характер росту і морфологічні властивості клітин при їх мікроскопуванні.

Оцінку кількісного та якісного складу мікрофлори товстого кишечника проводили за допомогою уніфікованої робочої класифікації дисбактеріозу кишечника за Куваєвої-Ладодо (1991 року), відповідно до якої розрізняють 4 фази дисбіотичних розладів:

1. Латентна (зниження концентрації біфідо- та лактобактерій на 1-2 порядки, а також поява до 20 % лактозонегативних форм *E. coli*);
2. Пускова (зниження кількості біфідобактерій менше 10^7 /г, збільшення рівня кишкових паличок, появою окремих видів умовно-патогенної флори (УПФ), а саме – *Staphylococcus aureus* (біля 10^3 /г), *Candida albicans* (біля 10^4 /г), *Proteus vulgaris* або *Proteus mirabilis* (біля 10^5 /г);
3. Фаза агресії аеробної мікрофлори (подальше зниженням кількості біфідо- та лактобактерій, активне збільшення агресивної аеробної флори, підвищення концентрації УПФ до 10^7 /г та виражена кишкова дисфункція);
4. Фаза асоціативного дисбіозу (різке розмноження УПФ, часто ентеропатогенних форм, різке зниження функцій кишкової флори).

2.2.5. Визначення вмісту фосфору у слині за методом Фіске-Суббароу

Принцип методу Фіске-Суббароу полягає в тому, що неорганічний фосфор реагує з молібдатом амонію, причому утворюється комплекс, який після відновлення має синє забарвлення. Це забарвлення визначають на фотоелектроколориметрі.

До розчину, який містить від 10 до 60 мкг фосфату в об'ємі 5 мл слини, додавали 1,5 мл розчину молібденокислого амонію та 0,15 мл розчину відновлюючого агента. Вміст пробірки добре перемішували і витримували при кімнатній температурі протягом 30-40 хв (або 10-15 хв при 37°C), після чого колориметрували при довжині хвилі 620-700 нм проти контролю.

У контролі замість досліджуваного зразка до 5 мл дистильованої води додавали ті ж компоненти, що і в дослід. Вміст фосфату в пробі визначали за калібрувальним графіком.

Якщо в досліджуваному розчині містяться білки, то їх необхідно заздалегідь видалити. Для цього до 1 мл розчину додавали 4 мл води і 5 мл 10 %-ої трихлороцтової кислоти. Суміш перемішували, осад білка видаляли центрифугували або фільтрували. Потім до 5 мл безбілкового фільтрату додали усі необхідні компоненти, як зазначено вище. Отримані результати необхідно

помножити на два, оскільки враховується розведення трихлороцтовою кислотою.

Калібрувальний графік будували зі стандартного розчину фосфору концентрацією 50 мкг/мл, з якого готували робочі розчини різної концентрації, які зазначено нижче.

Додавали у кожен з пробірок по 1,5 мл розчину молібденового реактиву та 0,15 мл відновлюючого реагента, перемішували, витримували необхідний час і колориметрували. З огляду на отримані дані будували калібрувальний графік, відкладаючи на осі абсцис відомі концентрації неорганічного фосфору, а на осі ординат, – відповідно, поглинання при 620-700 нм.

Таблиця 2.6

Основні етапи проведення визначення вмісту фосфору

№ пробірки	Стандартний розчин фосфору, мл	Дистильована вода, мл	Концентрація фосфору	
			мкг/мл	мкг/пробу
1	0,2	4,8	10	2
2	0,4	4,6	20	4
3	0,6	4,4	30	6
4	0,8	4,2	40	8
5	1,0	4,0	50	10

При вмісті неорганічного фосфору понад 80 мкг/мл пробу слід розвести дистильованою водою і аналіз провести повторно.

Вміст неорганічного фосфору визначали за калібрувальним графіком або розраховують за формулою:

$$\text{Фосфор неорг., мкг/мл} = (E_{\text{дос.}} \times 50 \text{ мкг/мл}) / E_{\text{ст.}}$$

де $E_{\text{дос.}}$ і $E_{\text{ст.}}$ – поглинання, відповідно, досліджуваної проби і стандартного зразка з концентрацією 50 мкг/мл.

При низьких (вищих) концентраціях фосфору об'єм проби збільшували (зменшували) у 2-10 разів і враховували кратність змін при розрахунках.

2.2.6. Визначення рівня АТФазної активності клітин

Розчини

Для проведення дослідження використовували інкубаційне середовище, близьке за складом до внутрішньоклітинного розчину (РБВ) із таким складом (у мМ/л): NaCl – 50,0; KCl – 100,0; TRIS – 20,0; MgCl₂ – 3,0; CaCl₂ – 0,01; АТФ – 3,0; рН=7,4 при 37°C.

В усі пробірки додавали азид натрію у концентрації 1,0 мкмоль/л з метою пригнічення функціонування мітохондріальних транспортних систем. Оуабаїн у кількості 1,0 мкМ/л застосовувався як селективний блокатор Na⁺/K⁺-АТФази. Тапсигаргін кількістю 1 мкМ/л використовували як інгібітор Ca²⁺-АТФази ендоплазматичного ретикулуму.

Одержання постмітохондріальної фракції клітин

Зразки тканин слизової оболонки товстого кишечника охолоджували, поміщали у розчин, близький до внутрішнього (KCl 100 мМ, NaCl 50 мМ, MgCl₂ 3 мМ, TRIS 20 мМ, рН 7,0) і гомогенізували у скляному гомогенізаторі Поттера-Евельгейма при швидкості 800 об/хв, здійснювали 30 швидких вертикальних рухів поршня за температури 0 - 2°C.

Клітини осаджували методом диференційного центрифугування у центрифугі РС - 6 при 4500 g (5000 об/хв) протягом 10 хвилин за температури 0-2°C. Для проведення досліджень відбирали супернатант, який позначали як постмітохондріальну фракцію клітин.

Визначення АТФазної активності клітин

АТФазна активність оцінювалася за вмістом ортофосфату, який утворювався у результаті реакції гідролізу молекули АТФ.

Стандартним інкубаційним середовищем слугував розчин складу (мМ) NaCl, 50.0; KCl, 100.0; трис/НСl, 20.0; MgCl₂, 3.0; CaCl₂, 0.01; рН 7.0-7.4 за температури 37° С. На початку дослідження в середовище інкубації вносили 200 мкл

субклітинної фракції.

Реакцію гідролізу АТФ запускали за допомогою додавання АТФ у кількості 3 мМ (Sigma, США). Далі проводили інкубування зразків на водяній бані протягом 15 хв при 37°C, помірно струшуючи. Зупинку реакції проводили шляхом додавання 5 мл 10% - го розчину трихлороцтової кислоти (ТХО) у пробірки зі зразками й інкубували протягом 30 хв, після чого центрифугували при 1600 g протягом 10 хвилин. Отриманий супернатант використовували для визначення вмісту неорганічного фосфору за допомогою методу Фіске-Субарроу. Інтенсивність забарвлення вимірювали на фотоелектричному калориметрі при довжині хвилі 680 нм.

Активність Na^+/K^+ -АТФази обчислювали як різницю вмісту неорганічного фосфату в середовищі з оуабаїном або без нього (1 ммоль/л). Базальну Mg^{2+} -АТФазну активність визначали в інкубаційному середовищі, що не містило CaCl_2 , але включало 1 мМ/л ЕГТА, а також 1 мМ/л оуабаїну. Тапсигаргін у кількості 1 мкМ/л додавали для розрахування активності Ca^{2+} - помпи ЕПР. У всіх дослідах контролем на неферментативний гідроліз АТФ було реакційне середовище, в яке не додавали фракції клітин.

НААДФ (Sigma, США) в концентрації 1 мкМ додавали до суспензії протягом інкубування суспензії НААДФ-індукованого вивільнення кальцію.

2.3. Оцінка частоти СПК у хворих з абдомінальним ожирінням різних стаціонарних відділень

Для оцінки частоти виявлення СПК серед хворих з абдомінальним ожирінням проаналізовано результати спостережень за 120 особами, які перебували на стаціонарному лікуванні в різних відділеннях лікарень Західної України: 40 пацієнтів ендокринологічного диспансеру (м. Львів), 40 хворих із загально-терапевтичного відділу міської лікарні (м. Рівне) та 40 пацієнтів терапевтичного відділення лікарні швидкої медичної допомоги (м. Львів). Усім пацієнтам проводили обов'язкові клініко-лабораторні й інструментальні обстеження з приводу основного захворювання, а також виконано вимірювання

зросту та маси тіла. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою Кеттле. За отриманими показниками оцінювали ступінь ожиріння та визначали його тип. Для виключення запальної патології кишечника визначали рівень кальпротектину. Всім хворим проведено ФКС.

Пацієнти на I етапі наукового спостереження II та III груп з ожирінням були співставними за гендерним та віковим складом, як наведено у табл. 2.2.

Тривалість ожиріння становила від 1 до 10 років. Індекс маси тіла в середньому склав $33,92 \pm 0,83$ кг/м² для хворих II групи та $34,65 \pm 2,15$ кг/м² для обстежених III групи. Як наведено у табл. 2.4., ожиріння I ступеня діагностовано у 74 (61,7 %) хворих, II ступеня у 35 хворих (29,2 %), III ступеня в 11 хворих (9,1 %). При цьому, у всіх випадках діагностовано ожиріння абдомінального типу.

Розподіл пацієнтів за показником індексу маси тіла (ІМТ) представлено в таблиці 2.7.

Таблиця 2.7

Розподіл пацієнтів за показником ІМТ

Група пацієнтів	ІМТ, кг/м ²
II група (О+СПК)	33,92±0,83
Ожиріння + СПК-З	30,17±0,21
Ожиріння + СПК-Д	32,35±0,62
III група (ожиріння)	34,65±2,15

Встановлено високі показники ІМТ серед пацієнтів усіх груп, які достовірно не відрізнялися між собою.

У 62 (51,7 %) пацієнтів з абдомінальним ожирінням виявлено ознаки, характерні для СПК – рис. 2.3.

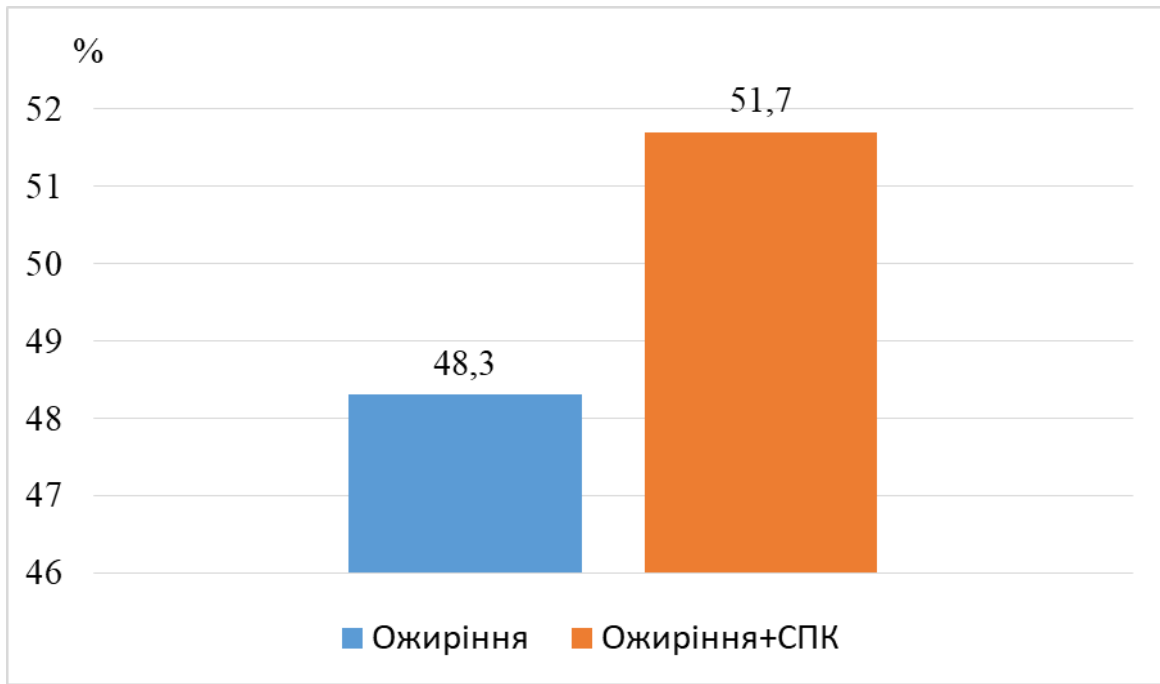


Рис. 2.3. Частота виявлення СПК серед пацієнтів на ожиріння

Отже, практично в кожного другого пацієнта з абдомінальним ожирінням діагностовано СПК.

Детальний розподіл виявлення СПК серед хворих з абдомінальним ожирінням залежно від регіону представлено на рис. 2.4.-2.6.

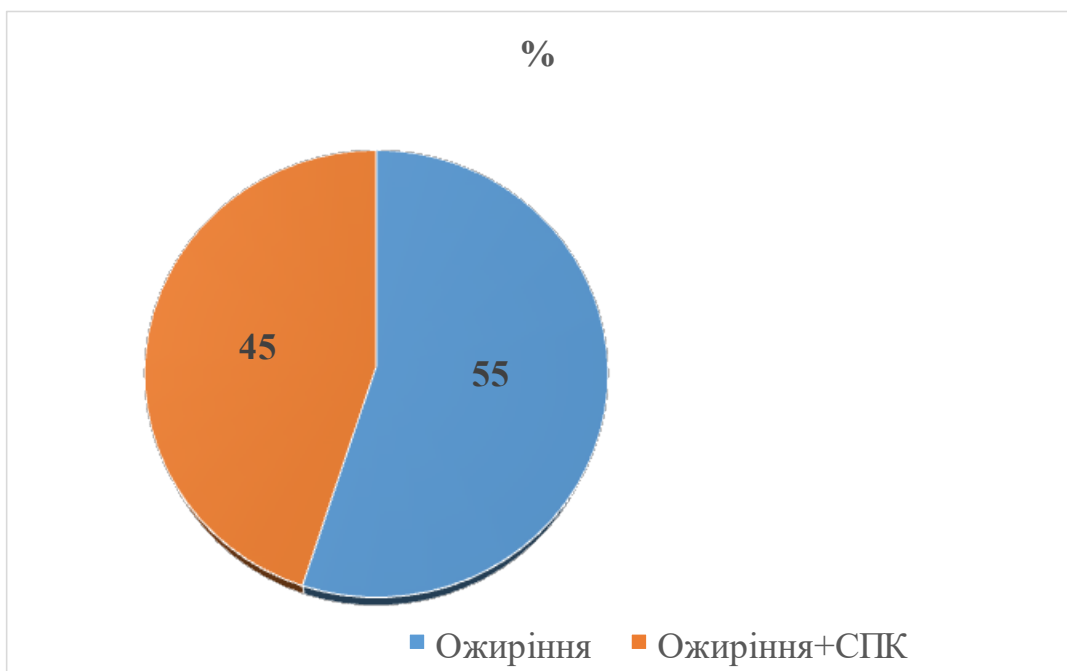


Рис. 2.4. Частота виявлення СПК серед пацієнтів ендокринологічного диспансеру у м. Львів.

Як видно з рис. 2.4, у 18 (45 %) хворих з абдомінальним ожирінням, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному диспансері (м. Львів) встановлено СПК. Чоловіків серед них було 8 (44,4 %), жінок – 10 (55,6 %).

Серед пацієнтів з абдомінальним ожирінням терапевтичного стаціонару ЦМЛ м. Рівного виявлено 23 (57,5 %) особи з СПК (рис. 2.5). Чоловіків серед них було 10 (43,5 %), жінок – 13 (56,5 %).

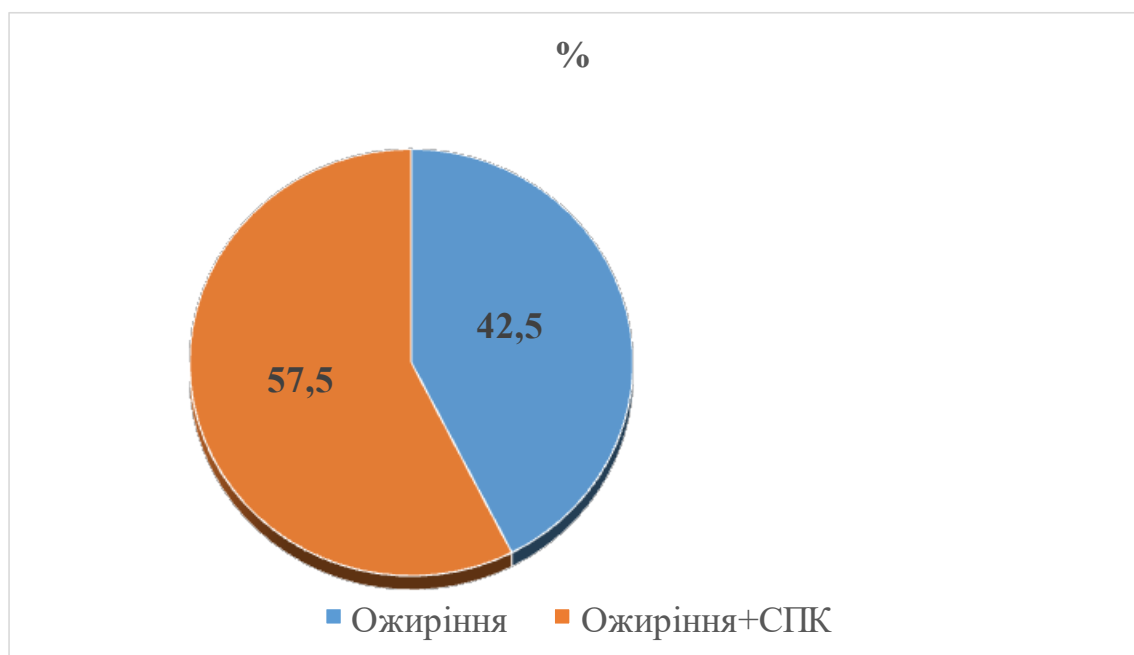


Рис. 2.5. Частота виявлення СПК серед пацієнтів терапевтичного відділення ЦМЛ у м. Рівне.

Серед пацієнтів з абдомінальним ожирінням терапевтичних відділень лікарні швидкої допомоги (м. Львів) встановлено 21 (52,5 %) особу зі скаргами характерними для СПК (рис. 2.6). Чоловіків серед них було 8 (38,1%), жінок – 13 (61,9 %).

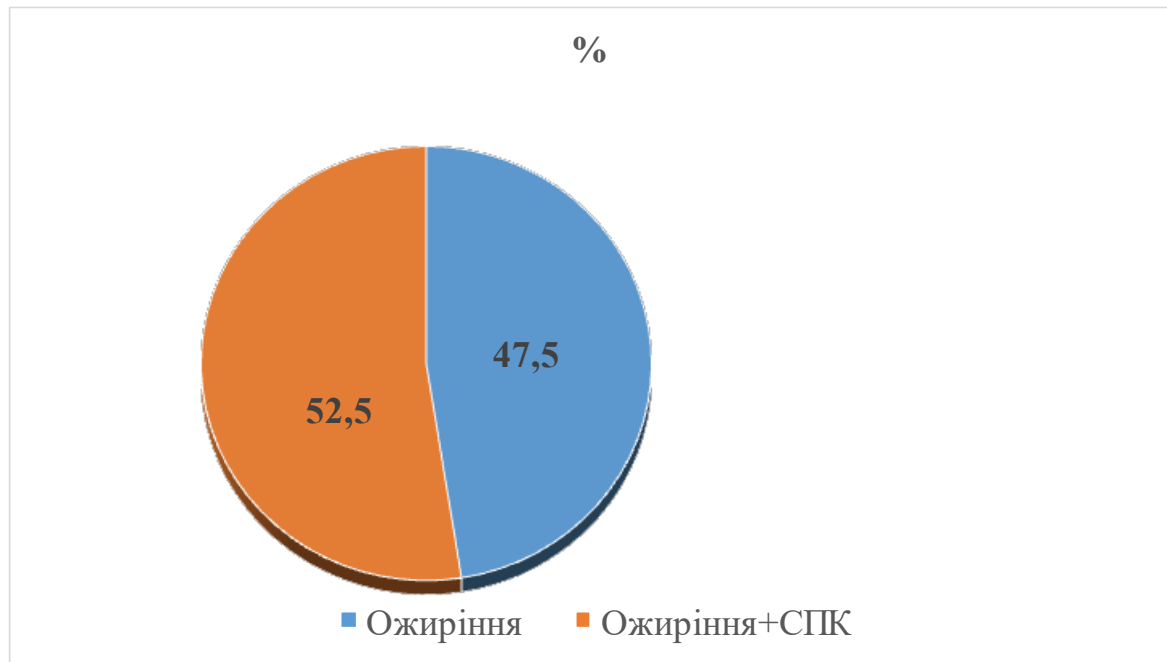


Рис. 2.6. Частота виявлення СПК серед пацієнтів терапевтичного відділення лікарні швидкої допомоги у м. Львів.

Таким чином, діагностуємо подібні результати, які не залежать від регіону: майже кожен другий пацієнт з абдомінальним ожирінням має скарги характерні для СПК. Необхідно відзначити переважання жінок серед хворих з поєднанням ожиріння та СПК.

2.4. Характеристика методів лікування обстежених хворих

На III етапі наукового дослідження проведено лікування хворих на ожиріння та СПК. Комплексне лікування обстежених хворих з ожирінням та СПК проведено відповідно до рекомендацій AACE/ACE Guidelines, Obesity Guidelines, рекомендацій «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги серцево-судинних захворювань», №564 від 13.06.2016 року, а також на основі IV Римських критеріїв та клінічних рекомендацій Української гастроентерологічної асоціації з ведення хворих на синдром подразненої кишки. Хворим надано рекомендації щодо нормалізації ваги тіла, що включало збільшення фізичної активності у поєднанні із дієтичними рекомендаціями. Хворим призначено базисне лікування (БЛ), що

включало призначення міотропного спазмолітика мебеверин («Дуспаталін», фармацевтичної компанії Abbott, країна-виробник – Нідерланди) по 200 мг 2 рази на добу до їди протягом 1 місяця. Хворим призначено комплексний пробіотик, до складу якого входить *Lactobacillus acidophilus* 500 млн, *Lactobacillus rhamnosus* 1 млрд, *Sacchromyces boulardii* 30 млн, *Bifidobacterium lactis* 275 млн, *Bifidobacterium longum* 10 млрд, *Clostridium butyricum* 2 млн, *Bacillus clausii spores* 2 млрд, *Fructo oligosaccharides* 100 мг («Лактімак форте», фірми Маклеодс Фармасьютикалс Лтд, Індія) по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 1 місяця.

Хворих розподілено на підгрупи, залежно від методу проведеного лікування:

- 2.1-А підгрупа (17 хворих) – поєднання ожиріння і СПК з переважанням проносів (О+СПК-Д) та 2.2-А підгрупа (14 хворих) – поєднання ожиріння і СПК з переважанням закрєпів (О+СПК-3) пацієнтів отримували лише міотропний спазмолітик у поєднанні з комплексним пробіотиком на тлі корекції способу життя;
- 2.1-В підгрупа (17 хворих) – поєднання ожиріння і СПК з переважанням проносів (О+СПК-Д) та 2.2-В підгрупа (14 хворих) – поєднання ожиріння і СПК з переважанням закрєпів (О+СПК-3) пацієнтів отримували додатково до базисного лікування полівітамінний комплекс «Доппельгерц актив Вітаміни від А до Цинку» (виробник – «Квайссер Фарма ГмБХ і Ко. КГ», Німечина) по 1 таблетці 1 раз на добу після вживання їжі протягом 1 місяця. До складу полівітамінного комплексу входять вітамін С (аскорбінова кислота) - 150 мг; кальцій - 120 мг; магній - 57 мг; вітамін Е (токоферол) - 24 мг; нікотинамід - 18 мг; вітамін В5 (пантотенова кислота) - 12 мг; калій - 10 мг; вітамін В6 (піридоксин) – 5 мг; цинк - 5 мг; вітамін В2 (рибофлавін) - 4 мг; вітамін В1 (тіамін) - 3,5 мг; залізо - 2,1 мг; мідь - 0,9 мг; манган (марганець) - 0,9 мг; вітамін А - 800 мкг; вітамін В9 (фолієва кислота) - 450 мкг; вітамін В7 (біотин) - 100 мкг; йод - 100 мкг; фосфор - 92 мкг; хром - 25 мкг; вітамін К - 20 мкг; молібден - 20 мкг; селен - 10 мкг; вітамін D (кальциферол) - 5 мкг; вітамін В12 (кобаламін) - 2,5 мкг.

2.5. Статистична обробка отриманих результатів

Статистичний аналіз проводили на персональному комп'ютері з використанням програми Microsoft Excel та Statistica 6.0. У роботі оцінювались якісні показники (наявність чи відсутність клінічного симптому) та кількісні. Оцінювали середнє значення (M), стандартну помилку середнього (m), стандартне відхилення, мінімальне і максимальне значення. Відповідно до розподілу даних (перевірку здійснювали за допомогою методу Шапіро-Уїлка) для порівняння середніх значень застосовували параметричний метод (t-критерію Стюдента) або непараметричний метод (U-критерій Мана-Уїтні). Для порівняння якісних змінних використовували критерій згоди Пірсона (χ^2). Вірогідність різниці визначали з перевіркою «нульової гіпотези». Вірогідними вважали зміни при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ СЕРЕД ХВОРИХ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

3.1. Фактори, що впливають на клінічний перебіг синдрому подразненої кишки у пацієнтів з абдомінальним ожирінням

Клінічні особливості перебігу поєднання СПК та ожиріння в літературі висвітлені недостатньо. Ця обставина й послужила причиною цього дослідження.

Досліджені такі соціальні фактори, як освіта, професія батьків, житлові умови. Встановлено, що вони суттєво не впливали на зв'язок СПК з абдомінальним ожирінням. При аналізі сімейного анамнезу виявлено, що з поєднанням СПК та абдомінального ожиріння були пов'язані такі захворювання ШКТ у близьких родичів: хронічний холецистит, хронічний гастрит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. Обтяжена спадковість встановлена у 10 осіб (16,1%) з коморбідною патологією.

Таблиця 3.1

Зв'язок шкідливих звичок з виникнення СПК у пацієнтів з ожирінням

Шкідливі звички	Обстежені хворі					
	I група (n=22) СПК		II група (n=62) СПК+ожиріння		III група (n=58) Ожиріння	
	К-сть хворих	%	К-сть хворих	%	К-сть хворих	%
Тютюнопаління	6	27,3	24	38,7*	8	13,8*+
Уживання алкоголю	5	22,7	15	24,2	4	6,9***+

Примітка: різниця між показниками у хворих з групи I та II-III груп достовірна: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; різниця показниками у хворих з групи II та III груп достовірна: + - $p < 0,01$.

Як видно з табл. 3.1, виявлено достовірне переважання шкідливих звичок

(вживання алкоголю та куріння) серед осіб з поєднанням СПК та абдомінального ожиріння. Серед осіб (n=20), що одночасно вживають алкоголь і палять (32,3%), СПК перебігав з вираженою кишковою симптоматикою з II групи обстежуваних пацієнтів. Ймовірно, вживання алкоголю та тютюнопаління можуть бути факторами ризику розвитку СПК серед пацієнтів з абдомінальним ожирінням.

Відзначено зв'язок між СПК та порушеннями режиму харчування (табл.3.2).

Таблиця 3.2

Особливості харчування хворих з коморбідною патологією

Особливості харчування		Обстежені хворі					
		I група (n=22) СПК		II група (n=62) СПК+ожиріння		III група (n=58) Ожиріння	
		К-сть хворих	%	К-сть хворих	%	К-сть хворих	%
Характер харчування	регулярне	7	31,8	22	35,5	39	67,2*+
	нерегулярне	13	59,1	40	64,5	19	32,8*+

Примітка: різниця між показниками у хворих з групи I та II-III груп достовірна: * - $p < 0,01$; різниця показниками у хворих з групи II та III груп достовірна: + - $p < 0,01$.

