

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЖИГАЛЬ ЮЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.34-008.1-053.7-071-08-039.3-092

ДИСЕРТАЦІЯ
ФУНКЦІОНАЛЬНІ УРАЖЕННЯ КИШЕЧНИКА У ПІДЛІТКІВ
ТА МОЛОДИХ ДОРΟΣЛИХ: ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ,
ДІАГНОСТИКИ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

14.01.02 – Внутрішні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Ю.В. Жигаль

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Дорофєєв Андрій Едуардович, доктор медичних наук,
професор кафедри сімейної медицини та поліклінічно амбулаторної допомоги
НУОЗ України імені П.Л. Шупика

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Жигаль Ю.В. Функціональні ураження кишечника у підлітків та молодих дорослих: особливості патогенезу, діагностики та оптимізація лікування – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина (спеціалізація 14.01.02 – Внутрішні хвороби). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, м. Київ, 2025.

В рамках дисертації мета дослідження полягала у оптимізації діагностики і лікування функціональних захворювань кишечника: синдрому подразненого кишечника і функціонального закрепу у підлітків і молодих дорослих на підставі вивчення особливостей генетичної схильності і змін кишкової мікробіоти.

Під нашим спостереженням при впровадженні дослідження знаходились 62 підлітка у віці від 14 до 18 років та 73 молодих дорослих віком 18-25 років із функціональними захворюваннями кишечника. В якості контрольної групи було обстежено 20 підлітків і 20 молодих дорослих того ж віку, у яких будь яка патологія була відсутня. Серед хворих підлітків було 32 особи з СПК та 30 з функціональним закрепом. Серед дорослих 40 із СПК та 33 із ФЗ. Такий вибір підгруп хворих був пов'язаний із потенційно різним патогенезом функціональних захворювань, що супроводжуються болем та протікають без болю. Діагноз СПК і ФЗ у підлітків та дорослих виставлявся на підставі IV Римських критеріїв. У підлітків та дорослих із СПК домінували представники жіночої статі 71,9% та 77,5%. Серед пацієнтів з ФЗ не було такого значного переважання однієї статі і розподіл був більш рівномірним. У групі підлітків із ФЗ було 53,3% дівчаток, а серед дорослих 57,6% жінок. У підлітків найчастіше серед чиників, виявляли стреси – 53% та генетична схильність – 34%, а у дорослих стреси – 45% та незбалансоване харчування 23%. Необхідно відзначити, що у підлітків з СПК достовірно частіше, ніж у дорослих виявлялась

спадкова схильність (OR=3,876; 95% CI 1,185-12,678; точний двосторонній критерій Фішера=0,04419; $p<0,05$).

При оцінці скарг, хворих на СПК, відзначається достовірно більш виражений біль у животі та гірше загальне самопочуття порівняно зі здоровими ($p<0,001$). При додатковому обстеженні у частини хворих на СПК (18,8% підлітків та 12,5% дорослих), переважно з постінфекційним варіантом, відзначався вищий рівень кальпротектину, що відображає мікрозапалення услизовій оболонці товстого кишечника (СОТК), властиве цій патології. При сонографічному дослідженні в обох вікових групах хворих на СПК відзначалося достовірне збільшення ступеня метеоризму порівняно зі здоровими ($p<0,0001$). Відмінностей у ступеню метеоризму між групами підлітків та молодих дорослих не відзначалося. Серед факторів ризику виникнення захворювання у підлітків найчастіше зустрічалися стреси, на це вказували 56,7% пацієнтів. Закрепи у близьких родичів відмічали 40% хворих. Важливим в розвитку закрепів були порушення дієти: часте вживання фастфуду, недостатня кількість овочів, фруктів та рідини, ці зміни виявлені у 43,3% пацієнтів. На низьку фізичну активність вказували 33,3% хворих, 40% пацієнтів не змогли вказати сприятливі фактори розвитку хвороби. У групі молодих дорослих переважним чинником, що сприяв розвитку запорів були порушення дієти 48,5% і стреси 42,4%. На низьку фізичну активність вказували 39,4% хворих, а спадкова схильність виявлена у 21,2%. У підлітків, частіше ніж у молодих дорослих відзначалися стресові ситуації (OR=1,775; 95% CI 0,654-4,820; точний двосторонній критерій Фішера = 0,31715; $p>0,05$), спадкова схильність (OR= 2,467; 0,817-7,507; точний двосторонній критерій Фішера = 0,16874; ,05) та гіподинамія (OR=1,300; 95% CI 0,463-3,647; точний двосторонній критерій Фішера = 0,60853; Проте відмінності у поширеності факторів ризику ФЗ у підлітків та молодих дорослих виявилися несуттєвими.

У всіх пацієнтів з ФЗ в обох вікових групах з різною частотою виявлялися «дитячі» та «дорослі» діагностичні критерії запору. У підлітків найчастіше зустрічалися скарги на хворобливу та/або утруднену дефекацію та стілець

1-2 типів за БШК (93,3% хворих); серед молодих дорослих – скарги на випорожнення 1-2 типів за БШК (100% хворих), дефекацію рідше 3-х разів на тиждень – 93,9% пацієнтів та хворобливу/утруднену дефекацію – 81,8% обстежених. Болі в кишечнику у підлітків з ФЗ виявилися достовірно інтенсивнішими, ніж у здорових ($p = 0,042$), а загальне самопочуття в обох вікових групах достовірно гірше, ніж у здорових ($p = 0,002$ та $p = 0,005$, відповідно). При сонографії прямої кишки у 46,7% підлітків та 63,6% молодих дорослих з ФЗ знайдено велику наповненість калом та збільшення її діаметра, що дозволяє використовувати цей метод для підтвердження діагнозу закрепу.

Генетична схильність в останні роки розглядається як один із факторів, що призводить до розвитку і прогресуванню функціональних уражень кишечника, як СПК, так і ФЗ. Одними з групи таких однонуклеотидних поліморфізмів є гени, що відповідають за взаємозв'язок із кишковим мікробіомом сімейства толл-подібних рецепторів TLR. За нашими даними, у підлітків з СПК діагностовано достовірне збільшення частоти виявлення аллеля А і генотипів AG+AA однонуклеотидного поліморфізму rs5743708 Arg753Gln (G/A) гену TLR2 (відносний ризик збільшений більш ніж у 2 рази $RR=2,17$ (CI=1,401-3,362), $RR=2,039$ (CI= 1,485-2,801) відповідно). Відмічений відносно сильний позитивний зв'язок між цим аллелем та виникненням СПК. Також визначена достовірно більша частота виявлення генотипу AA SNP rs3775291 Leu412Phe гену TLR3 у порівнянні із здоровими (відносний ризик збільшений майже в 2 рази ($RR=1,957$)) і позитивний зв'язок середньої сили між цим генотипом і розвитком СПК у підлітків. Нами з'ясоване достовірне збільшення частоти виявлення аллелю G однонуклеотидного поліморфізму rs4986790 Asp299Gly (A/G) гену TLR4, що підвищує відносний ризик більш, ніж в 1,6 разів у порівнянні із здоровими. Також відмічений позитивний зв'язок середньої сили між носійством аллелю G і розвитком СПК у цих пацієнтів. В той же час ми не знайшли достовірних відмінностей в виявленні SNP rs4986791 Thr399Ile (C/T) гену TLR4 між підлітками і молодими дорослими.

У молодих дорослих, хворих на СПК, нами знайдено достовірно частіше виявлення генотипу AA однонуклеотидного поліморфізму rs3775291 Leu412Phe (G/A) гену TLR3, носійство якого збільшує ризик розвитку захворювання у 1,857 разів ($RR=1,857$ ($CI= 1,274-2,708$)). Відмічений позитивний зв'язок середньої сили між наявністю цього поліморфізму і розвитком СПК. З'ясований позитивний зв'язок середньої сили між носійством мінорного аллелю цього гену і розвитком СПК у молодих дорослих. В той же час, нам не вдалося знайти достовірної різниці в частоті наявності поліморфізмів rs5743708 Arg753Gln (G/A) гену TLR2 та rs4986791 Thr399Ile (C/T) гену TLR4 у молодих дорослих з СПК, у порівнянні з групою здорових. У пацієнтів з ФЗ в обох вікових групах нами не знайдено достовірної різниці, при порівнянні з контрольною групою здорових осіб, в частоті виявлення всіх чотирьох вивчених однонуклеотидних поліморфізмів толл-подібних рецепторів. При цьому, у підлітків з СПК більш високий ризик розвитку захворювання у носіїв мутантних аллелей TLR2, TLR3, TLR4 може відображати більше значення впливу грамм-позитивних та грамм-негативних мікроорганізмів в якості пускового механізму функціонального ураження. Ймовірно, що у хворих з ФЗ роль такої взаємодії клітин господаря і кишкової мікрофлори менш значуща у розвитку захворювання.

Зміни кишкової мікробіоти є одним з провідних патогенетичних механізмів розвитку СПК та ФЗ. Ми провели дослідження із застосуванням, як водневого дихального тесту з лактулозою для аналізу наявності та інтенсивності синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР), аналіз облігатної і факультативної флори із застосуванням культурального методу та з використанням ПЛР з 16S рРНК праймерами. За нашими даними у пацієнтів, що страждають на СПК та ФЗ, у підлітків і молодих дорослих, кишковий мікробіом був зміненим і це є однією з ланок патогенезу функціональних захворювань кишечника. Частота і інтенсивність СНБР була вищою у хворих з СПК ніж при ФЗ. Найбільша частота і інтенсивність СНБР спостерігається у пацієнтів СПК-Д ($84,2\%$ хворих та $36,0 \pm 4,0$ ppm відповідно). Частота

і інтенсивність СРБР не була пов'язана із віком пацієнтів та достовірно не відрізнялась у підлітків та молодих дорослих.

При СПК, та ФЗ, як у підлітків так і у молодих дорослих, спостерігалися подібні мікробіологічні зміни якісного і кількісного бактеріального складу кишкової мікробіоти. У підлітків і молодих дорослих з СПК та ФЗ виявлені зміни основних ентеротипів та регуляторних бактерій кишкового мікробіому. При СПК та ФЗ відбувалося зниження *Bacteroidetes* та збільшення *Firmicutes*, *Actinobacteria* та інших представників кишкової флори при зменшенні *Akkermansia muciniphila* та *Faecalibacterium prausnitzii*. Також відмічено зменшення кількості облигатної флори *Bifidobacterium* та загальної кількості *E.coli*, особливо у хворих з СПК, при збільшенні частоти висіваності і кількості *E.coli* із зміненими ферментативними властивостями та представників умовно-патогенної флори. Подібні порушення мікробіому кишечника були більш інтенсивними у пацієнтів з СПК ніж у хворих із ФЗ та не відрізнялися у підлітків і молодих дорослих.

У підлітків та молодих дорослих з СПК при наявності однонуклеотидних поліморфізмів генів TLR2, TLR3, TLR4 виявлені більш інтенсивні зміни кишкового мікробіому. Частота та інтенсивність СНБР у таких пацієнтів була вищою ніж у хворих СПК TLR (-). У TLR (+) пацієнтів з СПК рівень *Bacteroidetes* та кількість *Faecalibacterium prausnitzii* були достовірно нижче ніж у хворих без поліморфізму генів TLR. Також у пацієнтів СПК з TLR (+) відмічено зниження кількості *Lactobacillus* при збільшенні частоти та кількості лактозонегативних та гемолізуючих штамів *E.coli* та умовно-патогенних бактерій *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Proteus*. Хворі з ФЗ не аналізувались, тому що в них за нашими даними частота поліморфізмів генів TLR2, TLR3, TLR4 не відрізнялась від контрольної групи.

Для груп пацієнтів з СПК та ФЗ ми розглядали індивідуалізоване лікування. На першому етапі терапії рекомендували модифікацію способу життя та дієти із збільшенням фізичного навантаження і активних фізичних вправ, по можливості, мінімізації стресів, що в умовах війни було суттєвою проблемою.

Для хворих СПК рекомендували зменшити в раціоні продуктів, що містять FODMAPs, а також речовин, які збільшують газоутворення. Пацієнтам з ФЗ пропонували збільшити в дієті кількість рослинних харчових волокон, переважно розчинних, та рідини. Пацієнти з СПК, як підлітки, так і молоді дорослі, для лікування абдомінального больового синдрому отримували спазмолітики. У якості спазмолітика пацієнтам призначали мебеверин 200 мг 2 рази на добу. Хворі СПК із закрепами приймали послаблюючі засоби з пробіотичною активністю – харчові волокна (лактоулоза), а хворі СПК без закрепів – протипроносні препарати (лоперамід) за потребою. Крім того, 36 хворих за СПК у комплексній терапії захворювання отримували рифаксимін 400 мг 3 рази на добу 14 днів, а інша група 36 пацієнтів з СПК приймали мультиштамовий пробіотик 1 капсула 2 рази на добу 14 днів, що містить сбалансований набір пробиотичних лакто- і біфідобактерій (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*) у кількості 5×10^9 КУО та *Saccharomyces boulardii*. Після двотижневої терапії пацієнти продовжували лікування, згідно протоколів МОЗ України та рекомендацій Української гастроентерологічної асоціації протягом 4-8 тижнів, за необхідністю з переходом на підтримуючу терапію і знаходились під нашим активним спостереженням протягом 12 місяців. Пацієнти з ФЗ для нормалізації випорожнення отримували проносні засоби. 30 хворих з ФЗ (15 підлітків і 15 молодих дорослих) отримували харчові волокна – інулін в дозі 2 саше-пакетик на день (12 г на добу) українського виробника у комбінації з мультиштамового пробіотика 1 капсула 2 рази на добу 4 тижні. 33 хворих з ФЗ приймали лише проносні засоби і були групою порівняння. Через 2 тижні терапії стан пацієнтів з СПК покращувався в обох групах хворих і призводило до покращення загального стану, зменшення абдомінального болю, тенденції до нормалізації випорожнення та зменшенню симптомів, що пов'язані з дефекацією. В той же час, двотижнева терапія із курсом рифаксими́ну ефективніше покращувала загальний стан, сприяла нівелюванню абдомінального болю, нормалізації форми кала у пацієнтів СПК з діареєю і збільшенню частоти випорожнень у хворих

із закрепом, а також зменшенню відчуття неповного спорожнення кишечника, ніж використання 14-ти денного курсу мультиштамового пробіотику. Лише 7 (19,4%) хворих після лікування рифаксиміном мали СНБР, в той час, як після комбінованого лікування із прийомом мультиштамового пробіотику у 12 (33,3%) пацієнтів СПК виявлений СНБР ($p < 0,05$). У пацієнтів СПК, як у підлітків, так і у молодих дорослих, після терапії виявлено збільшення *Bacteroidetes* при зменшенні *Firmicutes*, *Actinobacteria* та представників іншої флори, що було більш вираженим у хворих, які приймали рифаксимін. Рівень *Akkermansia muciniphila* достовірно підвищувався після терапії, як рифаксиміном, так і мультиштамовим пробіотиком. Комплексна терапія із застосуванням рифаксиміну та мультиштамового пробіотику призводила до збільшення і нормалізації кількості облигатних бактерій у підлітків і молодих дорослих з СПК.

У пацієнтів з ФЗ після терапії клінічна картина покращувалась, в той же час в залежності від виду лікування динаміка клінічної симптоматики дещо відрізнялась. Ефективність обох видів лікування достовірно не відрізнялись в різних вікових групах хворих. Комбінація інуліна та пробіотику ефективніше впливала на симптоми ФЗ та зменшенню кількості хворих ФЗ з СНБР після 4 тижнів лікування. При застосуванні інуліна з мультиштамовим пробіотиком призводили до збільшення *Bacteroidetes*, зменшенню частоти виявлення і кількості умовно-патогенної флори *E.coli* із зміненими ферментативними властивостями, *Staphylococcus*, *Clostridium* та *Proteus*.

Наявність поліморфізмів Толл-подібних рецепторів впливала на ефективність терапії у підлітків та молодих дорослих з СПК та ФЗ. Частота СНБР пацієнтів з TLR (+) була вищою ніж у хворих СПК TLR (-). Ефективність комплексної терапії з застосуванням рифаксиміну була вищою у пацієнтів СПК з TLR (+), ніж лікування мультиштамовим пробіотиком.

Отже, функціональні ураження кишечника: СПК та ФЗ є актуальною проблемою гастроентерології і внутрішньої медицини. Особливості клінічного перебігу цієї патології обумовлюють її високу розповсюдженість у осіб молодого

віку та потребують ретельної диференційної діагностики не тільки з функціональними але і з органічними захворюваннями, а інколи і з неоплазіями. СПК і ФЗ має генетичну детермінованість, яка кодується багатьма генами і пов'язана з різними патогенетичними механізмами цих уражень. Однією з основних ланок патогенезу СПК і ФЗ є порушення кишкового мікробіому з розвитком СРБР, модифікацією кількісного і якісного складу флори, які можуть розглядатися як додатковий біологічний маркер таких уражень і бути терапевтичною мішенню при лікуванні захворювань. Для лікування СПК у підлітків і молодих дорослих доцільно використовувати препарати, що впливають на кишковий мікробіом: рифаксимін і мультиштамовий пробіотик, в залежності від клінічної картини і субтипу СПК. В комплексному лікуванні хворих на ФЗ в молодому віці доцільно призначати розчинні харчові волокна в комбінації з пробіотиком.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, функціональний закреп, пробіотики, підлітки, синдром надлишкового бактеріального зростання, дорослі.

ABSTRACT

Zhihal Y.V. Functional intestinal disorders in adolescents and young adults: features of pathogenesis, diagnostics, and optimization of treatment. – Qualification scientific work on manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 – Health care, in the specialty 222 – Medicine (specialization 14.01.06 – *Internal Diseases*). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

Aim of the study: Optimization of diagnostics and treatment of functional bowel disorders – irritable bowel syndrome and functional constipation – in adolescents and young adults based on the analysis of genetic predisposition and changes in the gut microbiota.

A total of 62 adolescents aged 14 to 18 years and 73 young adults aged 18 to 25 years with functional intestinal disorders were included in the study. The control group consisted of 20 adolescents and 20 young adults of the same age range without any pathology. Among the adolescents with disorders, 32 had IBS and 30 had functional constipation. Among the adults, 40 had IBS and 33 had FC. This selection of subgroups was related to potentially different pathogenesis of functional disorders accompanied by pain versus those without pain. The diagnosis of IBS and FC in both adolescents and adults was established according to the Rome IV criteria.

In adolescents and adults with IBS, females predominated – 71.9% and 77.5%, respectively. Among patients with FC, there was no marked predominance of one sex, and the distribution was more balanced: in the FC adolescent group, 53.3% were girls, and among adults, 57.6% were women. Among adolescents, the most frequent contributing factors were stress (53%) and genetic predisposition (34%), whereas in adults—stress (45%) and unbalanced diet (23%). It should be noted that hereditary predisposition was significantly more common in adolescents with IBS compared to adults (OR = 3.876; 95% CI 1.185–12.678; Fisher's exact two-tailed test = 0.04419; $p < 0.05$).

When assessing complaints in patients with IBS, significantly more pronounced abdominal pain and poorer general well-being were noted compared with healthy individuals ($p < 0.001$). During additional examinations, a proportion of IBS patients (18.8% of adolescents and 12.5% of adults), mainly with the post-infectious variant, demonstrated elevated calprotectin levels, reflecting microinflammation in the colonic mucosa characteristic of this condition. In sonographic studies, both adolescent and adult IBS groups showed a significantly higher degree of meteorism compared with healthy individuals ($p < 0.0001$). No differences in the degree of meteorism were found between the adolescent and young adult groups.

Among the risk factors for disease development in adolescents, stress was most common, reported by 56.7% of patients. Constipation in close relatives was noted by 40% of affected individuals. Dietary disturbances played an important role in the development of constipation: frequent consumption of fast food, insufficient intake of vegetables, fruits, and fluids; these issues were identified in 43.3% of patients. Low physical activity was reported by 33.3% of adolescents, while 40% of patients were unable to identify contributing factors.

In the group of young adults, the predominant factors contributing to the development of constipation were dietary disturbances (48.5%) and stress (42.4%). Low physical activity was reported by 39.4% of patients, and hereditary predisposition was identified in 21.2%. In adolescents, stressful situations (OR = 1.775; 95% CI 0.654–4.820; Fisher's exact two-tailed test = 0.31715; $p > 0.05$), hereditary predisposition (OR = 2.467; 95% CI 0.817–7.507; Fisher's exact two-tailed test = 0.16874; $p > 0.05$), and hypodynamia (OR = 1.300; 95% CI 0.463–3.647; Fisher's exact two-tailed test = 0.60853; $p > 0.05$) were recorded more often than in young adults. However, the differences in the prevalence of FC risk factors between adolescents and young adults turned out to be insignificant. In all patients with FC in both age groups, both “pediatric” and “adult” diagnostic criteria for constipation were identified with varying frequency. Among adolescents, the most common complaints were painful and/or difficult defecation and stool types 1–2 on the Bristol Stool Form Scale (93.3% of patients). Among young adults, the predominant complaints were stool types 1-2

on the Bristol scale (100% of patients), defecation less often than three times per week (93.9%), and painful/difficult defecation (81.8%). Intestinal pain in adolescents with FC was significantly more intense compared with healthy individuals ($p = 0.042$), and general well-being in both age groups was significantly worse than in healthy controls ($p = 0.002$ and $p = 0.005$, respectively). Sonography of the rectum revealed marked fecal retention and an increased rectal diameter in 46.7% of adolescents and 63.6% of young adults with FC, which supports the use of this method for confirming the diagnosis of constipation.

Genetic predisposition in recent years has been considered one of the factors contributing to the development and progression of functional intestinal disorders, including both IBS and FC. Among the group of such single-nucleotide polymorphisms are genes responsible for interaction with the gut microbiome – those of the Toll-like receptor (TLR) family. According to our data, adolescents with IBS demonstrated a significant increase in the frequency of allele A and genotypes AG+AA of the SNP rs5743708 Arg753Gln (G/A) of the TLR2 gene (the relative risk increased more than twofold: $RR=2.17$ [CI 1.401–3.362] and $RR=2.039$ [CI 1.485–2.801], respectively). A relatively strong positive association between this allele and the development of IBS was observed. A significantly higher frequency of the AA genotype of the SNP rs3775291 Leu412Phe of the TLR3 gene was also found in comparison with healthy individuals (relative risk increased nearly twofold, $RR=1.957$), with a moderate positive association between this genotype and the development of IBS in adolescents. We also found a significant increase in the frequency of allele G of the SNP rs4986790 Asp299Gly (A/G) of the TLR4 gene, which increases the relative risk by more than 1.6 times compared with healthy controls. A moderate positive association between carriage of allele G and the development of IBS was noted. At the same time, no significant differences were found in the detection of SNP rs4986791 Thr399Ile (C/T) of the TLR4 gene between adolescents and young adults.

In young adults with IBS, we found a significantly higher frequency of the AA genotype of the SNP rs3775291 Leu412Phe (G/A) of the TLR3 gene, the carriage of which increases the risk of disease development by 1.857 times ($RR=1.857$ [CI 1.274-

2.708]). A moderate positive association was observed between the presence of this polymorphism and the development of IBS. A moderate positive association was also identified between the carriage of the minor allele of this gene and the development of IBS in young adults.

At the same time, we did not find a significant difference in the frequency of the polymorphisms rs5743708 Arg753Gln (G/A) of the TLR2 gene and rs4986791 Thr399Ile (C/T) of the TLR4 gene in young adults with IBS compared with the healthy control group. In patients with FC in both age groups, no significant differences were found, compared with healthy controls, in the frequency of any of the four studied single-nucleotide polymorphisms of the Toll-like receptor family. In adolescents with IBS, the higher risk of disease among carriers of mutant alleles of TLR2, TLR3, and TLR4 may reflect a greater influence of Gram-positive and Gram-negative microorganisms as a triggering mechanism of the functional disorder. It is likely that in patients with FC, the role of such host–microbiota interactions is less significant in disease development.

Changes in the gut microbiota represent one of the key pathogenetic mechanisms in the development of IBS and FC. We conducted a study using the hydrogen breath test with lactulose to assess the presence and severity of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), culture-based analysis of obligate and facultative flora, and PCR with 16S rRNA primers. According to our findings, in patients suffering from IBS and FC, both adolescents and young adults, the gut microbiome was altered, and this constitutes one of the links in the pathogenesis of functional bowel disorders. The frequency and severity of SIBO were higher in patients with IBS than in those with FC. The highest frequency and severity of SIBO were observed in patients with IBS-D (84.2% of affected individuals and 36.0 ± 4.0 ppm, respectively). The frequency and severity of SIBO were not associated with patient age and did not differ significantly between adolescents and young adults.

In IBS and FC, in both adolescents and young adults, similar microbiological changes in the qualitative and quantitative composition of the gut microbiota were observed. In adolescents and young adults with IBS and FC, alterations in the main

enterotypes and regulatory bacterial groups of the gut microbiome were identified. In IBS and FC, a decrease in Bacteroidetes and an increase in Firmicutes, Actinobacteria, and other representatives of gut flora were noted, accompanied by a reduction in *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii*. A decrease in the counts of the obligate flora *Bifidobacterium* and the overall quantity of *E. coli* was also observed, especially in patients with IBS, along with an increased frequency of isolation and quantity of *E. coli* with altered enzymatic properties and representatives of opportunistic flora. Such disturbances of the intestinal microbiome were more pronounced in patients with IBS than in those with FC and did not differ between adolescents and young adults. In adolescents and young adults with IBS who carried single-nucleotide polymorphisms in the TLR2, TLR3, and TLR4 genes, more pronounced alterations of the gut microbiome were identified. The frequency and severity of SIBO in these patients were higher compared with IBS patients with TLR (–). In TLR (+) IBS patients, the levels of Bacteroidetes and the abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* were significantly lower than in individuals without TLR gene polymorphisms. Furthermore, IBS patients with TLR (+) demonstrated reduced counts of *Lactobacillus*, along with increased frequency and quantity of lactose-negative and hemolytic *E. coli* strains, as well as opportunistic bacteria such as *Staphylococcus*, *Clostridium*, and *Proteus*. Patients with FC were not assessed in this analysis, because according to our data, the frequency of TLR2, TLR3, and TLR4 gene polymorphisms in this group did not differ from the healthy controls. For both IBS and FC patient groups, an individualized treatment approach was applied. At the first stage of therapy, lifestyle and dietary modification was recommended, including increased physical activity and exercise, and, when possible, the minimization of stress – an especially challenging requirement under wartime conditions. For patients with IBS, reduction of foods high in FODMAPs and substances that promote gas formation was advised. For patients with FC, an increased intake of plant-based dietary fiber, primarily soluble fiber, as well as adequate fluid consumption, was recommended. Patients with IBS, both adolescents and young adults, received antispasmodic therapy for abdominal pain syndrome. Mebeverine 200 mg twice daily was prescribed

as the antispasmodic of choice. IBS patients with constipation were administered laxatives with probiotic activity – dietary fibers (lactulose) – while those with IBS without constipation received antidiarrheal medications (loperamide) as needed. Additionally, 36 IBS patients received rifaximin (Alpha Normix) 400 mg three times daily for 14 days as part of combination therapy, whereas another group of 36 IBS patients were treated with the probiotic Neoflorum, 1 capsule twice daily for 14 days. This probiotic contains a balanced combination of lactobacilli and bifidobacteria (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*) at a dose of 5×10^9 CFU, along with *Saccharomyces boulardii*.

After the two-week course of therapy, patients continued treatment according to the protocols of the Ministry of Health of Ukraine and the recommendations of the Ukrainian Gastroenterological Association for 4–8 weeks, with transition to maintenance therapy when necessary. They remained under our active follow-up for 12 months. Patients with FC received laxatives to normalize bowel movements. Thirty FC patients (15 adolescents and 15 young adults) received dietary fiber – inulin (Inulin-Neo 5) at a dose of 2 sachets per day (12 g/day), produced by a Ukrainian manufacturer—in combination with the probiotic Neoflorum (1 capsule twice daily) for 4 weeks. Thirty-three FC patients received only laxatives and served as the comparison group. After 2 weeks of therapy, the condition of IBS patients improved in both treatment groups, with better overall well-being, reduced abdominal pain, a tendency toward normalization of bowel habits, and a decrease in defecation-related symptoms. At the same time, the two-week course of rifaximin was more effective in improving general condition, alleviating abdominal pain, normalizing stool form in IBS patients with diarrhea, increasing stool frequency in those with constipation, and reducing the sensation of incomplete evacuation, compared with the 14-day course of Neoflorum. Only 7 (19.4%) patients had SIBO after rifaximin therapy, whereas SIBO was detected in 12 (33.3%) IBS patients after combination treatment with Neoflorum ($p < 0.05$). In IBS patients, both adolescents and young adults, therapy resulted in an increase in Bacteroidetes and a decrease in Firmicutes, Actinobacteria, and other representatives of the gut flora, with these changes being more pronounced

in individuals treated with rifaximin. The level of *Akkermansia muciniphila* increased significantly after therapy with both rifaximin and Neoflorum. Combined therapy with rifaximin and Neoflorum led to an increase and normalization of the number of obligate bacteria in adolescents and young adults with IBS. In patients with FC, the clinical picture improved after therapy; however, depending on the type of treatment, the dynamics of clinical symptoms varied slightly. The effectiveness of both treatment modalities did not differ significantly between age groups. The combination of Inulin-Neo and Neoflorum had a more pronounced effect on FC symptoms and resulted in a greater reduction in the number of FC patients with SIBO after 4 weeks of therapy. The use of Inulin-Neo with Neoflorum led to an increase in *Bacteroidetes* and a decrease in the frequency and quantity of opportunistic gut flora, including *E. coli* with altered enzymatic properties, *Staphylococcus*, *Clostridium*, and *Proteus*. The presence of Toll-like receptor polymorphisms influenced the effectiveness of therapy in adolescents and young adults with IBS and FC. The frequency of SIBO in TLR (+) patients was higher than in TLR (–) IBS patients. The effectiveness of combination therapy with rifaximin was higher in TLR (+) IBS patients compared with treatment using Neoflorum. Thus, functional bowel disorders—IBS and FC – represent an important issue in gastroenterology and internal medicine. The clinical characteristics of these conditions explain their high prevalence among young individuals and necessitate careful differential diagnosis not only from other functional disorders but also from organic diseases and, in some cases, neoplasms. IBS and FC have genetic determinants encoded by multiple genes and involve various pathogenetic mechanisms. One of the key links in the pathogenesis of IBS and FC is disruption of the gut microbiome, with the development of SIBO and modifications in the quantitative and qualitative composition of the intestinal flora. These changes may be considered additional biological markers of such disorders and potential therapeutic targets.

For the treatment of IBS in adolescents and young adults, it is advisable to use agents that affect the gut microbiome—rifaximin or multistrain probiotics – depending on the clinical presentation and IBS subtype. In the comprehensive treatment of FC

in young patients, the use of soluble dietary fiber in combination with probiotics is recommended.

Keywords: irritable bowel syndrome, functional constipation, probiotics, adolescents, small intestinal bacterial overgrowth, adults.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дорофеєв АЕ, Руденко ММ, Жигаль ЮВ. Синдром подразненого кишечника у молодому віці: роль «Салофальку» в лікуванні. Сучасна Гастроентерол. 2018;(4):67-73. doi: 10.30978/mg-2018-3-67.
2. Дорофеєв АЕ, Руденко ММ, Жигаль ЮВ. Функціональний закріп у молодому віці. Місце макроголу 4000 у лікуванні функціонального закріпу. Гастроентерологія. 2019;53(1):57-61. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163457.
3. Дорофеєв АЕ, Чернишова ОЄ, Жигаль ЮВ. Функціональні ураження кишківника у підлітків та молодих дорослих: особливості патогенезу, діагностики та оптимізація лікування. Здоров'я Дитини. 2020;15(5):382-8. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211449.
4. Дорофеєв АЕ, Ткач СМ, Гуркало ЮЗ, Жигаль ЮВ. Можливості лікування хворих з перехрестом функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. Сучасна Гастроентерол. 2023;(1):32-8. doi: 10.30978/mg-2023-1-32.
5. Kyrian O, Dorofeyev A, Derkach I, Zhigal Y. Evaluation of the Impact of Some Single-Nucleotide Gene Polymorphisms on the Development of Adenomatous Polyps of the Colon in Patients with Irritable Bowel Syndrome. Turk J Gastroenterol. 2023;34(8):822-30. doi: 10.5152/tjg.2023.21985.
6. Дорофеєв АЕ, Ткач СМ, Жигаль ЮВ. Перехрест дисфункції жовчного міхура та синдрому подразненого кишечника: клініко-мікробіологічні особливості й терапевтичні можливості. Сучасна Гастроентерол. 2024;(3):99-107. doi: 10.30978/MG-2024-3-99.
7. Дорофеєв АЕ, Ткач СМ, Жигаль ЮВ. Зміни кишкового мікробіому у пацієнтів із постінфекційним синдромом подразненого кишечника та сучасні можливості їхньої корекції. Сучасна Гастроентерол. 2024;(1):25-35. doi: 10.30978/MG-2024-1-25.

8. Жигаль ЮВ. Роль однонуклеотидного поліморфізму гену Toll-подібних рецепторів 2 типу у підлітків та молодих дорослих з синдромом подразненого кишечника. В: Всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених «Медицина ХХІ сторіччя»; 2021 Квіт 21-23; Харків. Харків: ХНМУ; 2021, с. 158.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	24
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1 ФУНКЦІОНАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ ШЛУНКОВО- КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	33
1.1 Поширеність та класифікація функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей	33
1.2 Діагностичні критерії основних форм функціонального захворювання шлунково-кишкового тракту	35
1.3 Патофізіологія функціональних захворювань: ключові механізми	37
1.4 Значення кишкової мікробіоти у розвитку функціонального захворювання шлунково-кишкового тракту	41
1.5 Сучасні підходи до лікування функціонального захворювання шлунково-кишкового тракту у дітей	46
1.6 Роль TOLL-подібних рецепторів (TLR) і генетичних факторів	49
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1 Клінічна характеристика груп спостереження	54
2.2 Клінічні методи обстеження хворих	57
2.3 Методи лабораторної та інструментальної діагностики	59
2.4 Методи дослідження кишкової мікрофлори	59
2.5 Молекулярно-генетичні методи дослідження	64
2.6 Методи статистичної обробки матеріалу	64
РОЗДІЛ 3 ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ	67

3.1	Основні прояви синдрому подразненого кишечника у підлітків і молодих дорослих	70
3.2	Основні прояви функціонального закрепу у підлітків і молодих дорослих	76
3.3	Дані додаткових обстежень у групах хворих	82
РОЗДІЛ 4	ОДНОНУКЛЕОТИДНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ TOLL-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ 2, 3 І 4 ТИПІВ У ПІДЛІТКІВ І МОЛОДИХ ДОРΟΣЛИХ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИМ ЗАКРЕПОМ	86
4.1	Однонуклеотидний поліморфізм rs5743708 Arg753Gln (G/A) гена TLR2 у хворих на синдром подразненого кишечника і функціональний закрєп	87
4.2	Однонуклеотидний поліморфізм rs3775291 Leu412Phe (G/A) гена TLR3 у хворих на синдром подразненого кишечника і функціональний закрєп	91
4.3	Однонуклеотидний поліморфізм rs4986790 Asp299Gly (A/G) гена TLR4 у хворих на синдром подразненого кишечника і функціонального закрепу	94
4.4	Однонуклеотидний поліморфізм rs4986791 Thr399Ile (C/T) гена TLR4 у хворих на синдром подразненого кишечника і функціональний закрєп	97
РОЗДІЛ 5	ОСОБЛИВОСТІ КИШКОВОГО МІКРОБІОМУ У ПІДЛІТКІВ І МОЛОДИХ ДОРΟΣЛИХ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ЗАКРЕПУ	102
5.1	Синдром надмірного бактеріального росту в тонкій кишці у підлітків і молодих дорослих зі синдром подразненого кишечника та функціональним закрєпом	102

5.2	Бактеріальні ентеротипи, регуляторна флора та родовий склад мікробіоти у підлітків та молодих дорослих з синдромом подразненого кишечника та функціонального закрепку	104
5.3	Особливості кишкового мікробіома у підлітків та молодих дорослих з синдромом подразненого кишечника та функціональним закрепом в залежності від поліморфізму Толл-подібних рецепторів	114
РОЗДІЛ 6	КЛІНІКО-МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ У ПІДЛІТКІВ І МОЛОДИХ ДОРΟΣЛИХ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИМ ЗАКРЕПОМ	120
6.1	Динаміка клінічних проявів у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника на тлі лікування	122
6.2	Клінічна симптоматика у хворих з функціональним закрепом після лікування	128
6.3	Синдром надлишкового бактеріального росту у підлітків та молодих дорослих, хворих на синдром подразненого кишечника та функціональним закрепом після лікування	132
6.4	Зміни кишкового мікробіома у підлітків та молодих дорослих, хворих на СПК та ФЗ після лікування	136
6.5	Особливості терапії підлітків та молодих дорослих з синдромом подразненого кишечника та функціональним закрепом в залежності від поліморфізму Толл-подібних рецепторів	144
РОЗДІЛ 7	АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	150
	ВИСНОВКИ	167
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	170

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	171
ДОДАТКИ	195

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

СПК	— синдром подразненого — кишечника
16S рРНК	— аналіз бактеріальної рРНК 16S методом ПЛР
F/V	— співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes
БШК	— Брістольська шкала калу
ДНК	— дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗЗК	— запальні захворювання кишечника
ІМТ	— індекс маси тіла
КЖК	— коротколанцюгові жирні кислоти
КУО	— колонієутворюючі одиниці
ПЛР	— полімеразна ланцюгова реакція
СНБР	— синдром надлишкового бактеріального росту
СПК	— синдром подразненого кишечника
СПК-Д	— синдром подразненого кишечника з діареєю.
СПК-З	— синдром подразненого кишечника із закрепом
СПК-Зм	— синдром подразненого кишечника змішаний
СПК-Н	— синдром подразненого кишечника невизначений
СЦБ	— синдром циклічного блювання
УЗД	— ультразвукове дослідження
ФАБ-ОНС	— функціональний абдомінальний біль органонеспецифічний
ФД	— функціональна диспепсія
ФЗ	— функціональний закреп
ФЗШКТ	— функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту
ШКТ	— шлунково-кишковий тракт
SNP	— одонуклеотидний поліморфізм
TLR	— Toll-like receptors (толл-подібні рецептори)
TLR (–)	— відсутність одонуклеотидних поліморфізмів генів TLR
TLR (+)	— наявність одонуклеотидних поліморфізмів генів TLR

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. У дитячій популяції велика частина захворювань шлунково-кишкового тракту носить функціональний характер. Так, в США більш ніж у половини гастроентерологічних хворих знаходили функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту (ФЗШКТ). Найчастіше при цьому у дітей старше 4 років знаходили ознаки синдрому подразненої кишки (СРК) – 36%, абдомінальної мігрені (АМ) – 19%, функціонального запору – 17%, синдрому циклічної блювоти – 8%, синдрому функціонального абдомінального болю органонеспецифічного (ФАБ-ОНС) – 7%, аерофагії – 7% і функціональної диспепсії – 7% [139]. І хоча при ФЗШКТ тривалість життя не зменшується, її якість істотно страждає. У дитячій популяції окремо розглядається функціональна патологія немовлят і дітей старшого віку [39, 89]. При цьому в першій віковій категорії діагностика носить досить суб'єктивний характер [19, 100].