Як видно з табл. 3.2., хворі на поєднання СПК та абдомінальне ожиріння відзначали нерегулярність прийому їжі у 64,5% випадків. Практично кожен третій пацієнт з коморбідною патологією відзначав їду всухом'ятку, перенесення основного прийому їжі на вечір, великі інтервали між прийомами їжі. У 15 (24,2%) пацієнтів у харчуванні переважали такі продукти, як бутерброди, печиво, «хот-доги», «фастфуд». Кожен другий хворий з поєднанням СПК та абдомінального ожиріння зловживав жирною і м'ясною їжею. Також пацієнти зауважували, що в періоди «пригніченого» настрою вживали надмірну кількість харчових продуктів, в основному це були солодощі.

Встановлено малорухливий спосіб життя в 32 (51,6%) хворих з поєднанням СПК та абдомінального ожиріння. Отже, низька фізична активність також може бути чинником ризику розвитку СПК.

При опитуванні практично всі пацієнти відзначили, що вони перебували тривалий час у стані хронічного стресу. Зоною конфліктів у цих пацієнтів частіше були сімейні стосунки або складні соціальні фактори. Як правило, вплив стресової ситуації призводив до дезадаптації різної тривалості, порушення ритму сну, зниження настрою (депресії), підвищення апетиту, розвитку функціональних розладів з боку центральної і вегетативної нервової системи (табл. 3.3).

Пацієнти з СПК на тлі ожиріння достовірно частіше скаржилися на пригнічений настрій (40,3%), зниження працездатності (22,6%), підвищену дратівливість (35,5%), емоційну лабільність (33,9%), почуття страху (19,4%), тривожність (38,7%), депресію (40,3%), болі голови (24,2%), підвищену пітливість (20,9%).

Таблиця 3.3

Особистісні якості пацієнтів з поєднанням СПК та ожиріння

Шкідливі звички	Обстежені хворі					
	I група (n=22) СПК		II група (n=62) СПК+ожиріння		III група (n=58) Ожиріння	
	К-сть хворих	%	К-сть хворих	%	К-сть хворих	%
1	2	3	4	5	6	7
Пригнічений настрій	10	45,5	25	40,3	3	5,2**+++
Зниження працездатності	5	22,7	14	22,6	5	8,6**+++
Підвищена дратівливість	6	27,3	22	35,5*	7	12,1*+++
Емоційна лабільність	7	31,8	21	33,9	2	3,5***++++
Відчуття страху	4	18,2	12	19,4	4	6,9**+++

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4	5	6	7
Тривожність	8	36,4	24	38,7	2	3,5***+++
Депресія	8	36,4	25	40,3	1	1,7
Болі голови	5	22,7	15	24,2	3	5,2**+++
Підвищена пітливість	4	18,2	13	20,9	5	8,6**+++

Примітка: різниця між показниками у хворих з групи I та II-III груп достовірна: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$;

різниця показниками у хворих з групи II та III груп достовірна: + - $p < 0,05$; ++ - $p < 0,01$; +++ - $p < 0,001$.

Необхідно відзначити, що такі ознаки психосоматичних розладів, як депресія та синдром тривоги спостерігалися практично однаково в осіб обох статей у всіх досліджуваних групах пацієнтів. Однак у пацієнтів з СПК з переважанням діареї вірогідно вищими були показники тривожності (66,7%), порівняно з пацієнтами з СПК з переважанням закрепів (33,3%). Депресивні розлади були більш вираженими у хворих на СПК-3 ($n = 17$, 68%).

Складні соціальні фактори (безробіття, низький дохід, переїзд на нове місце проживання та ін.) спостерігалися у 12 (19,4%) пацієнтів, у 5 (8,1%) хворих мали місце постійні конфліктні ситуації на роботі серед обстежених з II групи. Знову ж таки, стресова ситуація призводила до дезадаптацій різної тривалості, порушень ритму сну, депресії, підвищення апетиту, розвитку функціональних розладів як зі сторони центральної, так і вегетативної нервової систем.

Важливим моментом є те, що початок захворювання у хворих II групи корелював з невротичним станом ($r=0,34$), тривожністю ($r=0,36$), депресією ($r=0,40$). Такі ж кореляційні зв'язки становлено і для хворих I групи із невротичним станом та проявами депресії ($r=0,38$ та $r=0,36$ відповідно). Виникненню в пацієнтів симптомів СПК на фоні абдомінального ожиріння нерідко передувала смерть батьків чи близьких родичів. Такий фактор сприяння відзначений у 7 (11,3%)

хворих. 11 (17,7%) пацієнтів констатували наявність таких серйозних захворювань у близьких родичів, як злоякісні новоутворення різної локалізації, інсульту, важкі травми.

Як видно з табл. 3.4, у 34 (54,8 %) хворих з поєднаною патологією відзначалася обстипація (натуження, подовження процесу дефекації до 15-20 хв), частота випорожнення щільної консистенції при цьому була 2-3 рази на тиждень. У 28 (45,2 %) хворих відзначався діарейний синдром (випорожнення більше трьох разів на день).

Таблиця 3.4

Особливості клінічної картини серед пацієнтів з коморбідною патологією

Основний симптом		Обстежені хворі		
		I група (n=22) СПК	II група (n=62) СПК+ожиріння	III група (n=58) Ожиріння
		Абсолютна кількість / % хворих		
Біль у животі	відсутній	0	0	50/86,2 %
	легкий	1/4,5	2/3,2 %	8/13,8 %***++
	помірний	14/63,6 %	49/79,0 %*	0
	сильний	7/31,9 %	11/17,8 %**	0
Нормальна частота випорожнень		0	0	58/100 %
Випорожнення < 1 разу на тиждень		7/31,9 %	28/45,2 %*	0
Випорожнення > 3 разів на день		15/68,1 %	34/54,8 %*	0
Консистенція калу	звичайна	5/22,7 %	18/29,0 %	58/100 %***++
	твердий, бобовидний	6/27,3 %	17/27,4 %	0
	кашоподібний	6/27,3 %	19/30,7 %	0
	водянистий	5/22,7 %	8/12,9 %*	0

Продовж. табл. 3.4

Основний симптом		Обстежені хворі		
		I група (n=22) СПК	II група (n=62) СПК+ожиріння	III група (n=58) Ожиріння
		Абсолютна кількість / % хворих		
Напруження при дефекації	є	17/77,3 %	53/85,5 %*	3/5,2 %***+++
	немає	5/22,7 %	9/14,5 %	55/94,8 %***+++
Відчуття неповної дефекації		5/22,7 %	22/35,5 %*	3/5,2 %**+++
Відчуття здуття живота	є	14/63,6 %	32/51,2 %*	6/10,3 %***+++
	немає	8/36,4 %	30/48,4 %*	52/89,7 %**++
Наявність слизу у калі	є	7/31,9 %	28/45,2 %*	2/3,5 %***+++
	немає	15/68,1 %	34/54,8 %*	56/96,6 %**

Примітка: різниця між показниками у хворих з групи I та II-III груп достовірна: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$;

різниця показниками у хворих з групи II та III груп достовірна: + - $p < 0,05$; ++ - $p < 0,01$; +++ - $p < 0,001$.

Основний симптом СПК – рецидивуючий абдомінальний біль у різних відділах товстої кишки впродовж останніх трьох місяців – відзначено в у всіх 62 (100,0 %) хворих з II групи (СПК+ожиріння). Він відрізнявся лише за інтенсивністю (табл. 3.4). У хворих II групи на 15,4 % достовірно частіше виявлено помірні больові відчуття по ходу товстої кишки порівняно із хворими I групи ($p < 0,05$). Абдомінальний біль, як правило, виникав особливо після вживання жирної і гострої їжі, сирих овочів і кислих фруктів, продуктів з підвищеним вмістом клітковини (пшеничних висівок, капусти, кабачків, баклажанів, бобових тощо). Іррадіації болю, як правило, не відзначалося. Психоемоційне перенапруження разом із вживанням названих продуктів зазвичай викликали у переважної більшості пацієнтів абдомінальний больовий синдром, інтенсивність якого після дефекації зменшувалася або зникала зовсім. Необхідно відзначити, що

больовий синдром, розлади випорожнення, погане самопочуття були більш вираженими у 30 (48,4 %) пацієнтів у першій половині дня. У 32 (51,6 %) осіб абдомінальний біль був постійним протягом усього дня. Ніхто з хворих не відзначав болю під час сну.

У більшості пацієнтів як з I групи, так і з II групи мала місце зміна консистенції випорожнення. За типом «овечого» кал був у 17 (27,4 %) пацієнтів з комбінацією СПК та абдомінального ожиріння, з них у половини осіб випорожнення були дуже щільними. У 19 (30,7 %) хворих стілець був кашоподібним, а в 8 (12,9 %) – водянистим. Звичайної консистенції випорожнення встановлено лише у 18 (29,0 %) пацієнтів II групи. Домішки слизу в калі у вигляді плівок, смужок та ін., що відображає підвищену секрецію келихоподібних клітин, відзначили у 28 (45,2 %) пацієнтів II групи, у 7 (31,9 %) обстежених I групи і лише у 2 (3,5 %) обстежених з III групи. Інших патологічних домішок у калі виявлено не було. 22 (35,5 %) хворих з коморбідною патологією скаржилися на неповне випорожнення кишечника при нормальному оформленому стільці, а також на непродуктивні позиви на дефекацію. Біль, пов'язаний з дефекацією, однаково часто спостерігався серед осіб обох статей, хоча порушення виділення все ж частіше діагностовано серед осіб жіночої статі.

Переважає більшість хворих з ожирінням+СПК (82,3 %) скаржились на важкість або дискомфорт у животі. Кожен другий пацієнт з ожирінням у поєднанні з СПК (51,2 %) відзначав періодичне здуття живота. Періодичну нудоту зафіксовано в кожного третього хворого з ожирінням та СПК (32,3 %).

Отже, СПК у обстежуваних нами хворих на абдомінальне ожиріння частіше проявляється проносами, а також болем по ходу товстої кишки та відчуттям неповного випорожнення.

3.2. Особливості ураження слизової оболонки товстої кишки при колоноскопичному та морфологічному дослідженні у хворих при синдромі подразненої кишки та абдомінальному ожирінні

Для досягнення поставленої мети та завдань дисертаційного дослідження хворим I та II груп (пацієнти з СПК (I група) та поєднання СПК і ожиріння (II

група) проведено колоноскопію. Візуальна та морфологічна оцінка стану слизової оболонки товстої кишки (ТК) у цих пацієнтів проведена залежно від клінічної форми СПК, а саме порушення акту дефекації. Результати ендоскопічного дослідження у хворих I та II груп представлено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Дані колоноскопичного дослідження в обстежених хворих I та II груп залежно від клінічної форми СПК

Візуальний показник оцінки стану слизової оболонки ТК	Обстежені хворі			
	I група (n=22) СПК		II група (n=62) СПК+ожиріння	
	СПК-Д (n=12)	СПК-3 (n=10)	О+СПК-Д (n=34)	О+СПК-3 (n=28)
Просвіт ТК				
слиз	3/25,0 %	3/30,0 %	9/26,5 %	12/42,9 %*+^
кров	—	1/10,0 %	2/5,9 %+	4/14,3 %^
Візуально стан слизової оболонки ТК				
рожева	12/100,0 %	10/100,0 %	34/100,0 %	28/100,0 %
гіперемована (обмежено)	4/33,3 %	3/30,0 %	10/29,4 %	12/42,9 %*+^
набряк	1/8,3 %	1/10,0 %	2/5,9 %	6/17,6 %*+^

Примітка: різниця між показниками в обстежених з I групи з діареєю (СПК-Д) та хворих інших груп достовірна: * - $p < 0,05$;

різниця між показниками в обстежених з I групи із закрепами (СПК-3) та хворих інших груп достовірна: + - $p < 0,05$;

різниця між показниками в обстежених II групи із діареєю (О+СПК-Д) та хворих інших груп достовірна: ^ - $p < 0,05$.

При візуальному дослідженні слизової оболонки ТК у всіх пацієнтів I та II груп діагностовано рожеву слизову оболонку, без виразкових дефектів. Проте, як указують отримані дані, у хворих II групи переважно із закрепами достовірно частіше візуалізується переважно обмежена гіперемія слизової оболонки товстої кишки (у 42,9 % та у 30,0 % випадків відповідно – $p < 0,05$). набряк слизової оболонки ТК також достовірно частіше діагностовано у пацієнтів з СПК у поєднанні з ожирінням, що проявлялось переважно закрепами.

Як указують отримані результати, у хворих як I, так і II групи із закрепами достовірно частіше у просвіті ТК діагностовано наявність слизу (у 30,0 % та у 42,9 % відповідно – $p < 0,05$), тоді як у хворих з проносами слизу діагностовано у 25,0 – 26,5 % відповідно). Кров при ендоскопічному дослідженні у просвіті ТК діагностовано переважно у хворих із закрепами обох груп. Слід зазначити, що кров переважно діагностували у термінальних відділах прямої кишки, навколо анального кільця, вона була наслідком контактного ушкодження гемороїдальних вузлів у цих пацієнтів.

Результати морфологічного обстеження отриманого біопсійного матеріалу із слизової оболонки ТК у хворих з СПК, абдомінальним ожирінням та їх поєднанням представлено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Дані морфологічного дослідження біоптатів слизової оболонки ТК у обстежених хворих I-II групи залежно від клінічної форми СПК

Морфометричні показники	Обстежені хворі			
	I група (n=22) СПК		II група (n=62) СПК+ожиріння	
	СПК-Д (n=12)	СПК-З (n=10)	О+СПК-Д (n=34)	О+СПК-З (n=28)
1	2	3	4	5
Набряк	2/16,7 %	2/20,0 %	7/20,9 %	8/28,6 %*

Продовж. табл. 3.6

1	2	3	4	5
Повнокров'я, стаз кровоносних судин	1/8,3 %	1/10,0 %	4/11,8 %	6/17,6 %*
Інфільтрація клітин:				
лімфоцитами	2/16,7 %	2/20,0 %	8/23,5 %	9/32,1 %**+^
макрофагами	2/16,7 %	2/20,0 %	7/20,9 %	7/25,0 %*
нейтрофілами	1/8,3 %	2/20,0 %**	4/11,8 %	9/32,1 %***+^^
плазмоцитами	1/8,3 %	1/10,0 %	4/11,8 %	4/14,3 %
еозинофіли	3/25,0 %	3/30,0 %	10/29,4 %	10/35,7 %*
опасисті клітини	4/33,3 %	3/30,0 %	10/29,4 %	12/42,9 %*+^

Примітка: різниця між показниками в обстежених з I групи з діареєю (СПК-Д) та хворих інших груп достовірна: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$;

різниця між показниками в обстежених з I групи із закрепами (СПК-3) та хворих інших груп достовірна: + - $p < 0,05$;

різниця між показниками в обстежених II групи із діареєю (О+СПК-Д) та хворих інших груп достовірна: ^ - $p < 0,05$; ^^ - $p < 0,01$.

При морфологічному аналізі гістологічних препаратів набряк частіше встановлено у хворих II групи із закрепами (у 28,6 % випадків – проти 20,9 % у хворих II групи з проносами та проти 16,7 – 20,0 % пацієнтів I групи з діареєю та закрепами відповідно – $p < 0,05$). Повнокров'я та стаз кровоносних судин також достовірно частіше встановлено у хворих II групи із закрепами (у 17,6 % випадків відповідно – $p < 0,05$).

Як указують отримані результати, у всіх обстежених пацієнтів з СПК інфільтрація слизової оболонки ТК частіше визначається еозинофілами та опасистими клітинами, переважно в пацієнтів із закрепами, особливо II групи. Лімфоцити та макрофаги при морфологічному аналізі майже з однаковою частотою визначаються у хворих I групи як із закрепами та із діареєю, а також у обстежених II групи із проносами. Нейтрофіли при морфологічному аналізі також достовірно частіше визначаються у хворих із СПК, що клінічно проявляється закрепами (у 20,0 % хворих I групи ($p < 0,01$), а у 32,1 % обстежених II групи ($p < 0,001$). Інфільтрація слизової оболонки плазмацитами при морфологічному аналізі майже з однаковою частотою встановлена у хворих всіх обстежуваних груп, достовірної різниці між групами хворих з різними клінічними формами СПК нами не встановлено.

Отже, у хворих на СПК та абдомінальне ожиріння при колоноскопії та морфологічному обстеженні біопсійних матеріалів при превалюванні клінічно закрепів частіше визначаються візуальні та гістологічні зміни слизової оболонки кишечника. Як указують результати проведених досліджень, у хворих на СПК ожиріння є фактором, що негативно впливає на органи травлення, зокрема й на товстий кишечник, на що вказують результати отриманих нами морфологічних досліджень біопсійного матеріалу, отриманого при ендоскопічному дослідженні товстої кишки.

3.3. Обговорення отриманих результатів

Дані численних досліджень підтверджують, що СПК є складним психосоматичним симптомокомплексом, у структурі якого інтегруються порушення функцій товстого кишечника і різноманітні психопатологічні утворення. За оцінками різних дослідників, поширеність психічних розладів при СПК може досягати 70-90 % [37, 71].

За даними власного клінічного спостереження, практично у кожного другого пацієнта з ожирінням, незалежно від регіону, діагностовано СПК. Встановлено достовірне переважання поєднаної патології серед жінок, що, ймовірно, може бути пов'язаним як з психоемоційними факторами, так і з деякими гормональними

відмінностями. Зауважено також переважання варіанту СПК з діареєю над варіантом СПК із закрепами: 34 (54,8 %) проти 28 (45,2 %) випадків.

Власне ожиріння, імовірно, провокують розвиток як короткострокових, так і довгострокових несприятливих наслідків для фізичного і психосоціального здоров'я, посилюючи психоемоційні порушення (несприятливі сімейні ситуації, підвищені вимоги соціального життя, зміна характеру харчування), що визначаються при СПК, а також відіграють роль у формуванні моторно-секреторних порушень.

Виявлено, що вживання алкоголю та тютюнопаління, а також порушення режиму харчування можуть бути факторами ризику розвитку СПК серед пацієнтів з абдомінальним ожирінням.

Відзначено низьку фізичну активність 51,6 % хворих з поєднанням СПК та абдомінального ожиріння. Імовірно, малорухливий спосіб життя також може бути чинником ризику розвитку СПК.

Вартим уваги є те, що ознаки депресії та тривоги спостерігалися практично однаково в осіб обох статей. Однак, у пацієнтів із СПК з переважанням діареї вірогідно вищими були показники тривожності (66,7 %), порівняно з пацієнтами з СПК з переважанням закрепів (33,3 %). Депресивні розлади були більш характерними для хворих на СПК із закрепами (68 %).

Рецидивуючий абдомінальний біль у різних відділах товстої кишки, який відрізнявся лише за інтенсивністю, впродовж останніх трьох місяців, діагностовано в 51,7 % хворих. Абдомінальний біль, як правило, виникав особливо після вживання жирної і гострої їжі, сирих овочів і кислих фруктів, продуктів з підвищеним вмістом клітковини. Психоемоційне перенапруження разом із вживанням названих продуктів зазвичай викликав у переважної більшості пацієнтів абдомінальний больовий синдром, інтенсивність якого після дефекації зменшувалася або зникала зовсім.

При колоноскопії та морфологічному дослідженні біопсійного матеріалу ТК у хворих на ожиріння та СПК, що клінічно проявляється закрепом, визначається достовірне збільшенні кількості тучних клітин, еозинофілів у слизовій оболонці,

що в свою чергу може вказувати на порушення щільних контактів в обстежуваному біоматеріалі. Як відомо, тучні клітини впливають на вісцеральну гіперчутливість, що в свою чергу і лежить в основі формування больової симптоматики у даних хворих, що вимагає корекції.

Таким чином, виявлені клінічні особливості перебігу коморбідної патології вимагають корекції як діагностичних, так і терапевтичних підходів для раннього виявлення та запобігання їх прогресування.

Результати, подані в цьому розділі, опубліковані в таких наукових працях:

1. Ференц І.М. Поширеність синдрому подразненої кишки серед хворих з ожирінням // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини». – Чернівці, 2017. – С. 125 - 126.
<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2954>
2. Bychkov M.A., Ferents I.M. Features of the course of irritable bowel syndrome in patients with excess body weight // Wiad Lek. 2018; 71(3 pt 2):688 - 690.
<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2897>

РОЗДІЛ 4
ОСОБЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЕД ХВОРИХ ІЗ
СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ ТА АБДОМІНАЛЬНИМ
ОЖИРІННЯМ

4.1. Особливості біохімічних показників крові серед пацієнтів з коморбідною патологією

Для виключення запального процесу проаналізовано показники С-реактивного протеїну (СРП) та фібриногену (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Вміст СРП та фібриногену у крові в обстежених пацієнтів різних груп

Показник	Контроль (n=20)	Обстежені хворі				
		І група (n=22) СПК		ІІ група (n=62) СПК+ожиріння		ІІІ група (n=58) Ожиріння
		СПК-Д (n=12)	СПК-3 (n=10)	О+СПК-Д (n=34)	О+СПК-3 (n=28)	Ожиріння (n=58)
СРП, мг/л	3,2±0,4	9,8±1,2 ***	7,1±0,3 **+	10,6±1,4 ***^^#	8,2±0,9 **^	6,8±0,7 **+
Фібриноген, г/л	3,0±0,1	4,2±0,2 *	3,8±0,5	4,4±0,3*	3,9±0,2	4,1±0,4

Примітка: різниця між показниками в обстежених контрольної групи та хворих різних груп достовірна: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001;

різниця між показниками в обстежених з групи СПК-Д та хворих інших груп достовірна: + - p<0,05;

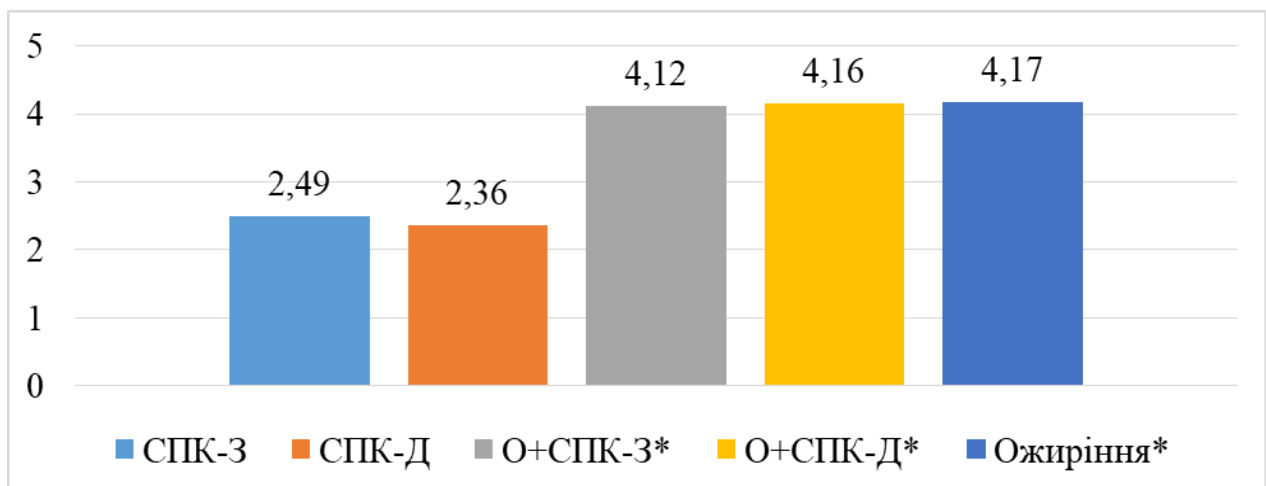
різниця між показниками в обстежених з групи СПК-3 та хворих інших груп достовірна: ^ - p<0,05; ^^ - p<0,01;

різниця між показниками в обстежених з групи ожиріння та хворих інших груп достовірна: # - p<0,05.

Як видно з табл. 4.1, вміст СРП у всіх групах пацієнтів був достовірно вищим порівняно з контрольною групою. Найвищі показники зафіксовано у підгрупах хворих з СПК з переважанням діареї за наявності/відсутності супутнього абдомінального ожиріння. Необхідно зауважити, що найвищий рівень СРП відзначено в пацієнтів з поєднанням варіанту СПК з діареєю та абдомінального ожиріння.

Встановлено достовірно вищі показники рівня фібриногену у пацієнтів всіх дослідних груп порівняно з контрольною. Найвищі концентрації зафіксовано, знову ж таки, серед підгруп пацієнтів з СПК з переважанням діареї за наявності/відсутності абдомінального ожиріння.

Проаналізовано також рівень у крові таких показників, як β -ліпопротеїди (БЛП) та загальний холестерин.



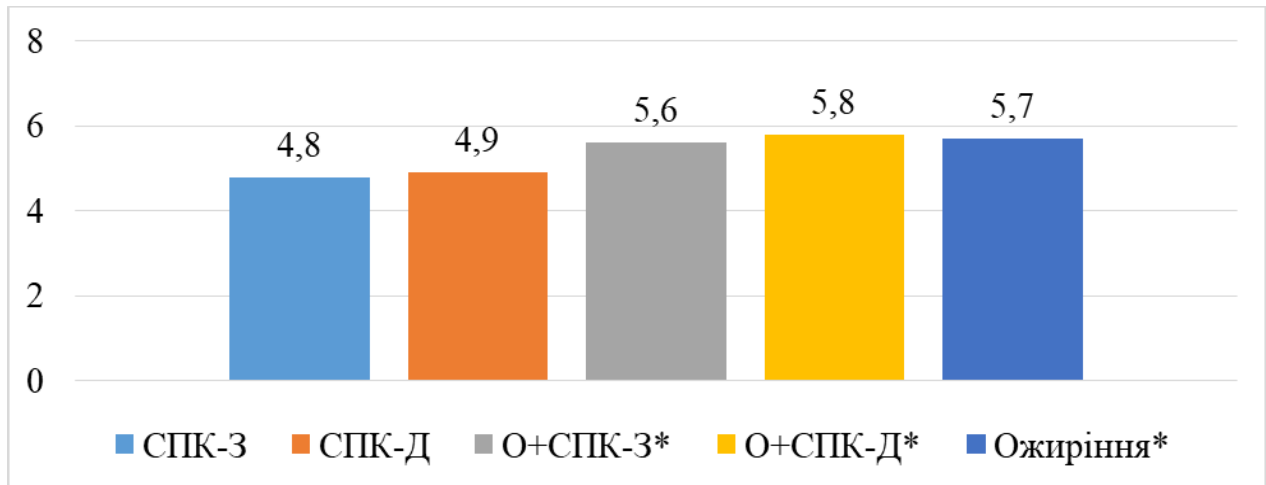
Примітка: різниця між показниками в обстежених контрольної групи та хворих різних груп достовірна: * - $p < 0,05$.

Рисунок 4.1. Рівень БЛП у крові пацієнтів з ожирінням, ммоль/л

Як видно з рис. 4.1, виявлено значно підвищені рівні БЛП у всіх групах пацієнтів з ожирінням, які достовірно між собою не відрізнялися. Проте, у хворих I групи незалежно від клінічної форми СПК виражене відхилення від норми ($2,26 \pm 0,07$ ммоль/л у контрольної групи) нами не встановлено. У пацієнтів II та III груп діагностовано достовірне збільшення БЛП у сироватці крові – в 1,6 рази

($p < 0,05$).

Встановлено також підвищені концентрації загального холестерину у крові пацієнтів з абдомінальним ожирінням та з поєднанням ожиріння та СПК (рис. 4.2). При цьому, максимальні показники встановлено у з ожирінням у поєднанні з СПК, що проявлялось діареєю.



Примітка: різниця між показниками в обстежених контрольної групи та хворих різних груп достовірна: * - $p < 0,05$.

Рисунок 4.2. Рівень загального холестерину у крові пацієнтів з ожирінням, ммоль/л

У хворих I групи з СПК рівень загального холестерину у сироватці крові не відрізнявся від такого показника у обстежених групи контролю (при нормі $4,32 \pm 0,07$ ммоль/л у контрольної групи).

Отже, у хворих з ожирінням, особливо при поєднанні з СПК діагностовано порушення показників ліпідного обміну, а також рівня СРП та фібриногену, що може вказувати на поєднання декількох негативних чинників у хворих з коморбідною патологією. Збільшення рівня СРП, що може вказувати на наявність "стерильного" запалення, що характеризує хворих із метаболічно-асоційованими захворюваннями, в тому числі і з ожирінням, також може бути маркером імуні-запального компоненту, що характеризує хворих на СПК.

4.2. Концентрація неорганічного фосфору в пацієнтів з коморбідною патологією – як неінвазивна діагностика синдрому подразненої кишки

Наявність ожиріння може впливати на моторну й секреторну функцію кишківника, однак цей вплив не є специфічним і потребує детального аналізу всіх чинників ризику – як на рівні забезпечення належного рівня самозберігаючої поведінки, так і якісного складу харчових раціонів [25]. Водночас є повідомлення, що зміна рівня фосфору в організмі може розглядатись як стан прискореного старіння [101]. Проаналізовано особливості вмісту фосфору слини у хворих з ожирінням та СПК.

Таблиця 4.2

Концентрація неорганічного фосфору у слині у обстежених

Групи пацієнтів	Рівень фосфору, мкг/мл
Контрольна (n=20)	52,9±8,2
I група СПК (n=22)	40,3±3,2 *
II група Ожиріння + СПК (n=62)	34,7±6,8 **,+
III група Ожиріння (n=58)	37,9±1,2 **,+,^

Примітка: різниця між показниками в обстежених контрольної групи та хворих різних груп достовірна: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$;

різниця між показниками у хворих з групи I та II-III груп достовірна: + - $p < 0,05$;

різниця показниками у хворих з групи II та III груп достовірна: ^ - $p < 0,05$.

Як видно з табл. 4.2, встановлено достовірне зниження концентрації неорганічного фосфору в слині пацієнтів з СПК порівняно з практично здоровими добровольцями (40,3±3,2 мкг/мл проти 52,9±8,2 мкг/мл – $p < 0,05$). Ще більше зменшення рівня неорганічного фосфору щодо контрольної групи

виявлено при комбінації СПК та абдомінального ожиріння ($34,7 \pm 6,8$ мкг/мл проти $52,9 \pm 8,2$ мкг/мл – $p < 0,01$). Достовірної різниці виявлено між пацієнтами з ізольованим СПК та поєднанням СПК та ожиріння ($p < 0,05$).

Не встановлено різниці залежно від типу СПК та гендерного складу пацієнтів у рівні неорганічного фосфору у слині.

Таким чином, серед хворих з поєднаною патологією виявлено зміни у складі слини, яка є складним полікомпонентним секретом та відіграє важливу роль у гомеостазі шлунково-кишкового каналу. Ці зміни можуть вказувати на ймовірну роль зміни рівня фосфору у слині на стан моторно-евакуаторної функції ШКТ.

Одним із завдань сучасної медицини є створення нової неінвазивної методики діагностики СПК – як ізольованого варіанту, так і при поєднанні з абдомінальним ожирінням. Нами отримано патент на корисну модель щодо ранньої діагностики пацієнтів з СПК.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі діагностики СПК, що включає обстеження пацієнта, взяття біологічного матеріалу для дослідження, згідно з корисною моделлю, за спектрофотометричним методом при довжині хвилі 660 нм визначають оптичну щільність проби слини пацієнта, взятої натще через 30 хвилин після чищення зубів та ретельного ополіскування рота дистильованою водою, вимірюють у ній концентрацію неорганічного фосфору, і при концентрації неорганічного фосфору в слині пацієнта нижче 43,5 мкг/мл діагностують СПК.

Запропонований спосіб є неінвазивним, простим у виконанні, високоточним, доступним методом діагностики СПК. Технічний результат, який отримують в результаті вирішення поставленого завдання, полягає у можливості призначення своєчасної адекватної терапії та підвищення ефективності лікування пацієнтів з наявністю СПК.

Відомо, що склад слини може змінюватись за певних захворювань внутрішніх органів, особливо за коморбідної патології [1]. Дослідження

окремих компонентів слини, зокрема неорганічного фосфору, можна розглядати як ранній маркер СПК.

Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки виконують таким чином. Перед проведенням діагностичних заходів уточнюють відсутність клінічних симптомів мальабсорбції, біохімічних ознак ниркової чи печінкової недостатності. Для визначення концентрації неорганічного фосфору в слині пацієнта готують пробу його слини. Збір слини виконують натще, через 30 хвилин після чищення зубів та ретельного ополіскування рота дистильованою водою. Пацієнт спльовує в стерильну склянку, з якої відбирають пробу слини об'ємом 0,2 мл. Концентрацію неорганічного фосфору в слині визначають методом Фіске-Суббароу за допомогою молібдату амонію спектрофотометричним методом. У випадку, коли величина концентрації неорганічного фосфору в слині пацієнта нижче 43,5 мкг/мл, діагностують СПК.

Для визначення точності заявленого способу діагностики було обстежено різні групи пацієнтів: лише СПК, СПК з поєднанням абдомінального ожиріння. Діагноз СПК у всіх хворих встановлювався відповідно до Римських критеріїв. Для виключення органічної патології кишки проводилась колоноскопія товстої кишки з біопсією та аналіз калу на кальпротектин. Згідно із проведеними обстеженнями, у всіх пацієнтів діагностовано СПК. Додатково СПК у пацієнтів діагностували за способом, що заявляється, – за вмістом неорганічного фосфору у слині.

Статистична обробка отриманого матеріалу проводилась з використанням програмного забезпечення SPSS Statistics 17.0 на персональному комп'ютері. Вірогідними вважали відмінності при рівні значимості $p < 0,05$.

На користь достатньої чутливості методики діагностування за способом, що заявляється, та вірогідності отриманих діагностичних даних свідчив той факт, що концентрацію неорганічного фосфору визначали за методом Фіске-Суббароу, який полягає в тому, що неорганічний фосфор реагує з молібдатом амонію, причому утворюється комплекс, який після відновлення має сине

забарвлення. Це забарвлення визначають на фотоелектроколориметрі. Як діагностичний критерій вибрана розрахована величина зниження вмісту неорганічного фосфору в слині пацієнта до 43,5 мкг/мл. У цьому випадку у пацієнта діагностують СПК. Нормальні значення рівня неорганічного фосфору у слині встановлені на практично здорових добровольцях та відповідали $52,9 \pm 8,2$ мкг/мл.

Клінічні приклади виконання способу, що заявляється.

Приклад 1. Хворий Ф., 40 р., перебував на стаціонарному обстеженні й лікуванні в терапевтичному відділенні лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Звернувся зі скаргами на виражену загальну слабкість, болі у животі, які були пов'язані з актом дефекації, здуття живота, чергування проносів та закріпів, знижений настрій. Погіршення стану помічає впродовж останніх 6 місяців. При огляді: загальний стан задовільний, язик вологий, з незначним білим нальотом. Стан шкірних покривів, серця, легень відповідає нормі. Частота серцевих скорочень (ЧСС) – 66 ударів за хвилину, артеріальний тиск (АТ) – 120/80 мм рт.ст., тони чіткі. Живіт м'який, чутливий при пальпації в нижніх відділах. Печінка, селезінка не збільшені. Набряків немає. Результати клінічних тестувань крові та сечі відповідають нормі.

Хворому провели діагностування за способом, що заявляється. Натще, через 30 хвилин після чищення зубів та ретельного ополіскування рота дистильованою водою, провели забір проби слини в стерильну склянку, з якої відібрали 0,2 мл. Для контрольної проби приготували 0,2 мл дистильованої води. Кожну пробу вилили в окрему скляну кювету та визначили на спектрофотометрі оптичну щільність слини при опроміненні світлом з довжиною хвилі 660 нм. Розрахували концентрацію неорганічного фосфору в слині пацієнта – 42,8 мкг/мл. Оскільки вміст неорганічного фосфору в слині пацієнта нижчий за 43,5 мкг/мл (діагностична величина), діагностовано СПК.

Для перевірки правильності встановленого діагнозу хворому Ф. провели додаткові дослідження. Аналіз калу на кальпротектин – < 50 мкг/л, що свідчить

про відсутність запальних захворювань кишки. Колоноскопія: слизова оболонка товстої кишки без видимих органічних ушкоджень. Діагностичний висновок за інструментальними методами – СПК, легкий перебіг. Таким чином, діагноз способом, що заявляється, підтвердився.

Приклад 2. Хворий А., 34 роки, звернувся зі скаргами на різні за інтенсивністю болі у животі, які посилюються перед актом дефекації і зменшуються після нього; проноси до 4-5 разів на день (відсутні у нічний час); зміну консистенції калу на водянистий, наявність слизу у калі та відчуття здуття живота після їди, загальну слабкість. Вищевказані симптоми помічає протягом останніх трьох років.

Об'єктивно: хворий підвищеного відживлення (ІМТ – 31 кг/м²), шкіра блідо-рожева, чиста. З боку органів дихання та серцево-судинної системи без видимих патологічних змін. При пальпації живота простежується болючість у навколупупкової ділянці. Симптом Пастернацького від'ємний з обох сторін. Стан кістково-м'язової системи без видимих патологічних змін. Щитовидна залоза не збільшена.

Хворому проведені загальноприйняті клінічні лабораторні обстеження, у яких відхилень від норми не виявлено.

Розрахували концентрацію неорганічного фосфору в слині пацієнта – 35,8 мкг/мл. Оскільки вміст неорганічного фосфору в слині пацієнта нижчий за 43,5 мкг/мл (діагностична величина), діагностовано СПК.

Для перевірки правильності встановленого діагнозу хворому провели ряд додаткових досліджень. Аналіз калу на дисбактеріоз: виявлена знижена кількість кишкової палички, лакто- та біфідобактерій. Заключення: дисбактеріоз I ступеня. Аналіз калу на кальпротектин – не виявлений, що свідчить про відсутність запальних захворювань кишки. Колоноскопія: слизова оболонка товстої кишки без видимих органічних ушкоджень.

На основі вищеописаних клінічних та лабораторно-інструментальних даних встановлено діагноз: СПК, варіант із проносами, дисбактеріоз I ступеня.

Ожиріння I ступеня.

Таким чином, діагноз способом, що заявляється, підтвердився і в пацієнта з абдомінальним ожирінням.

Отже, запропонований спосіб діагностики СПК є неінвазивним, простим у виконанні, економічно доступним для використання в широкій клінічній практиці і дає можливість із високою чутливістю діагностувати СПК.

4.3. Особливості впливу жовчних кислот на АТФ-азну активність слизової оболонки товстої кишки серед пацієнтів з коморбідною патологією

Важливим фактором удосконалення діагностики СПК є врахування патогенетичних факторів захворювання. За останні десятиліття уявлення про патогенез цього захворювання істотно змінилися. Відомо, що харчова алергія, стрес, кишкові інфекції, спадкова схильність, мальабсорбція, порушення метаболізму жовчних кислот є основними тригерами розвитку СПК [31]. Отже, актуальними є дослідження, які допомагають виявити специфічні патогенетичні механізми розвитку СПК.

Проаналізовано вплив жовчних кислот на АТФ-азну активність слизової оболонки товстої кишки у обстежених пацієнтів I та II груп (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

АТФ-азна активність у біоптатах слизової оболонки товстої кишки у обстежуваних пацієнтів з СПК I та II груп

Показники	Обстежені на СПК			
	I група (n=22)	Вплив TLC-S	II група (n=62)	Вплив TLC-S
1	2	3	4	5
Na ⁺ /K ⁺ -АТФ-азна активність, мкмоль Фн/мг білка на годину	6,28±1,50	7,44±1,24	6,06±1,61	7,62±1,64

Продовж. табл. 4.3

1	2	3	4	5
Ca ²⁺ -АТФазна активність ЕПР, мкмоль Фн/мг білка на годину	6,12±1,09	6,47±1,08	5,88±1,19	6,51±1,20
Ca ²⁺ -АТФ-азна активність ПМ, мкмоль Фн/мг білка на годину	8,42±1,09	6,26±0,97	8,86±1,56	6,16±1,34
Mg ²⁺ -АТФ-азна активність, мкмоль Фн /мг білка на годину	6,44±2,02	15,21±2,67*	6,44±2,02	23,19±5,22+ ^

Примітка: різниця між показниками у хворих I групи та коливанням тауролітохролевої кислоти сульфат достовірні: * - p<0,05;

різниця між показниками у хворих II групи та коливанням тауролітохролевої кислоти сульфат достовірні: + - p<0,01;

різниця між показниками у хворих I та II груп достовірні: ^ - p<0,05.

Встановлено, що Na⁺/K⁺-АТФ-азна активність субклітинної фракції слизової оболонки товстої кишки пацієнтів з СПК коливалася від 2,32 до 15,76 і становила в середньому 6,06±1,61 мкмоль Фн/мг білка за годину у пацієнтів II групи. Тауролітохролевої кислоти сульфат (TLC-S) спричиняв коливання активності Na⁺/K⁺-АТФази від 0,74 до 13,99, що в середньому складало 7,62±1,64 мкмоль Фн/мг білка на годину у обстежених II групи. Отже, статистично значущих змін впливу жовчної кислоти на активність Na⁺/K⁺-АТФази субклітинної фракції слизової оболонки товстої кишки хворих на СПК I та II груп не виявлено.

Виявлено, що активність Ca²⁺-АТФ-ази ендоплазматичного ретикулуму (ЕПР) у субклітинних фракціях слизової оболонки товстої кишки пацієнтів із СПК коливалася від 0,28 до 14,14 і дорівнювала у середньому 5,88±1,19 мкмоль

Фн/мг білка на годину у обстежених з поєднаною патологією II групи. Додавання TLC-S до інкубаційного середовища призводило до коливань активності цієї АТФ-ази від 0,23 до 10,89, що становило в середньому $6,51 \pm 1,20$ мкмоль Фн /мг білка на годину у II групі. Встановлено, що Ca^{2+} -АТФ-азна активність плазматичної мембрани (ПМ) у обстежених на СПК коливалася від 4,84 до 15,34 і становила в середньому $8,86 \pm 1,56$ мкмоль Фн/мг білка за годину у пацієнтів з II групи. Коли TLC-S додавали до інкубаційного середовища, швидкість активності цієї помпи коливалася від 0,61 до 10,49 і становила в середньому $6,16 \pm 1,34$ мкмоль Фн/мг білка на годину для пацієнтів II групи.

Встановлено, що базальна активність Mg^{2+} -АТФ-ази в постмітохондріальних субклітинних фракціях слизової оболонки товстої кишки пацієнтів із СПК коливалась від 0,42 до 9,24, що в середньому становила $6,44 \pm 2,02$ мкмоль Фн /мг білка на годину у хворих на СПК та абдомінальне ожиріння. Додавання TLC-S до середовища інкубації призводило до коливань активності базальної активності Mg^{2+} -АТФ-ази в діапазоні від 5,16 до 32,6, що у середньому склало $23,19 \pm 5,22$ мкмоль Фн/мг білка на годину для пацієнтів II групи.

Нами проаналізовано вплив жовчних кислот на АТФ-азну активність слизової оболонки товстої кишки залежно від клінічної форми СПК. результати наведено у табл. 4.4 та 4.5.

Таблиця 4.4

АТФ-азна активність у біоптатах слизової оболонки товстої кишки у пацієнтів І групи

Показники	Обстежені І групи на СПК (n=22)			
	СПК-Д (n=12)	Вплив TLC-S	СПК-3 (n=10)	Вплив TLC-S
Na ⁺ /K ⁺ -АТФ-азна активність, мкмоль Фн/мг білка на годину	6,44±1,14	7,51±1,09	6,15±1,12	7,36±1,05
Ca ²⁺ -АТФазна активність ЕПР, мкмоль Фн/мг білка на годину	6,23±1,23	6,40±1,12	6,08±0,96	6,49±1,00
Ca ²⁺ -АТФ-азна активність ПМ, мкмоль Фн/мг білка на годину	8,25±1,17	6,34±0,67	8,59±1,02	6,22±0,87
Mg ²⁺ -АТФ-азна активність, мкмоль Фн /мг білка на годину	6,45±1,34	13,25±1,55*	6,48±1,45	18,33±1,23+^

Примітка: різниця між показниками у хворих І групи із діареєю та коливанням тауролітохолової кислоти сульфат достовірна: * - p<0,05;

різниця між показниками у хворих І групи із закрепом та коливанням тауролітохолової кислоти сульфат достовірна: + - p<0,01;

різниця між показниками у хворих І групи з діареєю та закрепами достовірна: ^ - p<0,05.

Як вказують отримані дані, існує відмінність між отриманими

показниками щодо впливу жовчних кислот на АТФ-азну активність у біоптатах слизової оболонки товстої кишки у хворих залежно від клінічної форми СПК. У І групи найбільш виразні відмінності встановлено щодо зміни базальної активності Mg^{2+} -АТФ-ази в постмітохондріальних субклітинних фракціях слизової оболонки товстої кишки пацієнтів на СПК із закрепами ($18,33 \pm 1,23$ Фн /мг білка на годину - $p < 0,05$).

Таблиця 4.5

АТФ-азна активність у біоптатах слизової оболонки товстої кишки у пацієнтів ІІ групи

Показники	Обстежені ІІ групи на СПК та абдомінальне ожиріння			
	О+СПК-Д (n=34)	Вплив TLC-S	О+СПК-З (n=28)	Вплив TLC-S
Na^+/K^+ -АТФ-азна активність, мкмоль Фн/мг білка на годину	$6,21 \pm 1,65$	$7,56 \pm 1,26$	$5,89 \pm 1,47$	$7,71 \pm 1,33$
Ca^{2+} -АТФазна активність ЕПР, мкмоль Фн/мг білка на годину	$5,92 \pm 1,08$	$6,58 \pm 1,03$	$5,84 \pm 1,31$	$6,44 \pm 1,07$
Ca^{2+} -АТФ-азна активність ПМ, мкмоль Фн/мг білка на годину	$8,97 \pm 1,44$	$6,23 \pm 1,07$	$8,78 \pm 1,12$	$6,09 \pm 1,15$
Mg^{2+} -АТФ-азна активність, мкмоль Фн /мг білка на годину	$6,56 \pm 1,34$	$18,06 \pm 2,32^*$	$6,37 \pm 1,85$	$27,38 \pm 2,14^{+\wedge}$

Примітка: різниця між показниками у хворих ІІ групи із діареєю та коливанням тауролітохролевої кислоти сульфат достовірна: * - $p < 0,01$;

різниця між показниками у хворих ІІ групи із закрепом та коливанням тауролітохролевої кислоти сульфат достовірна: + - $p < 0,001$;

різниця між показниками у хворих II групи з діареєю та закрепамми достовірна: \wedge - $p < 0,05$.

Вищенаведена ж тенденція простежується і при аналізі даних у пацієнтів II групи, а саме – максимальні зміни базальної активності Mg^{2+} -АТФ-ази в постмітохондріальних субклітинних фракціях слизової оболонки товстої кишки у хворих з абдомінальним ожирінням, СПК у котрих проявляється закрепамми.

Таким чином виявлено, що TLC-S (50 мкМ) підвищував активність базальної Mg^{2+} -АТФ-ази в постмітохондріальній фракції слизової товстої кишки пацієнтів із ожирінням та СПК, але не впливав на активність Na^+/K^+ -АТФ-ази та Ca^{2+} -АТФ-азну активність. Виявлено достовірну різницю в показниках активності Mg^{2+} -АТФ-ази в постмітохондріальних субклітинних фракціях слизової оболонки товстої кишки залежно від клінічної форми СПК, як у хворих з поєднаною патологією так і без нього.

4.4. Зміни кількісного і якісного складу мікрофлори товстої кишки в обстежених

За даними сучасних дослідників [10, 31], у більшості хворих на СПК простежується надлишкова мікробна контамінація тонкої кишки і майже у 99% – дисбактеріоз товстої кишки.

Дисбактеріоз кишківника є одним із найбільш поширених проблемних патологічних станів, що погано піддаються корекції. Клінічні прояви дисбактеріозу значною мірою визначаються станом макроорганізму, симптомами випадіння симбіотних властивостей мікрофлори, локалізацією дисбіотичних змін у тонкій і/або товстій кишці, а також захворюванням, на фоні якого розвинувся дисбактеріоз. Кишковий дисбактеріоз може не супроводжуватися розвитком клінічних симптомів і бути одним із патогенетичних факторів хронічних захворювань тонкої і товстої кишок і може мати провідне патогенетичне значення і визначати клінічну картину захворювання. Клінічні прояви дисбактеріозу також залежать від його фази і

мікробіологічного варіанту.

Досліджена кишкова мікрофлора у обстежених хворих та осіб контрольної групи. Як видно з табл. 4.4., у хворих з ізольованим СПК та ожирінням та їх поєднанням зафіксовано зміни мікробіоценозу товстої кишки. Так, відзначається вірогідне зниження кількісного рівня біфідо- та лактофлори (до $6,1 \pm 0,3$ lg КУО/г ($p < 0,01$) і $5,4 \pm 0,5$ lg КУО/г ($p < 0,05$) та $5,9 \pm 0,2$ lg КУО/г ($p < 0,01$) і $5,2 \pm 0,3$ lg КУО/г ($p < 0,05$) відповідно у хворих I та II з закрепамми). Вміст кишкової палички з нормальними ферментативними властивостями у групах хворих на СПК із закрепамми також достовірно зменшився і становив $5,3 \pm 0,3$ lg КУО/г і $5,1 \pm 0,2$ lg КУО/г ($p < 0,01$). Проте, у хворих III групи із ізольованим абдомінальним ожирінням також визначено зменшення кількості біфідо- та лактобактерій. а також E.coli з нормальними ферментативними властивостями. Також серед пацієнтів всіх обстежених груп визначалася активізація умовно-патогенної мікрофлори, яка була висіяна у всіх хворих. Практично у кожного третього пацієнта були висіяні золотистий стафілокок та гриби роду Candida.

Таблиця 4.6

Рівень та частота висівання мікроорганізмів у товстій кишці у обстежених

Мікроорганізми рівень (lg КУО/г М±m) та частота висівання (%)	Обстежені хворі				
	I група (n=22) СПК		II група (n=62) СПК+ожиріння		III група (n=58) Ожиріння
<i>Дані контрольної групи</i>	СПК-3 (n=10)	СПК-Д (n=12)	О+СПК-3 (n=28)	О+СПК-Д (n=34)	
Біфідобактерії	$6,1 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,1$	$6,2 \pm 0,2$
$8,7 \pm 0,1$	**	**	**	**	**
Лактобактерії	$5,4 \pm 0,5$	$5,1 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,3$
$6,9 \pm 0,2$	*	**	*	***+	*

Продовж. табл. 4.6

Мікроорганізми рівень (lg КУО/г М±m) та частота висівання (%)	Обстежені хворі				
	І група (n=22) СПК		ІІ група (n=62) СПК+ожиріння		ІІІ група (n=58) Ожиріння
	СПК-3 (n=10)	СПК-Д (n=12)	О+СПК-3 (n=28)	О+СПК-Д (n=34)	
Дані контрольної групи					
Кишкова паличка (з нормальними ферментативними властивостями)	5,3±0,3 **	4,5±0,4 **	5,1±0,2 **	4,3±0,5 **	5,5±0,3 **^
7,9±0,3					
Патогенна мікрофлора	0	0	0	0	0
0					
Умовно-патогенна мікрофлора	3,8±0,5 *	4,5±0,4 **+	3,6±0,3 *	4,3±0,3 **+	3,5±0,4 *
2,1±0,3					
Золотистий стафілокок	3,5±0,2 *	4,3±0,3 **+	3,3±0,3 ^	4,1±0,3 *	3,5±0,2 *^
2,3±0,2 (10,0 %)	(30,0 %) **	(33,3 %) **	(28,6 %) **	(32,3 %) **	(24,1 %) **
Гриби р. Candida	4,1±0,5 (30,0 %) **	4,5±0,7 (41,7 %) **+	4,0±0,4 (32,1%) **^	4,7±0,5* (41,2 %) **+	4,0±0,2 (34,5 %) **^
2,7±0,3 (10,0 %)					

Примітка: різниця між показниками в обстежених контрольної групи та хворих різних груп достовірна: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$;

різниця між показниками в обстежених з групи СПК-Д та хворих інших груп достовірна: + - $p < 0,05$;

різниця між показниками в обстежених з групи СПК-3 та хворих інших груп достовірна: ^ - $p < 0,05$.

Серед груп хворих на СПК із проносами також зафіксовано зміни мікробіоценозу. Так, відзначено значне достовірне зниження кількісного рівня біфідо- та лактофлори, яке було вірогідним ($5,7 \pm 0,2$ lg КУО/г ($p < 0,01$) і $5,1 \pm 0,1$ lg КУО/г ($p < 0,05$) та $5,5 \pm 0,1$ lg КУО/г ($p < 0,01$) і $4,9 \pm 0,1$ lg КУО/г ($p < 0,05$) відповідно). Вміст кишкової палички з нормальними ферментативними властивостями у хворих на СПК із проносами також достовірно зменшився і становив $4,5 \pm 0,4$ lg КУО/г і $4,3 \pm 0,5$ lg КУО/г – $p < 0,01$.

У групах пацієнтів з СПК із проносами визначалася значна активізація умовно-патогенної мікрофлори, яка була висіяна у всіх без винятку пацієнтів. У кожного третього пацієнта був висіяний золотистий стафілокок (33,3 % та 32,3 % відповідно). Гриби р. *Candida* висіяні у 41,7 % - 41,2 % пацієнтів відповідно.

Отже, встановлено що у пацієнтів за переваги діареї спостерігалось зменшення кількості лакто- та біфідобактерій з одночасним зростанням умовно-патогенної мікрофлори.

Проведено аналіз ступеня вираженості дисбіозу товстої кишки в обстежених нами пацієнтів – табл.4.7.

Таблиця 4.7

Ступінь важкості дисбіозу товстої кишки в обстежених

Ступінь дисбіозу товстої кишки	Обстежені хворі				
	I група (n=22) СПК		II група (n=62) СПК+ожиріння		III група (n=58) Ожиріння
	СПК-Д (n=12)	СПК-З (n=10)	О+СПК-Д (n=34)	О+СПК-З (n=28)	Ожиріння (n=58)
I ступінь	4/33,3 %	3/30,0 %	5/14,7 %**++	3/10,7 %**++	16/27,6 %^#
II ступінь	6/50,0 %	5/50,0 %	16/47,1 %	10/35,7 %*+^	30/51,7 %#
III ступінь	2/16,7	2/20,0 %	12/35,3 %*+	14/50,0%**++^	12/20,7 %^##
IV ступінь	–	–	1/2,9 %	1/3,6 %	–

Примітка: різниця між показниками в обстежених з групи СПК-Д та

хворих інших груп достовірна: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$;

різниця між показниками в обстежених з групи СПК-3 та хворих інших груп достовірна: + - $p < 0,05$; ++ - $p < 0,01$;

різниця між показниками в обстежених з II групи із ожирінням та СПК із діареєю та хворих інших груп достовірна: ^ - $p < 0,05$;

різниця між показниками в обстежених з II групи із ожирінням та СПК із закрепамми та хворих інших груп достовірна: # - $p < 0,05$.

При аналізі ступеня важкості дисбіозу ТК у обстежуваних пацієнтів встановлено, що в групі хворих із ізольованим СПК (незалежно від його клінічної форми) частіше діагностовано дисбіоз II ст. (у половини пацієнтів із закрепамми та діареєю відповідно). Така ж закономірність прослідковується і в групі хворих на ожиріння, а саме – дисбіоз II ст. встановлено у 51,7 % хворих, дисбіоз I ст. – у 27,6 % обстежених та дисбіоз III ст. – у 20,7 % випадків пацієнтів.

Слід зазначити, що лише в II групі пацієнтів встановлено дисбіоз IV ст. (у 2,9 % пацієнтів на СПК із діареєю та у 3,6 % хворих з СПК із закрепамми). Слід зазначити, що у хворих з поєднаною патологією при переважанні закрепів при СПК достовірно частіше діагностовано дисбіоз ТК III ст. (у 50,0 % випадків), тоді як у хворих даної групи із діареєю частіше встановлено дисбіоз II ст. (у 47,1 % пацієнтів відповідно).

Таким чином, у пацієнтів з СПК, ожирінням та їх поєднанням встановлено порушення кількісного і якісного складу мікрофлори товстої кишки, що переважно проявляється дисбіозом II та III ст., що слід враховувати при лікуванні даних пацієнтів.