ФЗШКТ поліетіологічна патологія, яка може бути розділена на захворювання, що супроводжуються болем (СРК, АМ, ФАБ-ОНС) і переважно безбольові (функціональний закріп та діарея) [34, 43, 169]. У патогенезі абдомінального болю при функціональній патології кишечника має значення зміна кишкової моторики, периферична і центральна гіперчутливість, дисбаланс регуляторних гормонів і пептидів [134]. За останнє десятиліття пильну увагу дослідників привернуло мікрозапалення в слизовій оболонці кишечника. Причиною такого запалення може виступати зміна кишкової мікрофлори, що призводить до порушення всмоктування, активації імунних клітин, виділення прозапальних інтерлейкінів, що призводять до змін моторики, секреції і сприйняття [82].

У дитячій популяції роль кишкової мікробіоти у розвитку ФЗШКТ вивчена недостатньо. Як відомо, у дітей уже в післяпологовий період починається інтенсивне заселення кишечника нормальною мікрофлорою. Провідну роль відіграє тісний контакт з матір'ю, характер вигодовування, стан навколишнього

середовища, прийом антибіотиків та інші чинники. Перехід з грудного вигодовування на дорослий тип харчування супроводжується значною зміною складу мікробіоти. Другим критичним віком у формуванні дорослої мікробіоти є пубертатний період [119]. Так, з віком збільшується загальна кількість кишкових мікроорганізмів і їх різноманітність. Однак видовий склад мікробіома значно відрізняється між розвинутими та країнами, що розвиваються [110]. У хворих з ФЗШКТ спостерігаються кількісні та якісні зміни кишкової мікробіоти. Встановлено, що при СПК частіше, ніж у здорових, зустрічається синдром надлишкового бактеріального росту (СНБЗ). Усунення цього синдрому супроводжується клінічним поліпшенням [75].

У дітей зі СПК знайдено зменшення різноманітності кишкової мікробіоти та збільшення *Enterobacteriaceae*, *Veillonella*, *Dorea*, *Haemophilus parainfluenzae*, і зменшення *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Clostridiales*. Більшість даних отримано у дорослих, і вони потребують підтвердження в дітей [61]. Не менш важлива роль кишкової мікробіоти в патогенезі хронічних закрепів. Показано зв'язок ентеральної нервової системи, коротколанцюгових жирних кислот, серотоніну та TLR-рецепторів [40, 126]. У невеликому дослідженні у дітей з ожирінням і функціональним закрепом було знайдено зниження *Prevotella* і збільшення *Firmicutes* [191]. У дітей з нормальною масою тіла при функціональних закрепах збільшується *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bifidobacterium longum* та *Parabacteroides*, і зменшується *Alistipes finegoldii* [60]. TLR-рецептори є ключовою ланкою взаємодії мікробіоти та імунної системи людини, виконуючи роль толерантності до сапрофітів [88]. Вивчення ролі TLR при ФЗШКТ перебуває на початковому етапі, результати досліджень суперечливі: показано як збільшення, так і зниження експресії TLR2, TLR4, TLR5 і TLR9 [66, 68, 78]. Такі суперечності можуть бути пов'язані з різною поширеністю варіантів поліморфізму генів TLR. Показано, що поліморфізм TLR4 Asp299Gly підвищує ризик СПК, а TLR2 Arg753Gln має протективний ефект [21]. Поліморфізм генів TLR може впливати на розвиток інфекційних, аутоімунних та онкологічних захворювань [171]. Лікування ФЗШКТ у дітей активно

вивчається. В огляді трьох рандомізованих досліджень щодо терапії рецидивуючого абдомінального болю встановлено, що ефективними є пробіотики, КПТ та гіпнотерапія [27]. Помірна ефективність підтверджена для *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, *Lactobacillus rhamnosus* GG, VSL#3 та суміші *Bifidobacterium* [141]. У систематичному огляді не знайдено позитивного ефекту пробіотиків, пребіотиків і синбіотиків у лікуванні функціональних закрепів у дітей [99]. Таким чином, на сьогодні більшість патогенетичних схем ФЗШКТ ґрунтуються на даних дорослих, інші нозології вивчені недостатньо, а терапевтичні підходи в дитячій практиці часто ґрунтуються на екстраполяції або поодиноких дослідженнях.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційне дослідження аспіранки Жигаль Ю.В. на тему: «Функціональні ураження кишечника у підлітків і молодих дорослих: особливості патогенезу, діагностики та оптимізація лікування» виконано в межах робіт кафедр науково-дослідної роботи кафедри терапії і геріатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на тему: «Клініко-патогенетичні особливості мікробіому шлунково-кишкового тракту та синдрому надмірної епітеліальної проникності, їх вплив на перебіг захворювань внутрішніх органів та можливості корекції» (реєстраційний номер 0122U200997) та кафедри терапії НУОЗ імені П.Л. Шупика «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів (захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, ендокринної системи)» (РК 0119U101507).

Мета дослідження. Оптимізація діагностики і лікування функціональних захворювань кишечника: синдрому подразненого кишечника і функціонального закрепу у підлітків і молодих дорослих на підставі вивчення особливостей генетичної схильності і змін кишкової мікробіоти.

Завдання дослідження:

1. Визначити клінічні особливості перебігу і форми синдрому подразненого кишечника (СПК) у підлітків і молодих дорослих.

2. Вивчити фактори розвитку, провідну клінічну симптоматику у підлітків і молодих дорослих з функціональним закрепом (ФЗ).
3. Проаналізувати значення однонуклеотидних поліморфізмів генів, що кодують толл-подібні рецептори (TLR2, TLR3, TLR4) у розвитку СПК та ФЗ у підлітків і молодих дорослих.
4. Оцінити частоту і інтенсивність синдрому надлишкового бактеріального росту, склад кишкової мікробіоти і особливості енетеротипів у підлітків і молодих дорослих з синдромом подразненого кишечника та функціональним закрепом.
5. Розробити персоніфіковану терапію функціональних захворювань кишечника: СПК та ФЗ у підлітків і молодих дорослих з урахуванням стану мікробіоти і поліморфізму генів TLR.
6. Оцінити ефективність розроблених схем лікування у підлітків і молодих дорослих з синдромом подразненого кишечника та функціональним закрепом.

Об'єкт дослідження: функціональні ураження кишечника у підлітків і молодих дорослих.

Предмет дослідження: клінічний стан хворих, стан мікрофлори тонкої та товстої кишки, поліморфізм генів TLR, а також вплив лікування залежно від генетичної схильності та складу кишкового мікробіома.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічне обстеження. У дослідженні взяли участь 62 підлітки віком від 14 до 19 років і 73 молодих дорослих віком від 19 до 25 років із функціональними захворюваннями кишечника. Контрольну групу становили 20 підлітків і 20 молодих дорослих без виявленої патології. Пацієнти перебували під амбулаторним наглядом у ДТМО м. Краматорська та гастроентерологічному центрі «БІК-Київ». Клінічне обстеження включало опитування пацієнтів із фокусом на гастроентерологічні скарги, збирання анамнезу життя та хвороби, оцінку психоемоційного фону, фізикальне обстеження із застосуванням класичних прийомів огляду, пальпації, перкусії та аускультації. Діагноз

виставлявся згідно Римських критерії IV перегляду. Особливу увагу приділяли виключенню «тривожних симптомів». Інтенсивність абдомінального болю визначалась за візуально-аналоговою шкалою. Пацієнти вели щоденники для реєстрації динаміки симптомів.

2. *Лабораторні загальноклінічні та біохімічні методи дослідження.* До обов'язкових лабораторних аналізів входили клінічні аналізи крові та сечі, біохімічні показники (глюкоза, креатинін, ферменти, білірубін, холестерин), аналіз калу на приховану кров, гельмінти та найпростіші. За показаннями виконувались колоноскопія, ректороманоскопія, іригоскопія, УЗД органів черевної порожнини, ФЕГДС.

3. *Генетичні дослідження (поліморфізм генів TLR).* Було проведено генотипування поліморфізмів генів TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Phe412Leu), TLR4 (Asp299Gly, Thr399Ile). ДНК виділяли з венозної крові за допомогою набору «АмпліПрайм ДНК-сорб-В», далі проводили ПЛР із використанням наборів «SNP-експрес». Якість та кількість ДНК перевіряли за допомогою NanoDrop ND-8000.

4. *Мікробіологічні дослідження (дослідження СНБР дихальним тестом і основні ентеротипи кишечника методом ПЛР).* Стан кишкової мікробіоти оцінювали за допомогою водневого дихального тесту з лактулозним навантаженням (прилад Gastrolyzer). Також проводили бактеріологічне дослідження калу за методом Епштейна-Літвака та Вільшанської. Для аналізу бактеріальних ентеротипів та рівня *Faecalibacterium prausnitzii* й *Akkermansia muciniphila* використовували кількісну ПЛР (qPCR) з праймерами до гена 16S рРНК. Вивчали співвідношення основних філотипів — Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes — та коефіцієнт F/B.

5. *Статистичні методи.* Обробку даних здійснювали за допомогою Excel, Statistica-7 та SPSS. Перевірку нормальності розподілу проводили за методом Шапіро-Уїлка. Для порівняння показників між групами застосовували t-критерій Стюдента, U-критерій Манна-Уїтні, χ^2 -критерій Пірсона та точний критерій Фішера. Вираховували коефіцієнт кореляції r , інтерпретований за шкалою

Чеддока. Генотипне розподілення перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга.

Наукова новизна отриманих результатів. Визначені результати оптимізації діагностики і лікування функціональних захворювань кишечника, а саме синдрому подразненого кишечника і функціонального закрепу у підлітків і молодих дорослих на підставі вивчення особливостей генетичної схильності і змін кишкової мікробіоти:

1. Вперше у підлітків і молодих дорослих, вивчена поширеність основних функціональних захворювань кишечника.
2. Вивчена роль кишкової мікрофлори і поліморфізму генів TLR в патогенезі функціональних захворювань кишечника у підлітків і молодих дорослих.
3. Розроблена діагностика різних патогенетичних варіантів функціональних захворювань кишечника у підлітків і молодих дорослих.
4. Розроблене персоналізоване лікування функціональних захворювань кишечника у підлітків з урахуванням стану кишкової мікрофлори і генетичного поліморфізму.

Практичне значення отриманих результатів. У ході дослідження визначено, що підліткам і молодим дорослим із функціональним закрепом доцільно проводити сонографію прямої кишки з оцінкою її наповненості каловими масами та діаметра для підтвердження діагнозу, а пацієнтам із синдромом подразненого кишечника (СПК) та функціональним закрепом – водневий дихальний тест з лактулозою для виявлення синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР); СНБР у підлітків і молодих дорослих із функціональними ураженнями кишечника може розглядатися як маркер порушень кишкового мікробіому, а у хворих на СПК з діарейним або змішаним типом рекомендоване застосування рифаксиміну в дозі 1200 мг на добу протягом 14 днів для ерадикації СНБР і нормалізації мікробіоти кишечника; при функціональному закрепі, особливо за наявності СНБР і дисбіозу, доцільним є комбіноване лікування препаратами інуліна та мультиштамового пробіотика.

Результати проведеного дослідження впроваджені у практику, що використовуються в рамках лікувально-діагностичного процесу в навчальній роботі кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги НУОЗ України імені П.Л.Шупика. Отримані в ході дослідження дані можуть бути використані в практичній діяльності лікарів-терапевтів, лікарів-сімейної медицини та лікарів-гастроентерологів, як на рівні навчання в медичних закладах освіти, так і в закладах післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Дисертантом самостійно здійснено аналіз даних вітчизняної та світової наукової літератури, а також проведено патентно-інформаційний пошук згідно з темою дослідження. Спільно з науковим керівником було визначено мету та завдання роботи, розробка програми та методології дослідження. Дисертантом при його особистій участі проведені всі клінічні спостереження, лабораторно-інструментальні обстеження пацієнтів відповідної проблематики, проведена інтерпретація виконав клінічні спостереження 175 пацієнтів і результати клініко-лабораторних та інструментальних досліджень та проаналізовані отримані результати. Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації, узагальнення даних, аналіз результатів і формулювання висновків та рекомендацій здійснені під керівництвом Дорофєєва А.Е. Особистий внесок дисертант виклав в окремих наукових працях, які опублікував в співавторстві: Дорофєєв А.Е., Руденко М.М., Чернишова О.Є., Ткач С.М., Гуркало Ю.З., Деркач І. в провідних вітчизняних та іноземних наукових виданнях. Опубліковані наукові праці, що містять матеріали дисертації, мають оригінальний характер і авторський внесок. Конфлікту інтересів немає.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати роботи були представлені та обговорені на наукових форумах, пленумах і науково-практичних конференціях: 83-тньому всеукраїнському науково-медичному Конгресу студентів та молодих вчених «Медицина ххі сторіччя» (з міжнародною участю) (21–23 квітень 2021, м. Харків).

Публікації за темою дисертації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них: 3 статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 4 статті в наукових виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus, 1 теза доповідь у збірнику матеріалів конференції.

Структура та обсяг дисертації. робота викладена українською мовою на 199 сторінках. Робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків практичних рекомендацій та додатків. Дисертаційна робота ілюстрована 23 таблицями, 26 рисунками. Список використаних джерел складається з 193 найменувань, із них 167 – латиницею та 26 – кирилицею.

РОЗДІЛ 1

ФУНКЦІОНАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Поширеність та класифікація функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей

Попри все різноманіття захворювань шлунково-кишкового тракту, у дитячій популяції більшість із них мають функціональний характер. Так, за даними Rouster AS та співавт. (2016), більш ніж у половини гастроентерологічних пацієнтів у США виявлялися критерії функціональної патології. Найчастіше у дітей старше 4 років знаходили ознаки синдрому подразненого кишечника (СПК) – 36%, абдомінальної мігрені (АМ) – 19%, функціонального запору (ФЗ) – 17%, синдрому циклічного блювання – 8%, синдрому функціонального абдомінального болю органонеспецифічного (ФАБ-ОНС) – 7%, аерофагії – 7% і функціональної диспепсії – 7% [139]. При використанні діагностичних критеріїв Rome IV у 25% дітей старше 4 років виявляються діагностичні критерії функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту (ФЗШКТ). Найчастіше (понад 14%) у цій групі пацієнтів визначаються симптоми ФЗ [138]. За даними нещодавно опублікованого огляду, присвяченого ФЗШКТ, що супроводжуються болем, у світі поширеність СПК варіює від 2,8% у США до 12,4% у країнах Азії; частота ФАБ-ОНС – від 0,3% у США до 3,7% у Латинській Америці; АМ – від 0,7% у Латинській Америці до 9,2% у США [134]. Серед хворих на СПК у різних країнах переважають різні підтипи захворювання. Так, в Італії найчастіше зустрічається підтип із запором (СПК-З) – 45%, далі йдуть варіанти змішаний (СПК-Зм) і некласифікований (СПК-Н) по 29%, і дещо рідше – підтип із діареєю (СПК-Д) – 26% [76]. У більш свіжому грецькому дослідженні з використанням III Римських критеріїв діагностики у дітей найчастіше виявлявся підтип СПК-Зм – 47,9%, рідше СПК-Н – 29%, СПК-Д – 16,7% і лише у 6,3% – СПК-З [13, 46]. У той самий час у шрі-

ланкійському дослідженні всі чотири підтипи зустрічалися практично однаково – 27–28% [133].

Попри функціональний характер, ФЗШКТ є серйозним тягарем для системи охорони здоров'я. Як показало мультицентрове дослідження, проведене в Нідерландах, щорічні витрати на одного пацієнта з функціональною патологією шлунково-кишкового тракту становили 2512,31 €, причому продуктивність діяльності батьків таких дітей знижувалася на 22%. Слід зазначити, що витрати на лікування при СПК і ФАБ-ОНС виявилися співставними [81].

Провідною міжнародною організацією, що займається вивченням ФЗШКТ, є Rome Foundation. Починаючи з 1990 року, регулярно публікуються Римські критерії діагностики та рекомендації щодо лікування таких захворювань. Педіатричний розділ уперше з'явився у других Римських критеріях (1999 рік), а починаючи з третіх (2006 рік) педіатричні критерії було розділено залежно від віку дитини [100]. У 2016 році були опубліковані чергові критерії – Rome IV, у яких збережено поділ залежно від віку пацієнта [39, 89].

У дітей молодшого віку (немовлят) виділяють (за Benninga MA, et al. 2016): G1 Відрижка у немовлят; G2 Синдром відрижки; G3 Синдром циклічного блювання; G4 Дитяча коліка; G5 Функціональна діарея; G6 Дитяча дисхезія; G7 ФЗ.

ФЗШКТ у дітей старшого віку та підлітків поділяють (за Hyams JS, et al. 2016): H1a Синдром циклічного блювання (СЦБ); H1b Функціональна нудота і функціональне блювання; H1b1 Функціональна нудота; H1b2 Функціональне блювання; H1c Синдром румінації (відрижки); H1d Аерофагія; H2 Функціональні розлади абдомінального болю; H2a Функціональна диспепсія; H2a1 Постпрандіальний дистрес-синдром; H2a2 Епігастральний больовий синдром; H2b СПК; H2c Абдомінальна мігрень (АМ); H2d Функціональний абдомінальний біль органонеспецифічний; H3 Функціональні розлади дефекації; H3a ФЗ; H3b Фекальне нетримання без запору [15, 22].

Як видно з наведеної класифікації, функціональна патологія кишечника у дітей поділяється на дві великі групи: таку, що супроводжується абдомінальними болями (АМ і ФАБ-ОНС), і таку, що проявляється безбольовою зміненою дефекацією (ФЗ і ФД). У той же час СПК має ознаки як порушення дефекації, так і абдомінального болю. Більш детально нові педіатричні критерії та їхні відмінності від попередніх версій розглядаються в оглядових статтях [19, 100]. Відзначається, що у немовлят і дітей молодшого віку діагностика функціональних захворювань є достатньо суб'єктивною і в більшій мірі ґрунтується на інтерпретації поведінки дитини батьками. Також дефекація у дітей цієї вікової групи залежить від успішності формування цієї навички [100]. Крім того, у дітей молодшого віку, особливо у немовлят, необхідно виключати вроджені аномалії, що супроводжуються подібною симптоматикою [31, 39]. У старших дітей і підлітків наявна симптоматика більш повно відображає особливості проявів функціональної патології і дозволяє з високою точністю встановлювати діагноз захворювання.

1.2 Діагностичні критерії основних форм функціонального захворювання шлунково-кишкового тракту

З урахуванням найбільшої поширеності серед старших дітей і підлітків такої патології, як СПК, абдомінальна мігрень, ФЗ і ФАБ-ОНС, слід приділити особливу увагу саме цим захворюванням.

Діагностичні критерії СПК. Діагноз СПК, згідно з IV Римськими критеріями, встановлюється у дітей за наявності всіх наведених змін: Скарги на біль у животі, який виникає не рідше ніж 4 дні на місяць, у поєднанні щонайменше з одним із таких симптомів: а. біль пов'язаний із дефекацією; б. змінена частота випорожнень; с. змінена форма випорожнень.

У дітей із закрепом при синдромі подразненого кишечника (СПК) біль зберігається навіть після усунення констипації, тоді як у разі повного зникнення болю діагностують функціональний закреп. Важливо, що після адекватного обстеження пацієнта симптоми не повинні пояснюватися жодним іншим

захворюванням. Крім того, з моменту появи зазначених симптомів до встановлення діагнозу СПК має пройти не менше двох місяців.

У IV Римському консенсусі в дитячій популяції, за аналогією з дорослими, запропоновано виділяти підтипи СПК залежно від переважної форми випорожнень. До них належать СПК із закрепом (СПК-З), СПК із діареєю (СПК-Д), змішаний (СПК-С) та невизначений (СПК-Н) підтипи.

Для віднесення пацієнта до певної групи враховується кількість дефекацій із випорожненнями 1-2 типу за Бристольською шкалою (закреп) та 6-7 типу (діарея). Якщо понад 25% випадків ненормальної дефекації супроводжуються формою випорожнень, характерною для закрепу або діареї, то захворювання відносять до підтипу СПК-З або СПК-Д відповідно. Якщо обидва варіанти перевищують по 25%, йдеться про змішану форму, а якщо не досягають 25%, про невизначену форму [33].

У цих самих критеріях більш чітко розмежовано СПК і ФЗ. Відзначається, що біль під час або після дефекації повністю зникає після усунення закрепу лише у хворих із ФЗ, тоді як при СПК біль зберігається.

Діагностичні критерії абдомінальної мігрені. Для діагностики АМ необхідно, щоб усі нижченаведені критерії повторювалися не менше двох разів: Епізоди пароксизмального інтенсивного гострого болю в ділянці пупка, мезогастрія або розлитого по всьому животу, що триває: 1 годину або більше (це має бути найвираженішим і найтурбуючим симптомом); напади болю розділені інтервалами, що тривають тижні або місяці; біль порушує повсякденну активність; напади є індивідуальними для кожного пацієнта, мають стереотипну схему та симптоматику [34].

II. Біль повинен супроводжуватися не менше ніж двома симптомами: а. Анорексія; б. Нудота; с. Блювання; d. Головний біль; е. Фотофобія; f. Блідість.

III. Після адекватного обстеження пацієнта симптоми не пояснюються іншими захворюваннями.

З моменту появи цих критеріїв до встановлення діагнозу АМ має пройти не менше шести місяців.

У IV Римському консенсусі симптоми АМ наведені у формі, аналогічній синдрому циклічного блювання. До встановлення діагнозу симптоми мають тривати не менше шести місяців, бути стереотипними, а біль повинен бути провідним симптомом і порушувати повсякденне життя [37, 89, 100].

Діагностичні критерії функціонального абдомінального болю органонеспецифічного. Для встановлення діагнозу ФАБ-ОНС необхідно, щоб усі нижченаведені ознаки фіксувалися не менше чотирьох разів на місяць: Епізоди тривалого абдомінального болю, не пов'язаного з фізіологічними причинами (їжа, менструація); Недостатність критеріїв для встановлення діагнозів СПК, ФД або АМ; Після адекватного обстеження пацієнта абдомінальний біль не пояснюється іншими захворюваннями. З моменту появи цих критеріїв до встановлення діагнозу ФАБ-ОНС має пройти не менше двох місяців.

У IV Римському консенсусі під назвою ФАБ-ОНС були об'єднані дві нозології, що раніше розглядалися окремо – функціональний абдомінальний біль і синдром функціонального абдомінального болю. Ця симптоматика має виникати не менше чотирьох разів на місяць, що відповідає аналогічним критеріям у дорослій популяції [89, 100].

Діагностичні критерії функціонального закрепу. Для встановлення діагнозу ФЗ – два або більше з наведених ознак мають виникати не рідше одного разу на тиждень протягом не менше одного місяця (за недостатньої кількості критеріїв для встановлення діагнозу СПК): Дві або менше дефекацій на тиждень у дітей старше 4 років; не менше одного епізоду нетримання калу на тиждень; в анамнезі відзначається довільна затримка дефекації; в анамнезі наявна болісна або утруднена дефекація; у прямій кишці визначається велика кількість калових мас; великий об'єм калових мас, що ускладнює дефекацію. Після адекватного обстеження пацієнта симптоми не пояснюються іншою патологією.

У IV Римському консенсусі тривалість симптомів функціонального закрепу скорочена до одного місяця, що дає змогу раніше починати лікування і краще узгоджується з аналогічними критеріями у немовлят [42, 89, 100].

1.3 Патофізіологія функціональних захворювань: ключові механізми

Минулі з моменту виходу першого Римського консенсусу майже три десятиліття супроводжувалися поглибленим вивченням патофізіологічних механізмів розвитку ФЗШКТ. Уявлення про відсутність будь-яких морфологічних змін при цій патології змінилося концепцією мікрозапалення у слизовій оболонці, особливо при постінфекційних варіантах розвитку захворювання. Як і раніше, велике значення приділяється ролі стресів, генетичної схильності, психологічних факторів і змінам умісту нейромедіаторів [43].

За останнє десятиліття спостерігається лавиноподібне зростання кількості досліджень, присвячених ролі кишкової мікрофлори в патогенезі ФЗШКТ. Відзначається, що існують як спільні, так і специфічні механізми розвитку різних варіантів ФЗШКТ, особливо між тими, що супроводжуються болем, та тими, що мають безбольовий перебіг [34, 43, 169]. Цікаво, що у дітей із СПК біль виявлявся більш стійким до лікування, ніж при функціональному абдомінальному болю, і частіше зберігався через два роки спостереження [56].

Слід також відзначити, що у дітей із ФЗШКТ залишається багато невирішених питань [89, 100].

Наразі виділяють низку факторів, що сприяють розвитку ФЗШКТ, які супроводжуються больовим синдромом. Ці фактори найчастіше відображають патогенетичні механізми формування патології. До них належать жіноча стать (хоча в період статевого дозрівання гендерні відмінності нівелюються), стресові фактори (розлука з близькими, жорстоке поводження, академічна неуспішність, госпіталізація з приводу інших захворювань), епізоди насильства (психічного, фізичного, сексуального), патологія раннього віку (дитяча коліка, діабет і гіпертензія у матері під час вагітності), генетична схильність, алергія до білка коров'ячого молока, бактеріальні кишкові інфекції, пурпура Шенлейна-Геноха [44, 134]. Як уже зазначалося вище, більшість запропонованих патогенетичних схем розвитку ФЗШКТ стосується дорослої популяції, до того ж основна увага приділяється патогенезу СПК, тоді як решта патологій вивчена значно менше.

Так, у патогенезі СПК запропоновано дві патогенетичні моделі – bottom-up model і top-bottom model. Як впливає з назви, у першій моделі пусковим механізмом виступають зміни безпосередньо в кишечнику – зміна складу мікробіоти, підвищення кишкової проникності, мікрозапалення, порушення метаболізму жовчних кислот і серотоніну, що призводить до розладів функцій головного мозку [48, 82]. У другій моделі первинні зміни відбуваються з боку центральної нервової системи, що супроводжується порушенням регуляторної функції мозку щодо моторики, секреції, імунної відповіді, що, у свою чергу, призводить до змін кишкової проникності, складу мікробіоти та появи симптоматики СПК. Відзначається, що в дитячій популяції складно віддати перевагу якійсь одній моделі, оскільки в кожного хворого можуть взаємодіяти одразу кілька патогенетичних факторів [134]. Цікаво, що під час статевого дозрівання у дівчат відбувається зменшення вираженості симптомів СПК, тоді як у хлопців усі симптоми посилюються [55]. На рис. 1.1 наведено схему розвитку ФЗШКТ, що супроводжуються абдомінальним болем [54, 89]. Детальніше розглянемо патогенетичні механізми виникнення функціональних абдомінальних болів. Біль при ФЗШКТ має вісцеральний характер. Як відомо, у слизовій оболонці кишечника відсутні больові рецептори, тому відчуття болю при такій патології пов'язане зі стимуляцією механо- та хеморецепторів [67].

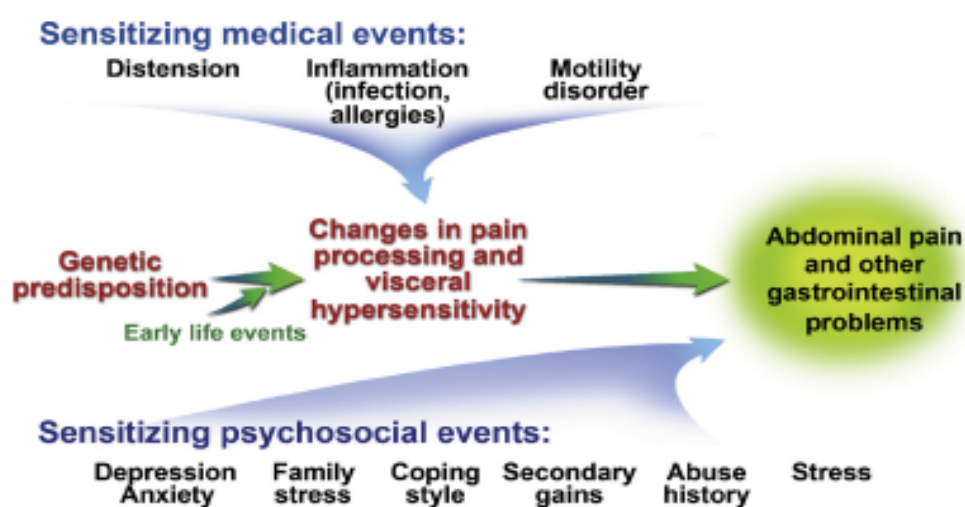


Рис 1.1 Схема розвитку функціонального захворювання шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються абдомінальним болем

Подразнення механорецепторів найчастіше зумовлене зміною тону гладенької мускулатури стінки кишки при її розтягненні або спазмі. Хеморецептори стимулюються деякими іонами, біогенними амінами, простагландінами та лейкотрієнами, які виділяються або в просвіт кишки, або безпосередньо в її стінці [12, 71]. У дітей із ФЗШКТ також виявляють вегетативний дисбаланс, що проявляється зміною симпатичної або парасимпатичної імпульсації у відповідь на прийом їжі чи інші подразники, що також супроводжується порушенням моторики та появою симптоматики [72, 134].

Характерною ланкою в патогенезі будь-якого хронічного болю, у тому числі й при ФЗШКТ, є вісцеральна гіперчутливість. У цьому разі будь-які фізіологічні стимули, що діють на рецептори кишки, сприймаються як біль і дискомфорт. Досить докладно вивчено роль такої гіперчутливості у пацієнтів із СПК, зокрема й у дітей. До тригерних механізмів вісцеральної гіперчутливості відносять вольтаж-залежні та АТФ-залежні іонні канали, рецептори, активовані протеазами (protease-activated receptors PAR2), TRPV1 (transient receptor potential vanilloide-1), серотонінергічні, канабіоїдні та холецистокінінові рецептори [70, 74, 61]. Відзначається, що ці ж механізми є актуальними і при інших функціональних захворюваннях [134]. Цікаво, що вісцеральна гіперчутливість виявляється як у верхніх, так і в нижніх відділах ШКТ у пацієнтів із функціональними абдомінальними больовими розладами [150].

Окрім периферичної гіперчутливості, у пацієнтів із хронічним абдомінальним болем існує й центральна гіперчутливість. Вона проявляється зниженням порогу центрального сприйняття та провокується стресами, насильством у сім'ї та іншими психотравмувальними ситуаціями. Особливо виражена центральна гіперчутливість у людей із депресією та тривожними розладами [29, 80]. Показано, що ситуації, які супроводжувалися болем, призводять до розвитку порушень моторики, секреції та більш вираженої симптоматики з боку ШКТ [147]. Вважається, що зниження порогу центрального сприйняття болю, гіперчутливість до інтероцептивних сигналів із кишечника та

приєднання емоційного компонента можуть робити свій негативний внесок у патофізіологію розвитку ФЗШКТ [85, 133, 134]. Серед можливих патогенетичних причин згаданих вище змін моторики та чутливості нині все більше уваги приділяється кишковій мікрофлорі. Розглянемо детальніше її значення.

1.4 Значення кишкової мікробіоти у розвитку функціонального захворювання шлунково-кишкового тракту

Традиційно вважалося, що кишечник здорової дитини починає заселятися мікрофлорою з моменту народження. Однак на сьогодні активно обговорюється можливість внутрішньоутробного заселення просвіту кишечника деякими мікроорганізмами [90, 101, 128]. Тим не менш саме у післяпологовий період починається інтенсивне заселення кишечника нормальною мікрофлорою. Провідну роль у цьому процесі відіграють тісний контакт із матір'ю, характер вигодовування, стан навколишнього середовища, прийом антибіотиків та багато інших чинників.

Перехід від грудного вигодовування (або годування сумішами) до дорослого типу харчування супроводжується значними змінами складу мешканців кишечника. Цікаво, що у дітей, які не отримали від матері мікроорганізмів, здатних метаболізувати рослинні волокна та пребіотики, розвиваються не лише проблеми з боку ШКТ, але й інші метаболічні захворювання. Відзначається, що короточасна зміна складу мікробіоти при переході на «західний» тип дієти досить швидко повертається до вихідного стану після відновлення традиційного харчування. Водночас тривале (впродовж кількох поколінь) «західне» харчування призводить до стійкого й важко зворотного збіднення кишкового мікробіому [102, 154].

Стабільного характеру мікробіом дитини набуває після трирічного віку та включає *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*. Показано, що у здорової людини в кишечнику міститься до 10^{14} мікроорганізмів, що співмірно з кількістю

її соматичних клітин, хоча традиційно вважається, що мікроорганізмів приблизно на порядок більше, ніж клітин у тілі дорослої людини [107, 145].

Також обговорюється роль інших мешканців кишечника у підтриманні здорового мікробіому. Висловлюється обґрунтована думка, що не лише бактерії, але й грибки та найпростіші мають регулювальний вплив на кількість і різноманітність мікроорганізмів, а зміна складу кишкових мешканців призводить до формування низки захворювань [105, 108]. Динаміку кишкової мікробіоти залежно від віку показано на рис. 1.2 [119]. Як видно з малюнка, з віком збільшується як кількість кишкових мікроорганізмів, так і їх різноманітність. Проте видовий склад мікробіому залежить від багатьох чинників і суттєво відрізняється у розвинених і країнах, що розвиваються [110, 113, 186]. Цікаво, що вже в дитячому віці спостерігаються значні відмінності у складі кишкової мікрофлори між жителями Північної Африки та США.

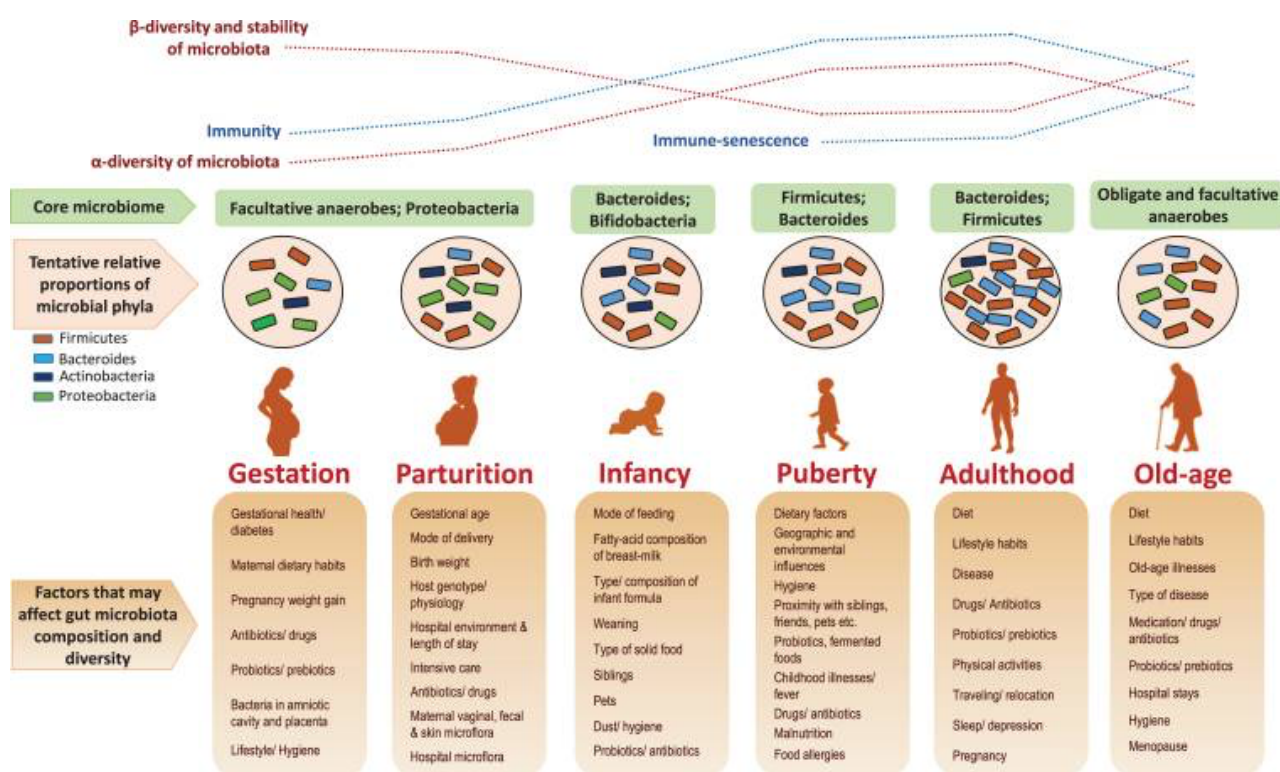


Рис 1.2. Динаміка кишкової мікробіоти залежно від віку

Так, у єгипетських дітей переважають штами, що метаболізують полісахариди (ентеротип *Prevotella*), тоді як у США – ті, що метаболізують білки

та жири (ентеротип *Bacteroides*), що тісно пов'язано з характером харчування [116, 146].