4.5. Фактори, що впливають на формування синдрому подразненої кишки при абдомінальному ожирінні

Проведено статистичний аналіз щодо визначення зв'язків між факторами, що впливають на формування та особливостей клінічного перебігу СПК у

хворих на абдомінальне ожиріння. Охарактеризовано залежність клінічних проявів СПК у хворих на ожиріння від особливостей ендоскопічної картини та морфологічного аналізу слизової оболонки ТК – табл.4.8.

Таблиця 4.8

Зіставлення ендоскопічних та морфологічних змін у ТК з клінічними ознаками ураження СПК у хворих II групи на ожиріння

Показник	Обстежені хворі II групи (Ожиріння+СПК)					
	Ендоскопічні та морфологічні ознаки					
	Наявність слизу у ТК		Еозинофіли		Опасисті клітини	
	O+	O+	O+	O+	O+	O+
	СПК-Д	СПК-З	СПК-Д	СПК-З	СПК-Д	СПК-З
Закреп	–	r=0,64; p<0,05	–	r=0,56; p<0,05	–	r=0,80; p<0,01
Пронос	r= 0,64; p<0,05	–	r=0,52; p<0,05	–	r= 0,76; p<0,01	–
Здуття живота	r=0,60; p<0,05	r=0,64; p<0,05	r= -0,66; p<0,05	r= -0,62; p<0,05	r=0,76; p<0,01	r=0,86; p<0,01
Біль уздовж товстої кишки	r=0,70; p<0,05	r=0,74; p<0,05	–	–	r=0,80; p<0,01	r=0,80; p<0,01
Напруження при дефекації	r=0,56; p<0,05	r=0,62; p<0,05	–	–	r= -0,64; p<0,05	r= -0,68; p<0,05
Відчуття неповного випорожнення	r=0,60; p<0,05	r=0,56; p<0,05	–	–	–	r= -0,72; p<0,05

У хворих при СПК та абдомінальному ожирінні при статистичному аналізі встановлено переважно середньої сили інтенсивності та сильну залежність між вираженістю клінічних ознак ураження СПК та наявністю слизу у просвіті товстої кишки, а також особливостями клітинного складу при морфологічному

обстеженні слизової оболонки ТК. При цьому переважання еозинофілії при морфологічному обстеженні негативно корелює із здуттям живота, а також збільшена кількість тучних клітин в біопсійному матеріалі ТК негативно корелює із напруженням при дефекації незалежно від клінічної форми СПК при ожирінні.

Також проведено співставлення клінічних симптомів СПК при ожирінні залежно від вираженості дисбіозу ТК, а також клітинного складу мікрофлори кишечника – таб. 4.9, 4.10.

Таблиця 4.9

Зіставлення видового складу мікрофлори ТК з клінічними ознаками ураження СПК у хворих II групи на ожиріння

Показник	Обстежені хворі II групи (Ожиріння+СПК)					
	Дані мікробіологічного дослідження фекалій					
	Біфідобактерії		Лактобактерії		E.coli (з норм.ф.вл.)	
	О+ СПК-Д	О+ СПК-З	О+ СПК-Д	О+ СПК-З	О+ СПК-Д	О+ СПК-З
Закреп	–	r=0,78; p<0,01	–	r=0,72; p<0,05	–	–
Пронос	r= 0,80; p<0,01	–	r=0,86; p<0,01	–	–	–
Здуття живота	r=0,70; p<0,05	r=0,78; p<0,05	r= 0,50; p<0,05	r= 0,48; p<0,05	r=0,66; p<0,05	r=0,72; p<0,05
Біль уздовж товстої кишки	r= -0,66; p<0,05	r= -0,60; p<0,05	r= -0,56; p<0,05	r= -0,46; p<0,05	r= -0,62; p<0,05	r= -0,56; p<0,05
Напруження при дефекації	–	r=0,56; p<0,05	–	r=0,70; p<0,05	–	–
Відчуття неповного випорожнення	–	r=0,64; p<0,05	–	–	–	–

Як вказують отримані результати, зміна частоти випорожнень прямо залежить від зменшення кількості біфідо- та лактобактерій у хворих на СПК та ожиріння. Зменшення кількості лакто- та біфідобактерій у фекаліях у хворих з поєднаною патологією також асоціює із здуттям живота та напруженням при дефекації. Зменшення кількості кишкової палички із нормальними ферментативними властивостями прямо корелює із здуттям живота як у хворих на СПК та діарею, так і при СПК та закрепах і негативно впливає на формування метеоризму у цих пацієнтів.

Таблиця 4.10

Зіставлення ступеня дисбіозу ТК з клінічними ознаками ураження СПК у хворих II групи на ожиріння

Показник	Обстежені хворі II групи (Ожиріння+СПК)					
	Ступінь важкості дисбіозу товстої кишки					
	I ступінь		II ступінь		III ступінь	
	O+	O+	O+	O+	O+	O+
	СПК-Д	СПК-З	СПК-Д	СПК-З	СПК-Д	СПК-З
Закреп	–	–	–	r=0,80; p<0,01	–	r=0,92; p<0,01
Пронос	r= 0,76; p<0,01	–	r=0,88; p<0,01	–	–	–
Здуття живота	r=0,70; p<0,05	r=0,76; p<0,05	r= 0,80; p<0,01	r= 0,78; p<0,01	–	r=0,80; p<0,01
Біль уздовж товстої кишки	r=0,68; p<0,05	–	r= 0,72; p<0,05	r= 0,72; p<0,05	–	r=0,76; p<0,01
Напруження при дефекації	r=0,66; p<0,05	–	r= 0,66; p<0,05	r= 0,70; p<0,05	–	r= 0,54; p<0,05
Відчуття неповного випорожнення	r=0,64; p<0,05	–	r= 0,88; p<0,01	r= 0,92; p<0,01	r= 0,50; p<0,05	r= 0,56; p<0,05

Вираженість клінічної симптоматики у хворих на СПК при ожирінні прямо залежить від ступеня дисбіозу товстої кишки, а саме – переважно від дисбіозу II ст. у хворих як при проносах, так і закрепах. Також слід зазначити, що у хворих з поєднаною патологією при переважанні проносів клінічні симптоми корелюють із I ст. дисбіозу товстої кишки, тоді як у пацієнтів на СПК із переважанням закрепів – із III ст. дисбіозу (табл. 4.10).

Проаналізовано вплив зміни рівня неорганічного фосфору у слині та жовчних кислот на АТФ-азну активність у біоптатах слизової оболонки товстої кишки у хворих з поєднаною патологією на клінічний перебіг СПК – табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Зіставлення клінічної форми СПК у хворих на ожиріння із рівнем неорганічного фосфору у слині та АТФ-азною активністю у біоптатах слизової оболонки товстої кишки у хворих II групи на ожиріння

Обстежені хворі II групи	Показник	
	Рівень фосфору	Mg ²⁺ -АТФ-азна активність
О+СПК-Д	r= 0,92; p<0,01	r=0,88; p<0,01
О+СПК-З	r= 0,94; p<0,01	r=0,90; p<0,01

Встановлено пряму сильну залежність між зменшенням рівня неорганічного фосфору у слині та формування СПК (r= 0,92; p<0,01 при діареї та r= 0,94; p<0,01 при закрепах). Отримані нами результати також вказують, що підвищена активність базальної Mg²⁺-АТФ-ази в постмітохондріальній фракції слизової товстої кишки пацієнтів із ожирінням сильно впливає на клінічні форми СПК.

Таблиця 4.12

Зіставлення вираженості дисбіозу ТК у хворих на ожиріння та СПК із рівнем неорганічного фосфору у слині та АТФ-азною активністю у біоптатах слизової оболонки товстої кишки

Показник	Обстежені хворі II групи (Ожиріння+СПК)			
	Показник			
	Рівень фосфору		Mg ²⁺ -АТФ-азна активність	
	О+СПК-Д	О+СПК-З	О+СПК-Д	О+СПК-З
Дисбіоз II ст.	r= 0,88; p<0,01	–	r=0,90; p<0,01	r=0,78; p<0,01
Дисбіоз III с.	–	r= 0,86; p<0,01	–	r=0,92; p<0,01

При цьому, як вказують отримані результати, вираженість дисбіозу ТК впливає на рівень неорганічного фосфору у слині та на активність базальної Mg²⁺-АТФ-ази в постмітохондріальній фракції слизової товстої кишки пацієнтів із ожирінням та СПК (табл.4.12).

Таблиця 4.13

Зіставлення показників морфологічного аналізу слизової оболонки ТК у хворих на ожиріння та СПК із рівнем неорганічного фосфору у слині та АТФ-азною активністю у біоптатах слизової оболонки товстої кишки

Показник	Обстежені хворі II групи (Ожиріння+СПК)			
	Показник			
	Рівень фосфору		Mg ²⁺ -АТФ-азна активність	
	О+СПК-Д	О+СПК-З	О+СПК-Д	О+СПК-З
Еозинофіли	r= 0,66; p<0,05	r= 0,70; p<0,05	–	r=0,70; p<0,05
Опасисті клітини	r= 0,82; p<0,01	r= 0,88; p<0,01	r=0,88; p<0,01	r= 0,90; p<0,01

Підвищена кількість опасистих клітин та інфільтрація еозинофілами при морфологічному дослідженні із біопсійного матеріалу ТК у обстежених хворих прямо корелює із зниженням рівня неорганічного фосфору у слині у хворих на поєднану патологію незалежно від клінічної форми СПК. Підвищена кількість опасистих клітин у хворих на СПК при ожирінні також впливає на активність базальної Mg^{2+} -АТФ-ази в постмітохондріальній фракції слизової товстої кишки (табл. 4.13).

Отже, як вказують отримані результати, СПК у хворих на ожиріння виникає внаслідок складних взаємопов'язаних процесів, що мають місце у пацієнтів із коморбідним фоном. У обстежених пацієнтів з ожирінням порушення таких сприяючих факторів, як стресові ситуації, зміна режиму та якості харчування, порушення ліпідного спектру крові є передумовою щодо формування та/або прогресування дисбіозу ТК. При цьому дисбіотичні зміни негативно впливають на клінічний перебіг СПК при ожирінні, що вимагає відповідної корекції.

4.6. Обговорення отриманих результатів

На сьогодні накопичуються докази, які свідчать про те, що ожиріння зумовлене не лише збільшенням споживання їжі, але може мати більш складну патофізіологію, яка, ймовірно, походить із кишечника. Завдяки своїм мікробіологічним, гормональним і поживним аспектам кишечник може бути відправною точкою для лікування надмірної ваги. Ожиріння пов'язане зі зміною складу мікробіоти, що може не тільки збільшити вилучення калорій з їжі, але також може створити функціональний розлад, що призведе до СПК [126]. СПК проявляється хронічним болем у животі зі зміненою дефекацією, що не пояснюється структурними чи біохімічними аномаліями, можливо, внаслідок порушення функції ШКК, наприклад порушення моторики ШКК і вісцеральної гіперчутливості [120].

При оцінці показників крові діагностовано, що вміст СРП у всіх групах пацієнтів був достовірно вищим порівняно з контрольною групою. Також

встановлено достовірно вищі показники концентрації фібриногену у пацієнтів всіх дослідних груп порівняно з контрольною групою. Найвищі концентрації як СРП, так і фібриногену зафіксовано серед підгруп пацієнтів з СПК з переважанням діареї за наявності/відсутності абдомінального ожиріння. У всіх групах пацієнтів встановлено значно підвищені рівні БЛП та загального холестерину, які достовірно між собою не відрізнялися у хворих II та III груп.

Встановлено достовірне зменшення концентрації неорганічного фосфору у слині пацієнтів з СПК порівняно з практично здоровими добровольцями та ще більше зниження цього показника відносно контролю при комбінації СПК та абдомінального ожиріння. Важливим є те, що не виявлено різниці залежно від типу СПК та гендерного складу пацієнтів. Отже, визначення рівня неорганічного фосфору можна використовувати для діагностики СПК як ізольованої форми, так і при поєднанні з ожирінням.

Показано, що жовчні кислоти підвищують активність базальної Mg^{2+} -АТФ-ази в постмітохондріальній фракції слизової товстої кишки пацієнтів із надмірною вагою та СПК, але не впливають на активність Na^+/K^+ -АТФ-ази та Ca^{2+} -АТФ-азну активність.

Виявлено, що у пацієнтів з СПК за переваги діареї спостерігалось зменшення кількості лакто- та біфідобактерій з одночасним зростанням умовно-патогенної мікрофлори. При цьому, у хворих із коморбідною патологією встановлено переважно дисбіоз II та III ступеня, тоді як у групі хворих із ізольованим СПК та ожирінням – дисбіоз товстої кишки I та II ст.

Отримані результати вказують на вплив дисбіозу ТК на формування клінічних варіантів СПК при ожирінні, що вимає комплексного підходу, а саме – зміну способу життя у поєднанні із медикаментозною корекцією.

Результати, подані у цьому розділі, опубліковані в таких наукових працях:

Ференц І.М., Бичков М.А. Особливості вмісту фосфору слини у хворих на синдром подразненої кишки і ожиріння // Матеріали XI Міжнародної

міждисциплінарної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини». – Свалява, 2018. – С. 354 - 356.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2955>

Бичков М.А., Ференц І.М. Вміст фосфору в слині пацієнтів із синдромом подразненого кишечника // Матеріали ІХ Міжнародної наукової конференції «Science and Society». – Гамільтон (Канада), 2019. – С. 271 - 273.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2956>

Ференц І.М., Бичков М.А., Бичкова С.В. Особливості впливу жовчних кислот на АТФазну активність слизової оболонки товстої кишки у пацієнтів із надмірною вагою та синдромом подразненої кишки // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». – Івано-Франківськ, 2020. – С. 55 - 56.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2906>

Ferents I.M., Bychkova S.V., Bychkov M.A. Peculiarities of the effects of bile acids on atphase activity of the colon mucosa in patients with overweight and irritable bowel syndrome // Wiad Lek. 2020; 73, (3 pt 1):574 - 577.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2901>

Ференц І.М. Особливості біоценозу товстої кишки серед хворих з ожирінням та синдромом подразненої кишки // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції». – Чернівці, 2023. – С. 11 - 13.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2907>

Пат. на корисну модель № 142282 U Україна, МПК G01 N 33/48 (2006.01) G01N 33/52 (2006.01) G01J 3/00 Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки/ Ференц І.М., Бичкова С.В., Бичков М.А. Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки: Пат. 142282 U України, МПК G01N 33/48 (2006.01) G01N 33/52 (2006.01) G01J 3/00 – №u2019 11913; Заявл. 16.12.2019; Опубл. 25.05.2020; Бюл. № 10. – 5ст. <https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2884>

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ У ХВОРИХ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

На сьогодні доведено, що СПК пов'язаний з різними патофізіологічними механізмами. Ці механізми включають посилення аномальної моторики або транзиту товстої кишки, кишкову або колоректальну чутливість, підвищення концентрації жовчних кислот у товстій кишці та запалення поверхневої слизової оболонки товстої кишки, а також дисфункцію епітеліального бар'єру, регуляцію нейрогормонів і активацію секреторних процесів в епітеліальному шарі. Нові підходи до лікування включають модифікацію способу життя, зміни в дієті, пробіотики та фармакотерапію, спрямовану на моторику, відчуття та внутрішньопросвітне середовище пацієнтів із СПК. Незважаючи на останні досягнення, існує потреба в розробці нових методів лікування для полегшення болю при СПК без шкідливих центральних або інших побічних ефектів [63].

Представлено досвід застосування комбінованого пробіотичного препарату в корекції СПК у хворих з ожирінням. 1 капсула комплексного пробіотичного препарату містить комбінацію біоентеросептиків *Saccaromyces boulardi*, *Bacillus clausii* і *Clostridium butyricum*, представників нормальної мікрофлори *Lactobacillus rhamnosus*, *L.acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *B.lactis* і пребіотика – фруктолігоцукрів, завдяки чому препарат чинить потрійний ефект як біоентеросептик, пробіотик і пребіотик. Особливий інтерес представляє бактерія маслянокислого бродіння *Clostridium butyricum*, яка ферментує масляну кислоту, що є основним енергетичним субстратом для колоноцитів. *S. boulardi* пригнічує ріст і активне розмноження патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів та грибів, а також виявляє антитоксичну й антисекреторну дію, зменшуючи діарею, посилює імунний захист внаслідок підвищення продукції IgA й інших імуноглобулінів, виявляє ферментативну

дію, підвищуючи вироблення ферментів, які розщеплюють вуглеводні компоненти їжі. Доведена висока ефективність *Bacillus clausii* у профілактиці діарейного синдрому. Біфідо- і лактобактерії нормалізують травну діяльність шлунково-кишкового каналу, покращуючи обмінні процеси. Фруктоолігоцукри стимулюють ріст нормальної мікрофлори кишечника, попереджують виникнення дисбіозу, позитивно впливають на функції кишечника і нормалізують випорожнення [11]. Таким чином, до складу комбінованого пробіотичного препарату входять найбільш вивчені пробіотичні мікроорганізми, які показали свою високу ефективність і включені в міжнародні рекомендації.

Хворих з поєднаною патологією II групи на третьому етапі наукового дослідження розподілено на підгрупи, залежно від методу проведеного лікування:

- 2.1-А підгрупа (17 хворих) – поєднання ожиріння і СПК з переважанням проносів (О+СПК-Д) та 2.2-А підгрупа (14 хворих) – поєднання ожиріння і СПК з переважанням закрепів (О+СПК-З) пацієнтів отримували лише міотропний спазмолітик у поєднанні з комплексним пробіотиком на тлі корекції способу життя (пацієнтам рекомендували щоденне виконання певного комплексу фізичних вправ, уникнення сидячого способу життя, збільшення фізичної активності, зокрема дозовану ходьбу із заміром кількості пройдених метрів за день (рекомендовано до 10000 кроків щоденно) у поєднанні із низькокалорійною дієтою, що містила малу кількість жирів, обмежувалось вживання солодких напоїв, простих вуглеводів);

- 2.1-В підгрупа (17 хворих) – поєднання ожиріння і СПК з переважанням проносів (О+СПК-Д) та 2.2-В підгрупа (14 хворих) – поєднання ожиріння і СПК з переважанням закрепів (О+СПК-З) пацієнтів отримували додатково до базисного лікування полівітамінний комплекс по 1 таблетці 1 раз на добу після вживання їжі протягом 1 місяця. До складу полівітамінного комплексу входить в тому числі і фосфор.

Проаналізовано динаміку клінічних симптомів СПК у хворих на ожиріння на фоні комплексного лікування, що наведено у табл.5.1.

Як видно з табл. 5.1, переважна більшість хворих до лікування незалежно від клінічної форми СПК скаржились на важкість або дискомфорт у животі. До лікування 51,2 % пацієнтів з поєднанням СПК і ожиріння відзначали періодичне здуття живота. Рецидивуючий абдомінальний біль у різних відділах товстої кишки впродовж останніх 3-х місяців встановлено у всіх пацієнтів. Абдомінальний біль, як правило, виникав особливо після вживання жирної і гострої їжі, сирих овочів і кислих фруктів, продуктів з підвищеним вмістом клітковини (пшеничних висівок, капусти, кабачків, баклажанів, бобових тощо). Іррадіації болю, як правило, не відзначалося. У більшості пацієнтів до лікування мала місце зміна консистенції випорожнення: від калу за типом «овечого» до водянистого. Відзначено також переважання варіанту СПК з діареєю над варіантом СПК із закрепами: 34 (54,8%) проти 28 (45,2%) випадків.

Таблиця 5.1.

Динаміка клінічної симптоматики серед пацієнтів з коморбідною патологією на фоні комплексного лікування

Симптоми		Обстежені хворі II групи (n=62)				
		до лікування (n=62)	2.1-А п/гр (n=17)	2.1-В п/гр (n=17)	2.2-А п/гр (n=14)	2.2-В п/гр (n=14)
		Абсолютна кількість / % хворих				
Біль у животі	відсутній	0	11/64,7 % +	16/94,1 % **	7/50,0 %	13/92,9 % **
	легкий	2/3,2 %	4/23,5 %	1/5,9 % **	4/28,6 %	1/7,1 % **
	помірний	49/79,0 %	2/11,8 %	0	3/21,4 %+	0
	сильний	11/17,8 %	0	0	0	0
Нормальна частота випорожнень		0	16/94,1 % +	17/100,0%	11/78,6 %	14/100,0% *

Продовж. табл. 5.1

Симптоми		Обстежені хворі II групи (n=62)				
		до лікування (n=62)	2.1-А п/гр (n=17)	2.1-В п/гр (n=17)	2.2-А п/гр (n=14)	2.2-В п/гр (n=14)
		Абсолютна кількість / % хворих				
Нормальна частота випорожнень		0	16/94,1 % +	17/100,0%	11/78,6 %	14/100,0% *
Випорожнення < 1 разу на тиждень		28/45,2 %	0	0	3/21,4 %	0
Випорожнення > 3 разів на день		34/54,8 %	1/5,9 %	0	0	0
Консистенція калу	звичайна	18/29,0 %	16/94,1 %	17/100,0%	11/78,6 %	14/100,0% **
	твердий, бобовидний	17/27,4 %	0	0	3/21,4 %	0
	кашоподібний	19/30,7 %	1/5,9 %	0	0	0
	водянистий	8/12,9 %	0	0	0	0
Напруження при дефекації	є	53/85,5 %	2/11,8 %	1/5,9 %	4/28,6 % ⁺	2/14,3 % [^]
	немає	9/14,5 %	15/88,2 % +	16/94,1 %	10/71,4 %	12/85,7 % * [^]
Відчуття неповної дефекації		22/35,5 %	4/23,5 %	2/11,8 %*	4/28,6 %	2/14,3 %*
Здуття живота	є	32/51,2 %	6/35,3 %	2/11,8 %*	4/28,6 %	2/14,3 %*
	немає	30/48,4 %	11/64,7 %	15/88,2 %*	10/71,4 % +	12/85,7 %*
Наявність слизу у калі	є	28/45,2 %	0	0	0	0
	немає	34/54,8 %	0	0	0	0

Примітка: різниця між показниками у хворих 2.1-А та 2.1-В, а також 2.2-А та 2.2-В підгруп після лікування достовірна: * - p<0,05; ** - p<0,01;

різниця між показниками у хворих 2.1-А та 2.2-А підгруп після лікування
достовірна: + - $p < 0,05$

різниця між показниками у хворих 2.1-В та 2.2-В підгруп після лікування
достовірна: ^ - $p < 0,05$.

Переважно в 2.1-В та 2.2-В підгрупах пацієнтів встановлено нормалізацію частоти акту дефекації, що супроводжувалось нормалізацією консистенції калу. Також в підгрупах пацієнтів, що додатково до складу комплексного лікування отримували полівітамінний комплекс, до складу якого входить фосфор та магній встановлено достовірне зменшення вираженості метеоризму, зменшення відчуття неповного випорожнення.

Отже, після проведеного лікування у хворих з ожирінням суттєво зменшилися клінічні прояви СПК та нормалізувалися виділення переважно в підгрупах пацієнтів, які додатково отримували полівітамінний комплекс, до складу якого входить фосфор та магній. Отриманий результат свідчить про те, що не лише комбінований пробіотичний препарат є ефективним у корекції СПК у хворих з ожирінням, а й додаткове включення в схему лікування даних пацієнтів полівітамінного комплексу. Пацієнти відзначали добру переносимість препаратів. Побічної дії, пов'язаної з прийомом лікувальних комплексів не виявлено.

Проаналізовано вміст неорганічного фосфору у слині пацієнтів з поєднанням СПК та ожиріння до та після лікування (табл. 5.2.).

Таблиця 5.2

Динаміка концентрації неорганічного фосфору у слині в обстежених серед пацієнтів з коморбідною патологією на фоні комплексного лікування

Групи пацієнтів	Рівень фосфору, мкг/мл
Контрольна група (n=20)	52,9±8,2
До лікування в групі в цілому (n=20)	34,7±6,8
2.1-А підгрупа (n=17)	38,1±2,2
2.1-В підгрупа (n=17)	51,8±4,7 #*
2.2-А підгрупа (n=14)	39,0±2,6
2.2-В підгрупа (n=14)	53,2±6,1 #*

Примітка: різниця між показниками у хворих до та після лікування достовірна: # - $p < 0,01$;

різниця між показниками у хворих 2.1-А та 2.1-В, а також 2.2-А та 2.2-В підгруп після лікування достовірна: * - $p < 0,01$.

Встановлено, що у пацієнтів з СПК достовірно знижується рівень неорганічного фосфору у слині на 34,4 % порівняно з контрольною групою (34,7±6,8 мкг/мл проти 52,9±8,2 мкг/мл, $p < 0,05$). Таким чином, серед хворих з комбінованою патологією виявлено зміни у складі слини, яка є складним полікомпонентним секретом та відіграє важливу роль у гомеостазі шлунково-кишкового каналу.

Після проведеного лікування встановлено достовірне підвищення вмісту неорганічного фосфору у слині (до 51,8±4,7 мкг/мл в 2.1-В підгрупі та до 53,2±6,1 мкг/мл в 2.2-В підгрупі - $p < 0,01$) лише в підгрупах пацієнтів, що додатково в складі комплексного лікування отримували полівітамінний комплекс. Це свідчить про покращення як гомеостазу ШКК, так і електролітного складу слини.

У хворих 2.1-А та 2.2-А підгруп встановлено лише незначну тенденцію до

збільшення рівня неорганічного фосфору у слині. Отже, дослідження вмісту фосфору слини у пацієнтів з поєднанням СПК та ожирінням може бути простим неінвазивним скринінговим методом ранньої діагностики цієї комбінованої патології, що вимагає корекції.

Охарактеризовано зміну вираженості дисбіозу ТК у обстежених хворих із поєднаною патологією на фоні комплексного лікування – табл. 5.3.

Як вказують отримані результати, в підгрупах пацієнтів, які додатково до базисного лікування отримали полівітамінний комплекс, до складу якого входить також фосфор та магній у поєднанні із пробіотичним препаратом встановлено достовірне більш виражене покращення вираженості дисбіозу ТК. При цьому у 35,3 % хворих з СПК та діареєю та у 42,9 % хворих з СПК та закрепами з 2.1-В та 2.2-В підгруп після місячного курсу лікування діагностовано нормалізацію мікробного складу мікрофлори товстої кишки. Також слід зазначити, що після проведеного комплексного лікування у жодного хворого з ожирінням незалежно від клінічної форми СПК не виявлено IV ступінь. Слід зазначити, що після комплексного лікування частіше виявлено серед обстежених хворих саме дисбіоз ТК I та II ст., що свідчить про ефективність призначеного лікування у хворих на СПК при ожирінні.

Таблиця 5.3

Ступінь важкості дисбіозу товстої кишки в обстежених

Ступінь дисбіозу ТК	Обстежені хворі II групи (n=62)					
	До лікування		Після лікування			
	О+СПК-Д	О+СПК-З	2.1-А п/гр (n=17)	2.1-В п/гр (n=17)	2.2-А п/гр (n=14)	2.2-В п/гр (n=14)
	Абсолютна кількість / % хворих					
Відсутній	0	0	2/11,8 %	6/35,3 %**	2/14,3 %	6/42,9 %***

Продовж. табд. 5.3

Ступінь дисбіозу ТК	Обстежені хворі II групи (n=62)					
	До лікування		Після лікування			
	О+СПК-Д	О+СПК-3	2.1-А п/гр (n=17)	2.1-В п/гр (n=17)	2.2-А п/гр (n=14)	2.2-В п/гр (n=14)
	Абсолютна кількість / % хворих					
I ступінь	5/14,7 %	3/10,7 %	6/35,3 % ++	7/41,2 % ++	6/42,9 % +++	5/35,7 % +++
II ступінь	16/47,1 %	10/35,7 %	6/35,3 % ***+	3/17,6 % ++	4/28,5 %**	2/14,3 % ++
III ступінь	12/35,3 %	14/50,0%	3/17,6 % *++	1/5,9 % +++	2/14,3 % *+++	1/7,1 % +++
IV ступінь	1/2,9 %	1/3,6 %	0	0	0	0

Примітка: різниця між показниками у хворих до та після лікування достовірна: + - $p < 0,05$; ++ - $p < 0,01$; +++ - $p < 0,001$;

різниця між показниками у хворих 2.1-А та 2.1-В, а також 2.2-А та 2.2-В підгруп після лікування достовірна: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Отже, призначення комплексного пробіотика у поєднанні з полівітамінним комплексом у хворих на СПК та ожиріння є ефективним, патогенетично обґрунтованим поєднанням, що сприяє не лише нормалізації кількісного та якісного складу мікрофлори ТК, а й зменшенню вираженості клінічних симптомів СПК при ожирінні.

Обговорення отриманих результатів

Представлено неінвазивний, економічно доступний, простий у виконанні спосіб діагностики СПК (зокрема й серед хворих з ожирінням), який полягає у

визначенні концентрації неорганічного фосфору у слині пацієнтів.

Встановлено, що додаткове призначення препарату пробіотичної дії та полівітамінного комплексу до загальних рекомендацій із збільшення фізичної активності та застосування низькокалорійної дієти хворим на СПК з абдомінальним ожирінням призводить до зменшення клінічних проявів СПК та нормалізації випорожнень. Лікувальний комплекс добре переносився, побічної дії не виявлено.

Після проведеного комплексного лікування встановлено достовірне підвищення вмісту неорганічного фосфору у слині практично до нормальних показників здорових добровольців саме в підгрупах пацієнтів, що додатково в складі комплексного лікування отримували полівітамінний комплекс, до складу якого входить фосфор та магній.

Результати, подані у цьому розділі, опубліковані в таких наукових працях:

Бичков М.А., Ференц І.М. Клініко-лабораторна оцінка ефективності лікування синдрому подразненої кишки у хворих з ожирінням // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2019. – №1(37). – С.139 - 143.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2899>

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Як показав аналітичний огляд літератури, представлений вище, питання реальної частоти, клінічного перебігу, діагностики, диференційної діагностики і лікування СПК у хворих з абдомінальним ожирінням для клінічної гастроентерології лишається актуальним. про що свідчать публікації як у вітчизняній [2, 6, 21], так і зарубіжній літературі останніх років [53, 62, 75, 86].

Поширеність ожиріння зростає в усьому світі, що призводить до серйозного погіршення загального стану здоров'я населення. Насправді ожиріння пов'язане з кількома патологічними станами, що спричиняють надмірну загальну смертність. Зокрема, надмірна вага та ожиріння є добре відомими факторами ризику для різноманітних шлунково-кишкових розладів: як функціональних, так і запальних захворювань кишечника, панкреатиту та раку шлунково-кишкового каналу [75].

СПК – це розлад шлунково-кишкового тракту, що визначається хронічним болем у животі та зміною звичок випорожнення без будь-яких відомих органічних причин [113]. Серед інших етіопатогенетичних факторів, таких як аномальна моторика кишечника, запалення, вісцеральна гіперчутливість, дисбаланс нейромедіаторів і порушення взаємодії кишково-мозкового тракту, ожиріння, ймовірно, бере участь у патогенезі СПК. Тим часом лише кілька досліджень вивчали зв'язок між ожирінням і СПК. Дані літератури не показали можливого зв'язку між поширеністю підтипів СПК та ІМТ [152], однак серед хворих із СПК пацієнти з абдомінальним ожирінням, ймовірно, повідомляють про часті симптоми навіть після корекції можливих спотворень [45].

Цей висновок підтверджують результати популяційного дослідження, які демонструють взаємозв'язок між ІМТ та такими симптомами шлунково-кишкового каналу, як діарея [70, 75]. Кілька факторів є загальними як для ожиріння, так і для СПК, наприклад, дієта з великою кількістю рафінованих вуглеводів або ліпідів і низьким вмістом клітковини, розлад кишкової

моторики, зміна кишкової мікробіоти та запалення, що може пояснити зв'язок між двома клінічними станами [45].

У літературі є повідомлення, що СПК частіше трапляється в пацієнтів із патологічним ожирінням, ніж у загальній популяції. Причина такої асоціації є невідомою. В одному з досліджень ожиріння було показано, що поширеність СПК була втричі вищою, ніж у загальній популяції в тому ж регіоні. Було зроблено припущення, що така висока поширеність пов'язана з дієтичними відмінностями або зміненним засвоєнням або метаболізмом жиру [45].

Високий рівень ліпопротеїдів низької щільності у сироватці крові є незалежним предиктором СПК у пацієнтів із ожирінням, що, ймовірно, пояснюється зміною всмоктування жиру внаслідок місцевого незначного запалення в кишечнику або зміни кишкового мікробіому [121]. В одному дослідженні щодо кореляції між абдомінальним жиром і СПК вісцеральне ожиріння було більш поширеним у пацієнтів із симптомами СПК порівняно з контрольною групою [46]. Зміна метаболізму вісцерального жиру впливає на моторику шлунково-кишкового тракту та стимулює вироблення адипокінів та імунологічних факторів, таким чином підкреслюючи роль ожиріння у підвищеному ризику СПК. Відповідно до цього висновку, збільшення вісцерального ожиріння було пов'язане з посиленням вісцеральним сприйняттям подразників просвіту, порушенням моторики та болем у животі, які є частими у пацієнтів із СПК [132]. Пацієнти з СПК та пов'язаними з ним захворюваннями також мають підвищену чутливість кишечника до різних подразників; зазвичай внутрішньопросвітні ліпіди посилюють сприйняття одночасних кишкових стимулів і модулюють кишкові моторні рефлекси, і ці ефекти посилюються у пацієнтів із СПК [75].

Цікавим є повідомлення, що ожиріння II ступеня є найбільш поширеним при постінфекційному СПК, ніж у пацієнтів без постінфекційного СПК і контрольної групи з подібним ІМТ, що підтверджує можливу кореляцію між цими двома патологічними станами [162].

Крім того, була висунута гіпотеза про ймовірний зв'язок між ожирінням і змінами складу мікробіоти, що підтверджує можливий зв'язок із СПК, у якому мікробіом кишечника відіграє важливу роль у виникненні симптомів. У вільних від мікробів мишей колонізація мікробіоти кишечника з ожирінням збільшила жирову тканину та масу тіла, на відміну від колонізації мікробіоти тонкого кишечника [109]. Цікаво, що мікробіота кишечника з ожирінням характеризується зменшеною кількістю *Bacteroidetes* і підвищеною кількістю *Firmicutes*, що пов'язано з більшою здатністю витягувати енергію з їжі завдяки збільшеній здатності до деградації вуглеводних комплексів [160]. Хоча дані щодо складу мікробіоти СПК все ще суперечливі, у цих пацієнтів також спостерігалось зниження кількості *Bacteroidetes* і підвищення рівня *Firmicutes* [75, 128].

Роль зміненого мікробіому у пацієнтів із ожирінням була підтверджена двома моделями резистентності до інсуліну на тваринах, у яких двотижневе лікування норфлораксацином та ампіциліном значно покращувало глікемію натщесерце та толерантність до пероральної глюкози, знижуючи рівень тригліцеридів у печінці та ліпополісахаридів у плазмі крові та підвищуючи рівень адипонектину, також корелює з покращенням толерантності до глюкози [115]. Дисбіотична мікробіота також здатна стимулювати посилене проникнення різних патогенів та їх метаболітів у слизову оболонку кишечника, сприяючи локальному запаленню низького ступеня, що є ще одним цікавим фактором, пов'язаним із цим зв'язком між ожирінням та СПК, обидва характеризуються виділенням медіаторів запалення, які можуть дратувати кишкові нервові закінчення [75, 126].

Однак, незважаючи на значний прогрес у вивченні патогенезу, діагностика СПК залишається складною. Зокрема у педіатричній практиці це одне з найактуальніших питань. Усі методи діагностики є інвазивними та дорогавартісними.

У сучасній літературі не достатньо даних, щодо електролітного обміну,

коливань їх концентрацій до та після лікування. Вивчення цих показників, імовірно, дозволить проводити скринінг СПК без значних затрат для пацієнта, без дискомфорту та з високою діагностичною цінністю. Окрім того, ця методика дозволить припустити реальні показники поширеності СПК.

Перерахована низка невирішених питань і зумовила необхідність провести дослідження, матеріали якого обговорюються нижче.

Обстежено 120 пацієнтів: 40 пацієнтів терапевтичного відділення лікарні швидкої медичної допомоги (м. Львів), 40 пацієнтів ендокринологічного диспансеру (м. Львів), 40 хворих із загально-терапевтичного відділення центральної міської лікарні (м. Рівне). Окрім того, вирішено з'ясувати гендерні та вікові особливості такого поєднання та можливі фактори ризику розвитку СПК.

За даними власного клінічного спостереження, СПК встановлено практично у кожного другого пацієнта з ожирінням (51,7 %), незалежно від регіону. Виявлено достовірне переважання поєднаної патології серед жінок, що, ймовірно, може бути пов'язаним як з психоемоційними факторами, так і з деякими гормональними відмінностями. Відзначено також переважання варіанту СПК з діареєю над варіантом СПК із закрепками: 34 (54,8 %) проти 28 (45,2 %) випадків.

Згідно з повідомленнями в літературі, поширеність СПК, наприклад, у Сполучених Штатах становить від 7% до 16%, найчастіше серед жінок і молодих людей, а щорічні прямі витрати в США оцінюються в понад 1 мільярд доларів США. Традиційно діагностика СПК ґрунтується на позитивній ідентифікації симптомів, які корелюють з декількома різними синдромами, пов'язаними з такими розладами, як діарея чи закреп при СПК, функціональна діарея, функціональний закреп, хронічний функціональний біль у животі або здуття живота. Кілька периферичних і центральних механізмів ініціюють шлунково-кишкові моторні та сенсорні дисфункції, що призводить до симптомів СПК. Ці дисфункції можуть потребувати оцінки у пацієнтів, чий

симптоми не реагують на лікування першої лінії [61].

Патогенез СПК є складним і частково вивченим, і було запропоновано кілька теорій для пояснення симптомів: зміна кишкової мікробіоти, психологічні стани, порушення кишково-мозкової системи [76, 82].

Нові Римські критерії IV, використані в останньому глобальному дослідженні функціональних шлунково-кишкових розладів, є більш обмежувальними для діагностики СПК, тому глобальна поширеність зараз становить приблизно 4,6 %, що становить приблизно половину того, що було відомо раніше за іншими Римськими критеріями. Дослідження, проведені з часом, показали, що поширеність вища серед жінок і осіб віком до 50 років, але результати не збігаються на 100 % [122, 148, 149]. Незважаючи на мінливі цифри та дані, які швидко зростають, спроби лікувати та контролювати пацієнтів із СПК та їхні симптоми все ще є складними через невідомий патогенез та безліч факторів, які впливають на функціональність кишечника.

Тому наступним етапом було вивчення клінічних особливостей перебігу СПК у хворих на абдомінальне ожиріння із врахуванням особливостей способу життя та харчування. Проаналізовано також можливі фактори ризику виникнення СПК. Встановлено, що такі соціальні фактори, як освіта, професія батьків, житлові умови, суттєво не впливали на розвиток СПК у таких хворих.

Виявлено достовірне переважання таких шкідливих звичок, як вживання алкоголю та тютюнопаління серед осіб з поєднанням СПК та абдомінального ожиріння. Серед тих пацієнтів, які одночасно вживали алкоголь і палили, СПК перебігав з вираженою кишковою симптоматикою. Ймовірно, вживання алкоголю та тютюнопаління можуть бути факторами ризику розвитку СПК серед пацієнтів з абдомінальним ожирінням.

Повідомлення в літературі також указують, що споживання алкоголю може бути незалежним чинником ризику розвитку СПК [108]. Вчені, які досліджували соціально-демографічні фактори та фактори способу життя, пов'язані з СПК, показали, що жіноча стать, куріння та безробіття серед

чоловіків корелюють з ризиком розвитку СПК. І навпаки, шлунково-кишкові симптоми були обернено пов'язані з вищим віком і середньою фізичною активністю [93]. Ймовірно підвищення обізнаності про модифіковані фактори ризику та коригування способу життя можуть зменшувати частоту та тяжкість симптомів СПК у загальній популяції.

Необхідно відзначити, що хворі з коморбідною патологією у 64,5% випадків зауважували нерегулярність прийому їжі. Практично кожен третій пацієнт відзначав їду усухом'ятку, великі інтервали між прийомами їжі. У кожного п'ятого хворого у харчуванні переважали такі продукти, як бутерброди, «фастфуди». Кожен другий хворий з поєднанням СПК та абдомінального ожиріння зловживав жирною і м'ясною їжею. Також пацієнти зауважували, що в періоди депресії вживали надмірну кількість харчових продуктів, переважно це були солодощі. Отже, нерегулярність та неадекватність харчування також є фактором ризику розвитку СПК серед пацієнтів з ожирінням.

Встановлено малорухливий спосіб життя у кожного другого хворого з поєднанням СПК та абдомінального ожиріння. Тож і низьку фізичну активність можна віднести до чинників ризику розвитку СПК.

Згідно з повідомленнями в літературі відомо, що психологічний стрес є важливим фактором для розвитку СПК. Все більше клінічних і експериментальних доказів указують, що СПК є комбінацією подразненого кишечника та подразненого мозку. Дані клінічних та експериментальних досліджень показали, що психологічний стрес помітно впливає на кишкову чутливість, моторику, секрецію та проникність, а основний механізм тісно пов'язаний з імунною активацією слизової оболонки, змінами в центральній нервовій системі, периферичних нейронах і шлунково-кишковій мікробіоті. Спричинені стресом зміни в нейроендокринно-імунних шляхах впливають на вісь кишківник-мозок і мікробіота-кишечник-мозок і спричиняють загострення симптомів при СПК [127, 155].

Практично всі пацієнти з поєднанням СПК та ожиріння відзначили в опитувальнику, що вони тривалий час перебували у стані хронічного стресу. Найчастіше це були проблеми у сімейних стосунках або складні соціальні фактори. Власне, вплив стресової ситуації призводив до дезадаптації різної тривалості, порушення ритму сну, зниження настрою (депресії), підвищення апетиту, розвитку функціональних розладів центральної і вегетативної нервової системи. Хворі з СПК на тлі абдомінального ожиріння достовірно частіше скаржилися на пригнічений настрій (40,3%), зниження працездатності (22,6 %), підвищену дратівливість (35,5 %), емоційну лабільність (33,9 %), почуття страху (19,4 %), тривожність (38,7 %), депресію (40,3 %), болі голови (24,2 %), підвищену пітливість (20,9 %).

Встановлено, що такі ознаки психопатичних розладів, як депресія та синдром тривоги, спостерігалися практично однаково в осіб обох статей. Однак у пацієнтів з СПК з переважанням діареї вірогідно вищими були показники тривожності (66,7 %) порівняно з пацієнтами з СПК з переважанням закрепів (33,3 %). Депресивні розлади були більш вираженими у хворих на СПК із закрепамі (68 %).

Такі складні соціальні фактори, як безробіття, низький дохід, переїзд на нове місце проживання та ін., спостерігалися у 19,4 % пацієнтів. У 8,1 % хворих мали місце постійні конфліктні ситуації на роботі.

Важливим моментом є те, що початок захворювання корелював з невротичним станом ($r=0,34$), тривожністю ($r=0,36$), депресією ($r=0,4$). Виникненню у пацієнтів симптомів СПК на фоні абдомінального ожиріння/НМТ нерідко передувала смерть батьків чи близьких родичів. Такий сприятливий чинник відмічений у 11,3% хворих. 17,7% пацієнтів констатували наявність таких серйозних захворювань у близьких родичів, як злоякісні новоутворення різної локалізації, інсульту, важкі травми.

На сьогодні відомо, що психосоціальні фактори є важливими при СПК, хоча залишається невизначеним, чи ці фактори безпосередньо змінюють

функцію шлунково-кишкового тракту. Також можливо, що шлунково-кишкова дисфункція теж модулює центральні процеси. Наприклад, зараз є вагомі докази того, що жорстоке поводження в дитинстві чи зрілому віці пов'язане з СПК, хоча питання про етіологічне значення цього питання залишається під сумнівом. Тривога та депресія також поширені при СПК. Дехто концептуалізував СПК як розлад соматизації, але чіткі докази органічної патофізіології в деяких випадках СПК роблять це мало ймовірним [136].

Рецидивуючий абдомінальний біль у різних відділах товстої кишки впродовж останніх трьох місяців відзначено у 51,7% хворих з абдомінальним ожирінням. Біль у животі виникав особливо після вживання жирної і гострої їжі, сирих овочів і кислих фруктів, продуктів з підвищеним вмістом клітковини. Іррадіації болю, як правило, не відзначалося. Психоемоційне перенапруження разом із вживанням названих продуктів зазвичай викликало у переважної більшості пацієнтів абдомінальний больовий синдром, інтенсивність якого після дефекації зменшувалася або зникала зовсім. Необхідно зауважити, що больовий синдром, розлади випорожнення, погане самопочуття були більш вираженими практично в половини пацієнтів у першій половині дня. У 51,6 % осіб абдомінальний біль був постійним протягом усього дня.

Серед 85,5 % хворих з поєднаною патологією відзначалися натуження, подовження процесу дефекації до 15-20 хв, частота випорожнення щільної консистенції при цьому була 2-3 рази на тиждень. У 54,8 % пацієнтів відзначено діарейний синдром, у решти (45,2 %) було встановлено переважання закріпів.

Більшість пацієнтів скаржилась на зміну консистенції випорожнення:

- за типом «овечого» кал був у 27,4 % пацієнтів з комбінацією СПК та абдомінального ожиріння, у половини з цих осіб випорожнення були дуже щільними;
- у 30,7 % хворих випорожнення були кашоподібними;
- у 12,9 % осіб – водянистим;

- звичайної консистенції випорожнення встановлено лише у третини пацієнтів.

Домішки слизу в калі у вигляді плівок, смужок та ін., що відображає підвищену секрецію келихоподібних клітин, відзначили у 45,2 % пацієнтів. Інших патологічних домішок у калі виявлено не було. Третина хворих з коморбідною патологією скаржилися на неповне випорожнення кишечника при нормальному оформленому калі, а також на непродуктивні позиви на дефекацію. Біль, пов'язаний з дефекацією, однаково часто спостерігався серед осіб обох статей, хоча порушення випорожнення все ж частіше діагностовано серед осіб жіночої статі.

Переважна більшість хворих (82,3 %) скаржилась на важкість або дискомфорт у животі. Кожен другий пацієнт з ожирінням відзначав періодичне здуття живота. Періодичну нудоту зафіксовано у кожного третього хворого з ожирінням.

Отже, виявлені клінічні особливості перебігу СПК у пацієнтів з абдомінальним ожирінням вимагають корекції як діагностичних, так і лікувальних підходів для раннього виявлення та запобігання їх прогресуванню.

З повідомлень у літературі відомо, що хронічний перебіг СПК, поліморфізм клінічної симптоматики, а також ризик трансформації в органічну патологію зумовлюють концепцію хронічного системного запалення низької інтенсивності як одного з механізмів патогенезу СПК [50, 56, 123]. Доведено, що СПК може супроводжуватися підвищенням вмісту прозапальних цитокінів у крові, яке відповідає тяжкості клінічних проявів захворювання та вираженості позакишкових симптомів [169]. Ожиріння також розглядається як стан хронічного підгострого системного запалення [154]. Тому для виключення запального процесу проаналізовано показники СРП та фібриногену в біохімічному аналізі крові.

Виявлено, що вміст СРП у всіх групах пацієнтів був достовірно вищим порівняно з контролем. Також встановлено достовірно вищі показники

концентрації фібриногену у пацієнтів всіх дослідних груп порівняно з контролем. Найвищі концентрації як СРП, так і фібриногену зафіксовано серед груп пацієнтів з СПК з переважанням діареї за наявності/відсутності абдомінального ожиріння.

Відомо, що СПК значною мірою пов'язаний із більшою поширеністю метаболічного синдрому, і численні дослідження визначили зв'язок і загальні патогенні механізми між цими двома станами. Ожиріння та метаболічний синдром трапляються частіше у пацієнтів із СПК порівняно з контрольною групою [52]. Перехресне дослідження, проведене в Японії, показало позитивний зв'язок між СПК і збільшенням поширеності метаболічного синдрому та рівня тригліцеридів [87, 119]. Існує більша частота переддіабету та вищий рівень ліпопротеїдів низької щільності у пацієнтів із СПК [45]. У великому популяційному когортному дослідженні підвищена частота дефекації була пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, діабету, серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок [167]. У пацієнтів із СПК підвищений ІМТ пов'язаний зі значно швидшим проходженням через товсту кишку та ректосигмовидну кишку та більшою частотою дефекації [119].

Ожиріння та метаболічний синдром пов'язані з резистентністю до інсуліну, окислювальним стресом, хронічним запаленням низького ступеня, аномальним метаболізмом ліпідів і змінами кишкової мікробіоти, які відіграють ключову роль у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та більш прогресуючого неалкогольного стеатогепатиту [106]. Вісь кишечник-печінка бере участь у розвитку НАЖХП, і було показано, що такі механізми є ключовими для патогенезу СПК [137]. Кілька досліджень підкреслили кореляцію між НАЖХП та СПК. Деякі автори [112] продемонстрували більшу поширеність підвищених рівнів аланінамінотрансферази та гамма-глутамілтрансферази та метаболічного синдрому у пацієнтів із СПК.

За результатами нашого дослідження встановлено значно підвищені рівні БЛП та загального холестерину, які достовірно між собою не відрізнялися.

Ймовірно, збільшення БЛП та загального холестерину також може бути чинником ризику розвитку СПК.

На сьогодні в літературі є повідомлення, що зміна рівня фосфору в організмі може розглядатись як стан прискореного старіння [101]. Проаналізовано рівень неорганічного фосфору в слині пацієнтів з СПК та поєднанням СПК та абдомінального ожиріння.

Встановлено достовірне зменшення концентрації неорганічного фосфору у слині пацієнтів з СПК порівняно з практично здоровими добровольцями та ще більше зниження цього показника щодо контролю при комбінації СПК та абдомінального ожиріння. Важливим є те, що не виявлено різниці залежно від типу СПК та гендерного складу пацієнтів. Отже, визначення рівня неорганічного фосфору можна використовувати для діагностики СПК як ізольованої форми, так і при поєднанні з ожирінням.

Одним із завдань дослідження було створення нової неінвазивної методики ранньої діагностики СПК.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі діагностики СПК, що включає обстеження пацієнта, взяття біологічного матеріалу для дослідження, згідно з корисною моделлю, за спектрофотометричним методом при довжині хвилі 660 нм визначають оптичну щільність проби слини пацієнта, взятої натще через 30 хвилин після чищення зубів та ретельного ополіскування рота дистильованою водою, вимірюють у ній концентрацію неорганічного фосфору, і при концентрації неорганічного фосфору в слині пацієнта нижче 43,5 мкг/мл діагностують СПК.

Запропонований спосіб є неінвазивним, простим у виконанні, високоточним, доступним методом діагностики СПК. Технічний результат, який отримують унаслідок вирішення поставленого завдання, полягає у можливості призначення своєчасної адекватної терапії та підвищення ефективності лікування пацієнтів з наявністю СПК.

Отримані результати стали підставою для оформлення деклараційного

патенту на корисну модель „Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки” (патент 142282 U України, МПК G01N 33/48 (2006.01) G01N 33/52 (2006.01) G01J 3/00).

Збільшення споживання їжі та зменшення витрат енергії є причиною збільшення надлишкової маси тіла та подальшого ожиріння. Ожиріння є причиною різноманітних соматичних захворювань, зокрема шлунково-кишкового тракту, таких як гастродуоденіт з нудотою та функціональним блюванням та СПК, який найчастіше пов'язаний із рестриктивною харчовою поведінкою. За даними різних авторів, поєднання ожиріння з дискінезією товстої кишки із запором, дивертикулярною хворобою, поліпозом товстої кишки діагностовано відповідно у 36,28; 28,0 і 10,0 % хворих. Інші дослідники виявили, що в осіб із ожирінням асоціація з функціональним закрепом мала місце у 24,0 % випадків, а ожиріння спостерігалось у 60,0 % пацієнтів із закрепамми [20].

Ожиріння також розвивається на тлі стресу, що є показником психоемоційної дезадаптації та подолання складних життєвих ситуацій, які гальмуються надмірним харчуванням. Крім того, НМТ може виступати фактором, що перешкоджає отримувати задоволення від життя, а останнє явище може бути фактором, що впливає на порушення харчової поведінки, що, у свою чергу, може сприяти появі закрепів, болів у животі, зміні чутливості рецепторів кишкової стінки [20].

Доведено, що ожиріння та високий індекс маси тіла є суттєвими факторами ризику розвитку СПК, на додаток до недостатньої кількості клітковини в раціоні, стресу, запалення, генетичної схильності [104]. Сьогодні СПК є одним із найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту, а ожиріння – актуальною проблемою ендокринології [116].

Важливим фактором удосконалення діагностики СПК є врахування патогенетичних факторів захворювання. За останні десятиліття уявлення про патогенез СПК істотно змінилися. Якщо раніше СПК розглядався винятково як

психосоматичне захворювання, і майже у всіх пацієнтів його пов'язували з впливом психоемоційних факторів, то сьогодні очевидна мультифакторність розвитку СПК. Харчова алергія, стрес, кишкові інфекції, спадкова схильність, мальабсорбція, порушення метаболізму жовчних кислот є основними тригерами розвитку СПК [31]. Жовчні кислоти є амфіпатичними молекулами детергенту, синтезованими печінкою, які полегшують всмоктування ліпідів і жиророзчинних вітамінів у тонкій кишці. Літохолева та дезоксихолева кислоти є основними жовчними кислотами, наявними в товстій кишці та калі. Генодезоксихолева і дезоксихолева кислоти є відомими секреторними жовчними кислотами. Підвищене виділення калу та зміни частки різних жовчних кислот у калі характеризують порушення всмоктування жовчних кислот, що призводить до діареї або СПК із діареєю, які пов'язані з підвищеною секрецією води та слизу в товстій кишці, моторикою товстої кишки та проникністю мембрани. Порушення всмоктування жовчі спостерігається у 10–33 % пацієнтів із СПК із діареєю або функціональною діареєю [161].

Проте механізми зв'язку між метаболічною регуляцією жовчних кислот і патогенезом СПК залишаються нез'ясованими. Таким чином, актуальними є дослідження, які допомагають виявити специфічні патогенетичні механізми розвитку СПК.

Показано, що жовчні кислоти підвищують активність базальної Mg^{2+} -АТФ-ази в постмітохондріальній фракції слизової товстої кишки пацієнтів із надмірною вагою та СПК, але не впливають на активність Na^+/K^+ -АТФ-ази та Ca^{2+} -АТФ-азну активність.

Вплив TLC-S на активність Na^+/K^+ -АТФази в постмітохондріальній субклітинній фракції слизової товстої кишки хворих на СПК. Оскільки Na^+/K^+ -АТФаза відіграє важливу роль у транспортуванні електролітів, води та поживних речовин через кишковий епітелій, очікується, що будь-які зміни в

активності Na^+/K^+ -АТФази можуть мати серйозний вплив на функцію товстої кишки, а саме на всмоктування та секрецію. З повідомлень у літературі відомо, що активність Na^+/K^+ -АТФази була підвищена у дітей з діареєю ясельного віку, але активність Na^+/K^+ -АТФази була знижена в слизовій оболонці порожньої кишки пацієнтів з активною целиацією [158]. Тому роль активності Na^+/K^+ -АТФази в патології СПК досі невідома. Вважається, що причиною розвитку СПК є порушення метаболізму жовчних кислот [92]. Можна припустити, що TLC-S може впливати на активність Na^+/K^+ -АТФази в постмітохондріальній субклітинній фракції слизової товстої кишки хворих на СПК. Але ми не виявили впливу TLC-S на активність Na^+/K^+ -АТФази субклітинної фракції слизової оболонки товстої кишки у хворих на СПК. Наші результати узгоджуються з J. Hafkenschaid, який виявив, що «похідні таурину ТС, TCDC і TDC не впливають або навіть посилюють активність Na^+/K^+ -АТФази» [88].