Відомо, що нормальна кишкова мікрофлора метаболізує харчові інгредієнти та виділяє численні продукти своєї життєдіяльності. Серед них коротколанцюгові жирні кислоти, вітаміни, регуляторні пептиди, нейромедіатори та інші сполуки. Велике значення має склад кишкової мікробіоти та продуктів її життєдіяльності для формування імунної системи людини. Існує гіпотеза про критичний період перших 1000 днів життя, протягом якого нормальна мікрофлора формує імунітет і визначає стан здоров'я протягом усього подальшого життя [106, 118].

У хворих із патологією ШКТ спостерігаються кількісні та якісні зміни складу кишкової мікробіоти. ФЗШКТ не є винятком. При постінфекційному варіанті частіше відзначали підвищення рівня фекального кальпротектину і синдрому надлишкового бактеріального росту [11]. Усунення цього синдрому супроводжується суттєвим клінічним покращенням [75, 120].

У дорослих показано, що вміст товстокишкового просвіту у хворих на СПК характеризується зниженням кількості *Bifidobacteria*, *Collinsella aerofaciens*, *Coprococcus eutactus*, *Clostridium cocleatum* і підвищенням *Veillonella*, *Enterobacteriaceae* [124, 132]. У метааналізі 13 досліджень, що включали 360 пацієнтів із СПК і 268 здорових осіб, виявлено відмінності у вмісті *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* і *Faecalibacterium prausnitzii*, особливо виражені при СПК-Д [109].

Такі зміни складу мікрофлори призводять до низки порушень кишкової моторики, секреції, чутливості, проникності та накопичення газів у просвіті кишечника. Ще одним наслідком порушення мікробіому є розвиток мікрозапалення у стінці кишечника з посиленням симптоматики СПК [82, 125, 143]. При морфологічному дослідженні кишечника у дитячій популяції з ФЗШКТ також виявлено ознаки мікрозапалення [134].

У дітей, хворих на СПК, виявлено підвищення кількості мікроорганізмів роду *Haemophilus*, *Ruminococcus* і зниження *Eubacterium* та *Anaerovorax*.

У пацієнтів із більш вираженим абдомінальним болем відзначалося збільшення кількості представників *Alistipes*, *Akkermansia*, *Parabacteroides* та родини *Ruminococcaceae*. Для порівняння, у пацієнтів із незначною інтенсивністю абдомінального болю переважали *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Haemophilus* і *Roseburia*. У цьому дослідженні не виявлено відмінностей у складі кишкової мікрофлори в дітей із різними підтипами СПК [142].

Водночас в іншому дослідженні у дітей із СПК-Д було виявлено підвищення вмісту *Veillonella*, *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Parasporobacterium* при одночасному зниженні *Bifidobacterium* і *Verrucomicrobium* [137]. У нещодавно опублікованому огляді зазначається, що у дітей із СПК виявлено зменшення різноманіття кишкової мікробіоти, збільшення *Enterobacteriaceae*, *Veillonella*, *Dorea*, *Haemophilus parainfluenzae* та зменшення *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Clostridiales* [61, 148]. Автори наголошують, що більшість даних отримано у дорослих і вони потребують підтвердження в дитячій популяції [61].

У дорослих із цією патологією показано збільшення кількості представників типу *Bacteroidetes*, серед яких найбільше значення мали *Flavobacterium* і *Faecalibacterium*. Цікаво, що у пацієнтів із нормальною або прискореною швидкістю кишкового транзиту виявлялося збільшення кількості представників *Actinobacteria* – *Lactococcus* і *Roseburia*. Відомо, що лактококи здатні синтезувати серотонін, який сприяє посиленню кишкової перистальтики. У групі пацієнтів із уповільненим транзитом збільшувалася кількість *Butyricimonas* і зменшувалася *Lactococcus* [127, 157].

В іншому дослідженні у дорослих із функціональними закрепами було показано зниження кількості *Prevotella* 9 і *Lactococcus*, а лікування симбіотиками призводило до збільшення їх кількості [87]. Цікаві дані отримані у дослідженні [112]: мікробіота у хворих із функціональними закрепами представлена штамми, здатними у більшій кількості продукувати водень, метан і метаболізувати гліцерин, тоді як у здорових людей переважають штами, що метаболізують вуглеводи, ліпіди й жирні кислоти. В огляді, присвяченому впливу кишкової мікрофлори на моторику у хворих із хронічними закрепами,

зазначається, що мікробіота може чинити багатогранний вплив. Так, дозрівання ентеральної нервової системи, відповідальної за перистальтику і секрецію, залежить від складу кишкової мікрофлори, а синтезовані нею коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК) і пептиди стимулюють перистальтику та секрецію. Іншим стимулятором, як ентеральної, так і центральної нервової системи, виступає серотонін, що також синтезується мікрофлорою [162].

Вплив продуктів метаболізму мікробіоти на центральну нервову систему не обмежується стимуляцією перистальтики, а призводить до змін настрою, сприйняття болю і порогу чутливості. Нині навіть розглядається існування самостійної регуляторної осі «мікробіом–кишечник–мозок», яка відіграє ключову роль у регуляції моторики. У хворих із хронічними закрепками ця регуляція порушується через зміну складу мікробіоти.

Вироблювані кишковою мікрофлорою КЖК, а також водень і метан можуть безпосередньо впливати на гладку мускулатуру кишки та змінювати моторику. Ще одним шляхом опосередкованого впливу на перистальтику є стимуляція тол-подібних рецепторів (TLR) мікробними ліпополісахаридами, що призводить до розвитку мікрозапалення та вторинних порушень моторики. Також розглядаються потенційні механізми впливу пробіотиків на кишкову моторику. Деякі пробіотики можуть підвищувати синтез КЖК та/або серотоніну, а також зменшувати утворення метану, який гальмує перистальтику. Іншою точкою дії пробіотиків можуть бути жовчні кислоти, здатні впливати на кишкову перистальтику та секрецію. Ще одним механізмом зменшення вираженості закрепок може бути стимуляція під впливом мікрофлори синтезу муцинів, які полегшують ковзання та виведення калу [64, 163].

Значно гірше вивчені зміни кишкової мікробіоти у дітей із функціональними закрепками. У невеликому дослідженні у дітей з ожирінням і функціональним закрепком було виявлено зниження кількості представників *Prevotella* і збільшення *Firmicutes* [164, 191]. В іншому, більш масштабному дослідженні у дітей із нормальною масою тіла показано, що порівняно зі здоровими при функціональних закрепах збільшується вміст *Bacteroides*

fragilis, *Bacteroides ovatus*, *Bifidobacterium longum* і бактерій роду *Parabacteroides*, а також виявлено зменшення *Alistipes finegoldii* [60, 166].

Зміни у складі кишкового мікробіому при різній патології можна діагностувати шляхом дослідження летких продуктів їхнього метаболізму, що виділяються з калом. Показано, що у дітей із СПК і ФАБ-ОНС профіль летких метаболітів кишкової мікрофлори є ідентичним, тоді як у пацієнтів із ВЗК він суттєво відрізняється. Цікаво, що при функціональних захворюваннях метаболічний профіль достовірно не відрізняється від профілю здорових дітей, тоді як при запальних захворюваннях кишечника він є статистично іншим [45, 167].

1.5 Сучасні підходи до лікування функціонального захворювання шлунково-кишкового тракту у дітей

З огляду на встановлену роль змін кишкової мікробіоти у розвитку ФЗШКТ у дітей, проведено багато досліджень, присвячених лікуванню подібних захворювань шляхом корекції кишкової мікрофлори.

Так, в огляді трьох рандомізованих досліджень терапії рецидивного абдомінального болю у дітей зроблено висновок, що лише пробіотики, когнітивно-поведінкова психотерапія та гіпнотерапія достовірно зменшують інтенсивність болю. При цьому наявні більш переконливі докази короточасної ефективності пробіотиків, хоча існують дані і про середньостроковий ефект. Водночас відсутні докази ефективності дієтичних втручань, медикаментозного лікування чи фізіотерапії. В цьому ж огляді зазначається недостатній обсяг інформації для обґрунтованого вибору пробіотичних штамів у лікуванні абдомінального болю [121, 170].

У більш ранньому огляді також відзначено ефективність гіпнотерапії, когнітивно-поведінкової психотерапії та таких пробіотичних штамів, як *Lactobacillus rhamnosus* GG і VSL#3, при цьому вказується, що якість проведених досліджень є досить низькою [140, 174].

У нещодавно опублікованому систематичному огляді 11 РКД щодо лікування ФЗШКТ, що супроводжуються болем, лише *Lactobacillus rhamnosus* GG ефективно зменшувала вираженість больового синдрому у дітей із СПК. Не виявлено ефекту при використанні таких пробіотичних штамів, як *L. reuteri* DSM 17938, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *B. lactis* і VSL#3 [178].

В іншому огляді зазначено, що в дитячій популяції отримано докази помірної ефективності таких пробіотиків, як *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) і *Lactobacillus rhamnosus* GG, а також обмеженої ефективності VSL#3 і суміші трьох біфідобактерій (*B. infantis*, *B. breve* і *B. longum*) у лікуванні абдомінального болю, особливо пов'язаного зі СПК. В огляді підкреслюється недостатня кількість досліджень, проведених у дітей, і необхідність вивчення ролі пробіотиків при всьому розмаїтті ФЗШКТ, а не лише при СПК. Також наголошується на доцільності підтвердження ефективності кожного пробіотичного штаму при кожній нозології [141, 176].

У систематизованому огляді не було виявлено позитивного впливу пробіотиків, пребіотиків і симбіотиків у лікуванні функціональних закрепів у дітей [99]. В іншому систематизованому огляді 7 РКД, що включали понад 500 дітей, не було знайдено ефективності жодного з досліджуваних пробіотичних штамів у лікуванні функціональних закрепів [177, 181]. Ще в одному систематизованому огляді 6 РКД із лікування функціональних закрепів також показано, що жоден із досліджуваних пробіотичних штамів (*Lactobacillus casei rhamnosus* LCR35, *B. lactis* DN173 010, *B. longum*, *L. reuteri* DSM 17938, суміш *B. infantis*, *B. breve* і *B. longum* або Protexin mix) не довів клінічної ефективності [178].

Водночас у РКД у дорослих пацієнтів із СПК-3 і функціональними закрепами застосування пробіотика на основі *Streptococcus thermophilus* MG510 і *Lactobacillus plantarum* LRCC5193 через 4 і 8 тижнів призводило до достовірного полегшення закрепів і позитивної динаміки характеру випорожнень за Бристольською шкалою [187]. Метааналіз 14 РКД, який включав

1182 дорослих пацієнти, показав, що застосування пробіотики на основі *Bifidobacterium lactis* сприяє почастішанню дефекацій, скороченню часу кишкового транзиту та покращенню консистенції калу, тоді як пробіотичний штам *Lactobacillus casei* Shirota такого ефекту не мав [63, 180].

В огляді, присвяченому лікуванню закрепів шляхом впливу на мікрофлору, зазначено, що пребіотики, пробіотики й трансплантація кишкової мікробіоти є високобезпечним і перспективним методом терапії як у дорослих, так і в дітей. Проте наголошується на необхідності подальших контрольованих досліджень [86, 182].

Значно раніше, ніж пробіотики, для лікування ФЗШКТ (і насамперед функціонального закрепу) почали застосовувати інший підхід до впливу на кишкову мікробіоту – використання пребіотиків. Ще Гіппократ рекомендував із цією метою вживати цільнозерновий хліб (цит. за [179]). Нині показано, що такі пребіотики, як інулін, фруктоолігосахариди та галактоолігосахариди, вже у ранньому віці сприяють збільшенню кількості *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*. Важливо, що додавання подібних пребіотиків до дитячих сумішей здатне наблизити спектр кишкових мікроорганізмів до спектра дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, і в подальшому зменшити частоту інфекційних та неінфекційних захворювань [179].

У дітей із СПК і функціональним абдомінальним болем було проведено кілька РКД для вивчення ролі рослинних волокон. У двох ранніх роботах показано достовірне зменшення вираженості болю в животі, однак із сучасної точки зору ці дослідження мали низький методологічний рівень [179]. У двох сучасних РКД не виявлено достовірних відмінностей між плацебо й рослинними волокнами щодо інтенсивності та тривалості болю, консистенції випорожнень, продукції водню, метану й складу кишкової мікробіоти [83, 149, 183]. Водночас у групі пацієнтів, які приймали псиліум, виявлено достовірне зменшення частоти епізодів болю [149].

Наразі відсутні РКД, присвячені вивченню ролі пребіотиків у корекції складу мікробіоти у дітей, хворих на СПК. Відзначається, що дотримання дієти

low FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols), у якій обмежуються оліго-, ді-, моносахариди й поліоли (що за своєю структурою часто є пребіотиками), супроводжується зменшенням вираженості таких симптомів СПК, як абдомінальний біль і здуття живота. На цій підставі робляться висновки про неоднозначні механізми впливу пребіотиків на патогенез абдомінального болю при СПК [55, 184].

У Кокранівському огляді зазначено, що у дітей із функціональними абдомінальними болями пробіотики й дієта low FODMAP достовірно зменшують вираженість болю, тоді як рослинні волокна неефективні [121]. Застосування рослинних волокон у дітей із хронічними функціональними закрепами вивчалось у чотирьох РКД. Дослідження були досить гетерогенними, а результати – неоднозначними. Волокна сприяли певному полегшенню закрепу, однак при цьому могли посилювати здуття та біль. Зміни кишкової мікробіоти в цих дослідженнях не оцінювалися. Пребіотики вивчалися у п'яти РКД, і, незважаючи на значну гетерогенність учасників, відзначалося частіше пом'якшення випорожнень і збільшення частоти дефекацій у групі пробіотиків порівняно з плацебо. Також підкреслюється необхідність подальшого вивчення динаміки кишкової мікробіоти на тлі застосування пребіотиків [179].

Як видно з наведених даних, на сьогодні лікування більшості ФЗШКТ у дітей залишається недостатньо розробленим. Тому досить часто відбувається механічне перенесення результатів, отриманих у дорослих, на дитячу популяцію, або висновки робляться на підставі невеликих досліджень.

1.6 Роль TOLL-подібних рецепторів (TLR) і генетичних факторів

Як уже згадувалося вище, основними рецепторами, що відповідають за розпізнавання мікроорганізмів, є TOLL-подібні рецептори (TLR) різних типів. Відомо 13 типів TLR, однак у людини наявні лише 10 (від TLR1 до TLR10). Такі рецептори розташовані на поверхні клітин крові, зокрема імунних клітин (В-лімфоцитів, моноцитів/макрофагів, нейтрофілів, опасистих клітин тощо), а також клітин кишкового епітелію [185].

У кишечнику людини виявлено всі десять типів рецепторів – від TLR1 до TLR10, причому різні типи можуть активуватися різними речовинами. Найчастіше стимуляторами виступають ліпополісахариди, флагеліни, РНК, ДНК, зимозан. Таким чином, TLR здатні активуватися бактеріями, вірусами, грибами, найпростішими, клітинами самого макроорганізму, а також деякими лікарськими препаратами [188].

Встановлено, що грампозитивні мікроорганізми впливають на TLR2, а грамнегативні – на TLR4 [160]. За своєю структурою TLR є мономерами. Після стимуляції TLR відбувається їх димеризація і зв'язування з адаптерними білками, що містять TIR-домен, із подальшим посиленням синтезу прозапальних або протизапальних інтерлейкінів чи інтерферону. Деякі рецептори під дією різних стимуляторів здатні по-різному впливати на вираженість запалення [90, 159].

Слід зазначити, що функція TLR полягає не лише у боротьбі з патогенами, які потрапили до кишечника, але й у забезпеченні імунної толерантності до сапрофітних мікроорганізмів – постійних мешканців кишечника [88]. Ще одним механізмом, який пояснює вплив активації TLR на інтенсивність запальної відповіді, є здатність збільшувати кишкову проникність при стимуляції TLR4 і зменшувати її при стимуляції TLR2 [58, 189].

Попри те, що знайдено досить багато типів TLR, у кишечнику основну роль відіграють TLR2, TLR4 і TLR5. Особливо зростає їх значення при розвитку запалення у пацієнтів з виразковим колітом і хворобою Крона. У нормі в клітинах кишкового епітелію виявляється незначна кількість TLR, які забезпечують активність імунної системи, водночас не допускаючи знищення постійних «корисних» мешканців кишечника.

При зміні складу мікробіоти відбувається підвищення експресії TLR, що супроводжується активацією запальної відповіді. Відзначено, що при ВЗК підвищується експресія TLR2 і TLR4, а знижується TLR5 [111]. Відомо, що перші два типи рецепторів потенціюють запальний процес у кишечнику, тоді

як TLR5 його гальмує. Наразі розпочато дослідження щодо лікування ВЗК препаратами, які впливають на TLR [161].

Важливу роль активація цих рецепторів кишковою мікробіотою відіграє також у розвитку серцево-судинних захворювань, метаболічних порушень і навіть хвороби Паркінсона [50, 94, 192]. Водночас стимуляція TLR у ранньому віці забезпечує подальший захист організму від алергічних захворювань [115].

В експериментальних роботах було показано, що значне зниження кількості кишкової мікробіоти на тлі застосування антибіотиків призводило до підвищення експресії TLR3, TLR4, TLR6, TLR7 і TLR8, а також до зниження експресії TLR2 і TLR9 у слизовій товстій кишки. Це супроводжувалося мікрозапаленням, збільшенням часу кишкового транзиту та зменшенням пропульсивної активності [77]. Одним із механізмів такого впливу може бути зниження експресії серотонінових рецепторів у слизовій товстій кишки при підвищенні експресії TLR2 і TLR4 [73].

Окрім застосування антибіотиків, зміна мікробіоти може бути пов'язана й із харчовими факторами. Так, показано, що розвиток закрепів у тварин, які перебували на «західному» типі дієти, обумовлений стимуляцією бактеріальними ліпополісахаридами TLR4 у слизовій оболонці кишечника. Це призводило до втрати нитрергічних нейронів сплетіння Ауербаха та уповільнення пропульсивної активності [135].

Вивчення ролі TLR у патогенезі ФЗШКТ у людей наразі обмежується в основному синдромом подразненого кишечника. Встановлено, що у хворих на СПК-Д підвищений титр антитіл до бактеріальних ліпополісахаридів і флагелінів [65]. Ліпополісахариди та флагеліни є компонентами кишкової мікробіоти та стимулюють експресію TLR у слизовій оболонці кишечника.

У низці досліджень було виявлено підвищення експресії TLR2 і TLR4 у хворих на СПК-3. Це супроводжувалося збільшенням вмісту прозапальних цитокінів IL-8 та IL-1 β у слизовій оболонці кишечника [38]. В інших роботах показано підвищення кількості TLR2 і TLR4 у пацієнтів зі СПК-Д та підвищення рівня TLR4 при СПК-3, тоді як зростання TLR2 було менш вираженим [98].

У китайському дослідженні у пацієнтів із СПК-Д зниження вмісту *Bacteroidetes* і *Clostridium* асоціювалося з підвищенням експресії TLR2 і TLR4 [78]. У європейському дослідженні встановлено, що в слизовій товстої кишки хворих на СПК експресія TLR2, TLR4, TLR5 і TLR9 достовірно не відрізняється від контрольної групи, тоді як у тонкій кишці спостерігається підвищення TLR4, TLR5 і TLR9 [66, 193].

Такі суперечливі результати можуть бути пов'язані з генетичними особливостями популяцій, зокрема з однонуклеотидними поліморфізмами генів, що кодують TLR. Показано, що поліморфізм генів TLR1, TLR2, TLR4 і TLR5 у хворих на ВЗК асоціюється з тяжчим перебігом або підвищеним ризиком розвитку хвороби [33, 52]. У дітей поліморфізм гена TLR2 має протективний ефект [69].

У дослідженні хворих на СПК встановлено, що поліморфізм TLR4 Asp299Gly підвищує ризик розвитку СПК, тоді як поліморфізм TLR2 Arg753Gln чинить протективну дію [144]. У дітей поліморфізм генів TLR вивчався переважно при інфекційних та алергічних захворюваннях [79, 165]. В огляді зазначено, що поліморфізм генів TLR може як підвищувати, так і знижувати ризик розвитку різних інфекційних, автоімунних та онкологічних захворювань, що підкреслює актуальність подальших досліджень [171].

Резюме. Функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту (ФЗШКТ) у дітей – це найпоширеніша патологія травної системи. ФЗШКТ є досить гетерогенними і можуть бути поділені на групи захворювань, провідним проявом яких є абдомінальний біль, і захворювання з переважно безбольовим перебігом. Патогенез ФЗШКТ у дітей є багатофакторним, і в різному віці провідну роль можуть відігравати різні механізми. Кишкова мікробіота у дорослих і дітей відіграє важливу роль у патогенезі ФЗШКТ. При різних формах ФЗШКТ у дітей виявлено зміни складу кишкової мікробіоти. Одним із механізмів взаємодії кишкових мікроорганізмів з організмом-господарем є вплив на TLR клітин кишкового епітелію. Характер змін TLR у дітей із ФЗШКТ

практично не досліджений. Різна відповідь на стимуляцію TLR кишковими мікроорганізмами може бути зумовлена однонуклеотидним поліморфізмом генів, що кодують TLR. Поширеність такого поліморфізму у дітей в українській популяції не вивчалася. Перспективним напрямом лікування ФЗШКТ у дітей є персоніфікована корекція кишкової мікробіоти шляхом застосування пре-, пробіотиків і, можливо, трансплантації фекальної мікробіоти. Вибір терапії має ґрунтуватися на вивченні генетичних особливостей дитини.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. [10] Дорофєєв АЕ, Руденко ММ, Жигаль ЮВ. Функціональний закреп у молодому віці. Місце макро голу 4000 у лікуванні функціонального закрепу. Гастроентерологія. 2019;53(1):57-61. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163457.
2. [7] Дорофєєв АЕ, Чернишова ОЄ, Жигаль ЮВ. Функціональні ураження кишківника у підлітків та молодих дорослих: особливості патогенезу, діагностики та оптимізація лікування. Здоров'я Дитини. 2020;15(5):382-8. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211449.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика груп спостереження

Під нашим спостереженням перебувало 62 підлітки віком від 14 до 19 років і 73 молодих дорослих віком від 19 до 25 років із функціональними захворюваннями кишечника. Як контрольну групу було обстежено 20 підлітків і 20 молодих дорослих того ж віку, у яких не виявлено жодної патології. Пацієнти перебували під амбулаторним спостереженням у ДТМО м. Краматорська та в українсько-німецькому гастроентерологічному центрі «БІК-Київ» (м. Київ). Серед хворих підлітків було 32 особи з СПК (синдромом подразненого кишечника) та 30 із функціональним закрепом (ФЗ). Серед дорослих – 40 із СПК і 33 із ФЗ. Такий поділ підгруп пацієнтів був зумовлений уже згаданою вище потенційною різницею у патогенезі функціональних захворювань, що супроводжуються болем, і тих, які перебігають без больового синдрому. Через відсутність діагностичних критеріїв функціональної діареї у підлітків ми не включали до дослідження пацієнтів із безбольовою діареєю. Також не включали осіб із функціональними абдомінальними болями або абдомінальною мігренню, оскільки в них не було ознак ураження кишечника.

Діагноз СПК та ФЗ у підлітків і дорослих встановлювали на підставі IV Римських критеріїв [89, 103]. При цьому слід зазначити відмінності в діагностичних критеріях обох захворювань у підлітків і дорослих. Так, під час діагностики СПК в обох вікових групах обов'язковою є наявність абдомінального болю з частотою понад 4 рази на місяць / щотижня. Проте в підлітків тривалість існування симптоматики обмежується 2 місяцями, тоді як у дорослих вона повинна тривати понад 6 місяців. Ще однією відмінністю у підлітків є те, що для підтвердження діагнозу достатньо виявлення одного (а не двох, як у дорослих) симптомів залучення кишечника – зв'язку з дефекацією, зміною її частоти чи форми випорожнень. Крім того, у підлітків для постановки діагнозу СПК-3 існує додатковий діагностичний критерій,

відсутній у дорослих: абдомінальний біль у них має зберігатися навіть після зникнення запорів [89, 103].

Критерії діагностики ФЗ відрізняються значно більшою мірою. Спільним для обох вікових груп є наявність щонайменше двох критеріїв, зокрема дефекації рідше ніж 3 рази на тиждень, а також відсутність критеріїв СПК.

У дітей до симптомів ФЗ належать: нетримання калу (не рідше одного разу на тиждень), довільне утримування дефекації («страх горщика»), болісна або утруднена дефекація, наявність після дефекації великої кількості калових мас у прямій кишці, а також такий симптом, як великий діаметр калових мас, здатний закупорити злив туалету. У дорослих основну увагу приділяють таким симптомам: випорожнення 1-2 типу за Бристольською шкалою калу, необхідність натужування, відчуття неповного випорожнення прямої кишки, відчуття аноректальної блокади та потреба у ручній допомозі під час дефекації. Ці симптоми вважаються діагностично значущими, якщо вони виявляються більш ніж у 25% актів дефекації. Крім того, у дорослих симптоматика повинна зберігатися не менше ніж 6 місяців, тоді як у дітей для встановлення діагнозу достатньо одного місяця за умови щотижневого повторення симптомів [89, 103].

У нашому дослідженні середній вік хворих підлітків із СПК становив $15,7 \pm 0,21$ року, із ФЗ – $16,3 \pm 0,23$ року. У дорослих середній вік пацієнтів із СПК був $22,7 \pm 0,29$ року, а з ФЗ – $23,4 \pm 0,32$ року.

У контрольній групі середній вік підлітків становив $15,9 \pm 0,27$ року, а дорослих – $23,1 \pm 0,28$ року. Вірогідних відмінностей за віком між контрольною групою та групами хворих із СПК і ФЗ як серед підлітків, так і серед дорослих не виявлено ($p > 0,05$).

За статевою належністю пацієнти розподілялися таким чином: серед підлітків і дорослих із СПК переважали особи жіночої статі – 71,9% та 77,5% відповідно (рис. 2.1).

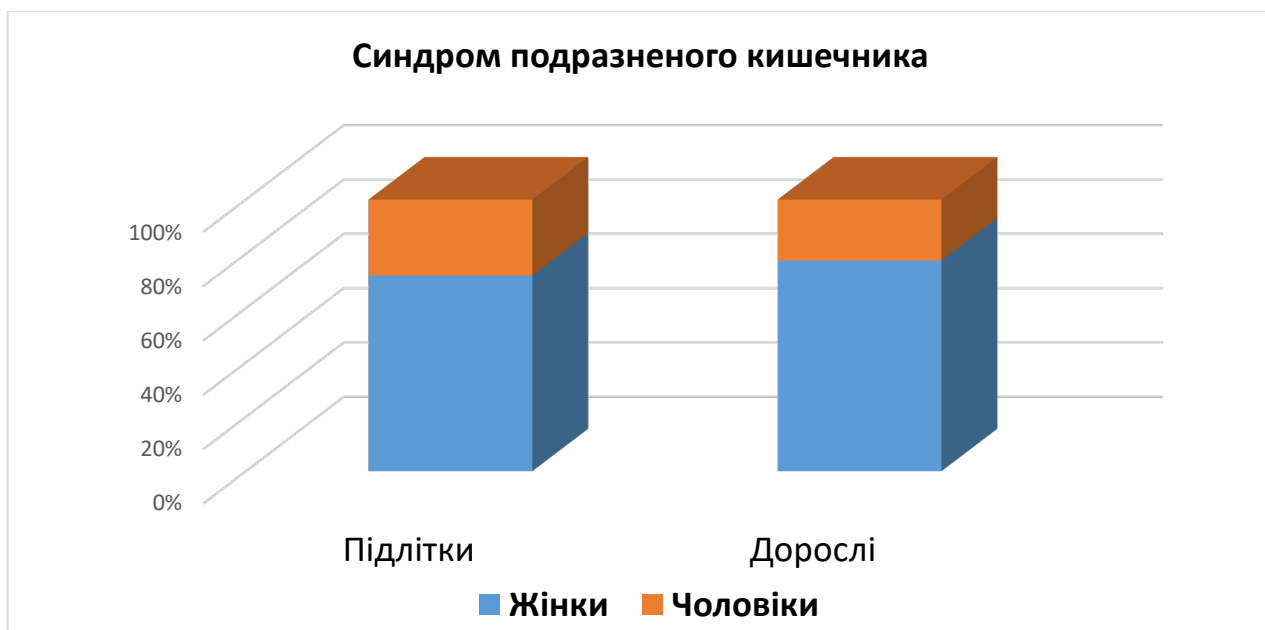


Рис. 2.1 Розподіл хворих із синдромом подразненого кишечника за статевою належністю

Серед пацієнтів із ФЗ не спостерігалось такого вираженого переважання осіб однієї статі, і розподіл був більш рівномірним (рис. 2.2). У групі підлітків із ФЗ дівчата становили 53,3%, а серед дорослих – жінки 57,6%.

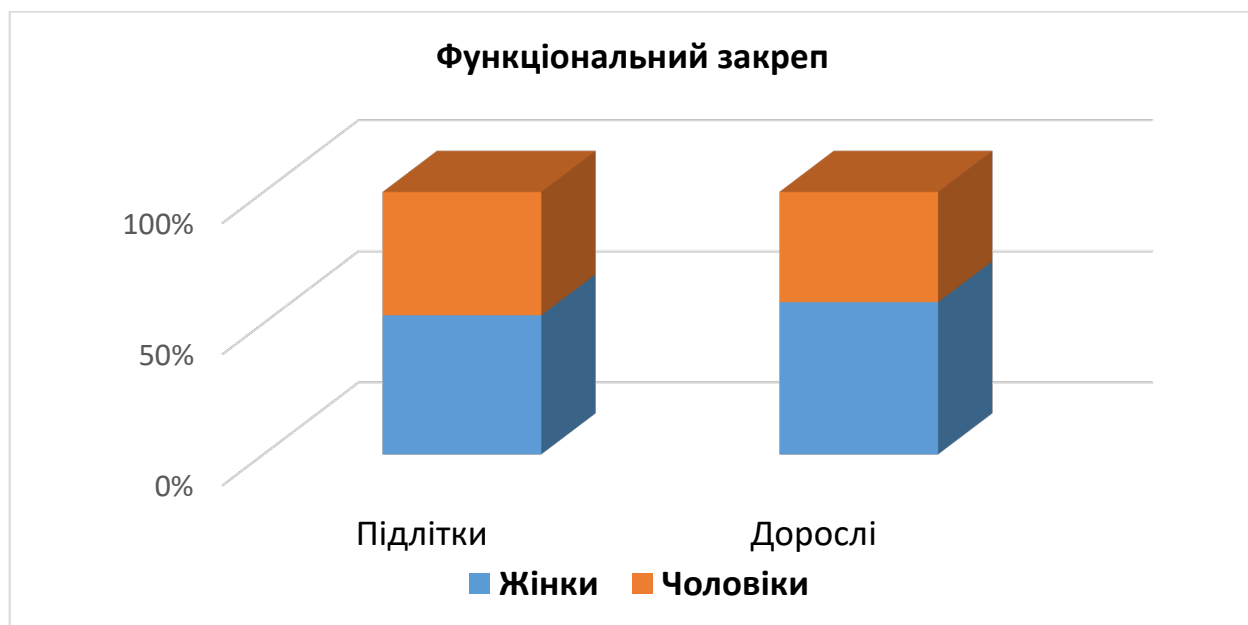


Рис. 2.2 Розподіл хворих із функціональним закрепом за статевою належністю

Слід зазначити, що не виявлено достовірних відмінностей у гендерному складі між підлітками та дорослими як у групі хворих на СПК, так і серед

пацієнтів із ФЗ ($p > 0,05$). У контрольній групі підлітків дівчата становили 60%, а в групі дорослих – жінки 65%.

Згідно з даними літератури, на СПК як у дітей, так і в дорослих переважно хворіють жінки. При ФЗ у дитячій популяції не спостерігається чіткого переважання певної статі, тоді як серед дорослих дещо частіше хворіють жінки [83, 103].

2.2 Клінічні методи обстеження хворих

Клінічне обстеження хворих проводили з використанням методик, що включали опитування, збирання анамнезу захворювання та анамнезу життя, а також об'єктивне фізикальне обстеження.

Під час опитування пацієнтів найбільшу увагу приділяли скаргам, характерним для патології шлунково-кишкового тракту. Детально уточнювали особливості абдомінальних болів і порушень дефекації, визначали їх відповідність положенням Римських критеріїв IV.

Консистенцію випорожнень оцінювали відповідно до *Бристольської шкали калу (БШ)*, яка описує 7 основних типів: окремі тверді грудочки, подібні до горіхів (пасаж утруднений); кал у формі ковбаски, шорсткий; у формі ковбаски, але з тріщинами на поверхні; у формі ковбаски або змії, гладкий і м'який; м'які грудочки з чіткими краями (пасаж легкий); пухкі грудочки з рваними краями, кашкоподібний кал; водянистий, без твердих часток, повністю рідкий.

Відповідно до наведених критеріїв виділено чотири форми СПК: 1) СПК із закрепом (СПК-З) – характеризується наявністю випорожнень 1 або 2 типу за БШ у $\geq 25\%$ дефекацій та типів 6 і 7 – у $< 25\%$ випадків; 2) СПК із діареєю (СПК-Д) – наявність випорожнень 6 і 7 типу у $> 25\%$ дефекацій та типів 1 і 2 – у $< 25\%$; 3) Змішаний СПК (СПК-Зм) – коли випорожнення 1–2 типу та 6–7 типу трапляються приблизно з однаковою частотою, більш ніж у 25% випадків; 4) Некласифікований СПК (СПК-Н) – характеризується недостатньою

вираженістю змін консистенції випорожнень для відповідності будь-якій із трьох вищенаведених форм.

Пацієнтами також оцінювалася інтенсивність болю в балах, де 0 – відсутність болю, 1 – незначний біль, 2 – помірна інтенсивність болю, 3 – виражена інтенсивність болю. Моніторинг динаміки основних характеристик абдомінального болю, частоти і форми випорожнень, загального самопочуття проводився щоденно протягом лікування і оформлювався у вигляді щоденника самим пацієнтом.

При з'ясуванні анамнезу захворювання обов'язково вивчалася тривалість, уточнювалися можливі фактори, пов'язані з початком захворювання (переживання тривалих та/або частих стресових ситуацій, похибки в раціоні харчування, перенесені в найближчий до розвитку захворювання час інфекційні гастроентерити та коліти).

Анамнез життя обов'язково включав уточнення сімейного анамнезу (наявність функціональних і органічних захворювань ШКТ у близьких родичів хворого); визначення особливостей харчування та їх впливу на основні симптоми ураження кишечника; наявність і умови виникнення харчової алергії; з'ясування особистісних особливостей реагування на стресові ситуації. У молодих дорослих вивчали також наявність шкідливих звичок і професійних шкідливостей.

Оцінку об'єктивного статусу проводили відповідно до класичних правил проведення огляду, перкусії, пальпації та аускультації. Поряд з урахуванням необхідних показників стану органів і систем особливу увагу приділяли дослідженню травної системи та кишечника. При поверхневій пальпації живота необхідним прийомом було переключення уваги хворого на спілкування з лікарем з метою диференційної діагностики дійсних характеристик абдомінального болю та гіпералгезії черевної стінки, яку часто демонструють пацієнти зі СПК. Для визначення локалізації болючості та спазму методично і ретельно проводили глибоку пальпацію відділів товстої кишки. При перкусії живота досліджували характерну для багатьох пацієнтів зі СПК і пов'язану з надмірним газоутворенням наявність гучного тимпанічного звуку в проєкції

відділів товстої кишки. Додатково перевіряли наявність у хворих симптомів: Поргеса (болючість у навколоректальній ділянці), Образцова (виражений шум, «плескіт» в ілеоцекальному куті при глибокій пальпації та шум переходу газу в тонку кишку), Штернберга (болючість по ходу брижі тонкої кишки), «повітряного стовпа» (іррадіація болю в ділянку поперечного відділу ободової кишки при пальпації селезінкового згину). Важливим завданням опитування та обстеження пацієнтів було виключення «симптомів тривоги» (поява симптомів захворювання після 50 років, ректальні кровотечі, немотивоване зниження маси тіла, лихоманка, поява болю та діареї в нічний час тощо) і проведення ретельної диференційної діагностики з органічною патологією кишечника. Пацієнти, у яких було виявлено подібні симптоми, підлягали обов'язковому ендоскопічному дослідженню і, у більшості випадків, вибували з дослідження.

2.3 Методи лабораторної та інструментальної діагностики

Обсяг обов'язкових лабораторних досліджень включав: клінічні аналізи крові та сечі; дослідження біохімічних показників крові (рівень глюкози, альфа-амілази, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, білірубину, холестерину, креатиніну); дослідження калу на наявність прихованої крові, гельмінтів і найпростіших. У 32 (51,6%) підлітків і в усіх дорослих пацієнтів виконували хоча б один із методів інструментального обстеження товстої кишки (колоноскопію або ректороманоскопію, іригоскопію), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини; фіброезофагогастроуденоскопію, електро- та ехокардіографію виконували за наявності додаткових показань.