Вплив TLC-S на активність загальної Ca^{2+} -АТФази в постмітохондріальній субклітинній фракції слизової оболонки товстої кишки хворих на СПК. Позаклітинний приплив Ca^{2+} врівноважується Ca^{2+} , що виділяється з цитозолу як плазматичними мембранами, так і внутрішніми Ca^{2+} -АТФазами. Загальна активність Ca^{2+} -АТФази субклітинної фракції складається з ЕПР Ca^{2+} -АТФази та Ca^{2+} помпи плазматичної мембрани. Ca^{2+} -АТФаза відіграє важливу роль у транспортуванні Ca^{2+} до ЕПР для поповнення запасів кальцію, сприяння дозрівання білка, синтезу ліпідів і стероїдів. Відомо, що TLC, як і TLC-S, мобілізує Ca^{2+} із внутрішньоклітинного пулу. Таким чином, основний ефект TLC-S пов'язаний зі збільшенням вмісту кальцію у клітинах і виснаженням запасів кальцію. Тому TLC-S має впливати і на активність Ca^{2+} -АТФаз субклітинної фракції слизової оболонки товстої кишки. Але ми не спостерігали впливу TLC-S на активність Ca^{2+} -АТФази субклітинної фракції слизової оболонки товстої кишки хворих на СПК.

Вплив TLC-S на базальну активність Mg^{2+} -АТФази в постмітохондріальних субклітинних фракціях слизової товстої кишки хворих на СПК. Слід зазначити, що активність базальної активності Mg^{2+} -АТФази пов'язана з H^+ -транслокацією в ПМ [100], а також в ендосомальній фракції [133]. Також у гепатоцитах активність Mg^{2+} -АТФ-ази розглядають як маркери каналцевої мембрани. Mg^{2+} -активовану АТФ-азу товстої кишки щурів досліджували в слизовій оболонці J. Schreiner і співавт. & J. Hafkenschaidin [88, 139] і в м'язовому шарі А. Карліа, 2017 [95]. Показано, що всі жовчні кислоти, за винятком холієвої кислоти, таурохолевої кислоти та хенодезоксихолевої кислоти, пригнічують активність Mg^{2+} -АТФази в слизовій оболонці товстої кишки щурів [88].

Встановлено статистично вірогідне підвищення активності базальної активності Mg^{2+} -АТФази субклітинної фракції слизової оболонки товстої кишки під дією TLC-S порівняно з контролем у 3,6 рази. Отримані результати за ефектами TLC-S повністю узгоджуються з раніше спостережуваним впливом TLC-S на активність базальної активності Mg^{2+} -АТФази субклітинної фракції печінки щурів [59].

Ймовірно, що активація базальної Mg^{2+} -АТФ-ази під дією TLC-S може вказувати на роль ендолізосомальної системи, так званого кислотного запасу слизової оболонки товстої кишки пацієнтів у розвитку патології СПК.

Вважається, що зміни в мікробіомі кишківника, імовірно, сприяють СПК, ця концепція виникла в результаті клінічних спостережень за симптомами, що розвиваються після інфекції, що зазвичай описується як постінфекційний СПК [99]. Надмірний ріст бактерій у тонкій кишці часто викликає симптоми, подібні до симптомів СПК, зокрема здуття живота у зв'язку з прийомом їжі [68]. Дослідження, у яких порівнювали кишкову мікробіоту пацієнтів із СПК зі здоровими контрольними групами, припустили змінений профіль мікробіоти при СПК [68, 74], а специфічні профілі кишкової мікробіоти були пов'язані з певними симптомами та тяжкістю захворювання [153].

Проаналізована кишкова мікрофлора у хворих на СПК та при поєднанні СПК з абдомінальним ожирінням.

Виявлено зміни мікробіоценозу у хворих з ізольованим СПК та при поєднанні з абдомінальним ожирінням (варіант із закрепами). Відзначено достовірне зменшення кількісного рівня біфідо- та лактофлори. Вміст кишкової палички із нормальними ферментативними властивостями у групах хворих на СПК із закрепами також достовірно зменшувався. Також серед таких пацієнтів визначалася активізація умовно-патогенної мікрофлори, яка була висіяна у всіх хворих. Практично у кожного третього пацієнта були висіяні золотистий стафілокок та гриби роду *Candida*.

Серед груп хворих на СПК із проносами також виявлено зміни мікробіоценозу. Встановлено значне зниження кількісного рівня біфідо- та лактофлори. Вміст кишкової палички у хворих на СПК із проносами також достовірно зменшувався. У групах пацієнтів з СПК із проносами визначалася значна активізація умовно-патогенної мікрофлори, яка була висіяна у всіх без винятку пацієнтів. У кожного третього пацієнта були висіяні золотистий стафілокок, а гриби р.*Candida* – у 39,4 % пацієнтів.

Отже, встановлено зменшення кількості лакто- та біфідобактерій з одночасним зростанням умовно-патогенної мікрофлори у пацієнтів з СПК за переваги діареї. Цей фактор необхідно враховувати при виборі лікувальної тактики таких пацієнтів.

Багато аспектів роблять СПК складним як для пацієнтів, так і для лікарів. Неясний патогенез з багатьма шляхами, які необхідно дослідити, неприємні симптоми, що впливають на якість життя, і багато підтипів стану – це лише кілька причин, через які СПК важко контролювати та отримати задовільні результати. Варіанти лікування починаються із загальних порад щодо способу життя, продовжуються нефармацевтичними методами лікування і, нарешті, торкаються класичних методів лікування. Групи консенсусу та мета-аналіз дійшли висновку, що рекомендації загалом однакові, з різною силою

рекомендацій і деякими культурними та географічними особливостями. Дієтичні втручання, пробіотики та клітковину можна розглядати як нефармацевтичні методи лікування, які співіснують у різних протоколах через відповідні докази щодо їх ефективності в лікуванні симптомів СПК [82].

Проведено лікування СПК у хворих з абдомінальним ожирінням. Пацієнтам рекомендували щоденне виконання певного комплексу фізичних вправ, уникнення сидячого способу життя, збільшення фізичної активності, зокрема дозовану ходьбу із заміром кількості пройдених метрів за день (рекомендовано до 10000 кроків щоденно). Також рекомендували низькокалорійну дієту. Вона містила малу кількість жирів, обмежувалось вживання солодких напоїв, простих вуглеводів. Окрім цього, призначали комбінований пробіотичний препарат в дозі 1 капсула двічі на добу протягом 4 тижнів. Для окремих підгруп пацієнтів до складу комплексного лікування включено полівітамінний комплекс, що містить в тому числі фосфор та магній.

Після проведеного лікування у хворих з ожирінням суттєво зменшилися клінічні прояви СПК та нормалізувалися виділення, переважно в підгрупах пацієнтів, що окрім пробіотичного комплексу додатково отримували полівітамінний комплекс. Отриманий результат свідчить про те, що комбінований препарат пробіотичної дії є ефективним у корекції СПК у хворих з ожирінням. Пацієнти відзначали добру переносимість препарату. Побічної дії, пов'язаної з прийомом препарату, не виявлено.

Після проведеного лікування також встановлено достовірне підвищення вмісту неорганічного фосфору у слині (до $51,8 \pm 4,7$ мкг/мл в 2.1-В підгрупі та до $53,2 \pm 6,1$ мкг/мл в 2.2-В підгрупі - $p < 0,01$), що, імовірно, може свідчити як про покращення гомеостазу ШКК, так і електролітного складу слини.

Отримані нами результати збігаються з результатами інших авторів, які показали ефективність застосування пробіотиків у комплексній терапії СПК [49, 67, 164].

Підбиваючи підсумки аналізу результатів, можна ще раз наголосити на

тому, що визначення концентрації неорганічного фосфору у слині пацієнтів з СПК можна широко застосовувати у практиці як простий, неінвазивний, швидкий, доступний, економічно обґрунтований та достовірний метод діагностики. Окрім того, цей метод дозволить проводити ефективний контроль фармакотерапії та прогнозування перебігу СПК як ізольованого варіанту, так і при поєднанні з абдомінальним ожирінням.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведені теоретичні узагальнення й нове вирішення наукового завдання, пов'язаного з особливостями діагностики та лікування синдрому подразненої кишки серед пацієнтів з абдомінальним ожирінням.

1. У 51,7 % пацієнтів з абдомінальним ожирінням діагностовано синдром подразненої кишки. При цьому серед обстежених встановлено достовірне переважання поєднаної патології серед жінок, а також в осіб, що зловживають алкоголем, палять, в яких визначається нерегулярне харчування (у 64,5 % випадків - $p < 0,01$), низька фізична активність (у 51,6 % випадків - $p < 0,01$) та які перебувають у стані хронічного стресу, депресії, тривоги.

2. Клінічно синдром подразненої кишки у хворих з абдомінальним ожирінням частіше проявляється діареєю (у 54,8 % пацієнтів), тоді як закрепи діагностовано у 45,2 % хворих - $p < 0,05$. Виявлено залежність між вираженістю дисбіозу товстої кишки та клінічними проявами синдрому подразненої кишки, особливо у пацієнтів з абдомінальним ожирінням та закрепами, а саме – дисбіоз III ступеня корелює із здуттям живота ($r = 0,80$; $p < 0,01$), болем уздовж товстої кишки ($r = 0,76$; $p < 0,01$), напруженням при дефекації ($r = 0,54$; $p < 0,05$), а також залежить від порушення видового складу мікрофлори товстої кишки (зниження кількості біфідо- та лактобактерій) даних хворих.

3. Синдром подразненої кишки, поєднаний з ожирінням, характеризується достовірним зменшенням концентрації неорганічного фосфору у слині порівняно з практично здоровими добровольцями ($34,7 \pm 6,8$ мкг/мл проти $52,9 \pm 8,2$ мкг/мл, $p < 0,05$). При цьому рівень неорганічного фосфору у слині сильно корелює із клінічними формами синдрому подразненої кишки у хворих на абдомінальне ожиріння ($r = 0,92$; $p < 0,01$ – у пацієнтів із переважанням діареї та $r = 0,94$; $p < 0,01$ – у хворих із переважанням закрепів).

4. У хворих на синдром подразненої кишки та абдомінальне ожиріння жовчні кислоти підвищують активність базальної Mg^{2+} -АТФ-ази в постмітохондріальній фракції слизової товстої кишки, але не впливають на активність Na^+/K^+ -АТФ-ази та Ca^{2+} -АТФ-азну активність. Встановлено пряму залежність між активністю базальної Mg^{2+} -АТФ-ази в постмітохондріальній фракції слизової товстої кишки та кількістю тучних клітин і еозинофілів при морфологічному обстеженні слизової оболонки товстої кишки, особливо у хворих на ожиріння та синдром подразненої кишки, що проявляється закрепами ($r=0,70$; $p<0,05$ та $r= 0,90$; $p<0,01$ відповідно).

5. Ефективним методом лікування синдрому подразненої товстої кишки у хворих на ожиріння є використання комплексного пробіотичного препарату, до складу якого входить *Lactobacillus acidophilus ma rhamnosus*, *Sacchromyces boulardii*, *Bifidobacterium lactis ma longum*, *Clostridium butyricum*, *Bacillus clausii spores*, *Fructo oligosaccharides* в поєднанні з полівітамінним комплексом, що містить фосфор та магній, на фоні зміни способу життя та дієтичних рекомендацій, що дає змогу нормалізувати частоту акту дефекації, зменшити вираженість больового синдрому, нормалізувати кількісний та якісний склад мікрофлори товстої кишки, показник неорганічного фосфору у слині. При цьому серед хворих на синдром подразненої кишки та ожиріння на фоні проведеного комплексного лікування встановлено збільшення кількості осіб із дисбіозом товстої кишки I ступеня, а також пацієнтів із відсутністю дисбіотичних змін, незалежно від клінічної форми захворювання, а саме – у 35,3 % обстежених з діареєю та у 42,9 % хворих із закрепами ($p<0,01$) відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для покращення ранньої діагностики синдрому подразненої кишки у пацієнтів з абдомінальним ожирінням рекомендується визначення рівня неорганічного фосфору слини (патент України на корисну модель № 142282 U України від 25.05.2020).

2. Лікування хворих із синдромом подразненої кишки та абдомінальним ожирінням має бути комплексним і включати препарат, до складу якого входить *Lactobacillus acidophilus* 500 млн, *Lactobacillus rhamnosus* 1 млрд, *Saccharomyces boulardii* 30 млн, *Bifidobacterium lactis* 275 млн, *Bifidobacterium longum* 10млрд, *Clostridium butyricum* 2 млн, *Bacillus clausii spores* 2 млрд, *Fructo oligosaccharides* 100 мг по 1 капсулі 2 рази на добу після вживання їжі в поєднанні з полівітамінним комплексом, що містить вітамін С (аскорбінова кислота) - 150 мг; кальцій - 120 мг; магній – 57 мг; вітамін Е (токоферол) – 24 мг; нікотинамід - 18 мг; вітамін В5 (пантотенова кислота) - 12 мг; калій – 10 мг; вітамін В6 (піридоксин) - 5 мг; цинк - 5 мг; вітамін В2 (рибофлавін) – 4 мг; вітамін В1 (тіамін) - 3,5 мг; залізо - 2,1 мг; мідь - 0,9 мг; манган (марганець) - 0,9 мг; вітамін А - 800 мкг; вітамін В9 (фолієва кислота) - 450 мкг; вітамін В7 (біотин) - 100 мкг; йод - 100 мкг; фосфор - 92 мкг; хром - 25 мкг; вітамін К - 20 мкг; молібден - 20 мкг; селен - 10 мкг; вітамін D (кальциферол) – 5 мкг; вітамін В12 (кобаламін) - 2,5 мкг по 1 таблетці 1 раз на добу після вживання їжі протягом 1 місяця на фоні зміни способу життя та дієтичних рекомендацій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бичков М.А. Деякі особливості показників слини при поєднанні ГЕРХ та ревматологічних захворювань / М.А. Бичков, С.В. Бичкова, Я.Б. Швидкий // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2011. – №17. – С. 107-109.
2. Бойко Т.Й. Епідеміологія та чинники ризику хронічних неспецифічних запальних захворювань кишечника / Т.Й. Бойко // *Сучасна гастроентерологія*. – 2013. – № 4 (72). – С. 129 - 134.
3. Вахненко А.В. Аналіз клінічного перебігу захворювань гастродуоденальної зони у хворих в поєднанні з цукровим діабетом / А.В.Вахненко // *Одеський мед.журнал*. – 2009. – №4. – С.66-68.
4. Вдовиченко В.І. Функціональні захворювання органів травлення у світлі Римських III критеріїв/ В.І. Вдовиченко, М.А. Бичков, Я.С. Денисюк. – Львів, 2010. – 105с.
5. Власенко М.В. Цукровий діабет і ожиріння – епідемія ХХІ століття: сучасний підхід до проблеми / М.В. Власенко, І.В. Семенюк, Г.Г.Слободянюк // *Український терапевтичний журнал*. – 2011. – №2. – С. 50-55.
6. Гапонова О.Г. Надлишкова маса тіла та функціональні розлади травного каналу / О.Г. Гапонова, К.О. Просоленко // *Сучасна гастроентерологія*. – 2007. – №5 (37). – С. 37-41.
7. Григор'єв П.Я., Стародуб Є.М., Яковенко Є.П. Хвороби органів травлення (діагностика і лікування). – Тернопіль: Укрмедгніга, 2000. – 448с.
8. Григоруk Г.В. Ефективність різних комбінацій антигіпертензивних препаратів у хворих із високим рівнем артеріального тиску на тлі ожиріння і синдрому подразненої кишки із закрепамми / Г.В. Григоруk, В.Г. Міщук // *Вісник наукових досліджень*. – 2019. – №1. – С.23-27.
9. Григоруk Г.В. Оптимізація лікування хворих на ожиріння та артеріальну

- гіпертензію у поєднанні з синдромом подразненого кишечника з закрепамми шляхом обґрунтування доцільності застосування блокатора альфа-1-адренорецепторів і синтетичного аналога мелатоніну [автореферат]. Івано-Франківськ; 2020. 23 с.
10. Дегтярьова І.І. Диференційоване лікування порушень мікро біоценозу кишечника сучасними пре- і пробіотиками / І.І. Дегтярьова, Г.В. Осьодло // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2002. – №1. – С.153-155.
 11. Дуда О.К. Місце пробіотиків у комплексній терапії антибіотикоасоційованої діареї / О.К. Дуда, В.А. Бойко, Л.П. Коцюбайло, Н.В. Окружнов // Сучасна гастроентерологія. – 2016. – № 6(92). – С. 85-92.
 12. Журавльова Л.В. Лікування кислотозалежних захворювань у пацієнтів із метаболічними порушеннями / Л.В. Журавльова, О.В. Лахно, О.І. Цівенко // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – №3 (77). – С. 42-45.
 13. Зелінська Н.Б. Ожиріння та метаболічний синдром у дітей / Н.Б. Зелінська // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2013. – № 4 (45). – С. 62–72.
 14. Звягінцева Т.Д. Синдром подразненого кишечника: сучасні аспекти патогенезу і тактика лікування / Т.Д. Звягінцева, С.В. Гріднева // Сучасна гастроентерологія. – 2016. – №5 (91). – С. 88-94.
 15. Колеснікова О.В. Кишкова мікробіота і метаболічний синдром: що їх об'єднує? / О.В. Колеснікова // Сучасна гастроентерологія. – 2016. – №2 (88). – С. 61-70.
 16. Колеснікова О.В. Римські критерії IV. Синдром подразненого кишечника. Коментар для лікарів-практиків щодо нового визначення СПК / О.В. Колеснікова // Сучасна гастроентерологія. – 2017. – №5. – С.103-106.
 17. Корильчук Н.І. Ожиріння як передумова метаболічного синдрому (огляд літератури) / Н.І. Корильчук // Вісник наукових досліджень. – 2018. – №

2. – С. 24-28.
18. Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними анаеробними мікроорганізмами: Методичні рекомендації. – Харків. – 2000. – 35с.
19. Майданник В.Г. Римські критерії IV (2016): що нового? / В.Г. Майданник // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – №10(1). – С.8-18.
20. Міщук В.Г. Рівень серотоніну та показники ліпідного обміну у хворих з синдромом подразненої кишки з закрепками на фоні різного ступеня ожиріння / В.Г. Міщук, Г.В. Григоров // Галицький лікарський вісник. – 2018. – №25(2). – С.35-39.
21. Мирзабаєва Н.А. Особливості клінічних проявів синдрому подразненого кишечника на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння у осіб молодого віку / Н.А. Мирзабаєва // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2013. – №22 (4). – С. 482-289.
22. Нагурна Я.В. Перший досвід вивчення поширеності синдрому подразненого кишечника в окремих районах західного регіону України / Я.В. Нагурна // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – №3 (77). – С. 27-31.
23. Палій І.Г. Синдром подразненого кишечника: актуальність проблеми та питання сучасної терапії згідно з Римськими критеріями IV перегляду / І.Г. Палій, С.В. Заїка // Сучасна гастроентерологія. – 2017. – №6. – С.37-44.
24. Пасічна І.О. Спосіб прогнозування ризику виникнення синдрому подразненої кишки після проведеної антибіотикотерапії. / І.О. Пасічна // Буковинський медичний вісник. – 2016. – №20(4). – С.135-138.
25. Платонова О.М. Клініко-патогенетичні паралелі ожиріння та синдрому подразненого кишечника у дітей / О.М. Платонова, В.І. Величко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – №2 (44). – С. 144-146.
26. Радченко О.М. Ожиріння та функція зовнішнього дихання у хворих на

- бронхіальну астму та ХОЗЛ / О.М. Радченко, О.Р. Слаба // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Том 15, № 3. – С. 226-228.
27. Серватинська А.Ю. Сучасні принципи діагностики та лікування синдрому подразненої кишки/ А.Ю. Серватинська // Практикуючий лікар. – 2015. – №4. – С.12-20.
28. Скрипник І.М. Сучасні можливості корекції вісцеральної гіперчутливості у хворих на синдром подразненого кишечника. / І.М. Скрипник, І.Г. Криворучко, О.Ф. Гопко, Н.П. Приходько // Сучасна гастроентерологія. – 2020. – №2. – С.37-44.
29. Снісаревський П.П. Диференційно-діагностичні критерії активного неспецифічного виразкового коліту та синдрому подразненого кишечника / П.П. Снісаревський, О.О. Дядик, А.Е. Дорофєєв, Т.П. Снісаревська // Медицина сьогодні і завтра. – 2021. – Том 90, № 1. – С. 33-43.
30. Солов'юк О.О. Ожиріння та його наслідки : навч. посіб. / О.О. Солов'юк – Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. - 93 с.
31. Степанов Ю.М. Коротколанцюгові жирні кислоти: роль у розвитку синдрому подразненого кишечника / Ю.М. Степанов, І.Я. Будзак, І.А. Кленіна // Гастроентерологія – 2021. – № 53(1). – С. 49–53.
32. Степанов Ю.М. Порушення мікробіоценозу товстого кишечника й частота синдрому надлишкового бактеріального росту у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника / Ю.М. Степанов, М.В. Тітова, О.М. Татарчук // Гастроентерологія. – 2020. – Т. 54, № 1. – С. 44–50.
33. Степанов Ю.М. Хвороби органів травлення –актуальна проблема клінічної медицини / Ю.М. Степанов, І.Ю. Скирда, О.П. Петішко// Гастроентерологія. – 2019. –Т.53, № 1. – С. 1–6.
34. Ткач С.М. Модифікація кишкової мікробіоти як метод лікування синдрому подразненого кишечника (огляд літератури та власні дані). / СМ Ткач, АЕ Дорофєєв, Ю.Г. Кузенко // Сучасна гастроентерологія. –

2021. – №1. – С.38-47.
35. Ткач С.М. Новітні рекомендації з фармакологічного лікування синдрому подразненого кишечника із діареєю. Огляд літератури / С.М. Ткач, А.Е. Дорофєєв // Сучасна гастроентерологія. – 2022. – №3-4. – С.50-58.
 36. Ткач С.М. Порушення моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на цукровий діабет 1-го типу і їх зв'язок зі станом автономної нервової системи / С.М.Ткач, Г.І.Макаренко, А.С.Єфімов // Журнал АМН України. – 2004. – №10. – С.783-790.
 37. Ткач С.М. Сучасні погляди на механізми патогенезу і тактику ведення хворих із перехрестом симптомів функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. Огляд літератури / С.М. Ткач, А.Е. Дорофєєв, Н.В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2022. – №1-2. – С.63-72.
 38. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги серцево-судинних захворювань [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_564_ukpmd_pssz.pdf
 39. Усачова О.В. Фекальний кальпротектин як діагностичний маркер ступеня важкості запального процесу у слизовій оболонці кишечника (огляд літератури) / О.В. Усачова, В.В. Печугіна // Современная педиатрия. – 2018. – №3(91). – С. 70-73.
 40. Харченко Н.В. Оптимальні підходи до лікування болю при 165 синдромі подразненого кишечника / Н.В. Харченко, І.Я. Лопух // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – №3. – С.43-48.
 41. Хворостінка В.М. Патогенетичні та терапевтичні аспекти хронічних захворювань гастродуоденальної системи у хворих на цукровий діабет / В.М. Хворостінка, О.М. Кривоносова // Проблеми ендокринної патології. – 2009. – № 1. – С.18-23.
 42. Федів О.І. Деякі аспекти етіології і патогенезу виразкової хвороби та

- дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом: роль *Helicobacter pylori* та судинно-ендотеліальної дисфункції / О.І.Федів, О.Ю.Дубчак, Р.Р.Бойчук // Буковинський мед.вісник. – 2005. – №4. – С.105-108.
43. Яковлева Л.В. Аналіз асортименту та показників доступності комбінацій спазмолітичних лікарських засобів, що використовуються в симптоматичній терапії синдрому подразненого кишечника / Л.В. Яковлева, Д.В. Закорко // Клінічна фармація. – 2018. – №22(2). – С.29-36.
 44. Aasbrenn M. Evaluation of a faecal dysbiosis test for irritable bowel syndrome in subjects with and without obesity / M. Aasbrenn, J. Valeur, P.G. Farup // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2018. – Vol.78. – P.109–113.
 45. Aasbrenn M. Prevalence and predictors of irritable bowel syndrome in patients with morbid obesity: A cross-sectional study/ M. Aasbrenn; I. Høgestøl; I. Eribe; J. Kristinsson; S. Lydersen; T. Mala; P.J. Farup // *BMC Obes.* – 2017. – Vol. 4. P. 22-30.
 46. Akhondi N. General and abdominal obesity in relation to the prevalence of irritable bowel syndrome / N. Akhondi, S. Memar Montazerin, S. Soltani et al. // *Neurogastroenterol Motil.* – 2019. – Vol. 31, Issue 4. – P.13549.
 47. Aleman R.S. Leaky Gut and the Ingredients That Help Treat It: A Review / RS Aleman, M. Moncada, K.J. Aryana // *Molecules.* – 2023. – Vol.28(2). – P.619.
 48. Barandouzi Z.A. Altered Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome and Its Association with Food Components / ZA Barandouzi, J Lee, K Maas, AR Starkweather, XS.Cong // *J. Pers. Med.* – 2021. – Vol.11(1). – P.35.
 49. Barbara G. Probiotics in irritable bowel syndrome: Where are we? / G. Barbara, C. Cremon, F. Azpiroz // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2018. – Vol.30. – P.e13513.
 50. Barbaro M.R. Interferon- γ is increased in the gut of patients with irritable bowel syndrome and modulates serotonin metabolism / MR Barbaro, A. Di Sabatino, C. Cremon et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2016. – Vol.310(6). – P. G439–447.

51. Barberio B. Symptom Stability in Rome IV vs Rome III Irritable Bowel Syndrome/ B Barberio, LA Houghton, Y Yiannakou, EV Savarino, CJ Black, AC. Ford // *Am. J. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 116(2). – P.362-371.
52. Bayrak M. Metabolic syndrome, depression, and fibromyalgia syndrome prevalence in patients with irritable bowel syndrome: A case-control study / Bayrak M. // *Medicine.* – 2020. – Vol.99. – e20577.
53. Bilooka Yu.V. Systemic inflammation in the pathogenesis of irritable bowel syndrome associated with obesity / Yu.V. Bilooka, O.I. Fediv, H.Ya. Stupnytska, V.V. Bilookyi [et al.] // *J. Med. Life.* – 2021. – Vol. 14(4). – P.531-535.
54. Bischoff S.C. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases - Joint European Society for Clinical Nutrition and Metabolism / United European Gastroenterology guideline / SC Bischoff, R. Barazzoni, L. Busetto, M. Campmans-Kuijpers et al.// *United European Gastroenterol. J.* – 2022. – Vol.10(7). – P.663-720.
55. Bjarnason I. The use of fecal calprotectin in inflammatory bowel disease / I. Bjarnason // *Gastro-enterology and Hepatology.* – 2017. – Vol.13, issue1. – P.53–56.
56. Bennet S.M. Global Cytokine Profiles and Association With Clinical Characteristics in Patients With Irritable Bowel Syndrome / SM Bennet, A. Polster, H. Törnblom, S. Isaksson et al.// *Am. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol.111(8). – P.1165–1176.
57. Bonetto S. Recent advances in the treatment of irritable bowel syndrome / S. Bonetto, S. Fagoonee, E. Battaglia, M. Grassini, GM Saracco, R. Pellicano // *Pol. Arch. Intern. Med.* – 2021. – Vol.131(7-8). – P.709-715.
58. Brian E.L. Perspective: An easier diagnosis // *Nature.* – 2016. – Vol. 533. – P. S107.
59. Bychkova S. Influence of tauroolithocholate 3-sulphate on activity of Na^+ , K^+ -ATPase, Ca^{2+} -ATPase and basal Mg^{2+} -ATPase in rat liver subcellular fraction /

- S. Bychkova // *Visnyk of the Lviv University. Series Biology.* – 2016. – Vol. 72. – P. 194–201.
60. Camacho S. Sexual dysfunction worsens both the general and specific quality of life of women with irritable bowel syndrome. A cross-sectional study / S. Camacho, A. Díaz, P. Pérez et al. // *BMC Womens Health.* – 2023. – Vol. 23(1). – P.134.
61. Camilleri M. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review / M. Camilleri // *JAMA.* – 2021. – Vol.325(9). – P.865-877.
62. Camilleri M. Gastrointestinal complications of obesity / M. Camilleri, H. Malhi, A. Acosta // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol.152. – P.1656–1670.
63. Camilleri M. Management Options for Irritable Bowel Syndrome / M. Camilleri // *Mayo Clin Proc.* – 2018. – Vol. 93(12). – P.1858-1872.
64. Cash B.D. Rifaximin and eluxadoline - newly approved treatments for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: what is their role in clinical practice alongside alosetron? / B.D. Cash, B.E. Lacy, T. Rao, D.L. Earnest // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2016. – Vol.17(3). – P.311-322.
65. Chong PP The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. / PP Chong, VK Chin, CY Looi, WF Wong // *Front Microbiol.* – 2019. – Vol.10. – P.1136.
66. Cristofori F. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body / F. Cristofori, VN Dargenio, C. Dargenio, VL Miniello et al. // *Front Immunol.* – 2021. – Vol.12. – P.578386.
67. Cremon C. Pre-and probiotic overview / C. Cremon, M.R. Barbaro, M. Ventura, G. Barbara // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2018. – Vol.43. – P.87–92.
68. Dale H.F. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review / HF Dale, SH Rasmussen, ÖÖ Asiller, GA Lied // *Nutrients.* – 2019. – Vol.11(9). – P.2048.
69. de Castro N.G.R. Irritable bowel syndrome: a comparison of subtypes / N.G.R. de Castro, V. Miller, H.R. Carruthers, P.J. Whorwell // *J. Gastroenterol.*

- Hepatol. – 2015. – Vol.30(2). – P.279-285.
70. Degado-Aros S. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptom / S. Degado-Aros, G.R. Locke, M. Camilleri, N.J. Talley, S. Fett, A.R. Zinsmeister, L.J. Melton // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. – P. 1801–1806.
 71. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61.
 72. Douglas A.D., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of gut-brain interaction // *Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 150, N 6. – P. 1257-1261.
 73. Dupont HL. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. / H.L. Dupont // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol.39(10). – P.1033-1042.
 74. Durban A. Instability of the faecal microbiota in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome / A. Durban, J.J. Abellan, Jimenez- N. Hernandez, A. Artacho et al. // *FEMS Microbiol. Ecol.* – 2013. – Vol.86. – P.581–589.
 75. Emerenziani S. Role of overweight and obesity in gastrointestinal disease / S. Emerenziani, M. Pier Luca Guarino, L.M. Trillo Asensio, A. Altomare, M. Ribolsi, P. Balestrieri et al. // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12(1). – P.111-125.
 76. Enck P. Irritable bowel syndrome. / P. Enck, Q. Aziz, G. Barbara, AD Farmer et al. // *Nat Rev Dis Primers.* – 2016. – Vol.2. – S.16014.
 77. Eswaran S. 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 / S. Eswaran, W.D. Chey, K. Jackson, S. Pillai, S.W. Chey, T. Han-Markey // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol.15(12). – P.1890-1899.
 78. Fadieienko G.D. Irritable bowel syndrome: risk factors and treatment features in persons of organized student population / G.D. Fadieienko, A.A. Nesen, O.V. Babenko // *Modern Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 5. – P.12-17.
 79. Figueroa L. The Asp299Gly polymorphism alters TLR4 signaling by

- interfering with recruitment of MyD88 and TRIF / L. Figueroa, Y. Xiong, C. Song // *J. Immunol.* – 2012. – Vol.188. – P. 4506-4515.
80. Frandemark A. Work productivity and activity impairment in irritable bowel syndrome (IBS): a multifaceted problem / A. Frandemark, H.Tornblom, S. Jakobsson et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2018. – 113. – P. 1540 - 1549
81. Fukudo S. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome / S. Fukudo, H. Kaneko, H. Akiho et al.// *J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol.50(1). – P.11-30.
82. Galica A.N. Diet, fibers, and probiotics for irritable bowel syndrome/ AN Galica, R Galica, DL. Dumitraşcu // *J. Med. Life.* – 2022. – Vol.15(2). – P.174-179.
83. Garvey W.T. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity / W.T. Garvey, J.I. Mechanick, E.M. Brett, A.J. Garber, D.L. Hurley, A.M. Jastreboff, et al. // *Endocr. Pract.* – 2016. – Suppl 3. – P. 100- 203.
84. Gender differences in inflammatory bowel disease / T. Greuter, C. Manser, V. Pittet [et al.]// *Digestion.* – 2020. – Vol.101, suppl.1. – P.98–104.
85. Ghoshal U.C. A meta-analysis on small intestinal bacterial overgrowth in patients with different subtypes of irritable bowel syndrome / U.C. Ghoshal, A. Nehra, A. Mathur, S. Rai // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 35. – P. 922 – 931.
86. Gridnieva S., Irritable bowel syndrome with constipation: issues of pathogenesis, diagnostics and treatment / S. Gridnieva, O. Reznichenko, M. Martynenko // *Actual problems of modern medicine.* – 2020. – Vol. 6. – P. 4-11.
87. Guo Y. Irritable bowel syndrome is positively related to metabolic syndrome: a population-based cross-sectional study / Y. Guo, K. Niu, H. Momma, Y. Kobayashi, R. Nagatomi // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9. – P.e112289.

88. Hafkenschied JCM Influence of bile acids on the (Na⁺-K⁺)-activated- and Mg²⁺-activated ATPase of rat colon / JCM Hafkenschied // Pflügers Archiv. – 1977. – Vol. 369 (3). P. 203–206.
89. Hayes P.A. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management / P.A. Hayes, M.H. Fraher, E.M.M. Quigley // Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol.10(3). – P.164-174.
90. Hills R.D. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease / RD Hills Jr, BA Pontefract, HR Mishcon et al. // Nutrients. – 2019. – Vol.11(7). – P.1613.
91. Healthy People 2010 Leading Health Indicators: How Children With Special Health Care Needs Fared. / Ghandour RM, Grason HA, Schempf AH [et al.] // Am. J. Public Health. – 2013. – Vol. 103(6). – P. 99-106.
92. Hofmann A.F. Causal Role of Bile Acids in Irritable Bowel Syndrome–Constipation / A.F. Hofmann // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2019. – Vol. 17 (1). – P. 213–214.
93. Jadallah K. Editorial: Irritable bowel syndrome: what is known and what is missing in daily practice / K. Jadallah, R. De Giorgio, D.S. Sanders // Front Med (Lausanne). – 2023. – Vol.10. – P.1247319.
94. Jin D.C. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. / DC Jin, HL Cao, MQ Xu et al. // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol.22(36). – P.8137-8148.
95. Kaplia A.A. Different sensitivity of Na⁺, K⁺-ATPase and Mg²⁺-ATPase to ethanol and arachidonic acid in rat colon smooth muscle under pretreatment of cellular membranes with Ds-Na / Kaplia A.A. // Ukr. Biochem. J. – 2017. – Vol. 89 (2). – P. 70-77.
96. Kim J.H. Association between body mass index and fecal calprotectin levels in children and adolescents with irritable bowel syndrome / J.H. Kim, D.Y. Yi, Y.M. Lee et al. // Medicine. – 2022. – Vol.101:32.
97. Kim Y.S. Sex-gender differences in irritable bowel syndrome / Y.S. Kim, N.

- Kim //Journal of Neurogastroenterology and Motility. – 2018. – Vol.24, No4. – P.544–558.
98. Kennedy T, Jones R. Cognitive behaviour therapy in addition to antispasmodic treatment for irritable bowel syndrome in primary care: randomised controlled trial// BMJ. – 2005. – Vol. 331, №7514. – P.435.
99. Klem F. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: A systematic review and meta-analysis / F. Klem, A. Wadhwa, L.J. Prokop, W.J. Sundt et al. // Gastroenterology. – 2017. – Vol.152. – P.1042–1054.
100. Kosterin S.O. Kinetic interpretation of pH dependence of enzymatic activity of "basal" Mg^{2+} -ATPase of sarcolemma of smooth muscle / SO Kosterin, TO Veklich, YI. Prylutsky // Ukr. biochem. journal. – 2005. – Vol. 77 (6). – P. 37–45.
101. Kuro-o M. Klotho and the Aging Process / M. Kuro-o // The Korean Journal of Internal Medicine. – 2011. – Vol. 26, No. 2. – P. 113-122.
102. Lacy B.E. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: Diagnosis, etiology, and new treatment considerations. / BE Lacy, JC Moreau // J. Am. Assoc. Nurse Pract. – 2016. – Vol.28(7). – P.393-404.
103. Lacy B.E. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to irritable Bowel Syndrome / BE Lacy, NK Patel // J. Clin. Med. – 2017. – Vol. 6(11). – P.99.
104. Larussa T. Use of Complementary and Alternative Medicine by Patients with Irritable Bowel Syndrome According to the Roma IV Criteria: A Single-Center Italian Survey / T. Larussa, M. Rossi, E. Surari et al.// Medicina (Kaunas). – 2019. – Vol. 55(2). – P.46.
105. Lazaraki G. Recent advances in pharmacological treatment of irritable bowel syndrome / G. Lazaraki, G. Chatzimavroudis, P. Katsinelos // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol.20(27). – P.8867-8885.
106. Lim S. Mechanistic link between nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic disorders / S. Lim, TJ Oh, KK Koh //Int. J. Cardiol. – 2015. –

- Vol. 201. – P.408–414.
107. Lin L.D. Using the Rome IV Criteria to Help Manage the Complex IBS Patient / L.D. Lin, L. Chang // *Am. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 113(4). – P.453–456.
 108. Liu H. HLA-DQ and alcohol in the pathogenesis of irritable bowel syndrome in college students: a case-control study/ H. Liu, L. Huang, L. Li, T. Lu, H. Liang, C. Liu // *Sci Rep.* – 2023. – Vol.13(1). – P.13023.
 109. Ley R.E. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity / R.E. Ley, P.J. Turnbaugh, S. Klein, J.I. Gordon // *Nature.* – 2006. – Vol. 444. – P.1022–1023.
 110. Lembo A. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With 177 Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. / A Lembo, M Pimentel, SS Rao et al.// *Gastroenterology.* – 2016. – Vol.151(6). – P.1113–1121.
 111. Lee C.G. Visceral abdominal obesity is associated with an increased risk of irritable bowel syndrome / C.G. Lee, J.K. Lee, Y.S. Kang, S. Shin et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 110(2). – P.310–319.
 112. Lee S.H. Irritable Bowel Syndrome May Be Associated with Elevated Alanine Aminotransferase and Metabolic Syndrome / SH Lee, KN Kim, KM Kim, NS Joo // *Yonsei Med J.* – 2016. – Vol.57. – P.146–152.
 113. Longstreth G.F. Functional bowel disorders / G.F. Longstreth, W.G. Thompson, W.D. Chey, L.A. Houghton et al. // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol.130. – P.1480–1491.
 114. Lowel R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // *Clin. Gastroenterol., Hepatol.* –2012. – Vol. 10. – P. 712-721.
 115. Membrez M. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice / M. Membrez, F. Blancher, M. Jaquet, R. Bibiloni // *FASEB J.* – 2008. – Vol.22. – P.2416-2426.

116. Moayyedi P. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice / P. Moayyedi, F. Mearin, F. Azpirioz, V. Andersen // *United European Gastroenterology Journal*. – 2017. – Vol. 5(6). – P.773-788.
117. Nébot-Vivinus M. Multispecies probiotic protects gut barrier function in experimental models / M. Nébot-Vivinus, C. Harkat, H. Bziouche et al. // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 14;20(22). – P.6832-6843.
118. Neumark-Sztainer D. Integrating messages from the eating disorders field into obesity prevention / D. Neumark-Sztainer // *Adolesc Med State Art Rev*. – 2012. – Vol. 23(3). – P. 529-543.
119. Ng JJJ. Associations between irritable bowel syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review / JJJ Ng, WM Loo, KTH Siah // *World J Hepatol*. – 2023. – Vol.15(7). – P.925-938.
120. Nozu T. Pathophysiological Commonality Between Irritable Bowel Syndrome and Metabolic Syndrome: Role of Corticotropin-releasing Factor-Toll-like Receptor 4-Proinflammatory Cytokine Signaling / T. Nozu, T. Okumura // *J. Neurogastroenterol. Motil*. – 2022. – Vol.28(2). – P.173-184.
121. Ohman L. Pathogenesis of IBS: Role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions / L. Ohman, M. Simren // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. – 2010. – Vol. 7. – P.163–173.
122. Palsson O.S. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom / OS Palsson, W. Whitehead, H. Törnblom, AD Sperber, M. Simren // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol.158(5). – P.1262–1273.e3.
123. Pike B.L. Immunological Biomarkers in Postinfectious Irritable Bowel Syndrome / BL Pike, KA Paden, AN Alcala et al. // *J. Travel Med*. – 2015. – Vol.22(4). – P.242–250.
124. Pickett-Blakely O. Obesity and Irritable Bowel Syndrome: A Comprehensive Review // O. Pickett-Blakely // *Gastroenterology, Hepatology*. – 2014. – Vol.

- 10, Issue 7. – P.411-416.
125. Pimentel M. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. / M. Pimentel, A. Lembo // *Dig. Dis Sci.* – 2020. – Vol.65(3). – P.829-839.
126. Pugliese G. Irritable bowel syndrome: a new therapeutic target when treating obesity? / G. Pugliese, G. Muscogiuri, L. Barrea et al.// *Hormones.* – 2019. – Vol. 18. – P. 395–399.
127. Qin H.Y. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome / HY Qin, CW Cheng, XD Tang, ZX. Bian // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol.20(39). – P.14126-14131.
128. Rajilic-Stojanovic M. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome / M. Rajilic-Stojanovic, E. Biagi, H.G. Heilig, K. Kajander // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol.141. – P.1792–1801.
129. Rinninella E. Food Additives, Gut Microbiota, and Irritable Bowel Syndrome: A Hidden Track / E. Rinninella, M. Cintoni, P. Raoul, A. Gasbarrini, M.C. Mele // *Int. J. Environ Res. Public Health.* – 2020. – Vol.17(23). – P.8816.
130. Review of the epidemiology and burden of ulcer ative colitis in Latin America / P.G. Kotze, F. Stein-wurz, C. Francisconi [et al.] // *Therapeutic advances in gastroenterology.* – 2020. – Vol.13. – P.1–14.
131. Roudsari N.M. Natural polyphenols for the prevention of irritable bowel syndrome: molecular mechanisms and targets; a comprehensive review. / NM Roudsari, NA Lashgari, S. Momtaz et al. // *Daru.* – 2019. Vol.27(2). – P.755-780.
132. Rusu F. Obesity and irritable bowel syndrome: Coincidence or association? / F. Rusu // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2018. – Vol. 2. – P.205.
133. Saermark T. Hepatic endosome fractions contain an ATP-driven proton pump / T. Saermark, N. Flint, W.H. Evans // *Biochem. J.* – 1985. – Vol. 225. – P. 51–58.
134. Salem A.E. The gut microbiome and irritable bowel syndrome: State of art

- review. / AE Salem, R Singh, YK Ayoub, AM Khairy, GE. Mullin // Arab. J. Gastroenterol. – 2018. – Vol.19(3). – P.136-141.
135. Sandler R.S. Obesity is associated with decreased risk of microscopic colitis in women / RS Sandler, TO Keku, JT Woosley et al. // World J. Gastroenterol. – 2022. – Vol.28(2). – P.230-241.
136. Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine / L. Saha // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol.20(22). – P.6759-6773.
137. Scalera A. What does irritable bowel syndrome share with non-alcoholic fatty liver disease? / A. Scalera, MN Di Minno, G. Tarantino // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol.19. – P.5402–5420.
138. Schiller LR. Evaluation of chronic diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea in adults in the era of precision medicine. / L.R. Schiller // Am. J. Gastroenterol. – 2018. – Vol.113(5). – P.660-669.
139. Schreiner J. Effect of Diphenolic Laxatives on Na⁺-K⁺-activated ATPase and Cyclic Nucleotide Content of Rat Colon Mucosa in Vivo / J. Schreiner, G. Nell, K. Loeschke // NaunynSchmiedebergs Arch. Pharmacol. – 1980. – Vol. 313 (3). – P. 249-55.
140. Simren M. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice / M. Simren, O.S. Palsson, W.E. Whitehead // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2017. – Vol.19(4). – P.15.
141. Sinagra E. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. / E. Sinagra, GC Morreale, G. Mohammadian, G. Fusco et al. // World J Gastroenterol. – 2017. – Vol.23(36). – P.6593-6627.
142. Singh P. Psychiatric, somatic and other functional gastrointestinal disorders in patients with irritable bowel syndrome at a tertiary care center / P.Singh, A.Agnihotri, M.K. Pathak et al. // J. Neurogastroenterol. Motil. – 2012. – 18. – P. 324 - 331.

143. Singh P. Patients with irritable bowel syndrome-diarrhea have lower disease-specific quality of life than irritable bowel syndrome-constipation / P.Singh, K.Staller, K.Barshop et al. // World J. Gastroenterol. – 2015. – 21. – P. 8103 – 8109.
144. Smalley W. AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D) / W. Smalley, C. Falck-Ytter, A. Carrasco-Labra, S. Wani, L. Lytvyn, Y. Falck-Ytter // Gastroenterology. – 2019. – Vol.157(3). – P.851-854.
145. Smalley W. Spotlight: Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D) / W. Smalley, C. Falck-Ytter, A. Carrasco-Labra, S. Wani, L. Lytvyn, Y.Falck-Ytter // Gastroenterology. – 2019. – Vol.157(3). – P.858.
146. Solem C.T. Treatment patterns, symptom reduction, quality of life, and resource use associated with 184 lubiprostone in irritable bowel syndrome constipation subtype / C.T. Solem, H. Patel, S. Mehta, R. Mody // Curr Med Res Opin. – 2016. – Vol.32(5). – P.899-905.
147. Sood R. Diagnosis of IBS: symptoms, symptom-based criteria, biomarkers or 'psychomarkers'? / R. Sood, G.R. Law, A.C. Ford // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol.11(11). – P.683-691.
148. Sperber A.D. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: A Rome Foundation working team literature review / AD Sperber, DL Dumitrascu, S. Fukudo, C. Gerson et al. //Gut. – 2017. – Vol.66(6). – P.1075–1082
149. Sperber A.D. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study / A.D. Sperber, S.I. Bangdiwala, D.A. Drossman, U.C. Ghoshal et al. // Gastroenterology. – 2021. – Vol.160(1). – P.99-114.
150. Staudacher H.M. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low

- FODMAP diet / H.M. Staudacher, K. Whelan // *Proc. Nutr. Soc.* – 2016. – Vol.75(3). – P.306-318.
151. Su A.M. Characterization of symptoms in irritable bowel syndrome with mixed bowel habit pattern / A.M. Su, W. Shih, A.P. Presson, L. Chang // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2014. – Vol.26(1). – P.36-45.
152. Talley N. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort / N. Talley, C. Quan, M. Jones, M. Horowitz // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2004. – Vol.16. – P.413-419.
153. Tap J. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome / J. Tap, M. Derrien, H. Tornblom, R. Brazeilles et al. // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol.152. – P.111–123.
154. Tchernot A. Pathophysiology of human visceral obesity: an update / A. Tchernot, JP Despers // *Physiol. Rev.* – 2013. – Vol. 93(1). – P. 359-404.
155. Tesfaye M. Shared genetic architecture between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders reveals molecular pathways of the gut-brain axis / M. Tesfaye, P. Jaholkowski, GFL Hindley et al. // *Genome Med.* – 2023. – Vol.15(1). – P.60.
156. Theodorou V. Effect of commensals and probiotics on visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome / V. Theodorou, A.A. Belgnaoui, S. Agostini, H.Eutamene // *Gut Microbes.* – 2014. – Vol. 5(3). – P. 430-436.
157. Thomas R.H. Current and emerging treatments for irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation: focus on prosecretory agents / R.H. Thomas, D.R. Luthin // *Pharmacotherapy.* – 2015. – Vol.35(6). – P.613-630.
158. Tripp J. Mucosal (Na⁺-K⁺)-ATPase and Adenylate Cyclase Activities in Children with Toddler Diarrhea and the Postenteritis Syndrome / J. Tripp, D. Muller, J. Harries // *Pediat. Res.* – 1980. – Vol. 14. – P. 1382-1386.
159. Tseng P.H. Obesity exacerbates irritable bowel syndrome-related sleep and psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome / P.H. Tseng,

- H.M. Chiu, C.H. Tu, M.S. Wu et al. // *Front Endocrinol.* – 2021. – Vol. 12. – P.779456.
160. Turnbaugh P.J. A core gut microbiome in obese and lean twins / P.J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunencko et al. // *Nature.* – 2009. – Vol.457. – P.480–484.
161. Vijayvargiya P. Bile Acid Deficiency in Subgroup of Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation Based on Biomarkers in Serum and Fecal Samples / P. Vijayvargiya, I. Busciglio, D. Burton // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 16(4). – P. 522–527.
162. Wang J. Post-infectious and non-post-infectious irritable bowel syndrome: A comparative study / J. Wang, S. Lu, S. Zhao // *Pak. J. Med. Sci.* – 2016. – Vol.1. – P.116-119.
163. Wielgosz-Grochowska J.P. Efficacy of an Irritable Bowel Syndrome Diet in the Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Narrative Review / JP Wielgosz-Grochowska, N. Domanski, ME. Drywień // *Nutrients.* – 2022. – Vol.14(16). – P.3382.
164. Wilkins T. Probiotics for gastrointestinal conditions: A summary of the evidence / T. Wilkins, J. Sequoia // *Am. Fam. Phys.* – 2017. – Vol.96. – P.170–178.
165. Wendelbo I. Increased serotonin transporter immunoreactivity intensity in the ileum of patients with irritable bowel disease. / I. Wendelbo, T. Mazzawi, M. El-Salhy // *Mol Med Rep.* – 2014. – Vol.9(1). – P.180-184.
166. World Health Organization. WHO Obesity and overweight. WHO fact sheet; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. 2017; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
167. Yang S. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Bowel movement frequency and risks of major vascular and non-vascular diseases: a population-based cohort study among Chinese adults / S. Yang, C. Yu, Y. Guo, Z. Bian et al. // *BMJ Open.* – 2020. – Vol.10. – P.e031028.

168. Zhang T. Efficacy of Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / T. Zhang, C. Zhang, J. Zhang, F. Sun, L. Duan // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – Vol.12. – P.859967.
169. Zhen Y. 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 / Y. Zhen, C. Chu, S. Zhou, M. Qi, R. Shu // *Mol. Med. Rep.* – 2015. – Vol.12(4). – P.5239–5244.

ДОДАТКИ

Додаток А

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Bychkov M.A., Ferents I.M. Features of the course of irritable bowel syndrome in patients with excess body weight // Wiad Lek. 2018; 71(3 pt 2):688-690.

(Іноземне видання, Scopus)

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2897>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст статті).

2. Ferents I.M., Bychkova S.V., Bychkov M.A. Peculiarities of the effects of bile acids on atphase activity of the colon mucosa in patients with overweight and irritable bowel syndrome // Wiad Lek. 2020; 73, (3 pt 1):574-577. **(Іноземне видання, Scopus)**

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2901>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст статті).

3. Бичков М.А., Ференц І.М. Особливості перебігу та лікування синдрому подразненої кишки у хворих з ожирінням // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2016. – Том 16, випуск 4 (56). – С. 287-291 **(наукове фахове видання України)**

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2885>

(Дисертантка особисто проаналізувала літературу, підготувала текст статті).

4. Бичков М.А., Ференц І.М. Клініко-лабораторна оцінка ефективності лікування синдрому подразненої кишки у хворих з ожирінням // Здобутки

клінічної і експериментальної медицини. – 2019. – №1(37). – С.139-143.
(наукове фахове видання України)

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2899>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст статті).

5. Пат. на корисну модель № 142282 U Україна, МПК G01 N 33/48 (2006.01) G01N 33/52 (2006.01) G01J 3/00 Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки/ Ференц І.М., Бичкова С.В., Бичков М.А. Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки: Пат. 142282 U України, МПК G01N 33/48 (2006.01) G01N 33/52 (2006.01) G01J 3/00 – №u2019 11913; Заявл. 16.12.2019; Опубл. 25.05.2020; Бюл. № 10. – 5ст.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2884>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст патенту).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Ференц І.М. Поширеність синдрому подразненої кишки серед хворих з ожирінням // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини». – Чернівці, 2017. – С. 125-126.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2954>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст абстракту).

2. Ференц І.М., Бичков М.А. Особливості вмісту фосфору слини у хворих на синдром подразненої кишки і ожиріння // Матеріали XI Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини». – Свалява, 2018. – С. 354-356.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2955>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст абстракту).

3. Бичков М.А., Ференц І.М. Вміст фосфору в слині пацієнтів із синдромом подразненого кишечника // Матеріали ІХ Міжнародної наукової конференції «Science and Society». – Гамільтон (Канада), 2019. – С. 271-273.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2956>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст абстракту).

4. Ференц І.М., Бичков М.А., Бичкова С.В. Особливості впливу жовчних кислот на АТФазну активність слизової оболонки товстої кишки у пацієнтів із надмірною вагою та синдромом подразненої кишки // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». – Івано-Франківськ, 2020. – С. 55-56.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2906>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст абстракту).

5. Ференц І.М. Особливості біоценозу товстої кишки серед хворих з ожирінням та синдромом подразненої кишки // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції». – Чернівці, 2023. – С. 11-13.

<https://library.dmed.org.ua/index.php?newsid=2907>

(Дисертантка особисто проаналізувала матеріали дослідження, провела варіаційну статистику результатів, підготувала текст абстракту).

Додаток Б

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Головний лікар Закарпатської
 Обласної клінічної лікарні
 А. Новака
 Ю. Яцина
 „30” 05 2020 р.



Акт впровадження

- Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки.
- Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
- Джерело інформації:** Особливості перебігу синдрому подразненої кишки серед пацієнтів з надлишковою масою тіла / М.А. Бичков, І.М. Ференц // Wiadomosci Lekarskie – 2018 – tom LXXI – 3(II) – P.688 - 690
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака
- Форма впровадження:** впроваджено в Закарпатську обласну клінічну лікарню ім. А.Новака
- Термін впровадження:** 2018 до даного часу.
- Загальна кількість спостережень** –32.
- Оцінка науково-технічної розробки згідно зі "Шкалою градації доказів і сили рекомендацій":** 2+С.

Показники	За даними	
	Розроблювачів	Організації, що впровадила
За допомогою простого неінвазивного методу діагностовано синдром подразненої кишки	100%	100%

- Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження.

Відповідальна за впровадження
 завідувач гастроентерологічного відділення
 Закарпатської обласної клінічної
 лікарні ім. А.Новака

„30” 05 2020 р.

Н.І. Брич

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП «Ужгородська районна клінічна
лікарня Ужгородської районної ради
Закарпатської області»

О. Є. Голуб

2021р.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель №142282 (UA) від 25.05.2020, заявка № u201911913 Винахідники: Ференц І.М., Бичков М.А., Бичкова С.В. Патентовласник: ЛНМУ.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Ужгородська районна клінічна лікарня Ужгородської районної ради Закарпатської області».
5. **Форма впровадження:** впроваджено в Ужгородська районна клінічна лікарня.
6. **Термін впровадження:** 2020 до даного часу.
7. **Загальна кількість спостережень** – 60.
8. **Оцінка науково-технічної розробки згідно зі "Шкалою градації доказів і сили рекомендацій":** 2+С.

Показники	За даними	
	Розроблювачів	Організації, що впровадила
За допомогою простого неінвазивного методу діагностовано синдром подразненої кишки	92.5%	90.8%

9. **Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження.

Відповідальний за впровадження
завідувач терапевтичним відділення
КНП «Ужгородська районна клінічна
лікарня Ужгородської районної ради
Закарпатської області»

" 31 " 05 2021р.

Шеригі М.О.



„ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор ТОВ «Кредоклінік
 – клініка доказової медицини»
 Рубіш Ю.Ю.
 „05” 06 2021р.