2.4 Методи дослідження кишкової мікрофлори

Для діагностики стану кишкової мікробіоти визначали наявність синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР), а також вивчали кількісний склад кишкової флори з визначенням бактеріальних енетеротипів, а також

бактеріологічного дослідження калу за методом Епштейна-Літвака та Вільшанської. Для діагностики СНБР проводили водневий дихальний тест (ВДТ) з навантаженням лактозою. Використовували газоаналізатор «Gastro» Gastrolyzer компанії Bedfont Scientific Ltd (Велика Британія). Умови правильної підготовки до тесту включали: відсутність прийому антибактеріальних препаратів протягом 4 тижнів до дослідження, відсутність прийому проносних засобів, проведення іригографії або фіброколоноскопії протягом тижня до дослідження, виключення з раціону вершкового та рослинного масла, маргарину, спецій, кави, чаю, солодких газованих напоїв і мінеральної води з газом за день до тесту, вечеря не пізніше ніж за 12 годин до дослідження (лише відварений рис і курятина без спецій), утримання від води, пиття та прийому препаратів за 12 годин до тесту, а також відмова від куріння, використання зубної пасти та жувальної гумки за 2 години до дослідження.

До початку проведення тесту хворий перебував у положенні сидячи 1 хвилину. ВДТ починали з вимірювання базального рівня водню натще. Для цього пацієнт затримував подих на 15 секунд, потім виконував повільний видих у прилад, при цьому реєструвалося перше вимірювання. ВДТ з навантаженням лактозою проводили з розрахунку 1 г лактози на 1 кг маси тіла (але не більше 25 г), розчиненої у 10 мл теплої води на 1 кг маси тіла (але не більше 250 мл). Рівень водню вимірювали до навантаження (базальний рівень), потім кожні 15 хвилин (4 рази) і далі кожні 30 хвилин (4 рази) протягом 3 годин. Позитивним результатом дихального тесту з лактозою вважали підвищення концентрації водню більш ніж на 20 ppm порівняно з базальним рівнем. При підвищенні рівня водню від 10 до 20 ppm результат тесту вважали «умовно позитивним».

Для визначення кількісного складу кишкової мікробіоти використовували вивчення бактеріальних ентеротипів. Визначали зміни рівня Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes. Окрім вивчення бактеріальних ентеротипів визначали кількісний рівень регуляторної бутират-продукуючої флори *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila*. Проводили кількісне визначення кількох таксонів за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової

реакції (ПЛР) з використанням праймерів, орієнтованих на 16S рРНК.

Зразки свіжих фекалій кожен пацієнт поміщав у спеціальний контейнер. Протягом 10 хв після дефекації відбирали аліквоту фекалій, яку негайно заморожували та зберігали при температурі -20°C до виділення ДНК методом з фенол-хлороформом згідно з протоколом. ДНК елюювали у 200 мкл буфера для елюювання. Кількість і якість ДНК вимірювали за допомогою NanoDrop ND-8000 (Thermo Scientific, США). Зразки з концентрацією ДНК менше 20 нг або зі співвідношенням флуоресценції на довжинах хвиль A260/280 менше ніж 1,8 піддавали осадженню етанолом для концентрування або додатково очищали відповідно до стандартів якості. Виділення ДНК для ПЛР-дослідження проводили за стандартною методикою.

Клінічний зразок обробляли лізуючим розчином у присутності частинок силіки – сорбенту. У результаті відбувалася деструкція клітинних мембран, вірусних оболонок та інших біополімерних комплексів і вивільнення ДНК. Розчинена ДНК у присутності лізуючого розчину зв'язувалася з частинками сорбенту, тоді як інші компоненти лізованого клінічного матеріалу залишалися в розчині та видалялися під час осадження сорбенту центрифугуванням і подальшим промиванням.

Після додавання розчину для елюції ДНК до сорбенту відбувався перехід ДНК із поверхні силіки в розчин, який відділяли від частинок сорбенту центрифугуванням. У результаті цієї процедури отримували високоочищений препарат ДНК, вільний від інгібіторів реакції ампліфікації, що забезпечувало високу аналітичну чутливість ПЛР-дослідження.

Проведено кількісне визначення різних таксонів методом qPCR із використанням праймерів, орієнтованих на ген 16S рРНК, специфічний для Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, а також універсальних праймерів.

Крім цього, для визначення регуляторних бактерій застосовували праймери, специфічні для *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila*. Послідовності праймерів наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристики досліджених ентеротипів

Энтеротипы	Структура праймерів
Bacteroidetes	798ebF AAAC TCAA AAKGAATTGACGG (прямий) cfb967R GGTAAGGTTCTCTCGCGTAT (зворотній)
Actinobacteria	Act920F3 TACGGCCGCAAGGCTA (прямий) Act1200R TCRTCCCCACCTTCCTCCG (зворотній)
Firmicutes	928F-Firm TGAAACTYAAAGGAATTGACG (прямий) 1040FirmR ACCATGCACCACCTGTCT (зворотній)
Universal	926F AAAC TCAA AAKGAATTGACGG (прямий) 1062R CTCACRRCACGAGCTGAC (зворотній)
Faecalibacterium prausnitzii	GGAGGAAGAAGGTCTTCGG (прямий) AATTCCGCCTACCTCTGCACT (зворотній)
Akkermansia muciniphila,	CAGCACGTGAAGGTGGGGAC (прямий) CCTTGCGGTTGGCTTCAGAT (зворотній)

Оскільки, за даними літератури, нормативні показники бактеріальних ентеротипів варіюють і залежать від регіону, характеру харчування та віку, було обстежено 32 практично здорових добровольців, які проживають у східному та центральному регіонах України та дотримуються європейського типу харчування, віком від 15 до 25 років. Результати мікробіологічного обстеження здорових осіб наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

**Кількість бактеріальних ентеротипів та регуляторної флори
у здорових осіб (%)**

Тип мікроорганізмів	М	±m
Bacteroidetes	42,02	1,81
Firmicutes	36,48	0,73
Actinobacteria	7,07	0,32
F/B	0,87	0,13
Akkermansia muciniphila	0,48	0,06
Faecalibacterium prausnitzii	10,50	0,41
Others	14,41	1,12

Під іншими мікроорганізмами розуміли представників кишкового мікробіому, які не належать до філотипів Firmicutes, Actinobacteria та Bacteroidetes. Також обчислювали співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes (F/B). Усім хворим проводили бактеріологічне дослідження калу за методом Епштейна-Літвака та Вільшанської.

Метод бактеріологічного дослідження калу за Епштейном-Літваком та Вільшанською було обрано для оцінки стану мікробіоценозу кишечника завдяки безперечній перевазі у точній верифікації патогенних бактерій родини кишкових поряд із доступністю для пацієнта і дослідника. Дослідження проводилося у повній відповідності до вищевказаних методик у бактеріологічній лабораторії. Особливу увагу приділяли правильності збору та доставки матеріалу (у стерильному контейнері, протягом 2 годин з моменту отримання). Оснащення лабораторії дозволяло виділити 11 основних показників характеристики фекальної мікрофлори (кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 г калу).

За даними літератури, нормативні показники облігатної та факультативної кишкової флори варіюють у досить широких межах, тому як нормативні показники наведено дані 24 практично здорових добровольців віком від 15 до 25 років. Результати мікробіологічного обстеження здорових осіб наведено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Родовий склад мікробіоценозу кишечника у здорових добровольців

Рід мікроорганізму (lg КОЕ/г)	М	±m
Escherichia	7,82	0,24
Bifidobacterium	8,72	0,25
Lactobacillus	6,60	0,14
Enterococcus	7,37	0,33
Enterobacter	1,11	0,32
Staphylococcus	4,05	0,35
Klebsiella	0,99	0,27
Clostridium	4,32	0,46
Proteus	0,4	0,1
Citobacter	1,79	0,32
Candida	3,36	0,41

2.5 Молекулярно-генетичні методи дослідження

У ході виконання роботи було проаналізовано 4 поліморфні варіанти генів толл-подібних рецепторів: Arg753Gln гена TLR2; Phe412Leu гена TLR3; Asp299Gly і Thr399Ile гена TLR4.

Для генотипування індивідів за вказаними поліморфізмами використовували зразки тотальної ДНК і ДНК, виділеної з цільної венозної крові. Виділену ДНК заморожували і зберігали при температурі -20°C до проведення експерименту. ДНК виділяли набором «АмпліПрайм ДНК-сорб-В».

Після виділення ДНК і її екстракції проводили ПЛР з використанням діагностичних наборів для виявлення поліморфізмів у геномі людини «SNP-експрес» виробництва НВФ «Літех». Типи та структури праймерів генетичних поліморфізмів, що вивчалися, наведені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Характеристики досліджених поліморфних варіантів генів

Ген	Тип	Поліморфізм	Структура праймерів
TLR2	rs5743708	Arg753Gln	5'-aat-tac-aac-cag-agc-ttg-gc 5'-tat-cac-ttt-cca-taa-aag-caa-g
TLR3	rs3775291	Phe412Leu	5'- gta-gtt-tgc-cca-agg-tca-ag 5'- agc-cac-ctg-agg-ggt-aag
TLR4	rs4986790	Asp299Gly	5'-cca-gtc-gag-tct-aca-ttg-tca 5'-ttc-att-ctg-tct-tct-aac-tgg
	rs4986791	Thr399Ile	5'-ctg-ctg-cta-atg-gtc-act-tg 5'-gga-gtt-caa-gac-cag-cct-ac

Структура праймерів TLR2 rs5743708 відповідала даним, TLR3 rs3775291, TLR4 rs4986790, а TLR4 rs4986791.

2.6 Методи статистичної обробки матеріалу

Дані клінічних спостережень були статистично оброблені на комп'ютері за допомогою програми статистичної обробки даних Excel Microsoft Office 2010

и Статистика-7 (StatSoft). Для оцінки результатів досліджень вивчалися середньоарифметичні значення (M), помилку розрахунку середнього (m), медіану (Me) та квартилі (Q_{25} ; Q_{75}). Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілення перевіряли за допомогою методу Шапіро-Уїлка. Для оцінки вірогідності різниць середніх величин був застосований критерій Стьюдента. В інших випадках використовували непараметричні критерії (U-критерій Мана-Уїтні, критерій Краскала-Уоліса). Для порівняння якісних показників використовували критерій хі-квадрат (χ^2), що дозволяє оцінити значимість відмінностей між фактичною кількістю випадків або якісних характеристик вибірки, що потрапляють в кожну категорію, і теоретичним кількістю, яке можна очікувати в досліджуваних групах при справедливості нульової гіпотези.

Також визначався коефіцієнт кореляції, який кількісно виражає ступінь вірогідності між ознаками і встановлює характер цього зв'язку (прямий чи зворотній). Коефіцієнт кореляції r підраховували за допомогою робочих формул прямим засобом:

$$r_{xy} = \frac{M(xy) - M(x)M(y)}{\sigma_x \sigma_y} = \frac{K(xy)}{\sigma_x \sigma_y},$$

де M – математичне очікування відповідних величин

σ_y, σ_x – середнє квадратичне відхилення величин x, y .

Значення коефіцієнта кореляції інтерпретувалося за шкалою Чеддока: якщо $r = 0,1 - 0,3$, то зв'язок слабкий, якщо $r = 0,3 - 0,5$, то зв'язок помірний, якщо $r = 0,5 - 0,7$, то зв'язок помітний, якщо $r = 0,7 - 0,9$, то зв'язок високий, якщо $r = 0,9 - 0,99$, то дуже високий. Розподіл генотипів за дослідженими поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівноваги Харді-Вайнберга (РХВ) за допомогою точного критерію Фішера. Для аналізу асоціації маркерів досліджуваних генів порівнювали частоти алелей і генотипів в групах хворих і здорових індивідів, використовуючи критерій χ^2 з поправкою Єйтса

на безперервність, а також із застосуванням двостороннього точного критерію Фішера.

РОЗДІЛ 3

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

Під нашим спостереженням перебували 62 підлітки віком від 14 до 19 років та 73 молодих дорослих віком від 19 до 25 років із функціональними захворюваннями кишечника. Як контрольну групу було обстежено 20 підлітків і 20 молодих дорослих того ж віку, у яких не виявлено жодної патології.

Пацієнти перебували під амбулаторним наглядом у ДТМО м. Краматорська та гастроцентрі м. Києва.

Серед обстежених підлітків 32 особи мали СПК, а 30 – функціональний закреп. Серед дорослих 40 осіб мали СПК і 33 – функціональний закреп. Такий вибір підгруп пацієнтів був зумовлений уже згадуваними вище потенційними відмінностями у патогенезі функціональних захворювань, що супроводжуються болем, і тих, які перебігають без больового синдрому.

У зв'язку з відсутністю діагностичних критеріїв функціональної діареї у підлітків пацієнтів із безбольовою діареєю до дослідження не включали. Також не включали пацієнтів із функціональними абдомінальними болями чи абдомінальною мігренню, оскільки у них були відсутні ознаки залучення кишечника. Діагноз СПК та ФЗ у підлітків і дорослих встановлювали на підставі Римських критеріїв IV перегляду [89, 103]. При цьому слід відзначити відмінності у діагностичних критеріях обох захворювань у підлітків і дорослих.

Так, для діагностики СПК в обох вікових групах обов'язковою є наявність абдомінального болю з частотою понад 4 рази на місяць / щотижня. Проте у підлітків тривалість симптоматики обмежується 2 місяцями, тоді як у дорослих вона має тривати понад 6 місяців.

Ще однією відмінністю у підлітків є те, що для встановлення діагнозу достатньо виявити лише один симптом залучення кишечника (зв'язок із дефекацією, зміна її частоти чи форми калу), тоді як у дорослих необхідна наявність двох таких симптомів.

Крім того, у підлітків для встановлення діагнозу СПК-3 існує діагностичний критерій, якого немає у дорослих: абдомінальні болі повинні зберігатися після усунення закрепів [89, 103].

Критерії діагностики функціонального закрепу (ФЗ) у підлітків і дорослих відрізняються ще більш суттєво. Спільним для обох вікових груп є наявність щонайменше двох критеріїв, зокрема дефекації рідше ніж 3 рази на тиждень і відсутність критеріїв СПК.

У дітей до симптомів ФЗ належать нетримання калу (не рідше одного разу на тиждень), довільне стримування дефекації («страх горщика»), болісна або утруднена дефекація, наявність після дефекації великої кількості калових мас у прямій кишці, а також симптом великого діаметра калових мас, здатних закупорити злив унітаза.

У дорослих основну увагу приділяють таким симптомам: випорожнення 1–2 типу за Бристольською шкалою калу, необхідність натужування, відчуття неповного випорожнення прямої кишки, відчуття аноректальної блокади та потреба в ручній допомозі під час дефекації. Ці симптоми вважаються діагностично значущими, якщо вони спостерігаються більш ніж у 25% епізодів дефекації.

У нашому дослідженні середній вік підлітків із СПК становив $15,7 \pm 0,21$ року, із ФЗ – $16,3 \pm 0,23$ року. У дорослих пацієнтів середній вік при СПК становив $22,7 \pm 0,29$ року, при ФЗ – $23,4 \pm 0,32$ року. У контрольній групі середній вік підлітків складав $15,9 \pm 0,27$ року, а дорослих – $23,1 \pm 0,28$ року. Достовірних відмінностей за віком між контрольною групою та групами хворих на СПК і ФЗ як серед підлітків, так і серед дорослих не виявлено ($p > 0,05$).

За статевою належністю хворі розподілялися таким чином: серед підлітків і дорослих із СПК переважали особи жіночої статі – 71,9% і 77,5% відповідно (рис. 3.1). Такий розподіл узгоджується з даними літератури, згідно з якими синдром подразненого кишечника значно частіше діагностується у жінок, що пов'язують із гормональними особливостями, відмінностями у сприйнятті болю та більшою чутливістю до стресових факторів у цій когорті.

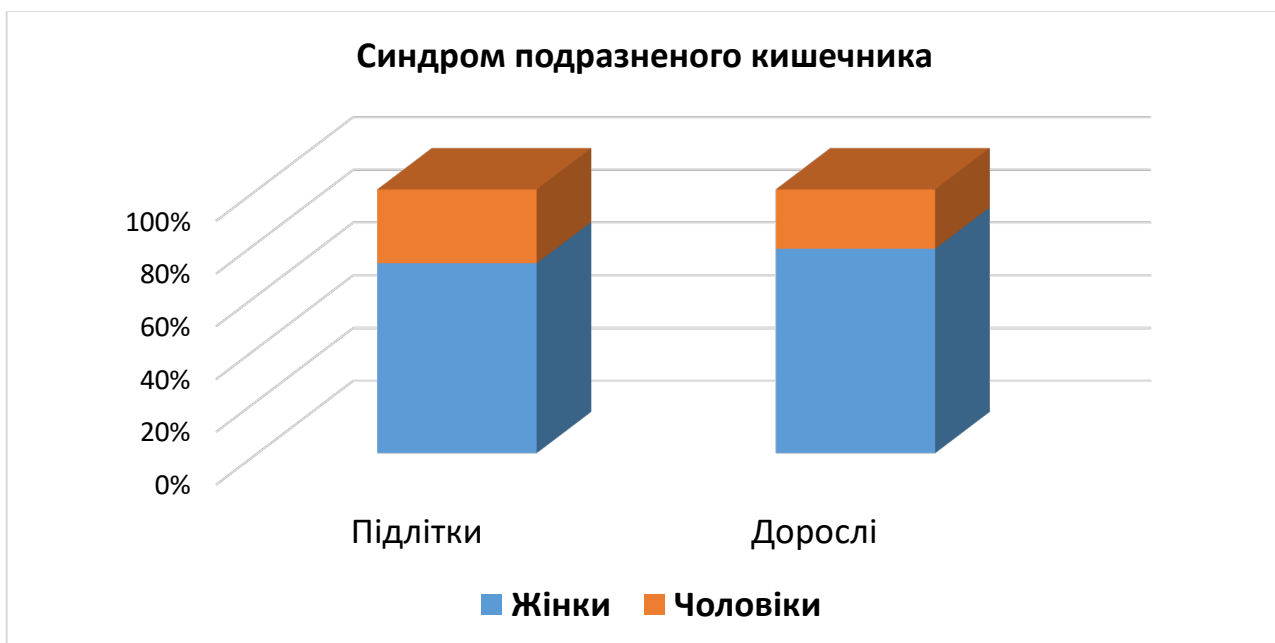


Рис. 3.1 Розподіл хворих на синдром подразненого кишечника за статевою належністю

Серед пацієнтів із ФЗ не спостерігалось такого вираженого переважання осіб однієї статі – розподіл був більш рівномірним (рис. 3.2). У групі підлітків із ФЗ дівчата становили 53,3% а серед дорослих – 57,6% жінок.

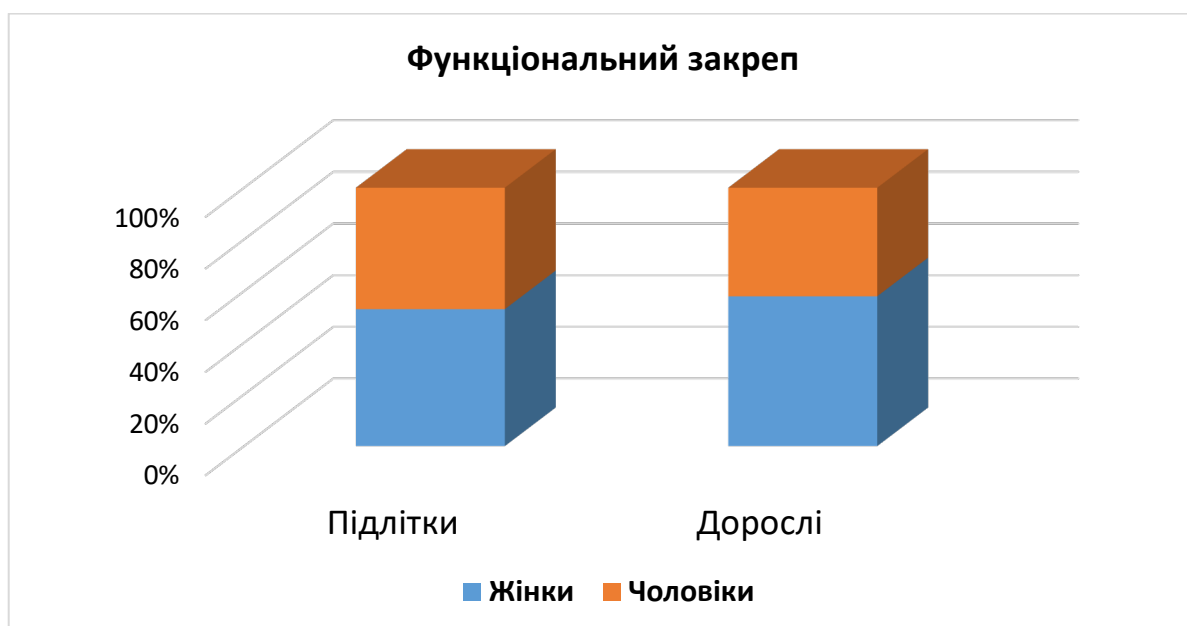


Рис. 3.2 Розподіл хворих із функціональним закріпом за статевою належністю

Слід зазначити, що достовірних відмінностей у гендерному складі між підлітками та дорослими як у групі хворих на СПК, так і серед пацієнтів із ФЗ

не виявлено ($p > 0,05$). У контрольній групі підлітків дівчата становили 60%, а серед дорослих – 65% жінок. Згідно з даними літератури, на СПК як у дітей, так і у дорослих частіше хворіють жінки. При ФЗ у дитячій популяції чіткого переважання певної статі не спостерігається, тоді як серед дорослих дещо частіше хворіють жінки [89, 103].

3.1 Основні прояви синдрому подразненого кишечника у підлітків і молодих дорослих

У групі підлітків середня тривалість захворювання за даними опитування становила $3,26 \pm 0,24$ року, тоді як з моменту встановлення діагнозу, згідно з медичною документацією, минуло $1,72 \pm 0,21$ року. У групі дорослих середня тривалість захворювання становила $4,51 \pm 0,32$ року, а час, що минув з моменту встановлення діагнозу, – $2,78 \pm 0,28$ року. Різниця між групами підлітків і дорослих є достовірною ($p = 0,003$). Таким чином, у підлітків діагноз у середньому встановлювався через півтора року після появи симптомів СПК, а у молодих дорослих – майже через два роки.

У підлітків СПК частіше виникав у період пубертату, тоді як у молодих дорослих – у підлітковому віці. За клінічними формами хворі на СПК у групі підлітків і дорослих розподілялися таким чином (рис. 3.3 і 3.4): (1) у старшій підлітковій групі найбільше було пацієнтів із СПК-З – 37,5% (2) на другому місці – хворі зі СПК-Зм – 31,3% (3) пацієнтів зі СПК-Д – 25% (4) найрідше зустрічалися випадки СПК-Н – 6,2% .

У групі молодих дорослих найчастіше зустрічалися: (1) СПК-З – 40% (2) СПК-Д – 27,5% (3) СПК-Зм – 25% (4) СПК-Н – 7,5% .

Як видно з наведених даних, серед підлітків майже у 80% випадків спостерігалися закрепи, а більш ніж у 60% – діарея. У групі молодих дорослих закрепи виявлялися у 65% пацієнтів із СПК, а діарея – у 53% (сума перевищує 100% оскільки у хворих зі СПК-Зм одночасно виявляються і закрепи, і діарея).

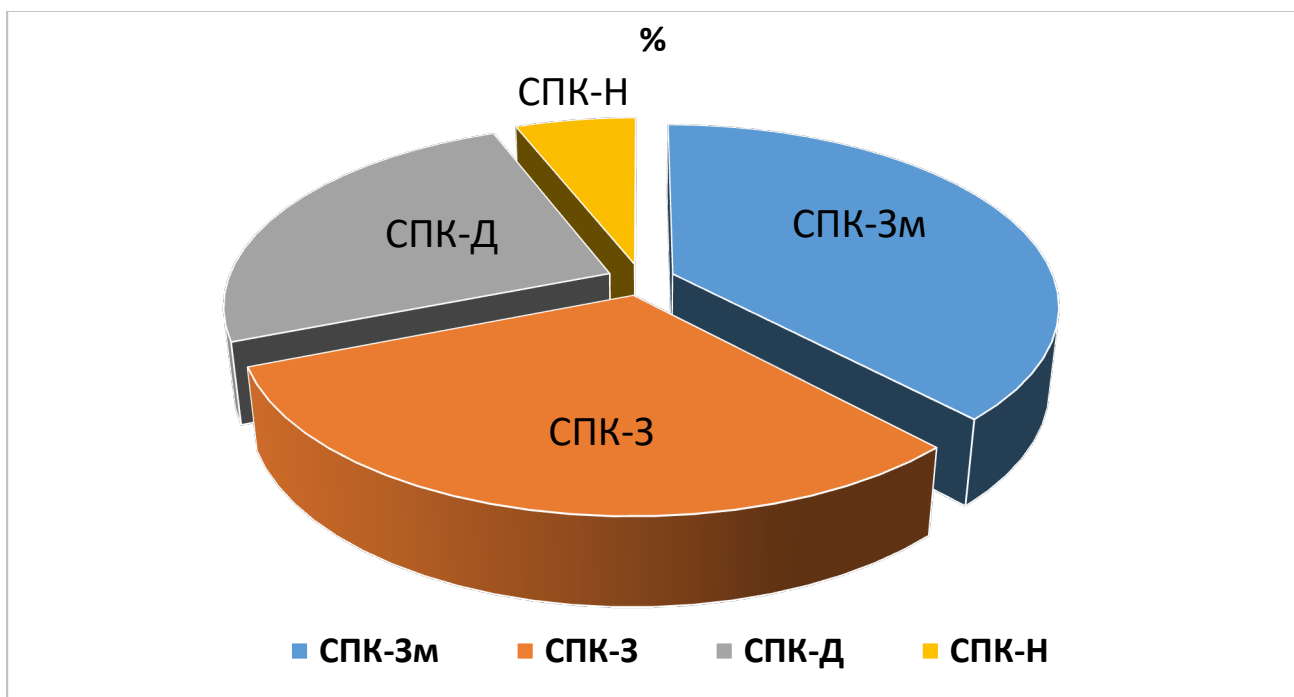


Рис. 3.3 Розподіл за типами синдрому подразненого кишечника у групі хворих підлітків

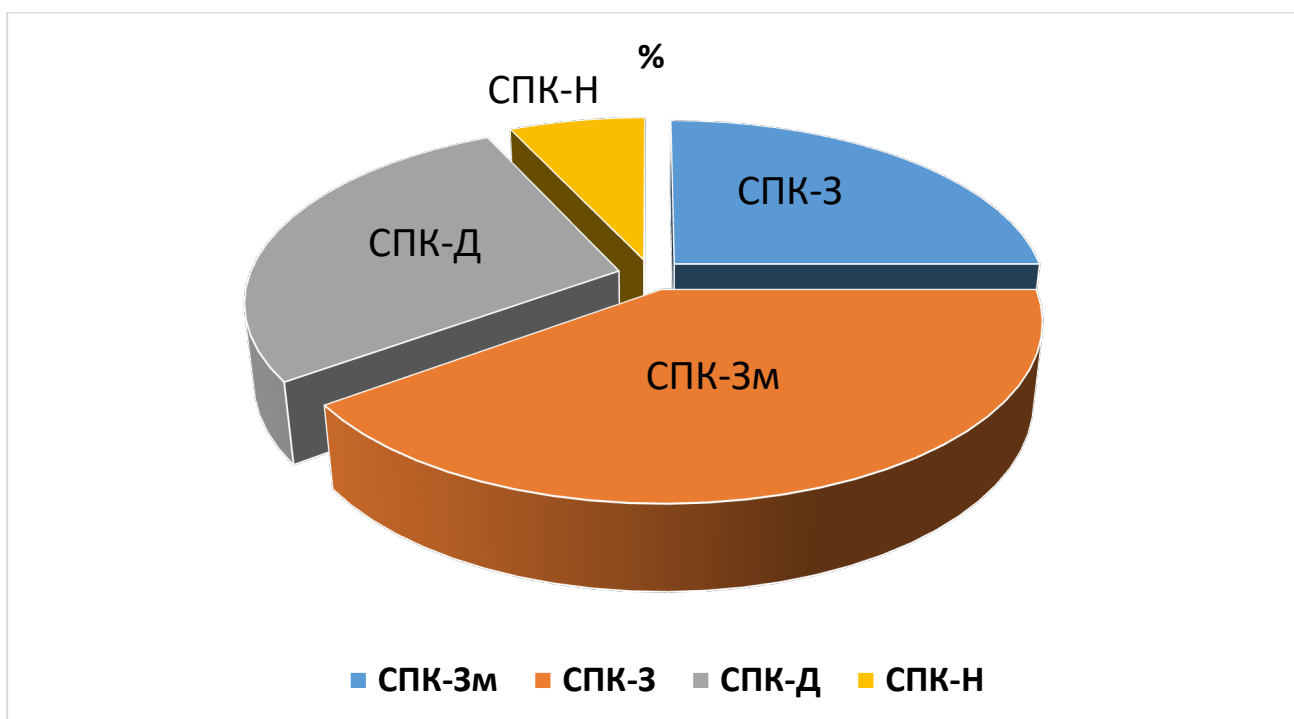


Рис. 3.4 Розподіл за типами синдрому подразненого кишечника у групі хворих молодих дорослих

Також було проведено оцінку факторів, які, на думку пацієнтів, сприяли розвитку захворювання (рис. 3.5).

Серед підлітків на першому місці за значущістю виявилися стреси – 53% на другому – генетична схильність (наявність захворювань кишечника у близьких родичів) – 34% на третьому – порушення харчування (нерегулярне, незбалансоване, надмірне) – 28% . Перенесені кишкові інфекції посіли четверте місце – 25% .

У групі молодих дорослих перше місце також займали стреси – 45% друге – порушення дієти – 22,5% третє – труднощі з визначенням факторів (пацієнти не могли чітко вказати причину) – 17,5% а генетична схильність і кишкові інфекції відзначалися у 12,5% хворих (сума перевищує 100% оскільки частина пацієнтів зазначали кілька чинників одночасно).

Слід відзначити, що у підлітків спадкова схильність зустрічалася достовірно частіше, ніж у дорослих ($OR=3,876$; 95% CI 1,185–12,678; точний двобічний критерій Фішера=0,04419; $p<0,05$). Водночас постінфекційний варіант СПК, який у підлітковій групі спостерігався приблизно вдвічі частіше, не досяг достовірного рівня відмінності ($OR=2,467$; 95% CI 0,721–8,437; точний двобічний критерій Фішера=0,22246; $p>0,05$).

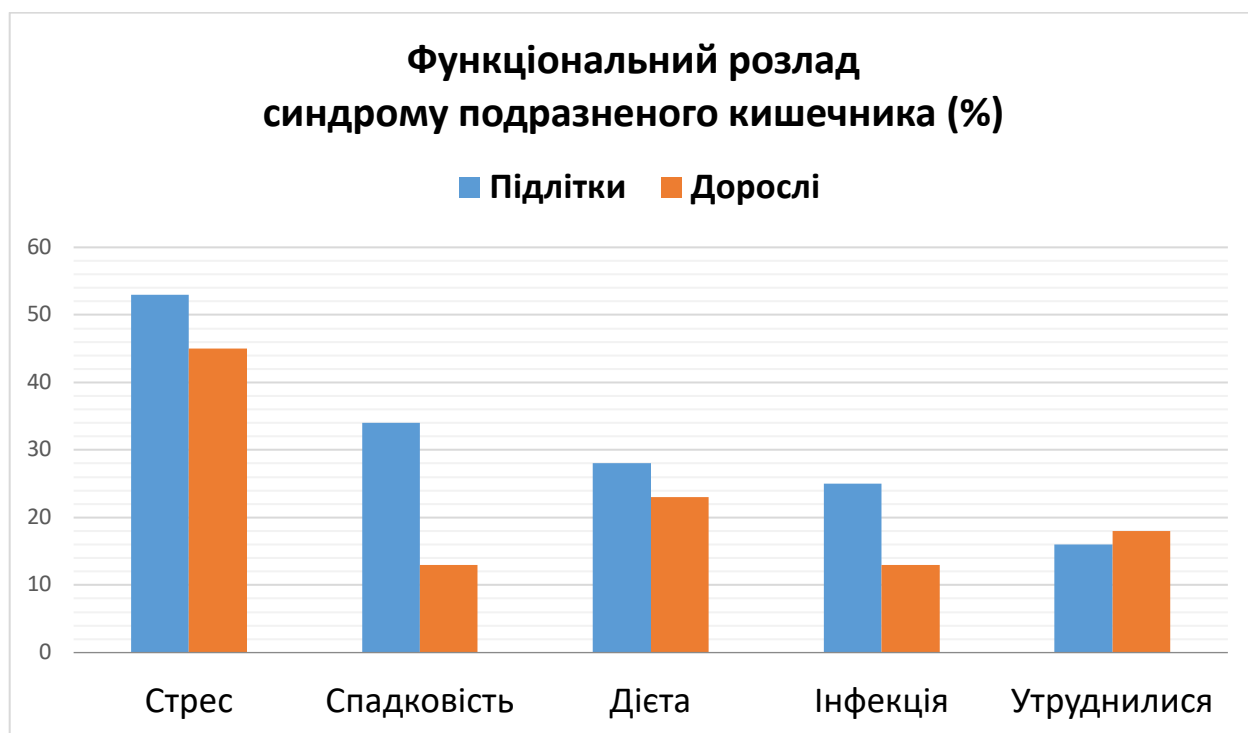


Рис. 3.5 Основні фактори, що сприяють розвитку синдрому подразненого кишечника

Розглянемо симптоматику СПК у хворих двох вікових груп (табл. 3.1 і 3.2).

Таблиця 3.1

**Частота виявлення діагностичних критеріїв синдрому подразненого
кишечника у групах пацієнтів**

Симптоми	Підлітки n=32		Дорослі n=40		p
	N	%	N	%	
Болі в кишечнику	32	100	40	100	>0,05
Зв'язок болю з дефекацією	32	100	40	100	>0,05
Стілець 6–7 типу	20	62,5	22	55	>0,05
Дефекація >3 разів на добу	19	59,4	20	50	>0,05
Дефекація <3 разів на тиждень	27	84,4	28	70	>0,05
Стілець 1–2 типу	25	78,1	27	67,5	>0,05
Тривале натужування	21	65,6	25	62,5	>0,05

Як видно з наведених даних, обов'язковими симптомами у пацієнтів із СПК в обох вікових групах були абдомінальні болі, пов'язані з дефекацією. Слід зазначити, що у більшості пацієнтів в обох групах дефекація полегшувала біль, хоча у 15,6% у першій групі та у 20% у другій біль, навпаки, посилювався під час дефекації. Саме тому були змінені Римські IV діагностичні критерії СПК. За даними літератури, найчастішою локалізацією інтенсивного АБ у хворих на ФД із СПК був епігастрій у 62,7% пацієнтів

Інтенсивність болю оцінювали напівкількісно за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). У контрольній групі здорових підлітків інтенсивність болю становила $1,01 \pm 0,21$ см, а у молодих дорослих – $1,16 \pm 0,27$ см. У групі підлітків інтенсивність болю становила $6,61 \pm 0,42$ см, у групі молодих дорослих – $6,87 \pm 0,50$ см, що в обох групах достовірно вище, ніж у здорових ($p < 0,001$). Водночас між групами достовірних відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

З огляду на переважання у обох вікових групах підтипів СПК, що супроводжуються закрепками, на другому місці серед симптомів були ознаки

закрепу – стілець 1–2 типу за Бристольською шкалою, рідка дефекація, необхідність тривалого натужування та відчуття неповного випорожнення кишечника.

Третє місце серед симптомів займали прояви діареї – випорожнення 6-7 типів за Бристольською шкалою калу (БШК) та часта дефекація. Як видно з наведених даних, обов'язковими симптомами у пацієнтів із СПК в обох вікових групах були абдомінальні болі, пов'язані з дефекацією. Слід зазначити, що у більшості пацієнтів в обох групах дефекація полегшувала біль, хоча у 15,6% у першій групі та у 20% у другій біль, навпаки, посилювався під час дефекації. Саме тому були змінені Римські IV діагностичні критерії СПК.

Інтенсивність болю оцінювали напівкількісно за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). У контрольній групі здорових підлітків інтенсивність болю становила $1,01 \pm 0,21$ см, а у молодих дорослих – $1,16 \pm 0,27$ см. У групі підлітків інтенсивність болю становила $6,61 \pm 0,42$ см, у групі молодих дорослих – $6,87 \pm 0,50$ см, що в обох групах достовірно вище, ніж у здорових ($p < 0,001$). Водночас між групами достовірних відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

З огляду на переважання у обох вікових групах підтипів синдрому подразненого кишечника (СПК), що супроводжуються закрепамі, друге місце серед клінічних симптомів посідали ознаки, характерні саме для закрепу. До них відносилися випорожнення 1-2 типу за Бристольською шкалою калу (БШК), зменшення частоти дефекацій (рідка дефекація), необхідність тривалого натужування під час акту випорожнення, а також суб'єктивне відчуття неповного спорожнення кишечника після дефекації. Ці симптоми були наявні у значної частини пацієнтів незалежно від віку та відігравали важливу роль у визначенні підтипу СПК.

Третє місце за поширеністю займали прояви, характерні для діарейного варіанту перебігу захворювання. Серед них найчастіше спостерігалися стілець 6-7 типів за БШК та підвищена частота дефекацій, що у деяких пацієнтів поєднувалася з відчуттям терміновості дефекації.