Акт впровадження

- Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки.
- Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
- Джерело інформації:** Патент на корисну модель №142282 (UA) від 25.05.2020, заявка № u201911913 Винахідники: Ференц І.М., Бичков М.А., Бичкова С.В. Патентовласник: ЛНМУ.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** ЛДЦ ТОВ «Кредоклінік – клініка доказової медицини».
- Форма впровадження:** впроваджено в Кредоклінік – клініку доказової медицини.
- Термін впровадження:** 2020 до даного часу.
- Загальна кількість спостережень – 81.**
- Оцінка науково-технічної розробки згідно зі "Шкалою градації доказів і сили рекомендацій": 2+С.**

Показники	За даними	
	Розроблювачів	Організації, що впровадила
Поліпшення діагностики синдрому подразненої кишки	92.5%	90.3%

- Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження.

Відповідальний за впровадження
 медичний директор
 ЛДЦ ТОВ «Кредоклінік – клініка
 доказової медицини»

„05” 06 2021р.





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д.мед.н., професор
В.О. Сергієнко
«29» 05 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Діагностика та лікування синдрому подразненої кишки у пацієнтів з абдомінальним ожирінням.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
3. **Джерела інформації:** Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки Патент на корисну модель 142282 U України від 25.05.2020 Заявка № №u201911913 від 16.12.2019 Винахідники Ференц І.М., Бичкова С.В., Бичков М.А. Патентовласник: ЛНМУ; Бичков М.А., Ференц І.М. Клініко-лабораторна оцінка ефективності лікування синдрому подразненої кишки у хворих з ожирінням // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2019. – №1(37). – С.139-143.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
5. **Форма впровадження:** впроваджено в навчальний процес кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО при проведенні семінарських та практичних занять із вивчення захворювань кишечника.
6. **Термін впровадження:** 2021-2023 навчальні роки.
7. **Джерело впровадження:** лекційний матеріал, семінарські, практичні заняття.
8. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених в джерелі інформації:** розширені знання лікарів-інтернів та слухачів щодо клінічно-патогенетичних особливостей перебігу синдрому подразненої кишки у пацієнтів з абдомінальним ожирінням та підвищення ефективності лікування зазначеної поєднаної патології із застосуванням комбінованого пробіотика.
9. **Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

Завідувач кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
д.мед.н., професор

С.Я. Складов

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Декан медичного факультету
УжНУ

д. мед.н., професор
О.О. Болдіжар

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
3. **Джерела інформації:** Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки. Патент на корисну модель №142282 (UA) від 25.05.2020 Заявка № u201911913 від 16.12.2019 Винахідники: Ференц І.М., Бичков М.А., Бичкова С.В. Патентовласник: ЛНМУ.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
5. **Форма впровадження:** впроваджено в навчальний процес кафедри при проведенні семінарських та практичних занять із вивчення захворювань кишечнику.
6. **Термін впровадження:** 2020-2021 навчальні роки.
7. **Загальна кількість спостережень:** 50.
8. **Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градації доказів і сили рекомендацій»:** 2+С.

Показники	За даними	
	Розроблювачів	Організації, що впровадила
Поліпшення діагностики синдрому подразненої кишки.	95%	100%

9. **Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

Завідувач кафедри пропедевтики
внутрішніх хвороб медичного факультету
Ужгородського національного університету
д.мед.н., професор

Є.С. Сірчак

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 142282

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 25.05.2020.

Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України

Д.О. Романович





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **142282** (13) **U**

(51) МПК (2020.01)
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 33/52 (2006.01)
G01J 3/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
 ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
 СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
 УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2019 11913 (22) Дата подання заявки: 16.12.2019 (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.05.2020 (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2020, Бюл.№ 10</p>	<p>(72) Винахідник(и): Ференц Ірина Михайлівна (UA), Бичков Микола Анатолійович (UA), Бичкова Соломія Володимирівна (UA) (73) Власник(и): ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ**(57) Реферат:**

Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки, що включає обстеження пацієнта, взяття біологічного матеріалу для дослідження, згідно з корисною моделлю, за спектрофотометричним методом при довжині хвилі 680 нм визначають оптичну щільність проби слини пацієнта, взятої натще через 30 хвилин після чищення зубів та ретельного ополіскування рота дистильованою водою, вимірюють у ній концентрацію неорганічного фосфору, і при концентрації неорганічного фосфору в слині пацієнта нижче 43,5 мкг/мл діагностують синдром подразненої кишки.

UA 142282 U

UA 142282 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до гастроентерології та терапії, і може бути використана для діагностики синдрому подразненої кишки.

На сьогодні проблема синдрому подразненої кишки (СПК) в науковій і практичній гастроентерології залишається однією з найактуальніших. СПК є розповсюдженим функціональним захворюванням органів травлення, яке значно погіршує якість життя пацієнтів, має важкі ускладнення і призводить до великих економічних витрат охорони здоров'я.

За даними світової статистики, приблизно 40-70 % пацієнтів звертаються до гастроентеролога з приводу СПК, імовірно 20 % населення земної кулі мають відповідну симптоматику [Мирзабаєва Н.А. Особливості клінічних проявів синдрому подразненого кишечника на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння у осіб молодого віку /Н.А. Мирзабаєва //Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. - 2013. - № 22 (4). - С. 482-289]. Не дивлячись на активні дослідження, в останні роки механізми розвитку СПК і ефективність його лікування залишається досить низькою. На сьогодні немає патогномонічних лабораторних і гістологічних біомаркерів, які б підтверджували діагноз СПК. Діагностика захворювання базується виключно на клінічних симптомах, які не мають чіткої інтерпретації і можуть трактуватись по-різному, що ускладнює діагностику [Соломенцева Т.А. Синдром подразненого кишечника. Трудности в диагностике и лечении /Т.А. Соломенцева //Сучасна гастроентерологія. - 2016. - № 2 (88). - С. 114-120].

На сьогодні немає патогномонічних лабораторних і гістологічних біомаркерів, які б підтверджували діагноз СПК. Діагностичні клінічні і морфологічні критерії СПК залишаються нерозробленими. Діагностика захворювання базується виключно на клінічних симптомах, які не мають чіткої інтерпретації і можуть трактуватись по-різному, що ускладнює діагностику [Бичков М.А. Особливості перебігу та лікування синдрому подразненої кишки у хворих з ожирінням /М.А. Бичков, І.М. Ференц //Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2016. - Том 16, випуск 4 (56). - С. 287-291]. У широкій клінічній практиці діагноз СПК встановлюється від протилежного - "методом виключення", а саме - після заперечення існування у хворого інших захворювань, з подібною клінічною картиною. Для встановлення діагнозу СПК, як правило, необхідно шляхом детального клініко-інструментального обстеження, виключити: онкологічні і вроджені захворювання, хронічні запальні захворювання кишки. Такий діагностичний шлях є надзвичайно трудомістким, вимагає значних фінансових витрат, а виконувати обстеження не завжди абсолютно безпечно для пацієнтів. Тому великий загальний практичних лікарів суб'єктивно, на власний розсуд встановлює діагноз СПК і так само інтуїтивно обирає схему лікування. Це зменшує ефективність терапії і сприяє подальшій алергізації населення.

Відомий спосіб діагностики СПК, який полягає в тому, що хворим проводять дослідження розладів моторної діяльності товстої кишки та дослідження вмісту серотоніну в сироватці крові, який здійснюють за допомогою нашкірної реєстрації біоелектричної активності товстої кишки та дослідження вмісту серотоніну в сироватці крові хворих імуноферментним методом та визначають характер та взаємозв'язки розладів пептидергічної регуляції у розвитку СПК [Патент України на корисну модель № 5943 U, МПК А61В 5/00; опубл. 15.03.2005 р., Бюл. № 3]. Однак цей спосіб інвазивний, складний у виконанні, потребує дорого вартісного апаратного обладнання, спеціально навченого персоналу, обрахування багатьох показників та непридатний для широкого використання.

Найближчим аналогом є спосіб діагностики СПК, що включає проведення колоноскопії з прицільною щипцевою біопсією з подальшим визначенням морфометричних параметрів слизової оболонки товстої кишки [Деклараційний патент України на винахід № 30676 А, МПК А61В 5/00; опубл. 15.12.2000 р., Бюл. № 7].

Спосіб має певні недоліки. Це високовартісна, інвазивна методика. Через неприємні суб'єктивні відчуття під час обстеження пацієнти часто відмовляються від запропонованої діагностики. При виконанні інвазивного дослідження за відомим способом можливе травматичне ушкодження слизової оболонки з виділенням крові, що ще сильніше пригнічує пацієнта. Можливість інфікування пацієнтів у разі неналежної санітарної обробки інструментарію також є суттєвим недоліком інвазивних досліджень. Проведення колоноскопії з біопсією потребує складного апаратного обладнання, спеціально підготовленого медичного персоналу, відведення окремого приміщення. Все вищезазначене свідчить про необхідність створення неінвазивної діагностики СПК.

В основу корисної моделі поставлена задача створення ефективної неінвазивної діагностики синдрому подразненої кишки.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі діагностики синдрому подразненої кишки, що включає обстеження пацієнта, взяття біологічного матеріалу для дослідження, згідно з

UA 142282 U

корисною моделлю, за спектрофотометричним методом при довжині хвилі 660 нм визначають оптичну щільність проби слини пацієнта, взятої натще через 30 хвилин після чищення зубів та ретельного ополіскування рота дистильованою водою, вимірюють у ній концентрацію неорганічного фосфору, і при концентрації неорганічного фосфору в слині пацієнта нижче 43,5

5

мкг/мл діагностують синдром подразненої кишки. Запропонований спосіб є неінвазивним, простим у виконанні, високоточним, доступним методом діагностики синдрому подразненої кишки. Технічний результат, який отримують в результаті вирішення поставленої задачі, полягає у можливості призначення своєчасної адекватної терапії та підвищення ефективності лікування пацієнтів з наявністю СПК.

10

Відомо, що склад слини може змінюватись за певних захворювань внутрішніх органів, особливо за коморбідної патології [Бичков М.А. Деякі особливості показників слини при поєднанні GERX та ревматологічних захворювань /М.А. Бичков, С.В. Бичкова, Я.Б. Швидкий //Biomedical and Biosocial Anthropology. -2011. -№ 17. -С. 107-109]. Разом з цим, є повідомлення, що зміна концентрації фосфору в організмі може розглядатись як стан прискороного старіння [Kuro-o M. Klotho and the Aging Process /M. Kuro-o //The Korean Journal of Internal Medicine. - 2011. -Vol. 26, № 2. - P. 113-122]. Таким чином, дослідження окремих компонентів слини, зокрема фосфору, можна розглядати як ранні маркери синдрому подразненої кишки.

15

Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки виконують таким чином. Перед проведенням діагностичних заходів уточнюють відсутність клінічних симптомів мальабсорбції, біохімічних ознак ниркової чи печінкової недостатності. Для визначення концентрації неорганічного фосфору в слині пацієнта готують пробу його слини. Збір слини виконують натще, через 30 хвилин після чищення зубів та ретельного ополіскування рота дистильованою водою. Пацієнт спльовує в стерильну склянку, з якої відбирають пробу слини об'ємом 0,2 мл. Концентрацію неорганічного фосфору в слині визначають методом Фіске-Суббароу за допомогою молібдату амонію спектрофотометричним методом за формулою:

20

концентрація неорганічного фосфору (мкг/мл) = $(E_d \times 50 \text{ мкг/мл})/E_k$,

де E_d - оптична щільність проби слини пацієнта, нм;

E_k - оптична щільність контрольної проби, нм;

50 мкг/мл - концентрація неорганічного фосфору в контрольній пробі.

25

У випадку, коли величина концентрації неорганічного фосфору в слині пацієнта нижче 43,5 мкг/мл, діагностують синдром подразненої кишки.

30

Для визначення точності заявленого способу діагностики було обстежено 15 пацієнтів на базі кафедри терапії № 1 та медичної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Діагноз у всіх хворих встановлювався за відомими способами: колоноскопія товстої кишки з біопсією, аналіз калу на кальпротектин. Згідно із

35

проведеними обстеженнями, у всіх пацієнтів діагностовано СПК. Потім пацієнтів діагностували за способом, що заявляється, за вмістом неорганічного фосфору у слині.

40

Статистична обробка отриманого матеріалу проводилась з використанням програмного забезпечення SPSS Statistics 17.0 на персональному комп'ютері. Вірогідними вважали

45

відмінності при рівні значимості $p < 0,05$. На користь достатньої чутливості методики діагностування за способом, що заявляється, та вірогідності отриманих діагностичних даних свідчив той факт, що концентрацію неорганічного фосфору визначали за методом Фіске-Суббароу, який полягає в тому, що неорганічний фосфор реагує з молібдатом амонію, причому утворюється комплекс, який після відновлення має сине забарвлення. Це забарвлення визначають на фотоелектроколориметрі. Як діагностичний критерій вибрана розрахована величина зниження вмісту неорганічного фосфору в слині пацієнта до 43,5 мкг/мл. У цьому випадку у пацієнта діагностують СПК. Нормальні значення рівня неорганічного фосфору у слині встановлені на 10 практично здорових добровольцях та відповідали $52,9 \pm 8,2$ мкг/мл.

50

Клінічний приклад виконання способу, що заявляється.

Хворий Ф., 40 р., знаходився на стаціонарному обстеженні й лікуванні в терапевтичному відділенні лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Звернувся зі скаргами на виражену загальну слабкість, болі у животі, які були пов'язані з актом дефекації, здуття живота, чергування проносів та закрепів, знижений настрій. Погіршення стану відмічає впродовж останніх 6 місяців. При огляді: загальний стан задовільний, язик вологий, з незначним білим нальотом. Стан шкірних покривів, серця, легень відповідає нормі. ЧСС - 66 ударів за хвилину, АТ-120/80 мм рт. ст., тони чіткі. Живіт м'який, чутливий в нижніх відділах. Печінка, селезінка не збільшені. Набряків немає. Результати клінічних тестувань крові та сечі відповідають нормі.

55

Хворому провели діагностування за способом, що заявляється. Натще, через 30 хвилин після чищення зубів та ретельного ополіскування рота дистильованою водою провели збір

60

UA 142282 U

проби слини в стерильну склянку, з якої відібрали 0,2 мл. Для контрольної проби приготували 0,2 мл дистильованої води. Кожну пробу вилили в окрему скляну кювету та визначили на спектрофотометрі оптичну щільність слини при опроміненні світлом з довжиною хвилі 660 нм. Розраховали концентрацію неорганічного фосфору в слині пацієнта - 42,8 мкг/мл. Оскільки вміст неорганічного фосфору в слині пацієнта нижчий за 43,5 мкг/мл (діагностична величина) діагностовано СПК.

Для перевірки правильності виставленого діагнозу хворому Ф. провели додаткові дослідження. Аналіз калу на кальпротектин - <50 мкг/л, що свідчить про відсутність запальних захворювань кишки. Колоноскопія: слизова оболонка товстої кишки без видимих органічних ушкоджень. Діагностичний висновок за інструментальними методами - СПК, легкий перебіг. Таким чином, діагноз способом, що заявляється, підтвердився.

Запропонований спосіб діагностики синдрому подразненої кишки є неінвазивним, простим у виконанні, економічно доступним для використання в широкій клінічній практиці.

15 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики синдрому подразненої кишки, що включає обстеження пацієнта, взяття біологічного матеріалу для дослідження, який відрізняється тим, що за спектрофотометричним методом при довжині хвилі 660 нм визначають оптичну щільність проби слини пацієнта, взятої натще через 30 хвилин після чищення зубів та ретельного ополіскування рота дистильованою водою, вимірюють у ній концентрацію неорганічного фосфору, і при концентрації неорганічного фосфору в слині пацієнта нижче 43,5 мкг/мл діагностують синдром подразненої кишки.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український Інститут Інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

Додаток Г

Анкета синдром подразненої кишки (IBS-QOL)

Будь ласка, подумайте про своє життя за останній місяць (30 днів) і дайте відповідь на наступні запитання. Кожне запитання має п'ять варіантів відповіді. Будь ласка, виберіть один варіант відповіді, яка найкраще описує ваші відчуття.

1. Відчуваю себе безпорадним через проблеми з кишківником.
 1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. сильно
 5. надзвичайно
2. Я соромлюся запаху, що викликаний моїми проблемами з кишківником.
 1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. сильно
 5. надзвичайно
3. Мене турбує скільки часу я проводжу в туалеті.
 1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. багато
 5. дуже багато
4. Через проблеми з кишківником я відчуваюсь вразливим до інших хвороб.
 1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. сильно
 5. надзвичайно
5. Я відчуваю себе товстим/роздутим через проблеми з кишківником.
 1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто
6. Я відчуваю, що втрачаю контроль над своїм життям через проблеми з кишківником.
 1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. сильно
 5. надзвичайно

7. Я відчуваю, що моє життя стає менш приємним через проблеми з кишківником.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. сильно
 5. надзвичайно
8. Мені стає незручно, коли я розповідаю про свої проблеми з кишківником.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто
9. Я відчуваю депресію через проблеми з кишківником.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто
10. Я відчуваю себе ізольованим від інших через проблеми з кишківником.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто
11. Мені доводиться стежити за кількістю їжі, яку я споживаю через проблеми з кишківником.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто
12. Через проблеми з кишківником мені важко займатися статевим життям.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто
13. Мене злить, що у мене проблеми з кишківником.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто

14. Мені здається, що я дратую інших через свої проблеми з кишківником.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто
15. Я хвилююсь, що мої проблеми з кишківником стануть гіршими.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто
16. Я відчуваю себе дратівливим через проблеми з кишківником.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто
17. Мене хвилює те, що люди думають, що я перебільшую свої проблеми з кишківником.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. сильно
 5. надзвичайно
18. Я відчуваю, що я менше роблю через проблеми з кишківником.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. сильно
 5. надзвичайно
19. Мені доводиться уникати стресових ситуацій через проблеми з кишківником.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто
20. Мої проблеми з кишківником зменшують моє сексуальне бажання.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто

21. Мої проблеми з кишківником обмежують те, що я можу носити.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто
22. Я мушу уникати стресових ситуацій через проблеми з кишківником.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто
23. Я повинен слідкувати за їжею, яку я їм через мої проблеми з кишківником.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто
24. Через проблеми з кишківником, мені важко бути поруч з людьми, яких я погано знаю.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто
25. Я відчуваю себе млявим через проблеми з кишківником.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто
26. Я відчуваю себе брудним через проблеми з кишківником.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто
27. Тривалі подорожі обтяжливі для мене через проблеми з кишківником.
1. зовсім ні
 2. трохи
 3. помірно
 4. часто
 5. дуже часто

28. Я засмучений через те, що я не можу їсти коли хочу через проблеми з кишківником.

1. зовсім ні
2. трохи
3. помірно
4. часто
5. дуже часто

29. Мені важливо, щоб поруч був туалет через проблеми з кишківником.

1. зовсім ні
2. трохи
3. помірно
4. часто
5. дуже часто

30. Моє життя обертається навколо моєї проблеми з кишківником.

1. зовсім ні
2. трохи
3. помірно
4. часто
5. дуже часто

31. Я хвилююсь про те, що втрачаю контроль над кишківником.

1. зовсім ні
2. трохи
3. помірно
4. сильно
5. надзвичайно

32. Я боюся, що не зможу опорожнитися.

1. зовсім ні
2. трохи
3. помірно
4. часто
5. дуже часто

33. Мої проблеми з кишківником впливають на мої відносини.

1. зовсім ні
2. трохи
3. помірно
4. сильно
5. надзвичайно

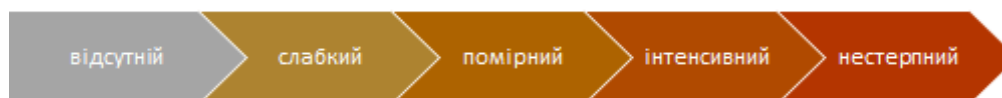
34. Я відчуваю, що ніхто не розуміє мої проблеми з кишківником.

1. зовсім ні
2. трохи
3. помірно
4. часто

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/3895767/bin/1477-7525-11-208-S1.pdf>

Анкета IBS-SSS

1. Важкість болю?



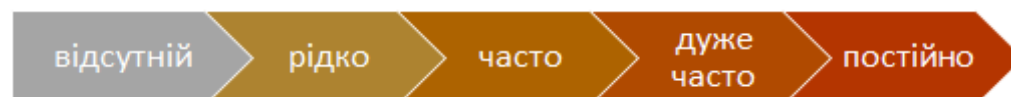
0 _____ 100

2. Як часто відчуваєте біль?



0 _____ 100

3. Якщо в даний момент у вас вздуття живота, то наскільки воно сильне?



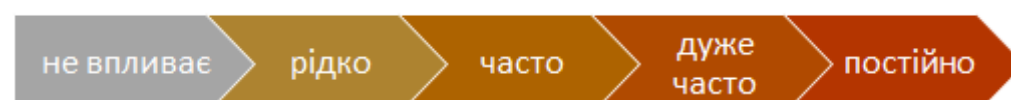
0 _____ 100

4. Дисфункція кишківника: частота випорожнень і імперативні позиви



0 _____ 100

5. Якість життя: наскільки СПК впливає на повсякденне життя та загальне самопочуття?



0 _____ 100

Шкала тривоги Бека

Прізвище, ім'я _____ Вік _____ Дата дослідження _____

Прошу обрати одну з можливостей відповіді на кожне запитання. Старайтесь відповідати швидко.

	0.Зовсім не турбує	1.Злегка турбує	2.Середньо турбує	3.Дуже турбує
1.Відчуття оніміння та поколювання в тілі				
2.Відчуття жару				
3.Тремтіння в ногах				
4.Неможливість розслабитись				
5.Страх, що станеться найгірше				
6.Головокружіння				
7.Прискорене серцебиття				
8.Нестійкість, нестабільність				
9.Відчуття жаху, це кінець				
10.Дратівливість				
11.Тремтіння в руках				
12.Відчуття задухи				
13.Нерівна хода				
14.Страх втрати контролю				
15.Труднощі з диханням				
16.Страх смерті				
17.Переляк				
18.Шлунково-кишкові розлади				
19.Непритомність				
20.Прилив крові до обличчя				
21.Посилене потовиділення (не пов'язане зі спекою)				

0–5 норма

6–8 легкий рівень тривог

9–18 середній рівень тривоги

Більше 19 балів – високий рівень тривоги

[https://i-cbt.org.ua/wp-content/uploads/2017/11/Шкала тривоги Бека.pdf](https://i-cbt.org.ua/wp-content/uploads/2017/11/Шкала_тривоги_Бека.pdf)

ОПИТУВАЛЬНИК ДЕПРЕСІЇ БЕКА

Ім'я, прізвище:	Дата:
-----------------	-------

Цей опитувальник складається з групи тверджень. Прочитайте, будь-ласка, кожну групу тверджень і виберіть те, яке найбільш точно характеризує ваше самопочуття, мислення і настрій на сьогодні. Обведіть колом номер вибраного твердження. Зверніть увагу, що спершу необхідно прочитати усі твердження в одній групі і лише тоді робити вибір.

1	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мені не сумно. від цього стану 1. Мені сумно, я чуюсь пригніченим. 2. Я увесь час чуюсь сумним, пригніченим і не можу відволіктись. 3. Я відчуваю нестерпний сум та тугу. 	
2	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я спокійно думаю про майбутнє. 1. Думки про майбутнє викликають в мені страх та тривогу. 2. Мені нема чого чекати від майбутнього і на що надіятися. 3. Я відчуваю, що в моєму майбутньому нема нічого доброго і я нічого не можу змінити. 	
3	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не відчуваю себе невдахою. 1. Я відчуваю, що в мене більше невдач, ніж у інших людей. 2. Моє життя – це суцільна низка невдач та помилок. 3. Я абсолютний невдаха в усьому (навчанні, праці, сімейному житті і т.д.) 	
4	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я отримую задоволення від улюблених занять та речей. 1. Я не отримую такого задоволення, як раніше від улюблених занять та речей. 2. Я ні від чого не отримую задоволення. 3. Будь-яке заняття викликає в мені нудьгу та тугу. 	
5	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не відчуваю відчуття провини. 1. Я доволі часто відчуваю провину. 2. Я дуже часто чуюсь поганою людиною і мене мучить відчуття провини. 3. Мене мучить постійне відчуття провини. 	
6	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не вважаю, що заслуговую покарання. 1. Я допускаю, що заслуговую покарання. 2. Я вважаю, що маю бути покараний. 3. Я відчуваю, що доля карає мене. 	
7	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я в основному задоволений тим, ким я є. 1. Я незадоволений собою. 2. Я гидкий собі. 3. Я ненавиджу себе. 	

8	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не думаю, що я гірший, ніж інші люди. 1. Я критикую себе за слабкості та помилки. 2. Я постійно докоряю собі за різні помилки. 3. Я докоряю собі за усе погане, що діється навколо. 	
9	<ul style="list-style-type: none"> 0. У мене не виникає думок про самогубство. 1. У мене бувають думки про самогубство, але я знаю, що не зроблю цього. 2. Я хочу вмерти і планую самогубство. 3. Якщо б була нагода, я б зробив самогубство. 	
10	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не плачу більш часто, ніж звичайно. 1. Я плачу частіше, ніж звичайно. 2. Я увесь час плачу. 3. Раніше я часто плакав, але тепер не можу заплакати навіть тоді, коли мені цього хочеться. 	
11	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не дратуюсь частіше, ніж звичайно. 1. Я дратуюся легше, ніж звичайно. 2. Я постійно відчуваю роздратування та почуття внутрішнього незадоволення. 3. Те, що раніше дратувало мене, тепер мені стало байдуже. 	
12	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не втратив цікавості до людей. 1. Люди цікавлять мене менше, ніж раніше. 2. Я майже повністю втратив інтерес до людей. 3. Люди мені глибоко байдужі. 	
13	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мені не є важче, ніж звичайно приймати рішення. 1. Тепер частіше, ніж раніше я зволікаю з прийняттям рішень. 2. Мені дуже важко прийняти будь-яке рішення. 3. Я не в стані приймати жодних рішень. 	
14	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не вважаю, що виглядаю гірше, ніж звичайно. 1. Мене турбує, що я виглядаю децю гірше ніж звичайно і старшим, ніж на свій вік. 2. Я відчуваю, що з кожним днем виглядаю усе гірше. 3. Я переконаний, що виглядаю жахливо. 	
15	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мені працюється так, як і раніше. 1. Тепер мені часто доводиться змушувати себе братися до праці. 2. Я з великою трудністю змушую себе взятися до праці. 3. Я не в стані працювати. 	
16	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я сплю не менше і не гірше, ніж раніше. 1. Я сплю гірше, ніж раніше. 2. Я прокидаюся на 1-2 години раніше, ніж звичайно і мені важко знову заснути. 3. Я прокидаюся на декілька годин раніше, ніж звичайно і вже не можу заснути. 	

17	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не втомлююся більше, ніж звичайно. 1. Я втомлююся значно легше, ніж раніше. 2. Я втомлююся від будь-якого заняття. 3. Я чуюся настільки втомленим, що не в стані будь-чим займатися. 	
18	<ul style="list-style-type: none"> 0. У мене нормальний апетит. 1. У мене погіршився апетит. 2. У мене майже відсутній апетит. 3. У мене зовсім нема апетиту. 	
19	<ul style="list-style-type: none"> 0. Моя вага залишається незмінною. 1. За останній час я схуд більше ніж на 3 кг. 2. За останній час я схуд більше ніж на 5 кг. 3. За останній час я схуд більше ніж на 7 кг. 4. Я намагаюся схуднути, свідомо обмежуючи себе в їжі: так / ні 	
20	<ul style="list-style-type: none"> 0. Моє тілесне здоров'я є добре. 1. Мене турбують наявні у мене фізичні симптоми (наприклад, болі в животі, запори та ін.). 2. Я дуже занепокоєний наявними в мене фізичними симптомами. 3. Я настільки занепокоєний станом свого тілесного здоров'я, що практично не можу думати ні про що інше. 	
21	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мій інтерес до статевого життя за останній час не зменшився. 1. Статеве життя мене цікавить зараз менше, ніж звичайно. 2. Мій інтерес до статевого життя значно зменшився. 3. Я повністю втратив інтерес до статевого життя. 	

Загальна кількість балів:

<https://deprese.euzona.cz/uk-index.php>

<https://mozok.ua/depressiya/testy/item/2701-shkala-depres-beka>