Таблиця 3.2

Скарги хворих на синдром подразненого кишечника

Симптоми	Підлітки n=32		Дорослі n=40		p
	N	%	N	%	
Слиз у калі	12	37,5	18	45	>0,05
Дискомфорт у животі	9	28,1	19	47,5	>0,05
Здуття живота	10	31,2	22	55	>0,05
Нудота	9	28,1	11	27,5	>0,05
Гіркота в роті	8	25	13	32,5	>0,05
Печія	5	15,6	12	30	>0,05
Слабкість	6	18,8	10	25	>0,05
Швидка втома	7	21,9	11	27,5	>0,05
Головний біль	8	25	12	30	>0,05
Сердцебиття	4	12,5	9	22,5	>0,05

Близько третини підлітків і майже половина дорослих пацієнтів із СПК відчували такі неспецифічні кишкові симптоми, як слиз у калі, відчуття дискомфорту та здуття живота. Від 16 до 33% хворих скаржилися на нудоту, гіркоту в роті та печію, що може бути пов'язано з досить частим поєднанням СПК (особливо підтипу СПК-3) із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою в українській популяції [9].

Приблизно з такою ж частотою у хворих на СПК виявляли й інші неспецифічні симптоми: слабкість, підвищену втомлюваність, головний біль, серцебиття. За ВАШ також оцінювали загальне самопочуття. У здорових підлітків воно становило $8,24 \pm 0,95$ см, у молодих дорослих – $7,38 \pm 0,80$ см. У групі підлітків із СПК середній показник самопочуття становив $3,42 \pm 0,53$ см, у молодих дорослих – $2,98 \pm 0,46$ см, що достовірно нижче, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$). Водночас між групами відмінності недостовірні ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що достовірних відмінностей у частоті виявлення як специфічних, так і неспецифічних симптомів між підлітками та молодими дорослими не знайдено ($p>0,05$).

Під час об'єктивного обстеження пацієнтів обох груп не виявлено ознак ураження шкіри, лімфатичних вузлів, опорно-рухової системи та органів дихання. З боку серцево-судинної системи у 5 (15,6%) підлітків спостерігалася тахікардія, у 2 (6,3%) – дихальна аритмія, у 4 (12,5%) – гіпотензія. У групі молодих дорослих тахікардію виявлено у 8 (20%), брадикардію – у 1 (2,5%), дихальну аритмію – у 2 (5%) пацієнтів; відмінності між групами недостовірні ($p>0,05$). Ці зміни з боку серцево-судинної системи пов'язані з вегетативною дисфункцією, притаманною функціональним захворюванням.

Значно частіше спостерігалися зміни з боку шлунково-кишкового тракту. У групі підлітків у 23 (71,9%) пацієнтів виявляли болючість по ходу товстої кишки, у 3 (9,4%) – чутливість в епігастрії, у 9 (28,1%) – метеоризм. У групі молодих дорослих болі або чутливість по ходу кишечника спостерігалися у 31 (77,5%) пацієнта, метеоризм – у 18 (45%), болі в епігастрії – у 6 (15%), у правому підребер'ї – у 4 (10%). У 3 (7,5%) пацієнтів цієї групи пальпувався нижній край печінки. Відмінності між групами недостовірні ($p>0,05$).

3.2 Основні прояви функціонального закрепу у підлітків і молодих дорослих

У групі підлітків середній термін із моменту виникнення закрепів становив $2,31\pm0,19$ року, у групі молодих дорослих – $4,64\pm0,25$ року (відмінності достовірні, $p<0,001$).

Серед факторів ризику у підлітків найчастіше відзначали стреси – 56,7% закрепи у близьких родичів – 40% порушення дієти (часте вживання фастфуду, недостатня кількість овочів, фруктів і рідини) – 43,3% низьку фізичну активність – 33,3%. Не змогли вказати фактори, що сприяли розвитку захворювання, 40% хворих.

У групі молодих дорослих, за оцінкою пацієнтів, провідними факторами розвитку закрепів були порушення дієти – 48,5% і стреси – 42,4% низька фізична активність – у 39,4% спадкова схильність – у 21,2% . Не змогли назвати передумови виникнення захворювання 48,5% пацієнтів.

Як видно з наведених даних, у підлітків частіше, ніж у молодих дорослих, спостерігалися стресові ситуації (OR=1,775; 95% CI 0,654–4,820; точний двобічний критерій Фішера=0,31715; $p>0,05$) і спадкова схильність (OR=2,467; 95% CI 0,817–7,507; точний двобічний критерій Фішера=0,16874; $p>0,05$), тоді як у дорослих – особливості харчування (OR=1,231; 95% CI 0,456–3,325; точний двобічний критерій Фішера=0,80142; $p>0,05$) і гіподинамія (OR=1,300; 95% CI 0,463–3,647; точний двобічний критерій Фішера=0,60853; $p>0,05$).

Таким чином, відмінності у поширеності факторів ризику ФЗ між підлітками та молодими дорослими виявилися недостовірними.

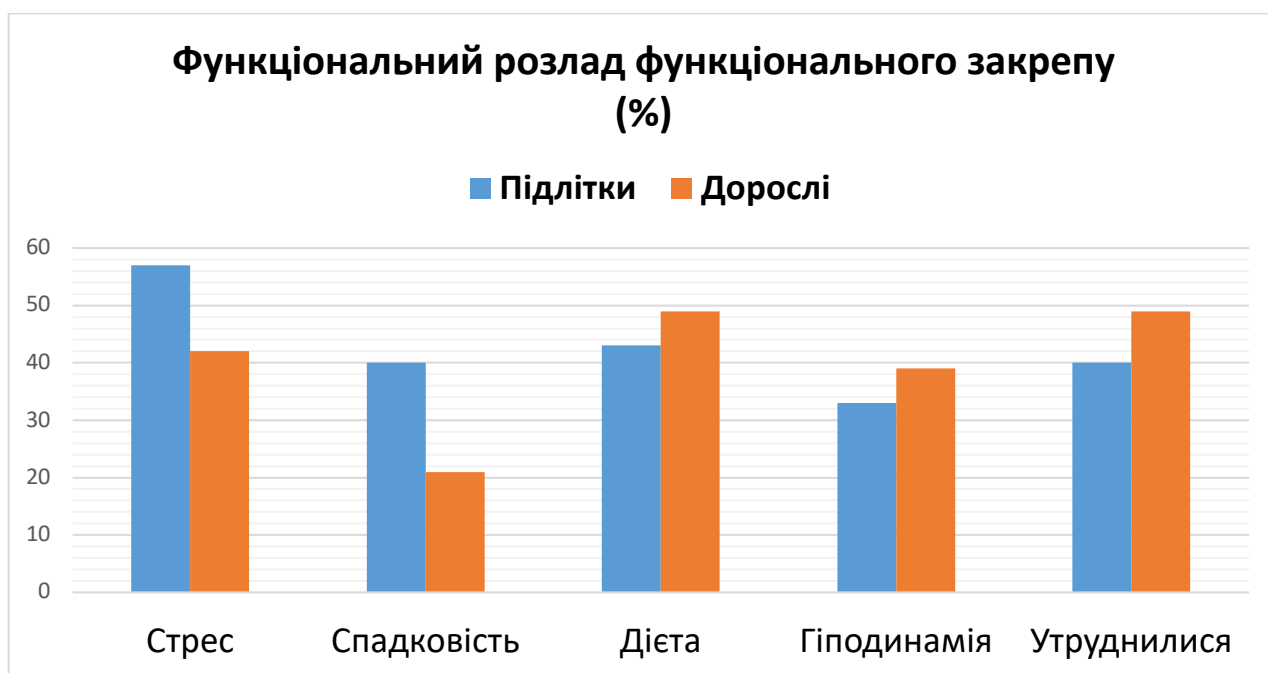


Рис. 3.6 Основні фактори, що сприяють розвитку функціонального закрепу

У літературі зазначається, що значущим фактором ризику ФЗ у підлітків є стреси (Oswari H, et al., 2018). У ближчій до нас румунській популяції основними факторами ризику ФЗ у підлітків були стреси, спадкова схильність, особливості харчування та малорухомий спосіб життя [123].

Під час оцінки клінічної симптоматики в групах хворих із ФЗ були отримані такі результати (таблиці 3.3 і 3.4). Як видно з отриманих даних, у групі підлітків із ФЗ найчастішими скаргами були болісна та/або утруднена дефекація і стілець 1–2 типів за БШК (по 93,3%). Слід зазначити, що перша скарга належить до діагностичних критеріїв ФЗ у підлітків, а друга – у дорослих. Ще один «дорослий» критерій, який дуже часто зустрічався у підлітків, – необхідність тривалого натужування (76,7%).

Загальний для дорослих і підлітків критерій ФЗ – дефекація менше ніж 3 рази на тиждень – у підлітків виявлявся у 66,7% випадків. Серед інших «підліткових» діагностичних критеріїв зустрічалися великий діаметр калових мас (56,7%) і довільне стримування дефекації (53,3%), причому з такою ж частотою спостерігався «дорослий» критерій – відчуття неповного випорожнення кишечника.

Таблиця 3.3

Діагностичні критерії функціонального закрепу у групах пацієнтів

Симптоми	Підлітки n=30		Дорослі n=33		p
	N	%	N	%	
Нетримання калу	5	16,7	2	6,1	>0,05
Довільне стримування дефекації	16	53,3	9	27,3	p<0,05
Болісна/утруднена дефекація	28	93,3	27	81,8	>0,05
Велика кількість калових мас у прямій кишці	14	46,7	21	63,6	>0,05
Великий діаметр калових мас	17	56,7	20	60,6	>0,05
Дефекація <3 разів на тиждень	20	66,7	31	93,9	<0,05
Стілець 1–2 типу	28	93,3	33	100	>0,05
Тривале натужування	23	76,7	26	78,8	>0,05
Відчуття неповного випорожнення кишечника	16	53,3	22	66,6	>0,05
Аноректальна блокада	10	33,3	7	21,2	>0,05

З близькою частотою відзначалося скупчення великої кількості калових мас у прямій кишці – 46,7% . Рідше виявлялися аноректальна блокада – 33,3% і нетримання калу – 16,7% . Водночас, при порівняльній оцінці «підліткових» і «дорослих» критеріїв ФЗ у групі підлітків спостерігається практично повний збіг у встановленні діагнозу ФЗ. Лише в одного пацієнта тривалість симптомів закрепку не досягала 6 місяців.

У групі молодих дорослих найчастішими скаргами були стілець 1-2 типів за БШК (100%), дефекація рідше ніж 3 рази на тиждень (93,9%) і такий «підлітковий» діагностичний критерій, як болісна/утруднена дефекація (81,8%). Далі за частотою йшли «дорослі» критерії – тривале натужування під час дефекації (78,8%) та відчуття неповного випорожнення після дефекації (66,6%), а також близькі до останнього «підліткові» критерії – велика кількість калових мас у прямій кишці (63,6%) і великий діаметр калу (60,6%) .

Рідше в групі молодих дорослих виявляли такі критерії ФЗ, як довільне стримування дефекації (27,3%) та аноректальна блокада (21,2%), тоді як нетримання калу спостерігалось лише у поодиноких пацієнтів (6,1%).

Під час порівняння «дорослих» і «дитячих» діагностичних критеріїв у молодих дорослих у 9,1% випадків (3 пацієнти) виявилось недостатньо «дитячих» критеріїв для встановлення діагнозу ФЗ.

При порівнянні частоти виявлення діагностичних критеріїв ФЗ у дорослих і підлітків знайдено достовірну різницю у частоті виникнення довільного стримування дефекації ($\chi^2=4,459$; $p = 0,035$) і дефекації рідше ніж 3 рази на тиждень ($\chi^2=7,580$; $p = 0,006$; точний критерій Фішера= $0,00896$; $p<0,05$).

В обох групах у частини пацієнтів відзначалися болі в ділянці кишечника (26,7% і 18,2% у підлітків і дорослих відповідно), проте, на відміну від СПК, ці болі не змінювалися після дефекації. Під час оцінки інтенсивності болю за ВАШ відзначалася їх незначна вираженість. За ВАШ у підлітків вона становила $1,74\pm0,28$ см (достовірно вище, ніж у здорових, $p = 0,042$), у молодих дорослих – $1,96\pm0,31$ см (різниця зі здоровими не досягала достовірного рівня, $p = 0,051$). Між групами хворих відмінності недостовірні ($p>0,05$).

Цілком закономірно, що інтенсивність болю в животі у хворих на СПК в обох вікових групах достовірно вища, ніж у пацієнтів із ФЗ.

Таблиця 3.4

Скарги хворих із функціональним закрепом

Симптоми	Підлітки n=30		Дорослі n=33		p
	N	%	N	%	
Болі в кишечнику	8	26,7	6	18,2	>0,05
Зв'язок болю з дефекацією	0	0	0	0	>0,05
Слиз у калі	9	30	13	39,4	>0,05
Дискомфорт в животі	7	23,3	18	54,5	<0,05
Здуття живота	13	43,3	15	45,5	>0,05
Нудота	6	20	5	15,1	>0,05
Гіркота в роті	4	13,3	9	27,3	>0,05
Печія	9	30	14	42,4	>0,05
Слабкість	2	6,7	6	18,2	>0,05
Підвищена втомлюваність	5	16,7	10	30,3	>0,05
Головний біль	7	23,3	15	45,5	>0,05
Серцебиття	1	3,3	3	9,1	>0,05

Найчастішою скаргою у підлітків було відчуття здуття живота (43,3%), тоді як у дорослих ця скарга посідала друге місце (45,5%), поступаючись відчуттю дискомфорту в животі (54,5%). Слід зазначити, що у попередніх «дорослих» критеріях СПК фігурували не лише болі, а й відчуття дискомфорту в кишечнику, однак через неспецифічний характер цієї скарги, у IV Римських критеріях дискомфорт було виключено.

Серед «абдомінальних» скарг на другому місці у підлітків були печія та поява слизу в калі (по 30%), а потім – відчуття дискомфорту в животі (23,3%). Також часто зустрічалася така неспецифічна скарга, як головний біль. Інші скарги спостерігалися менш ніж у 20% пацієнтів.

У групі молодих дорослих, окрім уже згаданих скарг на дискомфорт і здуття живота, часто відзначалися головні болі (45,5%), печія (42,4%), слиз у калі (39,4%), швидка втомлюваність (30,3%) і гіркота в роті (27,3%). Решта скарг спостерігалися менш ніж у 20% хворих.

Під час оцінки загального самопочуття за ВАШ було показано, що у підлітків воно становило $4,88 \pm 0,41$ см, у молодих дорослих – $4,69 \pm 0,43$ см, що достовірно нижче, ніж у здорових осіб ($p = 0,002$ і $p = 0,005$ відповідно). Між групами відмінності недостовірні ($p > 0,05$). Порівняно з групою пацієнтів із СПК, загальне самопочуття при ФЗ у підлітків і молодих дорослих було достовірно кращим ($p = 0,033$ і $p = 0,008$ відповідно).

Достовірні відмінності виявлено лише за частотою виникнення відчуття дискомфорту між підлітками та молодими дорослими ($\chi^2 = 6,396$; $p = 0,012$).

Під час об'єктивного обстеження пацієнтів обох груп, так само як і у хворих на СПК, при ФЗ не виявлено ознак ураження шкіри, лімфатичних вузлів, опорно-рухового апарату чи органів дихання.

З боку серцево-судинної системи у 2 (6,7%) підлітків спостерігалася тахікардія, у 3 (10%) – дихальна аритмія, у 1 (3,3%) – гіпотензія. У групі молодих дорослих у 2 (6,1%) виявлено брадикардію, у 1 (3%) – тахікардію, у 2 (6,1%) – прикордонне підвищення артеріального тиску. Відмінності між групами були недостовірними ($p > 0,05$). Ознак органічного ураження серцево-судинної системи не виявлено.

З боку органів травлення у групі підлітків у 11 (36,7%) осіб при пальпації сигмоподібної кишки виявляли щільне вмістиме, причому у 7 (23,3%) це супроводжувалося болючістю кишки, у 5 (16,7%) пацієнтів спостерігалася помірна болючість в епігастрії, у 11 (36,7%) хворих – метеоризм. У групі молодих дорослих чутливість по ходу кишечника виявлялася у 14 (42,4%) пацієнтів, щільне вмістиме в сигмоподібній кишці – у 17 (51,5%), метеоризм – у 13 (39,4%), болі або відчуття тяжкості в епігастрії – у 4 (12,1%), болі в правому підребер'ї – у 6 (18,2%). Відмінності між групами були недостовірними ($p > 0,05$).

3.3 Дані додаткових обстежень у групах хворих

Усім пацієнтам із СПК і ФЗ проводили загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження крові з визначенням СРБ. Окрім аналізу калу на паразитів і копрограми, визначали рівень фекального кальпротектину. У частини підлітків, переважно із закрепами, проводили іригографію з метою виключення вроджених аномалій кишечника. Усім пацієнтам виконували сонографічне дослідження кишечника для оцінки вираженості метеоризму за коефіцієнтом ультразвукової доступності (КУД) та ступеня заповнення дистального відділу товстої кишки каловими масами.

У групі молодих дорослих із діареєю та підвищенням маркерів запалення (СРБ, кальпротектин), з метою виключення запальних захворювань кишечника (ВЗК), проводили колоноскопію з біопсією та подальшим морфологічним дослідженням біоптатів. Проведення колоноскопії у підлітків ми вважали неетичним.

Цілком природно, що в більшості пацієнтів із функціональною патологією не спостерігалось змін у клінічному аналізі крові. Лише у двох підлітків із СПК, одного дорослого зі СПК та двох дорослих із ФЗ було виявлено незначне прискорення ШОЕ, пов'язане з нещодавно перенесеною респіраторною інфекцією. Також у двох дорослих зі СПК, трьох із ФЗ та двох підлітків із СПК і ФЗ в аналізі сечі відзначалася ізольована бактеріурія. Біохімічні показники (трансамінази, білірубін, креатинін, загальний білок, натрій, калій, кальцій) у всіх пацієнтів були в межах норми. У двох дорослих пацієнтів із постінфекційним варіантом СПК-Д відзначалося незначне підвищення рівня СРБ, що потребувало проведення колоноскопії з біопсією для виключення запальних захворювань кишечника (ВЗК).

В аналізах калу у хворих на СПК і ФЗ не спостерігалось суттєвих змін (стеаторея, креаторея, амілорея, лейкоцити, еритроцити, розчинний білок). Проте у 13 підлітків і 18 дорослих із СПК, а також у 8 підлітків і 9 дорослих із ФЗ виявляли велику кількість слизу в калі. У всіх пацієнтів визначали рівень фекального кальпротектину. У більшості він був нижчим за 50 мкг/г.

У 11 (15,2%) хворих на СПК (6 підлітків – 18,8% і 5 дорослих – 12,5%) рівень кальпротектину становив 50–100 мкг/г. При цьому у 4 підлітків і 3 дорослих спостерігався постінфекційний варіант СПК-Д. Як зазначається в літературі, у пацієнтів із СПК можливе помірне підвищення рівня кальпротектину [61, 114], особливо при постінфекційному варіанті [57].

В усіх пацієнтів результати дослідження калу на гельмінти, найпростіші, шигели, сальмонели, ерсинії, кампілобактер, а також токсин *Clostridium difficile* були негативними.

У дев'яти підлітків проведена іригографія, що дозволила виключити вроджені аномалії товстої кишки. У семи дорослих із СПК-Д та підвищеними маркерами запалення виконано тотальну відеокOLONOSKOPIЮ з біопсією. У пацієнтів із СПК відзначалися виражені порушення перистальтики кишечника – спазми, що ускладнювали проведення ендоскопа, і гіперперистальтика. Подібні порушення частіше спостерігаються у хворих на СПК-Д [117].

Ендоскопічно у трьох пацієнтів виявляли вогнищеву гіперемію слизової, у двох – велику кількість слизу на стінках кишечника, в однієї пацієнтки – набряк слизової й ослаблення судинного малюнка. Контактна кровоточивість, ерозії або виразки не спостерігалися. Як зазначається в літературі, при СПК, особливо при діарейному варіанті, можливі незначні ендоскопічні зміни [8].

При морфологічному дослідженні біоптатів товстої кишки у цих пацієнтів із СПК-Д відзначалося збільшення кількості лімфоцитів як у епітелії, так і в пластинці слизової оболонки, підвищений вміст тучних клітин та інтенсивніше утворення слизу. У хворих із постінфекційним варіантом СПК збільшувалася кількість макрофагів. Відомо, що при СПК у слизовій оболонці зростає кількість Т-лімфоцитів, макрофагів і тучних клітин [36, 47].

Сонографічно у всіх пацієнтів оцінювали вираженість метеоризму. У хворих із закрепами додатково визначали ступінь наповнення прямої кишки калом. У підлітків зі СПК КУД становив $30,41 \pm 1,27\%$, у дорослих – $32,13 \pm 1,19\%$. У пацієнтів із ФЗ: у підлітків – $58,40 \pm 1,42\%$, у дорослих – $56,82 \pm 1,46\%$. У контрольній групі практично здорових підлітків КУД становив $63,72 \pm 2,44\%$,

у здорових дорослих – $61,64 \pm 2,67\%$. Достовірних відмінностей у вираженості метеоризму між здоровими та пацієнтами з ФЗ не виявлено ($p > 0,05$), проте у хворих на СПК метеоризм був значно вираженішим ($p < 0,0001$).

Для об'єктивізації «дитячого» діагностичного критерію запору – «велика кількість калу в прямій кишці» – застосовували сонографію, яка нині дедалі частіше замінює пальцеве ректальне дослідження у педіатрії [41]. У нашому дослідженні в здорових підлітків і молодих дорослих діаметр прямої кишки був достовірно меншим, ніж у хворих із запором ($p < 0,05$). У хворих із СПК без запорів різниці не спостерігалось ($p > 0,05$). При цьому важливо враховувати час після дефекації – після неї діаметр кишки зменшується, однак у пацієнтів із ФЗ він залишається достовірно більшим, ніж у здорових.

У 46,7% підлітків і 63,6% дорослих із ФЗ виявлено підвищене наповнення прямої кишки калом, що при сонографії проявлялося збільшенням її діаметра (понад 2,7 см у підлітків і 3 см у дорослих).

Висновки до розділу 3

1. СПК в обох вікових групах є переважно жіночою патологією (72% серед підлітків і 78% серед дорослих). Діагноз встановлювався в середньому через 1,5 року після появи симптомів у підлітків і через 2 роки – у дорослих. Найчастішими формами були СПК-Зм і СПК-З у підлітків, СПК-З і СПК-Д – у молодих дорослих.
2. Серед факторів ризику у підлітків переважали стреси (53%) і спадкова схильність (34%), у дорослих – стреси (45%) і порушення харчування (23%). Виявлено достовірно частіше успадковану схильність до СПК у підлітків порівняно з молодими дорослими ($OR = 3,876$; 95% CI 1,185–12,678).
3. Інтенсивність болю та загальне самопочуття при СПК достовірно гірші, ніж у здорових ($p < 0,001$), тоді як різниці між підлітками та дорослими не виявлено. При додатковому обстеженні у 18,8% підлітків і 12,5% дорослих із СПК, переважно постінфекційного типу, відзначалося підвищення кальпротектину, що свідчить про мікрозапалення. У таких

хворих частіше спостерігали ендоскопічну гіперемію слизової та гістологічне збільшення кількості лімфоцитів і тучних клітин.

4. У пацієнтів із ФЗ серед факторів ризику в підлітків частіше виявлялися стреси та спадковість, а в дорослих – порушення харчування, стреси та низька фізична активність. У всіх пацієнтів виявляли як «дитячі», так і «дорослі» діагностичні критерії запору. У підлітків частіше спостерігали болісну дефекацію й стілець 1–2 типів за БШК; у дорослих – стілець 1–2 типів, дефекацію рідше ніж тричі на тиждень і болісну дефекацію.
5. У підлітків достовірно частіше спостерігалася довільне стримування дефекації ($\chi^2=4,459$; $p = 0,035$), а рідше – дефекація менше трьох разів на тиждень ($\chi^2=7,580$; $p = 0,006$). Болі в кишечнику у підлітків із ФЗ були достовірно інтенсивніші, ніж у здорових ($p = 0,042$), тоді як загальне самопочуття в обох групах гірше, ніж у здорових ($p = 0,002$ і $p = 0,005$). У порівнянні зі СПК, біль при ФЗ був слабшим, а самопочуття кращим ($p<0,05$).
6. При ФЗ не виявлено достовірних об'єктивних чи лабораторних змін, а також різниці у вираженості метеоризму порівняно зі здоровими. Сонографічно у 46,7% підлітків і 63,6% дорослих із ФЗ виявлено значне наповнення прямої кишки калом і збільшення її діаметра, що дозволяє використовувати цей метод для підтвердження діагнозу запору.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. [11] Дорофєєв АЕ, Руденко ММ, Жигаль ЮВ. Синдром подразненого кишечника у молодому віці: роль «Салофальку» в лікуванні. Сучасна Гастроентерол. 2018;(4):67-73. doi: 10.30978/mg-2018-3-67.

РОЗДІЛ 4

ОДНОНУКЛЕОТИДНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ TOLL-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ 2, 3 І 4 ТИПІВ У ПІДЛІТКІВ І МОЛОДИХ ДОРΟΣЛИХ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИМ ЗАКРЕПОМ

Як уже зазначалося вище, вирішальну роль у взаємодії кишкової мікробіоти з епітелієм кишечника відіграють TLR. Добре відомо, що грампозитивні мікроорганізми переважно взаємодіють із TLR2, грамнегативні – із TLR4, а за взаємодію з вірусами відповідає TLR3. У той же час зміна структури рецепторів унаслідок однонуклеотидного поліморфізму генів, що їх кодують, може порушувати взаємодію з мікрофлорою та бути однією з причин розвитку різних захворювань.

Поліморфізм генів TLR2, TLR3 і TLR4 ми дослідили у пацієнтів із СПК та ФЗ у двох вікових категоріях – підлітків і молодих дорослих. Таке розділення ми вважали доцільним через частіше виявлення СПК і ФЗ в анамнезі у близьких родичів підлітків порівняно з молодими дорослими. Подібні відмінності можуть бути пов'язані з більшою роллю SNP як пускового чинника дебюту захворювання в підлітковому віці та переважанням інших патогенетичних механізмів у старшій віковій групі.

Як групи порівняння обстежувалися практично здорові підлітки й молоді дорослі.

Розподіл обстежених за групами був таким:

1. Контрольна група 1 – практично здорові підлітки (20 осіб).
2. Контрольна група 2 – практично здорові молоді дорослі (20 осіб).
3. Підлітки, хворі на СПК – 32 особи.
4. Молоді дорослі, хворі на СПК – 40 осіб.
5. Підлітки, хворі на ФЗ – 30 осіб.
6. Молоді дорослі, хворі на ФЗ – 33 особи.

Отримані дані порівнювалися з показниками контрольної групи, а також між віковими та нозологічними підгрупами.

4.1 Однонуклеотидний поліморфізм rs5743708 Arg753Gln (G/A) гена TLR2 у хворих на синдром подразненого кишечника і функціональний закреп

У таблиці 4.1 та на малюнку 4.1 подано отримані результати.

Таблиця 4.1

Частота однонуклеотидного поліморфізму rs5743708 Arg753Gln (G/A) гена TLR2 у групах обстежених хворих

Група			GG		AG		AA		G		A	p
Дз	n	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Контр п	20	19	95	1	5	-	-	39	97,5	1	2,5	
Контр д	20	18	90	2	10	-	-	38	95	2	5	
Контр зм	40	37	92,5	3	7,5	-	-	77	96,3	3	3,7	
СПК п	32	21	65,6	9	28,1	2	6,3	51	79,7	13	20,3	0,006
СПКд	40	31	77,5	8	20	1	2,5	70	87,5	10	12,5	0,07
ФЗп	30	26	86,7	4	13,3	-	-	56	93,3	4	6,7	0,46
ФЗд	33	28	84,8	5	15,2	-	-	51	92,4	5	7,6	0,27

Примітка. p – критерій достовірності відмінностей порівняно з контрольною групою.

У контрольних групах, як серед підлітків, так і серед молодих дорослих, розподіл частоти генотипів відповідав рівновазі Гарді–Вайнберга ($\chi^2=0,0131$ і $\chi^2=0,0554$ у підлітків і молодих дорослих відповідно). В обох контрольних групах виявлено значне переважання генотипу GG, а гетерозиготний генотип AG з мутантним алелем А зустрічався лише поодинокі (5–10%). Частота алеля А становила 2,5% і 5%, а алеля G – 97,5% і 95% у відповідних групах. Таке розподілення алелів SNP Arg753Gln TLR2 у здорових осіб є характерним для європейської та азійської популяцій [84, 153]. Подібне співвідношення алелів у здорових молодих дорослих було знайдено й українськими дослідниками [14, 15, 18].

Цікаво, що в, здавалося б, генетично подібній російській популяції таке розподілення алелів виявлено у Забайкаллі, тоді як у Петербурзькому дослідженні у третини здорових осіб знайдено носійство мутантного алеля А [2, 144].

З огляду на практично ідентичний розподіл алелів SNP Arg753Gln TLR2 у підлітків і молодих дорослих, ми вважали можливим об'єднати ці дві контрольні групи для проведення більш достовірного порівняння з групами пацієнтів. У групі підлітків зі СПК розподіл частоти генотипів також відповідав рівновазі Гарді–Вайнберга ($\chi^2=0,551$). У цих пацієнтів порівняно з контрольною групою достовірно частіше зустрічався алель А. Ця закономірність спостерігалася в рецесивній моделі (генотип GG проти генотипів AG+AA), критерій $\chi^2=8,198$. З огляду на невелику кількість пацієнтів із алелем А достовірність відмінностей перевірялася точним двобічним критерієм Фішера, який становив $p = 0,00627$. Виявлено відносно сильний позитивний зв'язок між носійством генотипів AG+AA та розвитком СПК (нормоване значення коефіцієнта Пірсона $C'=0,452$). У мультиплікативній моделі (алель А проти алеля G) також знайдено достовірно частіше виявлення алеля А у хворих на СПК ($\chi^2=9,875$; $p = 0,00246$). Сила позитивного зв'язку між носійством алеля А та розвитком СПК була середньою ($C'=0,358$).

У групі молодих дорослих зі СПК розподіл частоти генотипів відповідав рівновазі Гарді–Вайнберга ($\chi^2=0,2939$). Як і серед підлітків, у дорослих зі СПК переважав алель G. Проте як у рецесивній, так і в мультиплікативній моделях відмінності з контрольною групою були недостовірними ($\chi^2=3,529$; точний двобічний критерій Фішера $p = 0,07005$; $\chi^2=4,103$; $p = 0,07917$ відповідно). У цій групі пацієнтів також виявлено позитивний зв'язок середньої сили між носійством алеля А та розвитком СПК ($C'=0,224$).

Як видно з отриманих даних (табл. 4.1, мал. 4.1), у підлітків зі СПК спостерігається достовірно вища частота носійства мутантного (А) алеля SNP Arg753Gln TLR2, тоді як у молодих дорослих його поширеність збільшена недостовірно.

В українському дослідженні було показано, що у дорослій популяції хворих на СПК виявляється достовірне підвищення частоти носійства алеля А та позитивний зв'язок середньої сили між цими показниками [14].

Водночас у російському дослідженні отримано протилежні дані, виявлено протективну дію алеля А, який знижує ризик розвитку СПК [144]. У підлітків із ФЗ розподіл частоти генотипів відповідав рівновазі Гарді–Вайнберга ($\chi^2=0,1531$). Як і в інших групах, у цих пацієнтів переважав алель G. У рецесивній та мультиплікативній моделях відмінності з контрольною групою були недостовірними. У рецесивній моделі критерій χ^2 дорівнював 0,648, точний двобічний критерій Фішера – $p = 0,45171$, а в мультиплікативній $\chi^2=0,614$ ($p = 0,46171$). Виявлено незначний зв'язок між носійством алеля А та розвитком ФЗ у підлітків ($C'=0,093$).

У групі молодих дорослих із ФЗ розподіл генотипів SNP Arg753Gln TLR2 також відповідав рівновазі Гарді–Вайнберга ($\chi^2=0,2217$). У понад 90% випадків у хворих цієї групи визначався алель G. В обох досліджених моделях спадковості (рецесивній і мультиплікативній) достовірних відмінностей у частоті однонуклеотидного поліморфізму Arg753Gln гена TLR2 не виявлено. У першій моделі $\chi^2=1,085$ ($p = 0,455$), у другій – $\chi^2=1,596$ ($p = 0,27335$). Зв'язок між носійством алеля А і розвитком ФЗ у молодих дорослих, як і в групі підлітків, був недостовірно слабким ($C'=0,152$).

Достовірних відмінностей у частоті SNP Arg753Gln гена TLR2 в обох вікових групах хворих із ФЗ нами не виявлено. У наявній літературі відсутні дані щодо поширеності цього однонуклеотидного поліморфізму при функціональних закрепках.

Слід зазначити, що частота алеля А у підлітків зі СПК була достовірно вищою ($\chi^2=4,864$; $p = 0,036$), ніж у підлітків із ФЗ. Водночас у молодих дорослих відмінності виявилися недостовірними ($p = 0,588$).

Таким чином (табл. 4.1, рис. 4.1), у підлітків носійство генотипів А/G і А/А, а також алеля А є чинником, що сприяє розвитку СПК. Відносний ризик у першому випадку становить $RR=2,17$ ($CI=1,401-3,362$), а для носіїв алеля А –

RR=2,039 (CI=1,485-2,801). Зв'язок між розвитком СПК і цими генотипами та алелем А має середню силу. У той же час у молодих дорослих із синдромом подразненого кишечника (СПК) і функціональним закрепом (ФЗ), а також у підлітків із ФЗ не було виявлено достовірної різниці в частоті виявлення однонуклеотидного поліморфізму rs5743708 (Arg753Gln) гена TLR2 порівняно з контрольною групою. Отримані результати свідчать про відсутність статистично значущого зв'язку між цим генетичним варіантом і наявністю функціональних порушень кишечника в зазначених підгрупах досліджуваних. Це може вказувати на те, що поліморфізм TLR2 rs5743708 не відіграє провідної ролі у патогенезі ФЗ або СПК у цих вікових категоріях (рис. 4.1).

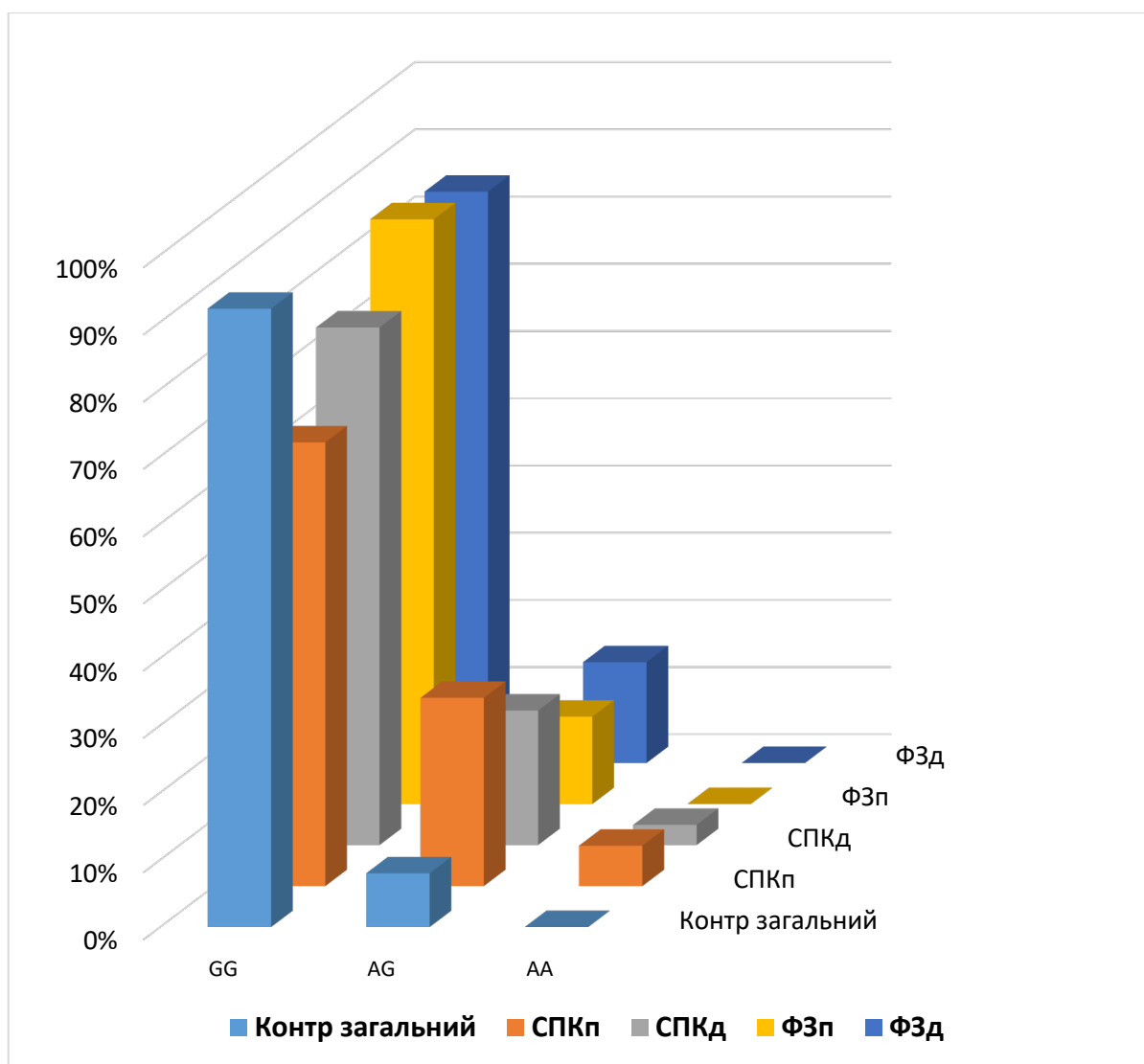


Рис. 4.1 Частота однонуклеотидного поліморфізму rs5743708 Arg753Gln гена TLR2 (у%) в групах обстежених хворих

4.2 Однонуклеотидний поліморфізм rs3775291 Leu412Phe (G/A) гена TLR3 у хворих на синдром подразненого кишечника і функціональний закреп

У таблиці 4.2 та на малюнку 4.2 наведено розподіл однонуклеотидного поліморфізму *Leu412Phe* гена *TLR3* у групах обстежених нами пацієнтів і контрольних групах.

Таблиця 4.2

Частота однонуклеотидного поліморфізму rs3775291 Leu412Phe (G/A) гена TLR3 у групах обстежених хворих

Група			GG		AG		AA		G		A	p
Дз	n	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Контр п	20	11	55	8	40	1	5	30	75	10	25	
Контр д	20	9	45	9	45	2	10	27	67,5	13	32,5	
Контр с	40	20	50	17	42,5	3	7,5	57	71,3	23	28,7	
СПК п	32	19	59,4	4	12,5	9	28,1	42	65,6	22	34,4	0,03
СПКд	40	22	55	6	15	12	30	50	62,5	30	37,5	0,01
ФЗп	30	16	53,3	11	36,7	3	10	43	71,7	17	28,3	0,71
ФЗд	33	15	45,4	13	39,4	5	15,2	43	65,2	23	34,8	0,30

Примітка. p – критерій достовірності відмінностей порівняно з контрольною групою.

У контрольних групах, як серед підлітків, так і серед молодих дорослих, розподіл частоти генотипів відповідав рівновазі Гарді–Вайнберга ($\chi^2=0,0889$ і $0,0131$ відповідно). У сумарній об'єднаній контрольній групі $\chi^2=0,0559$. Переважним алелем був G (лейцин), який виявлявся більш ніж у двох третин обстежених представників української популяції. Подібний розподіл характерний для європейських та азійських популяцій, зокрема серед генетично близьких до нас жителів Литви та Польщі, тоді як у російському дослідженні носіями цього алеля було менше третини здорових мешканців Забайкалля [2, 116, 153, 156].

У групі підлітків зі СПК розподіл генотипів SNP *Leu412Phe* гена TLR3 не відповідав рівновазі Гарді–Вайнберга ($\chi^2=16,7247$). У домінантній моделі (генотип GG+AG проти генотипу AA) виявлено достовірно більшу частоту носійства генотипу AA у хворих зі СПК порівняно з контрольною групою ($\chi^2=5,445$; $p = 0,027$). Між цими показниками виявлено позитивний зв'язок середньої сили ($C'=0,375$). У рецесивній моделі відмінності з контрольною групою були недостовірними ($\chi^2=0,629$; точний двобічний критерій Фішера $p = 0,481$). У мультиплікативній моделі також не знайдено достовірних відмінностей ($\chi^2=0,524$; $p = 0,48$). Зв'язок між явищами в цих моделях був статистично недостовірним і слабким.

У групі молодих дорослих, так само як і у підлітків зі СПК, розподіл генотипів SNP *Leu412Phe* гена TLR3 не відповідав рівновазі Гарді–Вайнберга ($\chi^2=18,496$). У домінантній моделі виявлено достовірно частіше носійство генотипу AA серед хворих зі СПК ($\chi^2=6,646$; $p = 0,011$). Встановлено достовірний зв'язок середньої сили між наявністю генотипу AA та розвитком СПК у молодих дорослих ($C'=0,392$).

У двох інших моделях спадковості – рецесивній та мультиплікативній – достовірних відмінностей у частоті генотипів і алелів порівняно з контрольною групою не виявлено ($\chi^2=0,201$; $p = 0,66$ та $\chi^2=1,382$; $p = 0,24$ відповідно). Зв'язок між носійством алеля A та розвитком СПК у молодих дорослих, як і в групі підлітків, виявився недостовірно слабким ($C'=0,131$).

У групі підлітків із ФЗ розподіл генотипів SNP *Leu412Phe* гена TLR3 відповідав рівновазі Гарді–Вайнберга ($\chi^2=0,283$). У трьох розглянутих моделях спадковості – домінантній, рецесивній та мультиплікативній – достовірних відмінностей у частоті генотипів і алелів порівняно з контрольною групою не виявлено ($\chi^2=0,137$; $p = 0,712$; $\chi^2=0,076$; $p = 0,783$; $\chi^2=0,003$; $p = 0,957$ відповідно). Зв'язок між розвитком ФЗ і носійством алеля A був статистично незначним.

У групі молодих дорослих із ФЗ розподіл генотипів SNP *Leu412Phe* гена TLR3 також відповідав рівновазі Гарді–Вайнберга ($\chi^2=0,579$). У цій групі

пацієнтів, як і у підлітків із ФЗ, не виявлено достовірних відмінностей від контрольної групи у частоті цього поліморфізму в усіх трьох розглянутих моделях спадковості ($\chi^2=1,035$; $p = 0,298$; $\chi^2=0,150$; $p = 0,699$; $\chi^2=0,623$; $p = 0,430$). Зв'язок між алелем А та виникненням ФЗ також був статистично незначним

Таким чином (табл. 4.2 і мал. 4.2), у групах підлітків і молодих дорослих – у носіїв генотипу AA SNP *Leu412Phe* гена TLR3 – виявлено достовірне підвищення ризику розвитку СПК: відносний ризик у підлітків $RR=1,957$ ($CI=1,238-3,093$), у молодих дорослих $RR=1,857$ ($CI=1,274-2,708$). Зв'язок розвитку СПК із цим генотипом виявився середньої сили.

Водночас в обох групах пацієнтів із ФЗ достовірного зв'язку цього поліморфізму з виникненням захворювання не виявлено. У доступній нам літературі не знайдено досліджень, присвячених вивченню поліморфізму *Leu412Phe* гена TLR3 при функціональних захворюваннях шлунково-кишкового тракту (рис. 4.2).

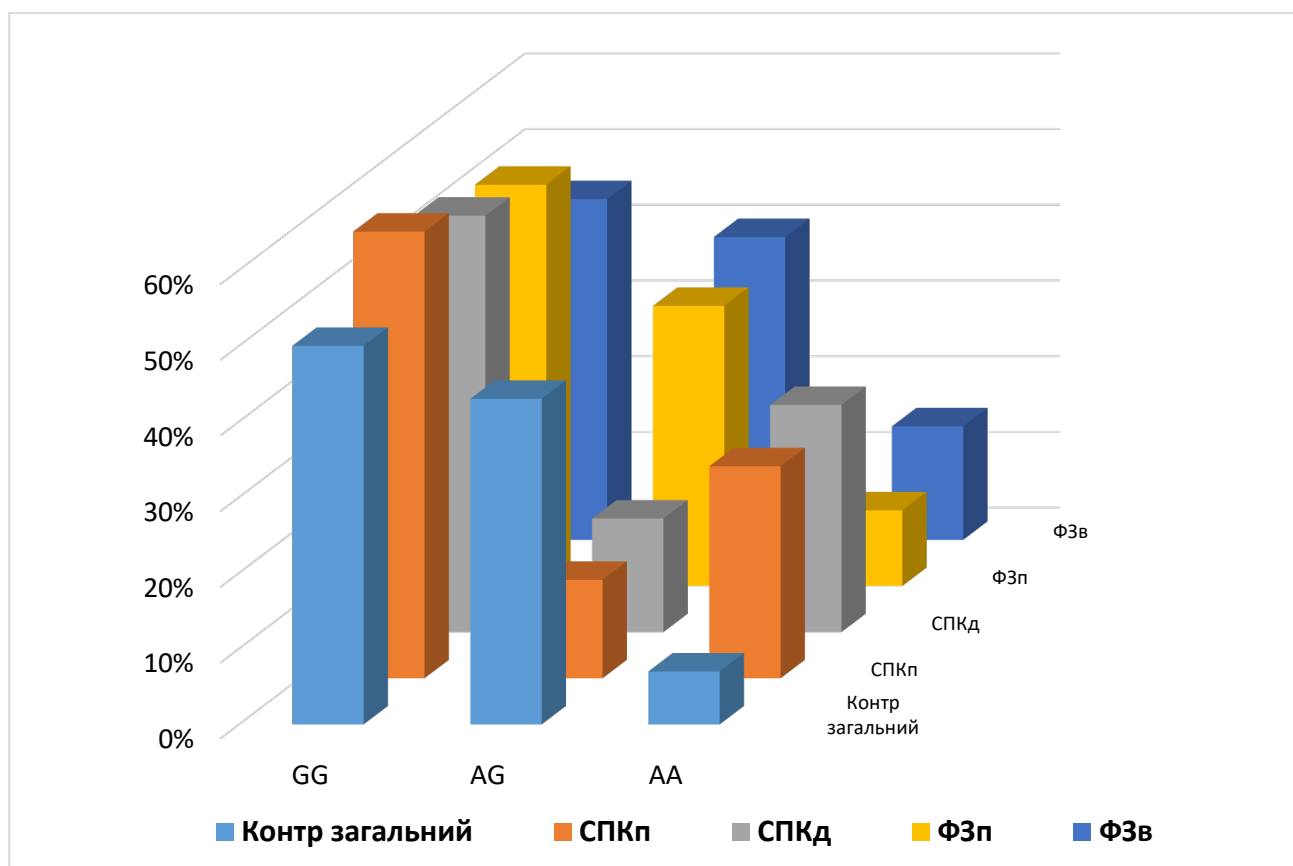


Рис. 4.2 Частота однонуклеотидного поліморфізму rs3775291 *Leu412Phe* (G/A) гена TLR3 (у%) в групах обстежених хворих

4.3 Однонуклеотидний поліморфізм rs4986790 Asp299Gly (A/G) гена TLR4 у хворих на синдром подразненого кишечника і функціонального закрепчу

У таблиці 4.3 та на малюнку 4.3 представлено розподіл однонуклеотидного поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 у групах обстежених нами пацієнтів і у здорових осіб.

Таблиця 4.3

Частота однонуклеотидного поліморфізму rs4986790 Asp299Gly (A/G) гена TLR4 у групах обстежених хворих

Група			AA		AG		GG		A		G	p
Дз	n	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Контр п	20	17	85	3	15	-	-	37	92,5	3	7,5	
Контр д	20	16	80	4	20	-	-	35	90	4	10	
Контр с	40	33	82,5	7	17,5	-	-	73	91,2	7	8,8	
СПК п	32	22	68,7	6	18,8	4	12,5	50	78,1	14	21,9	0,03
СПКд	40	29	72,5	8	20	3	7,5	46	82,5	14	17,5	0,03
ФЗп	30	21	70	8	26,7	1	3,3	50	83,3	10	16,7	0,26
ФЗд	33	24	72,7	9	27,3	-	-	57	86,4	9	13,6	0,43

Примітка. p – критерій достовірності відмінностей порівняно з контрольною групою.

У контрольній групі підлітків розподіл частоти генотипів відповідав рівновазі Гарді – Вайнберга ($\chi^2 = 0,1315$). У молодих дорослих розподіл також відповідав рівновазі Гарді – Вайнберга ($\chi^2 = 0,2469$). В об'єднаній контрольній групі $\chi^2 = 0,3678$. У європейській дитячій популяції, як і в нашому дослідженні, відзначається значне переважання генотипу AA, що сягає до 90% [93].

У дорослій здоровій популяції також спостерігається домінування алеля A, проте в різних дослідженнях дані неоднозначні. У російській популяції в Забайкаллі генотип AA зустрічався у 96% здорових донорів, а в Петербурзі – лише у 77% [2, 144].

У більшості українських досліджень алель А зустрічався у 92–98%, хоча в одному дослідженні його частота становила лише 62% [1, 14, 18].

У підлітків із СПК розподіл генотипів не відповідав рівновазі Гарді – Вайнберга ($\chi^2 = 6,5212$). У рецесивній моделі не виявлено достовірних відмінностей у частоті генотипів порівняно з контрольною групою ($\chi^2 = 1,864$; $p = 0,173$). У мультиплікативній моделі виявлено достовірно частіше виявлення алеля G (гліцину) у пацієнтів із СПК ($\chi^2 = 4,917$; $p = 0,0331$). Встановлено зв'язок середньої сили між наявністю алеля G та розвитком СПК ($C' = 0,257$). У підлітків – носіїв алеля G – достовірно підвищений ризик розвитку СПК ($RR = 1,640$; $CI = 1,133–2,375$).

У групі молодих дорослих із СПК розподіл генотипів також не відповідав рівновазі Гарді – Вайнберга ($\chi^2 = 3,7788$). У мультиплікативній моделі спадковості, як і в підлітків, виявлено достовірно частіше носійство алеля G ($\chi^2 = 5,719$; $p = 0,0295$). Встановлено достовірний зв'язок середньої сили між носійством цього алеля і розвитком СПК у молодих дорослих ($C' = 0,280$). Носійство алеля G підвищує відносний ризик розвитку СПК ($RR = 1,725$; $CI = 1,182–2,516$). У рецесивній моделі достовірних відмінностей у частоті мутантних генотипів порівняно з контрольною групою не виявлено ($\chi^2 = 1,147$; $p = 0,301$).

Згідно з літературними даними, в українській популяції серед хворих на СПК алель А зустрічався у 85% випадків, а в російській – у 79% [14, 144].

У підлітків із ФЗ розподіл генотипів відповідав рівновазі Гарді – Вайнберга ($\chi^2 = 0,048$). У рецесивній моделі не виявлено достовірних відмінностей у частоті генотипів порівняно з контролем ($\chi^2 = 1,519$; $p = 0,258$). У мультиплікативній моделі також відсутні достовірні відмінності ($\chi^2 = 2,014$; $p = 0,156$). Зв'язок між носійством алеля G та розвитком ФЗ у підлітків був слабким і недостовірним ($C' = 0,168$).

У молодих дорослих із ФЗ розподіл генотипів відповідав рівновазі Гарді – Вайнберга ($\chi^2 = 0,8227$). Як і в підлітків із ФЗ, у цій групі не виявлено достовірних відмінностей у розподілі генотипів та алелів у рецесивній і мультиплікативній моделях: $\chi^2 = 1,009$ ($p = 0,316$) та $\chi^2 = 0,885$ ($p = 0,428$) відповідно. У молодих

дорослих із ФЗ зв'язок між носійством алеля G та розвитком захворювання також виявився слабким і недостовірним ($C' = 0,165$).

У доступній літературі не знайдено даних щодо частоти виникнення SNP rs4986790 гена TLR4 у хворих на функціональний запор (рис. 4.3).

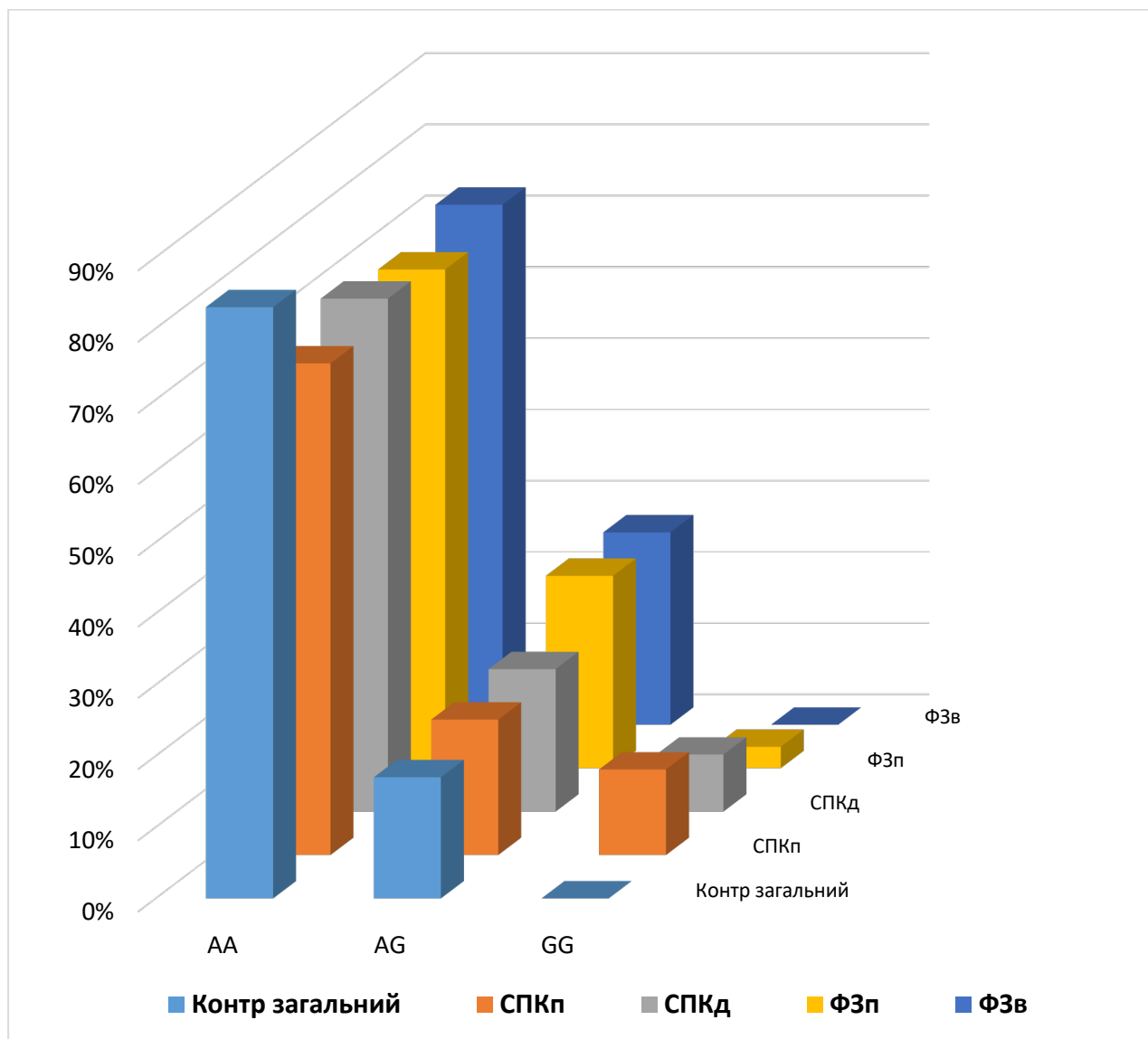


Рис. 4.3 Частота однонуклеотидного поліморфізму rs4986790 *Asp299Gly* (A/G) гена TLR4 (%) у групах обстежених хворих

Таким чином (табл. 4.3 і рис. 4.3), носійство алеля G SNP rs4986790 *Asp299Gly* гена TLR4 у групах підлітків і молодих дорослих достовірно підвищує ризик розвитку СПК у 1,6 та 1,7 раза відповідно. Водночас частота виявлення цього поліморфізму в обох вікових групах хворих із ФЗ достовірно не відрізнялася від контрольної групи здорових осіб.

4.4 Однонуклеотидний поліморфізм rs4986791 Thr399Ile (C/T) гена TLR4 у хворих на синдром подразненого кишечника і функціональний закреп

Ще одним поліморфізмом TLR4, який часто досліджують одночасно з SNP rs4986790 Asp299Gly, є rs4986791 Thr399Ile. Обидва ці поліморфізми змінюють структуру рецептора TLR4 і порушують реакцію організму на інфекції (SNPedia). Також показано, що носійство мутантних алелів підвищує ризик розвитку таких, на перший погляд, неінфекційних захворювань, як інфаркт міокарда, саркоїдоз, бронхіальна астма та цукровий діабет, хоча нині все більше доказів свідчить про зміну кишкової мікробіоти при цих патологіях.

Таблиця 4.4

Частота однонуклеотидного поліморфізму Thr399Ile (C/T) гена TLR4 у групах обстежених хворих

Група		CC		CT		TT		C		T		p
Дз	n	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Контр п	20	16	80	4	20	-	-	36	90	4	10	
Контр д	20	15	75	5	25	-	-	35	87,5	5	12,5	
Контр с	40	31	77,5	9	22,5	-	-	71	88,7	9	11,3	
СПК п	32	20	62,5	11	34,4	1	3,1	51	79,7	13	20,3	0,13
СПК д	40	28	70	12	30	-	-	68	85	12	15	0,48
ФЗп	30	22	73,4	7	23,3	1	3,3	51	85	9	15	0,51
ФЗд	33	25	75,8	8	24,2	-	-	58	87,9	8	12,1	0,87

Примітка. p – критерій достовірності відмінностей порівняно з контрольною групою.

У контрольній групі підлітків розподіл частоти генотипів відповідав рівновазі Гарді – Вайнберга ($\chi^2 = 0,2469$). У молодих дорослих розподіл частоти генотипів також відповідав рівновазі Гарді – Вайнберга ($\chi^2 = 0,4082$). В об'єднаній контрольній групі $\chi^2 = 0,6427$. Як видно з наведених даних, мутантний алель зустрічається трохи більш ніж у 10% здорових людей, що відповідає розподілу алелів у світі та в Україні [18, 93, 153].

У підлітків із СПК розподіл генотипів відповідав рівновазі Гарді – Вайнберга ($\chi^2 = 0,1224$). У рецесивній та мультиплікативній моделях не знайдено достовірних відмінностей у частоті генотипів порівняно з контрольною групою ($\chi^2 = 1,936$; $p = 0,165$) та ($\chi^2 = 2,256$; $p = 0,134$) відповідно. Зв'язок між носійством алеля Т і СПК у підлітків був слабким і недостовірним ($C' = 0,176$).

У групі молодих дорослих із СПК розподіл частоти генотипів не відповідав рівновазі Гарді – Вайнберга ($\chi^2 = 1,2457$). В обох розглянутих моделях спадковості – рецесивній і мультиплікативній – як і в підлітків із СПК, не виявлено достовірних відмінностей у розподілі генотипів і алелів порівняно з контролем (у рецесивній моделі $\chi^2 = 0,581$; $p = 0,446$, у мультиплікативній $\chi^2 = 0,493$; $p = 0,483$). Зв'язок між носійством алеля Т і СПК у молодих дорослих також був незначним і недостовірним ($C' = 0,078$). В одному українському дослідженні також не було виявлено достовірних відмінностей у частоті SNP rs4986791 Thr399Ile у дорослих хворих на СПК порівняно зі здоровими [14]. У підлітків із ФЗ розподіл генотипів відповідав рівновазі Гарді – Вайнберга ($\chi^2 = 0,2166$). В обох розглянутих моделях спадковості – рецесивній і мультиплікативній – у підлітків не було виявлено достовірних відмінностей у частоті цього одонуклеотидного поліморфізму порівняно з контрольною групою ($\chi^2 = 0,162$; $p = 0,688$) та ($\chi^2 = 0,430$; $p = 0,512$). Зв'язок між носійством алеля Т і виникненням ФЗ у підлітків був несуттєвим ($C' = 0,078$).

У групі молодих дорослих із ФЗ розподіл генотипів відповідав рівновазі Гарді – Вайнберга ($\chi^2 = 0,6278$). У молодих дорослих із ФЗ також не знайдено достовірних відмінностей у частоті цього одонуклеотидного поліморфізму порівняно з контрольною групою (у рецесивній моделі $\chi^2 = 0,031$; $p = 0,861$, у мультиплікативній $\chi^2 = 0,028$; $p = 0,871$). Зв'язок цього поліморфізму з ФЗ також був несуттєвим ($C' = 0,029$).

У доступній нам літературі не вдалося знайти досліджень частоти SNP rs4986791 Thr399Ile у хворих із ФЗ.

Таким чином (табл. 4.4 і мал. 4.4), у нашому дослідженні не виявлено достовірних відмінностей у поширеності SNP rs4986791 Thr399Ile в українській

популяції хворих на СПК і ФЗ обох вікових груп порівняно з контрольною групою здорових осіб. Ймовірно, цей поліморфізм не має суттєвого значення в розвитку зазначених функціональних захворювань.

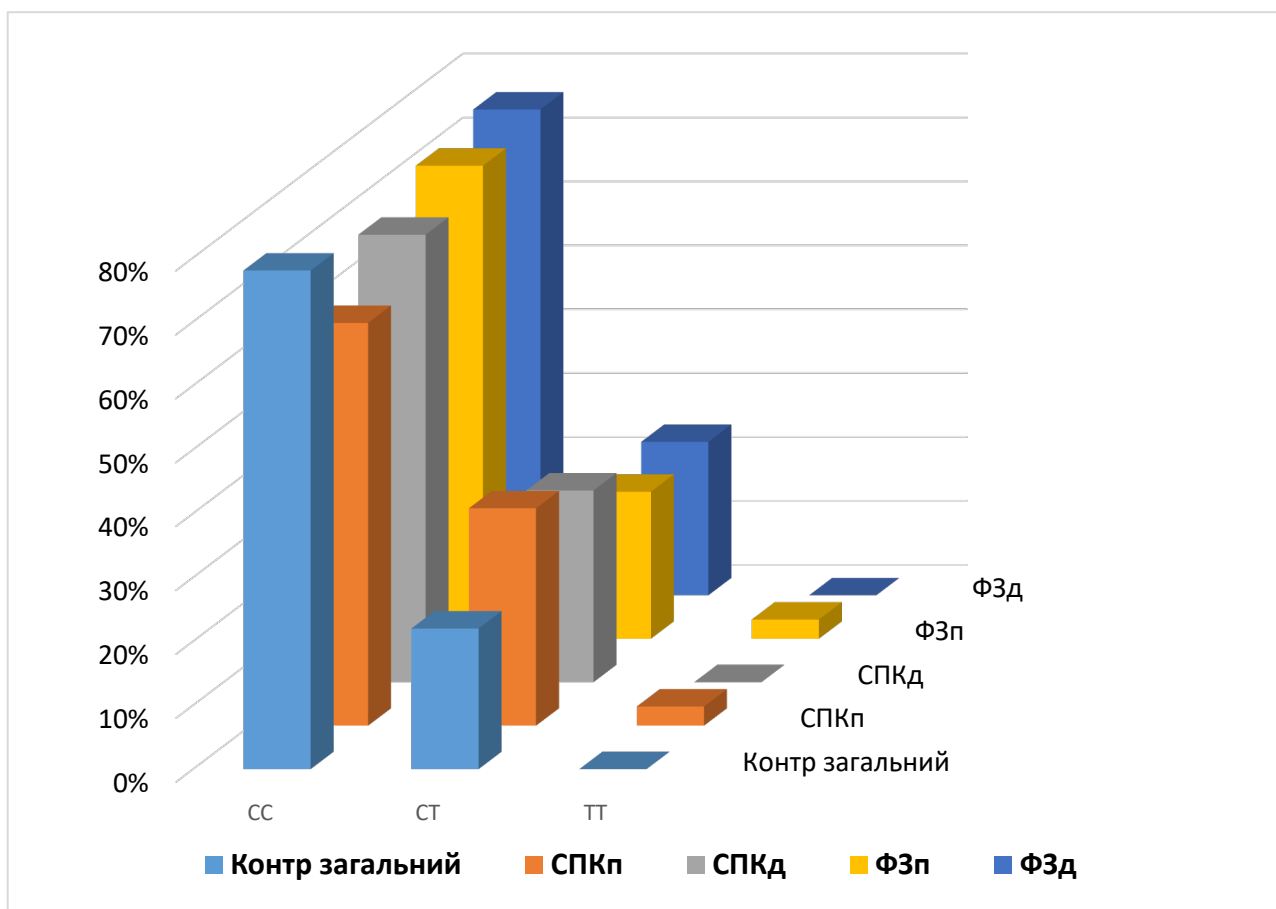


Рис. 4.4 Частота однонуклеотидного поліморфізму rs4986791 Thr399Ile (C/T) гена TLR4 (у%) в групах обстежених хворих

Підсумовуючи отримані нами дані щодо вивчення ряду однонуклеотидних поліморфізмів толл-подібних рецепторів у групах молодих пацієнтів із функціональними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, встановлено таке.

У підлітків із СПК відзначається достовірне підвищення частоти виявлення алеля А та генотипів AG+AA однонуклеотидного поліморфізму rs5743708 Arg753Gln (G/A) гена TLR2 (відносний ризик збільшений більш ніж у 2 рази). Виявлено відносно сильний позитивний зв'язок між цим алелем і виникненням СПК. Також спостерігається достовірно більша частота

виявлення генотипу AA SNP rs3775291 Leu412Phe гена TLR3 порівняно зі здоровими (відносний ризик підвищений майже в 2 рази) та позитивний зв'язок середньої сили між цим генотипом і розвитком СПК у підлітків. Нами знайдено достовірне підвищення частоти виявлення алеля G одонуклеотидного поліморфізму rs4986790 Asp299Gly (A/G) гена TLR4, що збільшує відносний ризик розвитку СПК більш ніж у 1,6 раза порівняно зі здоровими. Також виявлено позитивний зв'язок середньої сили між носійством алеля G і розвитком СПК у цих пацієнтів. Водночас достовірних відмінностей у виявленні SNP rs4986791 Thr399Ile (C/T) гена TLR4 між підлітками із СПК та здоровими особами не виявлено.

У молодих дорослих із СПК виявлено достовірно частіше носійство генотипу AA одонуклеотидного поліморфізму rs3775291 Leu412Phe (G/A) гена TLR3, що підвищує ризик розвитку захворювання у 1,857 раза. Встановлено позитивний зв'язок середньої сили між цими двома показниками. Також у цій групі знайдено достовірно більшу частоту виявлення алеля G SNP rs4986790 Asp299Gly (A/G) гена TLR4, носійство якого підвищує ризик виникнення СПК у 1,725 раза. Виявлено позитивний зв'язок середньої сили між носійством мінорного алеля цього гена і розвитком СПК у молодих дорослих. Водночас не знайдено достовірних відмінностей у частоті поліморфізмів rs5743708 Arg753Gln (G/A) гена TLR2 та rs4986791 Thr399Ile (C/T) гена TLR4 у молодих дорослих із СПК порівняно зі здоровими. У пацієнтів із ФЗ в обох вікових групах не виявлено достовірних відмінностей порівняно з контрольною групою здорових осіб у частоті виявлення всіх чотирьох досліджених нами одонуклеотидних поліморфізмів толл-подібних рецепторів.

Висновки до розділу 4

1. Відмінності між двома вивченими функціональними захворюваннями кишечника. У пацієнтів із СПК (продовжити далі – будь ласка, надішліть наступний абзац, щоб я міг перекласти повністю).

2. В обох вікових групах виявлено достовірне підвищення частоти виявлення мутантних алелів SNP rs3775291 гена TLR3 та SNP rs4986790 гена TLR4, а у підлітків – також SNP rs5743708 гена TLR2. Водночас як у підлітків, так і в молодих дорослих із ФЗ, поширеність усіх чотирьох досліджених нами поліморфізмів генів TLR2, TLR3, TLR4 не відрізнялася від контрольної групи.
3. Виявлені нами зміни толл-подібних рецепторів можуть відображати різну роль взаємодії кишкової мікробіоти з макроорганізмом у патогенезі СПК та ФЗ. Зокрема, у підлітків із СПК підвищений ризик розвитку захворювання у носіїв мутантних алелів TLR2, TLR3, TLR4 може свідчити про більше значення впливу грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів як пускового механізму хвороби.
4. У хворих із ФЗ роль такої взаємодії клітин-хазяїна та кишкової мікрофлори є незначною у розвитку захворювання. У зв'язку з виявленими змінами нами було проведено дослідження тонко- та товстокишкової мікробіоти у пацієнтів із функціональною патологією кишечника.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. [16] Kyrian O, Dorofeyev A, Derkach I, Zhigal Y. Evaluation of the Impact of Some Single-Nucleotide Gene Polymorphisms on the Development of Adenomatous Polyps of the Colon in Patients with Irritable Bowel Syndrome. Turk J Gastroenterol. 2023;34(8):822-30. doi: 10.5152/tjg.2023.21985.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ КИШКОВОГО МІКРОБІОМУ У ПІДЛІТКІВ І МОЛОДИХ ДОРΟΣЛИХ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКАТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ЗАКРЕПУ

В патогенезі СПК та ФЗ важливу роль відіграють зміни кишкового мікробіома, що підтверджено багатьма дослідженнями [30, 122, 131]. Однак особливості впливу змін складу, локалізації та метаболічної активності кишкової флори на перебіг функціональних уражень кишечника, а також клінічні особливості різних типів СПК у підлітків і молодих дорослих потребують додаткового вивчення. Оскільки при СПК та ФЗ можуть спостерігатися порушення не лише в товстому, а й у тонкому кишечнику, необхідним було комплексне дослідження якісно-кількісних змін складу кишкової мікробіоти в поєднанні з оцінкою наявності синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) у тонкій кишці.

5.1 Синдром надмірного бактеріального росту в тонкій кишці у підлітків і молодих дорослих зі синдром подразненого кишечника та функціональним закрепом

Для визначення наявності дисбіозу кишечника у підлітків та молодих дорослих з СПК та ФЗ використовували водневий дихальний тест з навантаженням лактулозою. Використання цього тесту може розглядатися як скринінговий аналіз наявності порушень мікробіому, його застосування вельми доцільно у підлітків та молодих дорослих, тому що від неінвазивний і достатньо простий.

Водневий (H_2) дихальний тест з лактулозою з метою діагностики СНБР у тонкій кишці було виконано 72 пацієнтам зі СПК і 63 хворим із ФЗ, його результати наведені в таблиці 5.1. Слід зазначити, що результати водневого дихального тесту в пацієнтів зі СПК і ФЗ до терапії не залежали від віку, тому

підлітки та молоді дорослі з однаковими діагнозами були об'єднані в загальні підгрупи.

Як впливає з наведеної таблиці, частота СНБР у хворих із СПК була високою як у підлітків, так і у молодих дорослих. СНБР виявлявся у 54 (75,0%) цих пацієнтів, тоді як у хворих із функціональним закрепом СНБР спостерігався достовірно рідше, ніж у пацієнтів зі СПК – 33 (52,4%) ($p < 0,05$). Слід зазначити, що й інтенсивність СНБР за рівнем водню в пацієнтів зі СПК була достовірно вищою, ніж у хворих із ФЗ ($28,0 \pm 3,0$ ppm та $21,0 \pm 2,0$ ppm відповідно ($p < 0,05$)). Це може свідчити про меншу патогенетичну значущість воднево-залежного СНБР у розвитку функціональних закрепів у підлітків і молодих дорослих.

Таблиця 5.1

**Результати Н2-дихального тесту у підлітків та молодих дорослих
із синдромом подразненого кишечника та функціональним запором
до лікування**

Ознака	СПК (всього підл./ дорослі) (n=32/40)	ФЗ(всього підл./ дорослі) (n=30/33)	СПК-З (n=10/16)	СПК-Д (n=8/11)	СПК-Зм (n=12/10)	СПК-Н (n=2/3)
Кількість хворих n (%)	54 (75,0)	33 (52,4)*	16(61,5)*	16(84,2)* #	18(81,8)* #	4(80,0)#
Δ вихідного та max, ppm ($M \pm \sigma$)	$28,0 \pm 3,0$	$21,0 \pm 2,0^*$	$22,0 \pm 2,0$	$36,0 \pm 4,0^*$ #	$26,0 \pm 4,0$	$23,0 \pm 2,0$

Примітка. *- $p < 0,05$ в сравнении с общей группой СПК; #- $p < 0,05$ в сравнении с общей группой ФЗ.

Слід зазначити, що при різних формах СПК у підлітків і молодих дорослих відмічено різну частоту виявлення та інтенсивність СНБР. Найчастіше СНБР виявлявся у пацієнтів СПК з діареєю – 16 (84,2%) хворих, в той же час, у пацієнтів СПК із закрепами частота СНБР була достовірно нижчою ніж

у хворих з СПК-Д (16 (61,5%) пацієнтів ($p < 0,05$)). Крім того, у хворих з СПК-Д інтенсивність СНБР була максимальною по групі хворих СПК, тоді як у пацієнтів СПК-З рівень водню після навантаження лактулозою був мінімальним по групі СПК ($36,0 \pm 4,0$ ppm та $22,0 \pm 2,0$ ppm відповідно ($p < 0,05$)). У пацієнтів СПК, які мали епізоди діареї – СПК змішаного типу та недиференційований СПК, частота виявлення СНБР була також достатньо високою (18 (81,8%) та 4 (80,0%) пацієнтів відповідно), вона перевищувала загально групові показники, як хворих СПК та к і ФЗ. Інтенсивність СНБР у цих хворих була вищою, ніж у пацієнтів із закрепами.

Таким чином, частота і інтенсивність СНБР вища у хворих з СПК ніж при ФЗ. Найбільша частота і інтенсивність СНБР спостерігається у пацієнтів СПК-Д. Частота і інтенсивність СРБР не була пов'язана із віком хворих та достовірно не відрізнялась у підлітків та молодих дорослих.

5.2 Бактеріальні ентеротипи, регуляторна флора та родовий склад мікробіоти у підлітків та молодих дорослих з синдромом подразненого кишечника та функціонального закрепку

Для ретельної оцінки особливостей змін кишкового мікробіому у підлітків та молодих дорослих з функціональними захворюваннями кишечника були оцінені основні кишкові ентеротипи з вивченням *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, а також представників іншої флори, яка може переважно складатися з *Proteobacteria*. Було проаналізовано співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*, що може демонструвати тенденції до зміни ентеротипів мікробіому кишечника. Крім того були вивчені рівні та частота виявлення двох основних регуляторних бактерій *Akkermansia muciniphila* та *Faecalibacterium prausnitzii*.

Вміст представників кишкових ентеротипів та регуляторних бактерій у пацієнтів з функціональними захворюваннями кишечника представлена в таблиці 5.2.

Як впливає з даних, що представлені в таблиці, вміст основних кишкових енетеротипів та регуляторних бактерій у підлітків та молодих дорослих з функціональною кишковою патологією були змінені і відрізнялися від норми. В усіх пацієнтів з СПК та ФЗ незалежно від віку рівні *Bacteroidetes* були достовірно нижче норми. Вміст *Firmicutes* та *Actinobacteria* були вищими ніж у здорових у пацієнтів з СПК, як підлітків та к і молодих дорослих. У цих хворих також достовірно збільшувалась кількість представників іншої флори. Серед хворих з ФЗ спостерігалися аналогічні тенденції щодо змін кишкової мікробіоти, але вони не були достовірними.

Таблиця 5.2

Віст бактерій у кишечному мікробіомі підлітків, молодих дорослих з синдром подразненого кишечника та функціональним закрепом та здорових добровольців

Тип бактерий (%)	Здорові (n=40)	СПК підлітки (n=32)	СПК дорослі (n=40)	ФЗ підлітки (n=33)	ФЗ дорослі (n=30)
<i>Bacteroidetes</i>	41,5	28,1●	27,8●	34,9●*	33,7●*
<i>Firmicutes</i>	36,0	39,6●	40,1●	38,8	39,2
<i>Actinobacteria</i>	16,8	22,1●	20,9●	19,9	18,9
<i>Інші</i>	5,7	10,2●	11,2●	6,4*	8,2*
<i>F/B</i>	0,87±0,09	1,41±0,13●	1,44±0,15●	1,11±0,11	1,16±0,12
<i>Akkermansia muciniphila</i>	2,9	1,7●	1,7●	2,7*	2,5*
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	5,7	3,5●	3,4●	4,2●*	4,4*

Примітка. ● – достовірна різниця ($p<0,05$) у порівнянні груп хворих із здоровими; *- достовірна різниця ($p<0,05$) у порівнянні груп хворих СПК та ФЗ.

У пацієнтів, що страждали на СПК, як у підлітків, так і у молодих дорослих визначалася тенденція щодо зниження *Bacteroidetes* та збільшення *Firmicutes* *Actinobacteria* та інших представників кишкової флори, при зростанні співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*. Зниження *Bacteroidetes* та збільшення

рівня іншої флори у хворих з СПК різного віку були достовірно більш вираженими ніж у хворих з функціональним закрепом ($p < 0,05$). Це може свідчити про важливість зміни *Bacteroidetes* на тлі абдомінального болю у хворих із функціональною патологією кишечника.

Рівні регуляторних бактерій у пацієнтів з функціональною патологією кишечника були зниженими, як у підлітків, так і у молодих дорослих. Слід зазначити, що вміст *Akkermansia muciniphila* був достовірно нижчий за норму у хворих на СПК, тоді як при ФЗ зниження цієї бактерії не було достовірним. Рівень *Akkermansia muciniphila* у підлітків, що мали СПК, був у 1,6 рази нижчим ніж у пацієнтів що мали ФЗ ($p < 0,05$). У молодих дорослих з СПК вміст цієї бактерії був майже в 1,5 раза нижче ніж у хворих на ФЗ того ж віку ($p < 0,05$). Рівень *Faecalibacterium prausnitzii* був достовірно знижений у пацієнтів з СПК, у підлітків і молодих дорослих та у підлітків, що мали ФЗ ($p < 0,05$) у порівнянні із здоровими. той же час, більш інтенсивне зниження рівня цієї регуляторної бактерії спостерігалось у хворих із синдромом подразненого кишечника (СПК) порівняно з пацієнтами, які страждали на функціональний закреп (ФЗ), що було статистично достовірним ($p < 0,05$). Така різниця може вказувати на глибші порушення регуляторної функції мікробіому саме при СПК, зокрема за рахунок зменшення популяції *Faecalibacterium prausnitzii* — бактерії, відомої своїм протизапальним потенціалом та здатністю продукувати бутират, який підтримує цілісність слизової оболонки кишечника.

Враховуючи провідну роль регуляторної флори у підтриманні гомеостазу шлунково-кишкового тракту, імовірну участь цих бактерій у механізмах розвитку запалення, порушення кишкового бар'єру та вегетативної регуляції, а також їх вплив на формування клінічної симптоматики при функціональних захворюваннях кишечника, нами було детально проаналізовано кількісні рівні *Akkermansia muciniphila* та *Faecalibacterium prausnitzii* у складі кишкового мікробіому підлітків і молодих дорослих із синдромом подразненого кишечника (СПК) та функціональним закрепом (ФЗ). Отримані результати, представлені на рисунках 5.1 та 5.2.

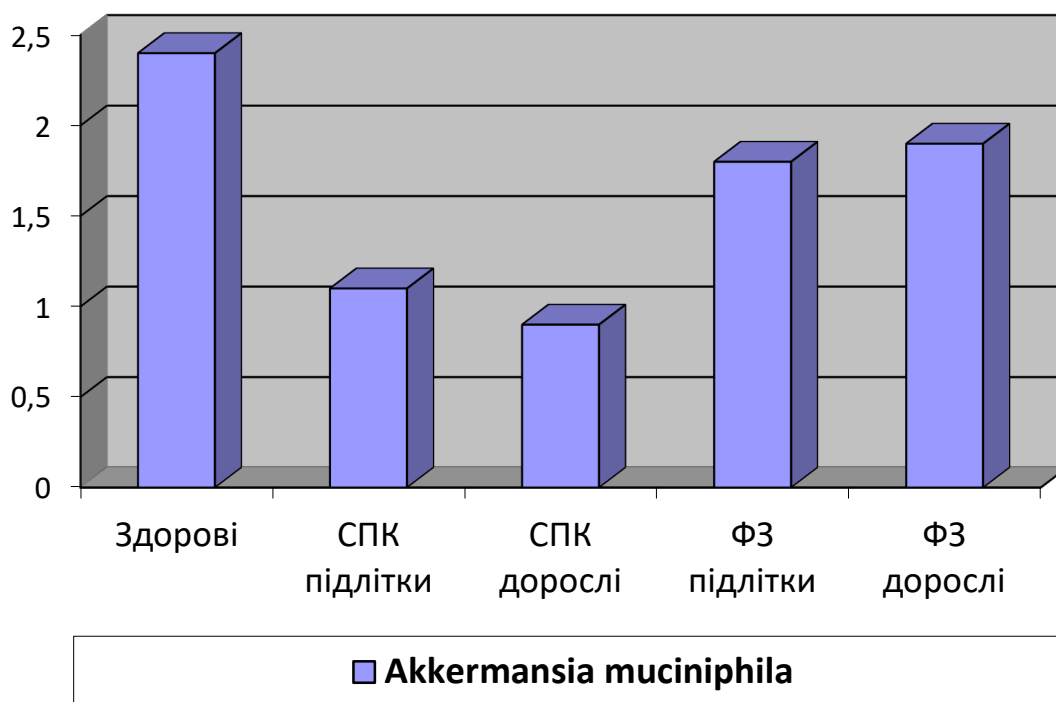


Рис. 5.1 Рівень *Akkermansia muciniphila* в кишковому мікробіомі підлітків і молодих дорослих з синдромом подразненого кишечника та функціональним закрепом (копії/мл * 10⁷)

Кількість *Akkermansia muciniphila* у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника (СПК) та функціональним закрепом (ФЗ) була зниженою порівняно з показниками у здорових осіб, що свідчить про наявність дисбіотичних змін у кишковому мікробіомі при функціональних захворюваннях кишечника. Водночас рівень цієї важливої регуляторної бактерії у хворих із СПК, як серед підлітків, так і серед молодих дорослих, виявився достовірно нижчим не лише у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$), але й у порівнянні з пацієнтами, які мали ФЗ.

Такий результат може свідчити про більш виражене порушення бар'єрної та протизапальної функції слизової оболонки кишечника саме при СПК, що потенційно відображає глибший дисбаланс у складі мікробіоти. Оскільки *Akkermansia muciniphila* відіграє ключову роль у підтриманні слизового шару та зменшенні проникності епітелію, її зниження може сприяти хронізації запального процесу, активації імунної відповіді та формуванню клінічних

симптомів, зокрема болю та діареї. Отже, виявлені відмінності заслуговують на подальше дослідження з метою уточнення патогенетичної ролі цього виду бактерій у розвитку різних форм функціональних розладів кишечника.

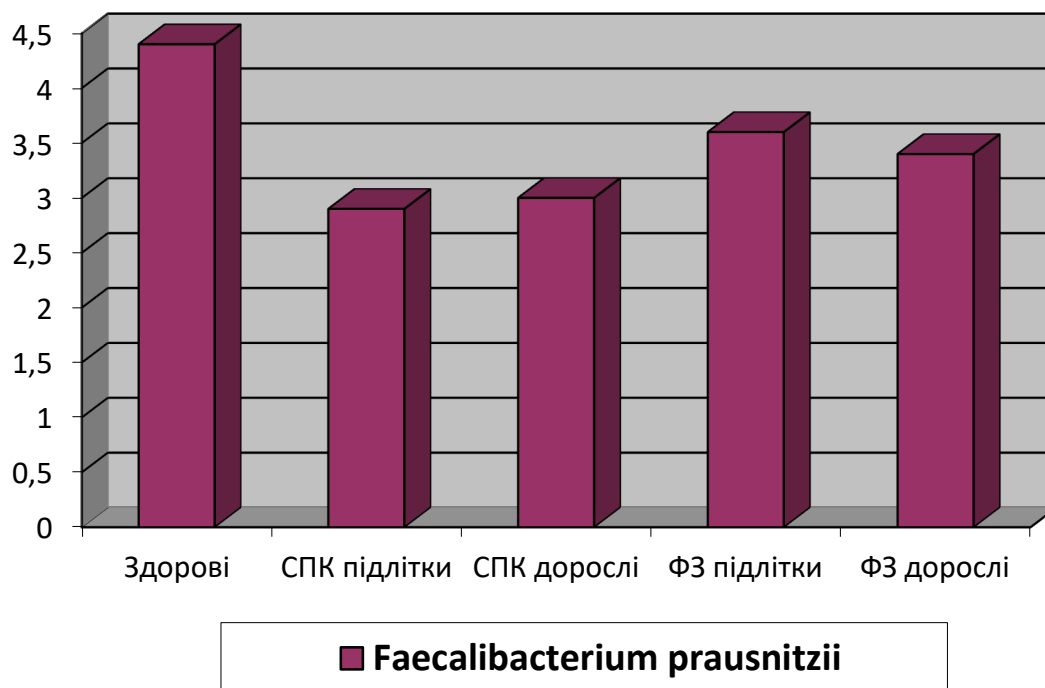


Рис. 5.1 Рівень *Faecalibacterium prausnitzii* в кишковому мікробіомі підлітків і молодих дорослих з синдром подразненого кишечника та функціональним закрепом (копії/мл * 10⁹)

Кількість *Faecalibacterium prausnitzii* у підлітків та молодих дорослих, що страждали на функціональні захворювання кишечника, була зниженою. Більш суттєве зменшення рівня бутират продукуючої, регуляторної бактерії *Faecalibacterium prausnitzii* було визначено у хворих із СПК, як у підлітків, так і у молодих дорослих ($p < 0,05$). У пацієнтів, що мали ФЗ відбувалось зниження рівня цієї бактерії, але менш значуще.

Таким чином, у підлітків і молодих дорослих, що мали функціональні ураження кишечника спостерігалися зміни основних ентеротипів та регуляторних бактерій кишкового мікробіому. Відбувалося зниження *Bacteroidetes* та збільшення *Firmicutes*, *Actinobacteria* та інших представників кишкової флори при зменшенні *Akkermansia muciniphila* та *Faecalibacterium*

prausnitzii. Подібні порушення мікробіому кишечника були більш інтенсивними у пацієнтів з СПК ніж у хворих із ФЗ та не відрізнялися у підлітків і молодих дорослих.

Для більш детального вивчення змін кишкового мікробіому у підлітків та молодих дорослих, що мали функціональні ураження кишечника СПК та ФЗ був проаналізований родовий склад облигатної та умовно-патогенної флори товстого кишечника (табл. 5.3)

Таблиця 5.3

**Родовий склад кишкового мікробіому підлітків, молодих дорослих
з синдром подразненого кишечника та функціональний закрепом
та здорових добровольців**

Рід бактерій	Здорові (n=40)		СПК (n=72)		ФЗ (n=63)	
	Частота виявлен- ня (%)	Кіль- кість (lg КУО/Г)	Частота виявлен- ня (%)	Кіль- кість (lg КУО/Г)	Частота виявлен- ня (%)	Кіль- кість (lg КУО/Г)
<i>Bifidobacterium</i>	100	8,5±0,9	100	7,1±0,8 *	100	7,4±0,8
<i>Lactobacillus</i>	100	6,9±0,9	100	6,0±0,7	100	6,6±0,7
<i>E.coli</i> : загальна кількість	100	7,7±0,3	100	6,7±0,5 *	100	7,1±0,5
<i>E.coli</i> : лактозо- негативні	19,0±1,8	2,1±0,2	64,0±3,6	5,0±0,9 *	39,6±4,1 *	4,1±0,9 *
<i>E.coli</i> : гемолізуючи	0	0	16,3±1,7*	1,2±0,2 *	25,8±2,2 **	2,1±0,3 **
<i>Enterococcus</i>	78,8±5,2	6,6±0,7	78,4±2,4	5,8±0,2	82,4±1,9	5,9±0,2
<i>Staphylococcus</i>	25,0±3,0	3,2±0,3	38,0±3,7*	4,6±0,4	35,3±3,9 *	3,0±0,2
<i>Clostridium</i>	26,0±2,7	3,8±0,2	37,6±3,3*	4,3±0,5	38,3±3,8 *	5,0±0,5
<i>Proteus</i>	11,2±1,2	0,4±0,1	19,2±0,2*	2,8±0,3 *	17,8±0,2 *	3,2±0,3 *
<i>Candida</i>	22,0±2,5	3,3±0,4	21,8±2,2	3,4±0,6	23,4±2,4	3,0±0,4

Примітка. *- p<0,05 в порівнянні із здоровими; * -p<0,05 в сравнении СПК та ФЗ.

Як впливає з даних, що представлені у таблиці, патогенні мікроорганізми не були виявлені в жодного хворого. В той же час, представники облигатної флори – біфідобактерії, лактобації та кишкова паличка виділені в усіх хворих СПК та ФЗ. У хворих СПК кількість *Bifidobacterium* була достовірно нижчою, ніж у здорових ($7,1 \pm 0,8$ lg КУО/г та $8,5 \pm 0,9$ lg КУО/г відповідно ($p < 0,05$)), в той же час кількість *Lactobacillus* у цих пацієнтів хоча і знижувалась, але від норми відрізнялась недостовірно ($p < 0,1$). У хворих з ФЗ відмічалась тільки тенденція до зниження *Bifidobacterium* ($p < 0,1$), а рівень *Lactobacillus* у них був у межах норми. Загальна кількість *E.coli* у хворих з СПК також була достовірно зниженою у порівнянні із здоровими добровольцями ($p < 0,05$). В той же час звертає на себе увагу збільшення частоти виявлення *E.coli* із зміненими ферментативними властивостями. У пацієнтів з СПК у 3,4 рази частіше висівались лактозонегативні штами *E.coli* ($64,0 \pm 3,6\%$ та $19,0 \pm 1,8\%$ відповідно ($p < 0,01$)), а також збільшувалась частота виявлення *E.coli* із гемолізуючими властивостями ($p < 0,01$). Кількість кишкової палички із зміненими ферментативними властивостями також достовірно збільшувалась у пацієнтів СПК. У хворих з ФЗ загальна кількість *E.coli* достовірно не відрізнялась від норми, але спостерігалось збільшення частоти виявлення та кількості кишкової палички із зміненими ферментативними властивостями. Частота ідентифікації лактозонегативних штамів *E.coli* у пацієнтів ФЗ була у 2 рази вища за норму ($39,6 \pm 4,1\%$ та $19,0 \pm 1,8\%$ відповідно ($p < 0,05$)), тоді як кількість таких бактерій у кишковому мікробіомі пацієнтів з ФЗ достовірно перевищувала показники здорових осіб ($p < 0,05$). Особливу увагу привернули зміни частоти виявлення та кількості *E.coli* із гемолізуючими властивостями у цих хворих. Слід зазначити, що частота виявлення таких бактерій у хворих на ФЗ була не тільки вище норми, а і достовірно перевищувала рівень їх виділення у хворих СПК ($25,8 \pm 2,2\%$ та $16,3 \pm 1,7\%$ відповідно ($p < 0,05$)). Крім того, кількість гемолізуючих *E.coli* у пацієнтів ФЗ також була достовірно вищою ніж у здорових та хворих СПК ($p < 0,05$). Це може свідчити про особливості змін кишкового мікробіома у хворих ФЗ, що пов'язані із порушеннями ферментативних властивостей *E.coli*,

що потенційно створює підґрунтя для розвитку метанпродукуючої та анаеробної флори та сприяє закрепам.

Частота виділення та кількість *Enterococcus* у здорових та пацієнтів СПК та ФЗ практично не відрізнялась. Найчастіше виявляли ентерококи видів *E. faecalis*, *E. aerogenes*. На тлі змін облігатної флори у пацієнтів СПК та ФЗ виявлено порушення кількісного складу умовно-патогенних бактерій. Частота виявлення *Staphylococcus* у підлітків та молодих дорослих з СПК та ФЗ була достовірно вищою ніж у здорових, в той же час кількість *Staphylococcus* у хворих СПК хоча і збільшувалась але не достовірно, а у пацієнтів з ФЗ кількість стафілококів у кишковому мікробіомі не відрізнялась від норми. У пацієнтів з функціональними ураженнями кишечника, як і у здорових осіб найчастіше виділяли *S. epidermidis*, *S. aureus*. *Clostridium* виявлялися частіше ніж у здорових, як у пацієнтів з СПК так і з ФЗ ($37,6 \pm 3,3\%$, $38,3 \pm 3,8\%$ та $26,0 \pm 2,7$ відповідно ($p < 0,05$)). В той же час кількість *Clostridium* достовірно не відрізнялась від норми у підлітків і молодих дорослих з функціональними ураженнями кишечника. Частота виявлення та кількість *Proteus* була вищою у хворих як з СПК, так і з ФЗ ($p < 0,05$). Слід зазначити, що кількість *Proteus* у пацієнтів СПК перевищувала норму у 7 разів ($2,8 \pm 0,3\%$ та $0,4 \pm 0,1\%$ відповідно ($p < 0,05$)), а у хворих ФЗ – у 8 разів ($3,2 \pm 0,3$ та $0,4 \pm 0,1\%$ відповідно ($p < 0,05$)). Можливо, рівень *Proteus* у кишковому мікробіомі можна застосовувати як додатковий мікробіологічний маркер формування функціональної патології кишечника у підлітків та молодих дорослих. Частота виявлення та кількість *Candida* у пацієнтів СПК та ФЗ практично не відрізнялась від показників здорових осіб.

Нами також були проаналізовані особливості родового складу кишкового мікробіому у пацієнтів з різними формами СПК. Для оцінки впливу порушень кишкової мікрофлори на зміни випорожнення ми проаналізували групи пацієнтів із закрепами та без закрепів. СПК із закрепами мали 10 підлітків та 16 молодих дорослих – 26 (36,1%) хворих. Серед пацієнтів СПК без закрепів були хворі СПК з діареєю (8 підлітків, 11 молодих дорослих), СПК змішаного типу (12 підлітків, 10 молодих дорослих) та пацієнти з недиференційованим СПК (2 підлітків,

3 молодих дорослих) – 46 (63,9%) хворих. Особливості родового складу мікрофлори у пацієнтів СПК-3 та хворих СПК без закрепів дещо відрізнялись (табл.5.4). Виявлені зміни як облігатної так і умовно-патогенної флори. Якщо частота виявлення та кількість *Bifidobacterium* та загальна кількість *E.coli* у хворих СПК-3 та пацієнтів без закрепів майже не відрізнялись, то кількість *Lactobacillus* у хворих СПК без закрепів була достовірно нижчою, ніж у пацієнтів СПК-3 ($5,6 \pm 0,6$ lg КУО/г та $6,7 \pm 0,7$ lg КУО/г відповідно ($p < 0,05$)). Крім того, у хворих СПК без закрепів кількість *E.coli* із зміненими ферментативними властивостями: лактозонегативних та гемолізуючих штамів, у кишковому мікробіомі була достовірно вищою, ніж при СПК-3. Частота виявлення лактозонегативної *E.coli* у пацієнтів СПК без закрепів не тільки у 3,6 разів перевищувала норму, але і була достовірно вищою ніж при СПК-3 ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4

Родовий склад кишкового мікробіому підлітків, молодих дорослих синдром подразненого кишечника із закрепом та синдром подразненого кишечника без закрепів

Рід бактерій	Здорові (n=40)		Всього СПК (n=72)		СПК-3 (n=26)		СПК-без закрепів (n=46)	
	Частота (%)	Кількість (lg КУО/г)	Частота (%)	Кількість (lg КУО/г)	Частота (%)	Кількість (lg КУО/г)	Частота (%)	Кількість (lg КУО/г)
<i>Bifidobacterium</i>	100	$8,5 \pm 0,9$	100	$7,1 \pm 0,8$	100	$7,0 \pm 0,8$	100	$7,2 \pm 0,9$
<i>Lactobacillus</i>	100	$6,9 \pm 0,9$	100	$6,0 \pm 0,7$	100	$6,7 \pm 0,7$	100	$5,6 \pm 0,6$ *
<i>E.coli</i> загальна кількість	100	$7,7 \pm 0,3$	100	$6,7 \pm 0,5$	100	$7,2 \pm 0,5$	100	$6,4 \pm 0,6$
<i>E.coli</i> : лактозо- негативні	$19,0 \pm 1,8$	$2,1 \pm 0,2$	$64,0 \pm 3,6$	$5,0 \pm 0,9$	$54,6 \pm 4,5$	$3,8 \pm 0,9$	$69,3 \pm 7,2$ *	$5,7 \pm 0,6$ *
<i>E.coli</i> : гемолізуючи	0	0	$16,3 \pm 1,7$	$1,2 \pm 0,2$	$17,5 \pm 1,9$	$0,9 \pm 0,1$	$15,6 \pm 1,5$	$1,4 \pm 0,1$ *

Продовження табл. 5.4

Рід бактерій	Здорові (n=40)		Всього СПК (n=72)		СПК-3 (n=26)		СПК-без закрепів (n=46)	
	Частота (%)	Кількість (lg КУО/г)	Час- тота (%)	Кіль- кість (lg КУО/г)	Час- тота (%)	Кіль- кість (lg КУО/г)	Час- тота (%)	Кіль- кість (lg КУО/г)
<i>Enterococcus</i>	78,8±5,2	6,6±0,7	78,4± 2,4	5,8±0, 2	83,8± 7,2	4,2±0,4	75,3 ±7,6	5,7±0,6
<i>Staphylococcus</i>	25,0±3,0	3,2±0,3	38,0± 3,7	4,6±0, 4	28,4± 2,9	3,8±0,4	43,4 ±4,5 *	5,0±0,6 *
<i>Clostridium</i>	26,0±2,7	3,8±0,2	37,6±3,3	4,3±0, 5	32,3± 3,3	4,2±0,4	40,6 ±4,1 *	4,4±0,5
<i>Proteus</i>	11,2±1,2	0,4±0,1	19,2±0,2	2,8±0, 3	15,8± 1,8	3,0±0,5	21,1 ±2,2 *	2,7±0,3
<i>Candida</i>	22,0±2,5	3,3±0,4	21,8±2,2	3,4±0, 6	20,8± 2,2	3,3±0,4	22,4 ±2,3	3,6±0,4

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняння СПК-3 та СПК без закрепів.

У пацієнтів СПК без закрепів достовірно частіше ніж при СПК-3 виявлялись представники умовно-патогенної флори *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Proteus*. В той же час, тільки кількість *Staphylococcus* у кишковому мікробіомі цих хворих достовірно перевищувала показники пацієнтів СПК-3 ($5,0 \pm 0,6$ lg КУО/г та $3,8 \pm 0,4$ lg КУО/г відповідно ($p < 0,05$)).

Отже особливості флори із зниженням кількості *Lactobacillus*, збільшенням частоти виявлення та кількості лактозонегативних та гемолізуючих штамів *E.coli*, *Staphylococcus* та інших представників умовно-патогенної флори можуть впливати на характер порушень випорожнення і у хворих СПК сприяти розвитку діареї.

Таким чином, у пацієнтів з функціональними ураження кишечника, як підлітків, так і молодих дорослих спостерігалися якісні і кількісні зміни бактеріального складу кишкового мікробіому. У цих пацієнтів виявлено

зниження *Bacteroidetes* та збільшення *Firmicutes*, *Actinobacteria* при підвищенні кількості інших представників кишкової флори та зменшення частоти виявлення та кількості регуляторних бактерій *Akkermansia muciniphila* та *Faecalibacterium prausnitzii*. Відмічається зменшення кількості облигатної флори *Bifidobacterium* та загальної кількості *E.coli*, особливо у хворих з СПК, при збільшенні частоти висівання і кількості *E.coli* із зміненими ферментативними властивостями та представників умовно-патогенної флори. Подібні порушення мікробіому кишечника більш інтенсивні у пацієнтів з СПК ніж у хворих із ФЗ та не відрізнялися у підлітків і молодих дорослих.

5.3 Особливості кишкового мікробіома у підлітків та молодих дорослих з синдром подразненого кишечника та функціональним закрепом в залежності від поліморфізму Толл-подібних рецепторів

Толл-подібні рецептори (TLR) беруть участь у розпізнаванні мікроорганізмів та забезпечують молекулярну ідентифікацію патогену з подальшою активацією важливих компонентів вродженого імунітету [14, 59]. Наявність однонуклеотидних поліморфізмів генів TLR може призводити до модифікації кишкового мікробіому із змінами кількісного та якісного складу флори, що сприяє розвитку функціональної патології кишечника [92, 148].

Нами були проаналізовані зміни кишкового мікробіому у пацієнтів з СПК, в залежності від наявності поліморфізмів генів TLR. Хворі з ФЗ не аналізувались, тому що в них за нашими даними частота поліморфізмів генів TLR2, TLR3, TLR4 не відрізнялась від контрольної групи.

При аналізі частоти та інтенсивності СНБР у підлітків та молодих дорослих із СПК залежно від наявності однонуклеотидних поліморфізмів генів *TLR2*, *TLR3* та *TLR4* встановлено, що у пацієнтів зі СПК, які мали генетичні варіанти тол-подібних рецепторів (TLR(+)), СНБР спостерігалася достовірно частіше порівняно як із загальною групою хворих на СПК, так і з пацієнтами без виявлених поліморфізмів TLR. Зокрема, ознаки СНБР були зареєстровані у 28 (87,5%) хворих із TLR(+), тоді як серед пацієнтів без поліморфізмів цей показник

становив 26 (65,0%) ($p < 0,05$) (рис. 5.3). Таке підвищення частоти СНБР у носіїв поліморфізмів TLR може свідчити про потенційний вплив генетичних варіантів на колонізаційну резистентність кишечника та механізми імунної відповіді, що узгоджується з сучасними уявленнями про роль TLR у підтриманні мікробіотичного гомеостазу.

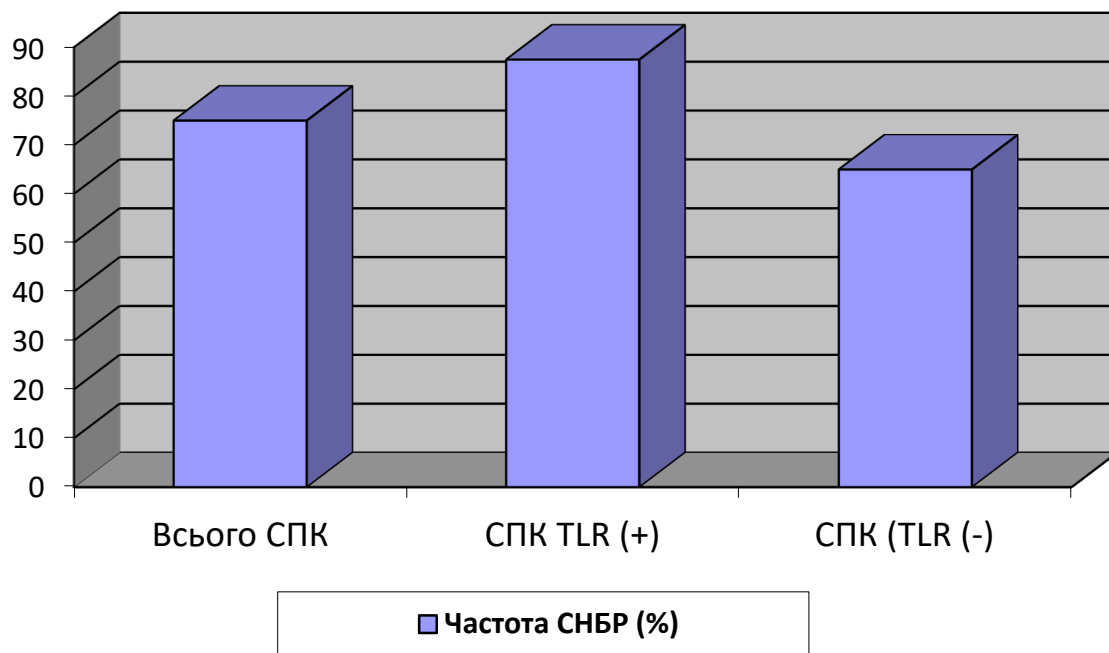


Рис. 5.3 Частота СНБР (%) у підлітків та молодих дорослих з синдром подразненого кишечника в залежності від наявності однонуклеотидних поліморфізмів генів TLR

Інтенсивність СНБР у хворих із СПК, які мали поліморфізми генів TLR (TLR(+)), була суттєво вищою порівняно з пацієнтами без таких генетичних варіацій (TLR(-)). Зокрема, середній рівень водню у видихуваному повітрі становив $34,5 \pm 3,5$ ppm у групі TLR(+), тоді як у групі TLR(-) цей показник дорівнював лише $21,0 \pm 2,2$ ppm ($p < 0,05$). Такі дані свідчать про більш виражені прояви бактеріального надлишкового росту у пацієнтів з генетично детермінованою зміною реактивності вродженого імунітету, що підтверджується і графічно (рис. 5.4).

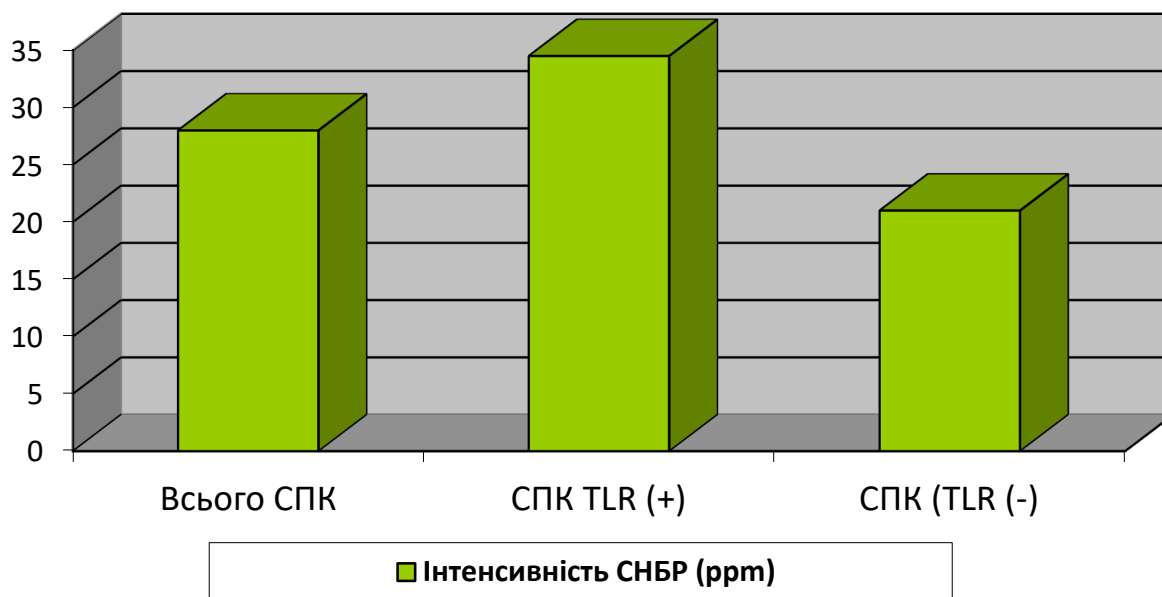


Рис. 5.4 Інтенсивність СНБР (ppm) у підлітків та молодих дорослих з синдром подразненого кишечника в залежності від наявності однонуклеотидних поліморфізмів генів TLR

При аналізі бактеріальних енетеротипів у пацієнтів з СПК, що мали TLR (+) виявлені більш суттєві зміни кишкового мікробіому, ніж у TLR (-) хворих (рис. 5.5).

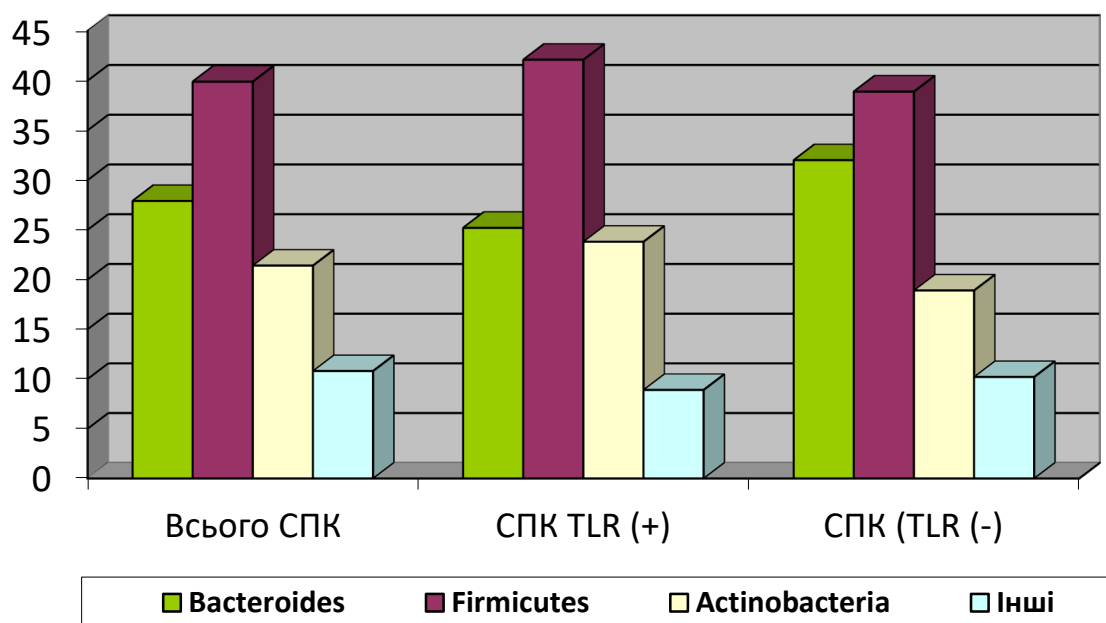


Рис. 5.5 Бактеріальні енетеротипи (%) у підлітків та молодих дорослих з синдром подразненого кишечника в залежності від наявності однонуклеотидних поліморфізмів генів TLR

У TLR (+) пацієнтів рівень *Bacteroidetes* був достовірно нижче ніж у хворих без поліморфізму генів TLR (25,2% та 32,0% відповідно ($p<0,05$)). Вміст *Firmicutes* та *Actinobacteria* у пацієнтів з TLR (+) був вищим ніж у хворих TLR (-), хоча ці розбіжності не були достовірними. Частота виявлення регуляторних бактерій *Akkermansia muciniphila* та *Faecalibacterium prausnitzii* у пацієнтів з одонуклеотидним поліморфізмом генів TLR та хворих без цих поліморфізмів достовірно не відрізнялась. В той же час, кількість *Faecalibacterium prausnitzii* у TLR (+) пацієнтів з СПК була достовірно нижчою ніж у хворих TLR (-) ($2,2\pm0,2$ копії/мл* 10^9 та $3,6\pm0,4$ копії/мл* 10^9 відповідно ($p<0,05$)). Кількість *Akkermansia muciniphila* хоча і була зниженою у хворих СПК та TLR (+), але у порівнянні з пацієнтами СПК TLR (-) ці зміни не були достовірними. При аналізі родового складу кишкового мікробіому у пацієнтів СПК в залежності від наявності одонуклеотидних поліморфізмів генів TLR виявлено, що хворі із TLR (+) статусом мали більш значне зниження кількості *Lactobacillus* ($5,5\pm0,5$ lg КУО/г та $6,4\pm0,6$ lg КУО/г відповідно ($p<0,05$)) та збільшення частоти та кількості лактозонегативних та гемолізуючих штамів *E.coli* ($5,9\pm0,6$ lg КУО/г та $4,3\pm0,4$ lg КУО/г відповідно ($p<0,05$)) і ($1,7\pm0,2$ lg КУО/г та $0,8\pm0,1$ lg КУО/г відповідно ($p<0,05$)) (рис. 5.6).

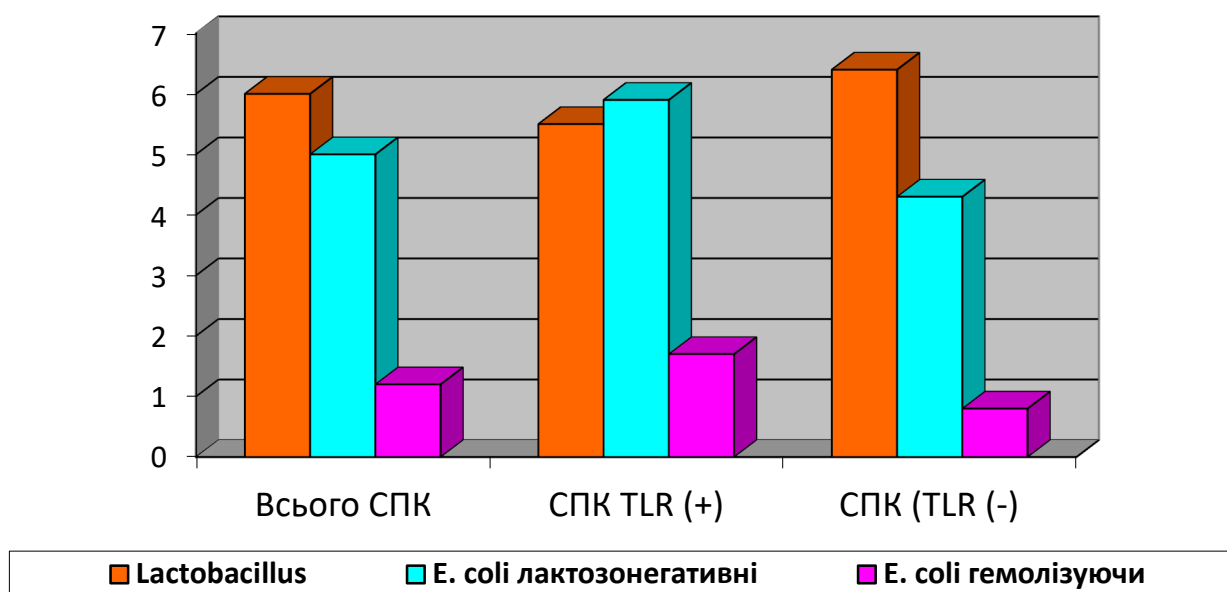


Рис. 5.6 Кількість *Lactobacillus* та штамів *E.coli* із зміненими ферментативними властивостями (lg КУО/г) у підлітків та молодих дорослих

з синдром подразненого кишечника в залежності від наявності однонуклеотидних поліморфізмів генів TLR

При аналізі особливостей змін умовно-патогенної флори у пацієнтів з СПК та TLR (+) виявлено збільшення частоти виявлення *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Proteus*, але кількість цих бактерій достовірно не залежала від наявності однонуклеотидних поліморфізмів генів TLR.

Таким чином, у підлітків та молодих дорослих з СПК при наявності однонуклеотидних поліморфізмів генів TLR2, TLR3, TLR4 виявлені більш інтенсивні зміни кишкового мікробіому. Частота та інтенсивність СНБР у таких пацієнтів була вищою ніж у хворих СПК TLR (-). У TLR (+) пацієнтів з СПК рівень *Bacteroidetes* та кількість *Faecalibacterium prausnitzii* були достовірно нижче ніж у хворих без поліморфізму генів TLR. Також у пацієнтів СПК з TLR (+) відмічено зниження кількості *Lactobacillus* при збільшенні частоти та кількості лактозонегативних та гемолізуючих штамів *E.coli* та умовно-патогенних бактерій *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Proteus*.

Висновки до розділу 5

1. Кишковий мікробіом у підлітків і молодих дорослих, що страждають на СПК та ФЗ був зміненим та є однією з ланок патогенезу функціональних захворювань кишечника.
2. У підлітків та молодих дорослих як з СПК, так і з ФЗ спостерігаються подібні мікробіологічні зміни. Частота і інтенсивність СНБР вища у хворих з СПК ніж при ФЗ.
3. Найбільша частота і інтенсивність СНБР спостерігалась у пацієнтів СПК-Д. Як при СПК, так і при ФЗ спостерігалось зниження *Bacteroidetes* при збільшенні *Firmicutes*, *Actinobacteria* і підвищенні кількості інших представників кишкової флори, а також зменшення частоти виявлення та рівню регуляторних бактерій *Akkermansia muciniphila* та *Faecalibacterium prausnitzii*.

4. Відмічалось зменшення кількості облигатної флори *Bifidobacterium* та загальної кількості *E.coli*, особливо у хворих з СПК, при збільшенні частоти виявлення і кількості *E.coli* із зміненими ферментативними: лактозонегативних та гемолізуючих штамів та представників умовно-патогенної флори. Ці мікробіологічні зміни були більш інтенсивними у пацієнтів з СПК, особливо в тих, хто мав одонуклеотидні поліморфізми генів толл-подібних рецепторів TLR2, TLR3, TLR4.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. [6] Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Жигаль ЮВ. Перехрест дисфункції жовчного міхура та синдрому подразненого кишечника: клініко-мікробіологічні особливості й терапевтичні можливості. Сучасна Гастроентерол. 2024;(3):99-107. doi: 10.30978/MG-2024-3-99.
2. [5] Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Жигаль ЮВ. Зміни кишкового мікробіому у пацієнтів із постінфекційним синдромом подразненого кишечника та сучасні можливості їхньої корекції. Сучасна Гастроентерол. 2024;(1):25-35. doi: 10.30978/MG-2024-1-25.

РОЗДІЛ 6

КЛІНІКО-МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ У ПІДЛІТКІВ І МОЛОДИХ ДОРΟΣЛИХ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИМ ЗАКРЕПОМ

Всі пацієнти з функціональними ураженнями кишечника, що були під нашим спостереженням, отримували лікування згідно до уніфікованих протоколів, затверджених Міністерством охорони здоров'я України та клінічних рекомендацій Української гастроентерологічної асоціації [23, 25, 26]. Хворі отримували індивідуалізовану терапію з урахуванням особливостей функціонального захворювання кишечника, абдомінального болю, характеру порушень випорожнення. Лікування підлітків проводилось згідно до протоколів та рекомендацій Асоціація педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України [25, 26]. Лікування хворих з функціональними ураженнями кишечника, як СПК так і ФЗ, включало комплекс заходів, що складався з немедикаментозної терапії та лікарських препаратів. На першому етапі лікування з пацієнтом обговорювали основні симптоми хвороби з аналізом можливих потенційних невдач попередньої терапії і оцінки очікувань хворого, після чого роз'яснювали пацієнту особливості перебігу хвороби. Пацієнту рекомендували модифікацію способу життя із розширенням фізичної активності та дієтологічні корекції. Для хворих СПК рекомендували зменшити в раціоні продуктів, що містять FODMAPs, а також речовин, які збільшують газоутворення. Пацієнтам з ФЗ пропонували збільшити в дієті кількість рослинних харчових волокон, переважно розчинних, та рідини і уникати прийому газованих напоїв, чи продуктів, що сприяють збільшенню продукції газу у кишечнику. Пацієнти з СПК, як підлітки, так і молоді дорослі, для лікування абдомінального больового синдрому отримували спазмолітики. У якості спазмолітика пацієнтам пропонували мебеверин 200 мг 2 рази на добу. Пацієнти СПК із закрепами приймали послаблюючі засоби з пробіотичною активністю – харчові волокна (лактоулоза), а хворі СПК без закрепів (СПК-Д, СПК-Зм, СПК-Н) – протипроносні

препарати (лоперамід) за потребою. Виходячи з того, що порушення кишкового мікробіому відіграють важливу роль в патогенезі СПК, 36 хворих за СПК у комплексній терапії захворювання отримували рифаксимін 400 мг 3 рази на добу 14 днів, а інша група 36 пацієнтів з СПК приймали комбінацію пробіотичних бактерій (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*) - не менше 5×10^9 КУО, дріжджі (*Saccharomyces boulardii*) – 125 mg (мг), в наступному дозуванні: 1 капсула 2 рази на добу 14 днів (далі, мультиштамовий проіотик). Вибір тривалості терапії рифаксиміном та мультиштамовим пробіотиком був обумовлений рекомендаціями українських експертів та інструкціями до препаратів [25, 23]. Групи хворих СПК невідрізнялись по віку у складали 16 підлітків і 20 молодих дорослих. Після двотижневої терапії пацієнти продовжували лікування, згідно протоколів МОЗ України та\ рекомендацій Української гастроентерологічної асоціації протягом 4-8 тижнів, за необхідністю з переходом на підтримуючу терапію і знаходились під нашим активним спостереженням протягом 12 місяців.

Використання рифаксиміну в комплексній терапії СПК погоджено провідними установами США та Європи (FDA та EMEA), а також Українською гастроентерологічною асоціацією і Асоціацією педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України. Рифаксимін ефективний проти Грам-позитивної та Грам-негативної флори, як анаеробів так і аеробів, та є топічним антибактеріальним засобом, що діє переважно у просвіті кишечника, тому що має мінімальну системну абсорбція – менш ніж $<0,4\%$ [23, 130]. Крім того, рифаксимін має еубіотичні властивості. Після завершення його прийому збільшується кількість представників облігатної флори [130].

Пацієнти з функціональним закрепом для нормалізації випорожнення отримували проносні засоби. Для оцінки впливу корекції кишкового мікробіому на клінічну динаміку у пацієнтів з ФЗ, 30 хворих ФЗ (15 підлітків і 15 молодих дорослих) отримували харчові волокна – інулін в дозі 2 саше-пакетик на день (12 г на добу) українського виробника у комбінації з мультиштамовим пробіотиком

1 капсула 2 рази на добу 4 тижні. 33 хворих з ФЗ приймали лише проносні засоби і були групою порівняння.

Інулін входить до групи розчинних, нев'язких харчових волокон, що здатні до активної метаболізації кишковою мікробіотою та мають пребіотичні ефекти та нормалізують перистальтику [37, 168]. Інулін – поширений в природі *полісахарид*, поліцукридний ланцюжок якого складається переважно з залишків *D-фруктози*, з'єднаних між собою 1,2-глюкозидними зв'язками. Молекула інуліну містить і невелику кількість залишків *глюкози*. У більшості випадків інулін це полідисперсна суміш фруктанових ланцюгів різної довжини. Він не засвоюється організмом людини, але метаболізується бактеріями товстого кишечника з формуванням фруктози та КЖК [20]. Препарат інуліну, який був застосований у наших пацієнтів, від вітчизняного виробника виготовляється з екологічно чистих бульб топінамбура елітних сортів за технологією сублімації, що забезпечує повне збереження біологічно активних компонентів вихідної сировини.

Мультиштамовий пробіотик містить сбалансований набір пробіотичних лакто- і біфідобактерій (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*) у кількості 5×10^9 КУО. Також до складу препарату входять *Saccharomyces boulardii* – дріжджі, що пригнічують активність умовно-патогенної флори у кишечнику та створюють сприятливі умови для колонізації та розмноження облігатних бактерій, підвищуючи їх метаболічну активність [17, 24].

6.1 Динаміка клінічних проявів у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника на тлі лікування

Через 2 тижні терапії стан пацієнтів з СПК покращувався в обох групах хворих, в той же час позитивна динаміка відрізнялась у хворих, що в комплексі лікування приймали рифаксимін і мультиштамовий пробіотик. Інтенсивність зниження симптомів СПК через 2 тижні лікування була вищою у пацієнтів, що приймали рифаксимін (рис. 6.1).

Якщо покращення загального стану виявлене у 28 (77,8%) хворих, що приймали рифаксимін, та у 25 (69,4%) в групі пацієнтів, які отримували мультиштамовий пробіотик ($p<0,1$), то виражене покращення загального стану частіше виявлено у групі хворих, яким у комплексі лікування призначали рифаксимін (11 (33,3%) та 7 (19,4%) відповідно) ($p<0,05$).

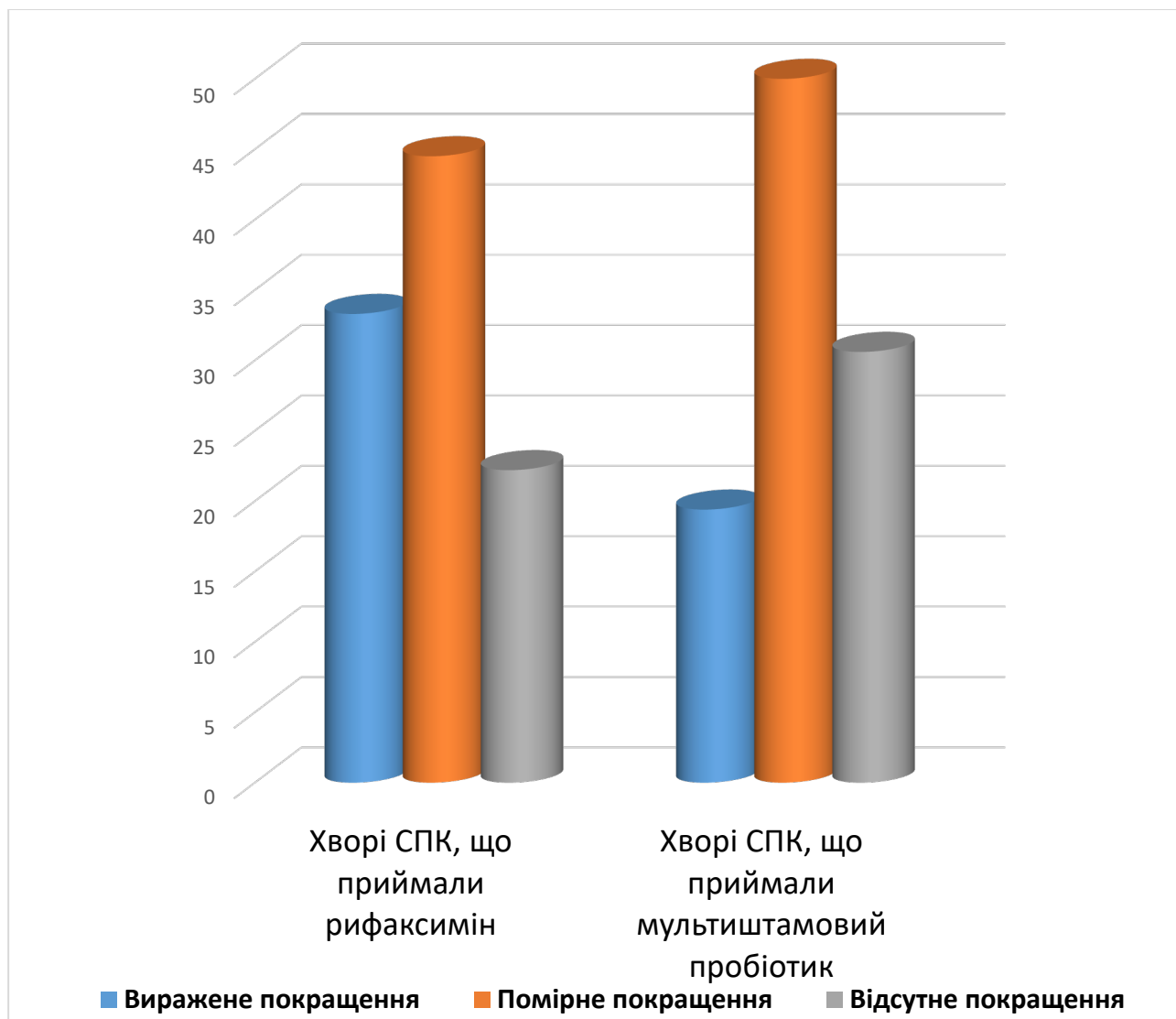


Рис. 6.1 Динаміка загального стану пацієнтів синдром подразненого кишечника після 2-х тижнів лікування

В той же час, відсутність змін загального стану дещо частіше виявлялась у пацієнтів, які приймали мультиштамовий пробіотик (10 (30,6%) та 7 (22,2%) відповідно) ($p<0,05$). Слід зазначити, що погіршення загального стану після двотижневої терапії не виявлено в жодного хворого обох груп.

Домінуючою скаргою у хворих СПК до терапії був абдомінальний біль (АБ), що корелював із змінами випорожнення, тому ми ретельну увагу приділяли аналізу динаміки АБ, зміни якої розцінювали, як один з клінічних маркерів ефективності лікування. Слід зазначити, що до лікування АБ був у всіх хворих СПК. Його інтенсивність переважно була легкою та помірною, не відрізнялась у підлітків і молодих дорослих і складала ($6,61 \pm 0,42$ см/балів, та $6,87 \pm 0,50$ см/балів відповідно). Середній бал АБ у хворих СПК до лікування складав $6,75 \pm 0,48$ см/балів. Слід зазначити, що ефективність лікування достовірно не відрізнялась в групах підлітків і молодих, що страждали на СПК, тому у подальшому аналізі ефективності терапії ці підгрупи були об'єднані.

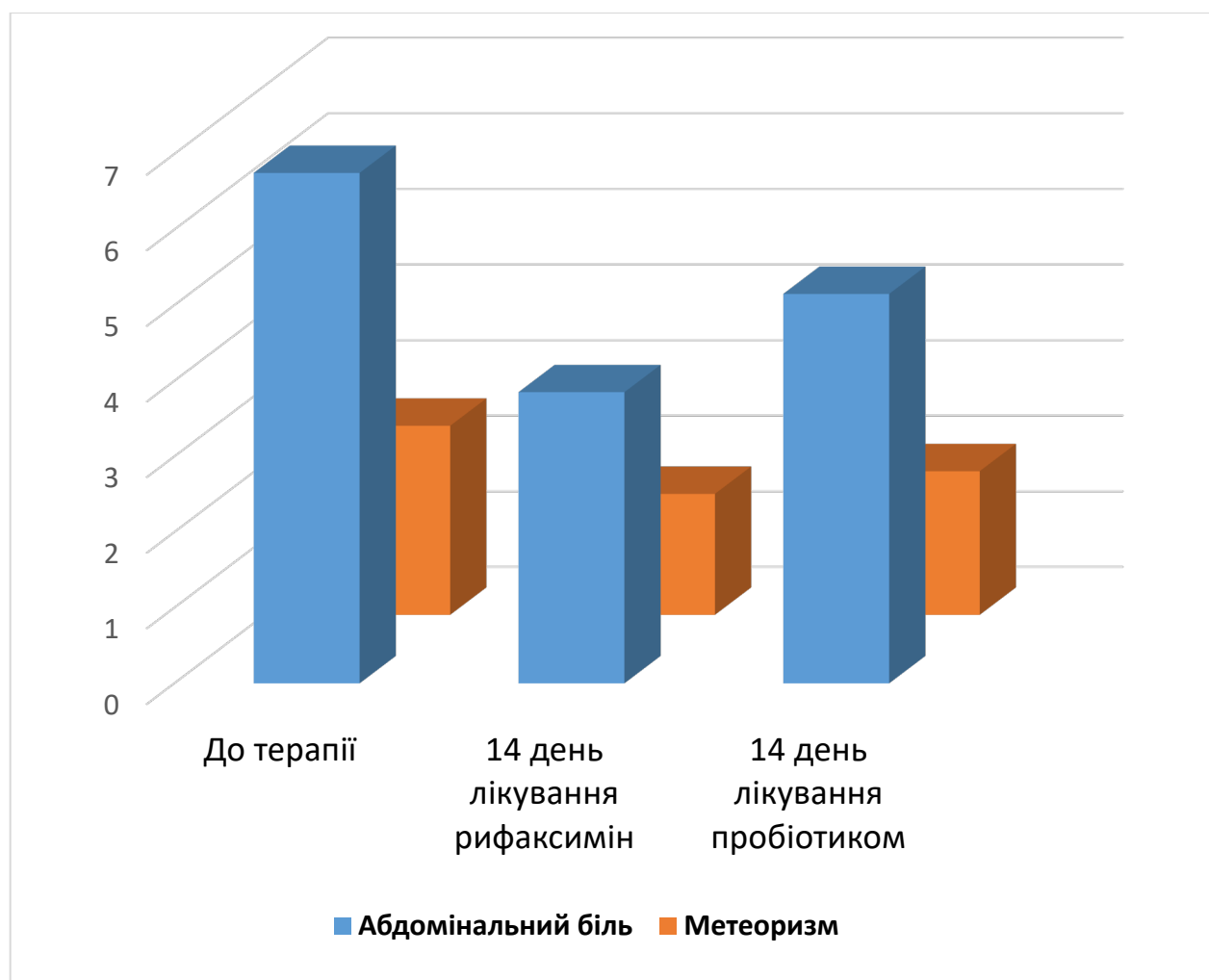


Рис. 6.2 Інтенсивність абдомінального болю і метеоризму у хворих синдром подразненого кишечника до і після двотижневого лікування

Після двох тижнів лікування інтенсивність абдомінального болю знижувалась у всіх хворих. При цьому у пацієнтів, що приймали рифаксимін рівень АБ за візуально-аналоговою шкалою змінювався достовірно, а у пацієнтів СПК, що у комплексній терапії отримували мультиштамовий пробіотик інтенсивність АБ мало тільки тенденцію до зниження ($3,85 \pm 0,39$ см/балів та $5,15 \pm 0,51$ см/балів відповідно) ($p < 0,05$) (рис. 6.2).

Крім того, на тлі лікування із використанням рифаксими́ну через 2 тижні АБ зникав у 5 (13,9%) пацієнтів, в той час, як в групі обстежених, що приймала мультиштамовий пробіотик відсутність абдомінального болю спостерігалась лише у 1 (2,8%) хворого ($p < 0,05$). На тлі зменшення інтенсивності АБ група хворих, що приймали рифаксимін вже на 7-й день лікування рідше вживала спазмолітики, а на 14-й день терапії 6 (16,7%) хворих цієї групи повністю відмовились від прийому мебеверину, а ще 8 (22,2%) приймали спазмолітик не кожен день, або половинну добову дозу. В той же час, в групі пацієнтів, які отримували мультиштамовий пробіотик, лише 7 (19,4%) хворих дозволяли собі приймати спазмолітик нерегулярно.

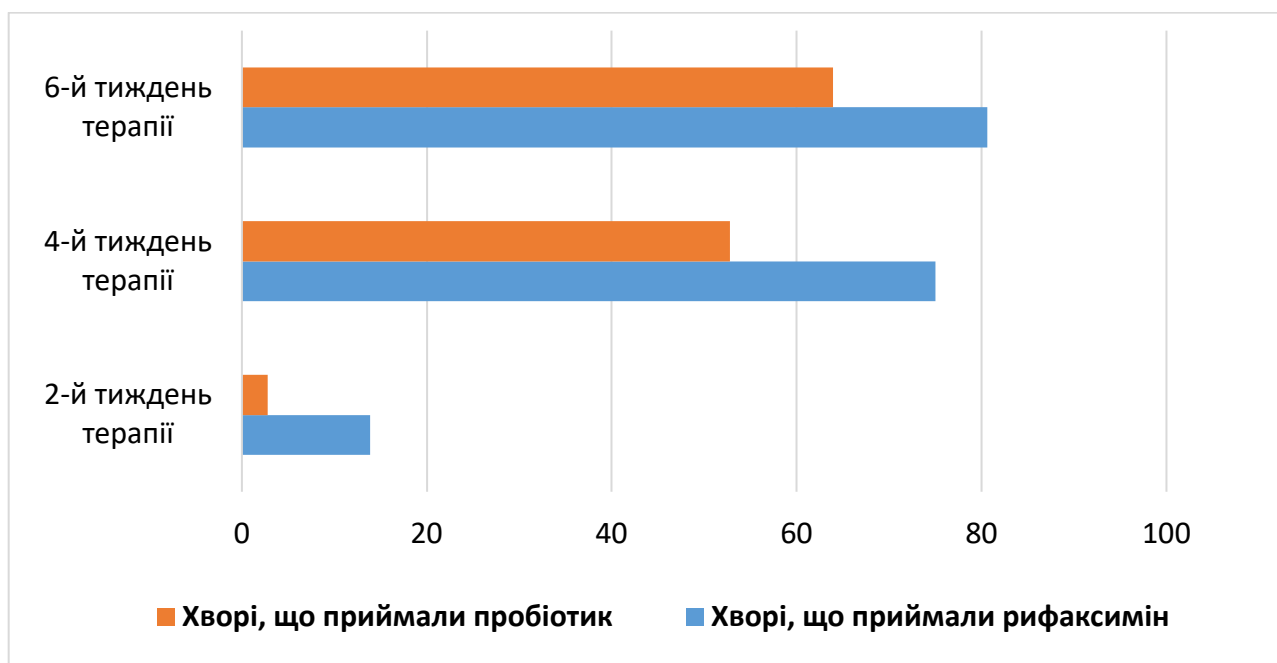


Рис. 6.3 Частка пацієнтів синдром подразненого кишечника з відсутнім абдомінальним болем в різні періоди лікування (%)

На тлі зменшення інтенсивності абдомінального болю у пацієнтів знижувався метеоризм. Слід зазначити, що здуття живота після 2-х тижнів лікування знижувалось в обох групах і у пацієнтів, що отримували різні види лікування не було достовірної різниці у динаміці зменшення метеоризму.

При подальшому спостереженні виявлено, що в групі хворих, які в комплексі лікування отримували двотижневий курс рифаксиміну, АБ через 4 тижні був відсутній у 27 (75,0%) пацієнтів, а на 6 тижні – у 29 (80,6%) хворих (рис. 6.3). В групі, що отримувала в комплексі лікування двотижневий курс пробіотика на 4 тижні терапії абдомінальний біль був повністю відсутній у 19 (52,8%) пацієнтів ($p < 0,05$), а після 6 тижнів АБ не спостерігався у 23 (63,9%) хворих ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у хворих обох груп, які мали АБ після 6-ти тижнів лікування його інтенсивність була мінімальною.

Отже, застосування в комплексній терапії підлітків і молодих дорослих, хворих на СПК двотижневого курсу рифаксиміну є більш ефективним для нівелювання абдомінального болю, ніж використання 14-ти денного курсу мультиштамового пробіотика.

У всіх хворих СПК після двотижневого курсу терапії відмічена тенденція до нормалізації випорожнення і зменшення симптомів, що пов'язані з дефекацією (табл.6.1). Після лікування у пацієнтів першої та другої групи достовірно зменшувалась частота діарейного синдрому ($p < 0,01$). Пацієнти СПК з випорожненням більше ніж 3 рази на добу в групі хворих, що приймали рифаксимін були відсутні, і лише один пацієнт з такою частотою дефекації був у групі, що приймали мультиштамовий пробіотик. В той же час, у 2 (5,5%) хворих, після терапії рифаксиміном і у 4 (11,1%) пацієнтів, які приймали мультиштамовий пробіотик залишалися епізоди випорожнень 6-7 типів за Бристольскою шкалою ($p < 0,05$). У пацієнтів, що до лікування мали закрепи також спостерігалась позитивна клінічна динаміка із нормалізацією частоти випорожнення. При цьому у хворих, які отримували рифаксимін, після лікування частота дефекації менше трьох разів на тиждень спостерігалась у 6 (16,7%) пацієнтів, тоді як у групі приому мультиштамового

пробіотика така частота була у 9 (25,0%) хворих ($p<0,05$). Це свідчить про дещо кращу нормалізацію моторики кишечника під впливом рифаксиміну.

Характер калу 1-2 типу за Бристольською шкалою після терапії визначався приблизно у чверті хворих обох груп: 9 (25,0%) пацієнтів після рифаксиміну та 10 (27,7%) після мультиштамового пробіотика ($p<1,0$), що вказує на подібний вплив обох схем лікування на консистенцію випорожнень.

Таблиця 6.1

Динаміка частоти випорожнення та симптомів що пов'язані з дефекацією у хворих синдром подразненого кишечника після лікування

Симптоми	До лікування n=72		Після терапії з рифаксиміном n=36		Після терапії з мультиштамовим пробіотиком n=36	
	N	%	N	%	N	%
Дефекація >3 разів/добу	39	54,2	0	0*	1	2,8*
Кал 6-7 типу	42	58,3	2	5,5* ¹	4	11,1*
Дефекація <3 разів/тиждень	55	76,4	6	16,7* ¹	9	25,0*
Кал 1-2 типу	52	72,2	9	25,0*	10	27,8*
Тривале натужування	46	63,9	5	13,9*	6	16,7*
Відчуття неповного спорожнення кишечника	42	58,3	3	8,3* ¹	6	16,7*

Примітка. *- достовірні відмінності ($p<0,05$) при порівнянні групи з пацієнтами до лікування. ¹ - достовірні відмінності ($p<0,05$) при порівнянні груп хворих з різними видами терапії

Кількість хворих, що відчували тривале натужування після лікування також достовірно зменшувалась, але 5 (13,9%) пацієнтів першої групи і 6 (16,7%) хворих другої групи після терапії мали відчуття тривалого натужування під час дефекації. В той же час, якщо на неповне спорожнення кишечника до терапії скаржились 42 (58,3%) хворих, то після лікування кількість таких пацієнтів достовірно зменшувалась ($p<0,05$). Лише в 3 (8,3%) хворих після терапії

рифаксиміном і 6 (16,7%) пацієнтів, які приймали мультиштамовий пробіотик виявлено неповне спорожнення кишечника ($p < 0,05$).

Таким чином, комплексне лікування хворих СПК, як підлітків так і молодих дорослих, із застосуванням препаратів для корекції кишкового мікробіома було ефективним і призводило до покращення загального стану, зменшення абдомінального болю, тенденції до нормалізації випорожнення та зменшенню симптомів, що пов'язані з дефекацією. В той же час, двотижнева терапія із курсом рифаксиміну ефективніше покращувала загальний стан, сприяла нівелюванню абдомінального болю, нормалізації форми кала у пацієнтів СПК з діареєю і збільшенню частоти випорожнень у хворих із закрепом, а також зменшенню відчуття неповного спорожнення кишечника, ніж використання 14-ти денного курсу мультиштамового пробіотика.

6.2 Клінічна симптоматика у хворих з функціональним закрепом після лікування

У пацієнтів з ФЗ після терапії клінічна картина покращувалась, в той же час в залежності від виду лікування динаміка клінічної симптоматики дещо відрізнялась.

Основними скаргами у хворих з ФЗ до терапії були: частота випорожнення менше ніж 3 рази на тиждень з формою калу 1-2 типу за Бристольскою шкалою, а також болісну або утруднену дефекацію (розділ 3). В той же час, ці скарги до лікування зустрічались у підлітків і дорослих з різною частотою, тому нами були окремо проаналізовані групи хворих ФЗ різного віку після лікування.

На зменшення частоти випорожнення до терапії частіше скаржились дорослі пацієнти ФЗ, такі зміни виявлені у 31 (93,9%) молодих дорослих з ФЗ та 20 (66,7%) підлітків з ФЗ. Після лікування кількість хворих із частотою дефекації менше ніж 3 рази на тиждень достовірно знижувалась в обох вікових групах, але залежала від виду терапії (табл.6.2). У підлітків, що отримували інулін та мультиштамовий пробіотик після лікування тільки в 2 (13,7%) пацієнтів частота випорожнення була меншою ніж 3 рази на тиждень, тоді, як серед хворих

цієї вікової групи, що отримували стандартну терапію таких пацієнтів було 4 (26,7%) ($p < 0,05$). В групі дорослих з ФЗ після різних видів лікування спостерігались подібні тенденції: при лікуванні інуліном та мультиштамовим пробіотиком тільки один пацієнт мав дефекації рідше 3-х на тиждень, тоді як серед дорослих, що приймали стандартну терапію у 3 (16,7%) пацієнтів спостерігалась низька частота випорожнення. Слід зазначити, що при застосуванні комбінованої терапії із включенням інуліна та мультиштамового пробіотика кількість дефекацій становила: $5,1 \pm 0,6$ разів/тиждень у молодих дорослих та $4,1 \pm 0,5$ разів/тиждень у підлітків ($p < 0,05$). Таке лікування було більш ефективним ніж стандартна терапія, після якої частота випорожнення у молодих дорослих, хоча і збільшувалась, але не досягала норми $2,9 \pm 0,4$ разів/тиждень ($p < 0,05$) (рис. 6.4)

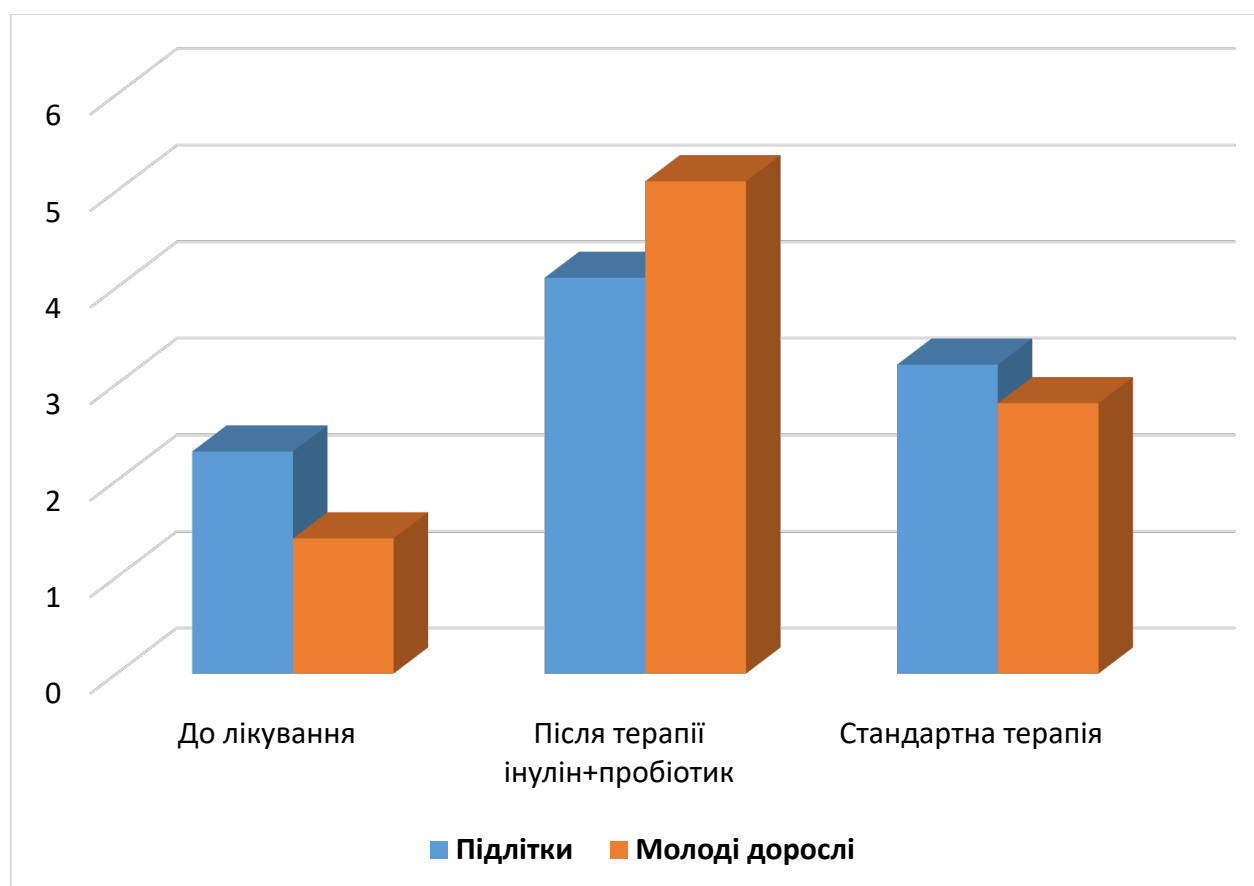


Рис. 6.4 Динаміка частоти випорожнення у підлітків та молодих дорослих до та після терапії

Наявність клінічних симптомів порушення випорожнення у хворих ФЗ до лікування дещо відрізнялась в залежності від віку пацієнта, тому ми проаналізували ефективність впливу лікування у підлітків і молодих дорослих окремо (табл. 6.2).

Як впливає з наведеної таблиці, після лікування зменшувалась кількість пацієнтів ФЗ, що мали симптоми порушення дефекації, як серед підлітків так і серед молодих дорослих. В той жемчас, пацієнти, що приймали комплексну терапію із застосуванням інуліна та мультиштамового пробіотики мали кращі клінічні результати після лікування незалежно від вікової категорії.

Болісна або утруднена дефекація, що найчастіше зустрічалась у підлітків з ФЗ до терапії, після комплексного лікування із інуліном та мультиштамовим пробіотиком виявлена лише у 2 (13,3%) хворих, тоді як після стандартної терапії цей симптом діагностовано у 5 (33,3%) пацієнтів ($p < 0,05$).

Таблиця 6.2

**Зміни порушень дефекації у підлітків та молодих дорослих
з функціональним закрепом після терапії**

Симптоми	Підлітки n=30			Молоді дорослі n=33		
	До лікування N (%)	Після лікування		До лікування N (%)	Після лікування	
		I n=15 N (%)	II n=15 N (%)		I n=15 N (%)	II n=18 N (%)
Болісна/утруднена дефекація	28 (93,3)	2 (13,3)*	5 (33,3)	27 (81,8)	1 (6,7)*	4 (22,2)
Дефекація <3 раз/тиж	20 (66,7)	2 (13,3)*	4 (26,7)	31 (93,9)	1 (6,7)	3 (16,7)
Кал 1-2 типу	28 (93,3)	3 (20,0)	4 (26,7)	33 (100)	2 (13,3)*	4 (22,2)

Примітка. *- достовірні відмінності ($p < 0,05$) при порівнянні груп хворих з різними видами терапії.

В групі молодих дорослих були виявлені аналогічні тенденції: після терапії інулін та мультиштамовий пробіотик больова та/або утруднена дефекація

виявлена лише у 1 (6,7%) хворого, тоді як після стандартної терапії вона спостерігалась у 4 (22,2%) пацієнтів.

У пацієнтів після лікування відмічені тенденції до нормалізації калу за Бристольською шкалою. В той же час, якщо у підлітків з ФЗ зміни калу 1-2 типу не залежали від виду лікування і зустрічались з однаковою частотою у пацієнтів після різної терапії (3 (20,0%) та 4 (26,7%) відповідно), то у молодих дорослих з ФЗ, які приймали інулін та мультиштамовий пробіотик кал 1-2 типів за Бристольською шкалою зустрічався достовірно рідше, ніж у пацієнтів після стандартної терапії (2 (13,3%) та 4 (22,2%) відповідно) ($p < 0,05$).

Таким чином, комплексна терапія із застосуванням харчових волокон та пробіотика або харчових волокон (лактолоза) була ефективною у пацієнтів з ФЗ, як підлітків, так і молодих дорослих. Ефективність обох видів лікування достовірно не відрізнялись в різних вікових групах хворих. Комбінація інуліна та мультиштамового пробіотика ефективніше впливала на збільшення частоти дефекацій, зменшення больового та утрудненого випорожнення, нормалізацію форми кала.

Симптоми ФЗ, що пов'язані з порушенням випорожнення також зменшувались після терапії. При цьому, враховуючи, що при аналізі клінічних симптомів порушення дефекації ми не виявили достовірної різниці в групах підлітків і молодих дорослих, у подальшому клінічна динаміка аналізувалась лише в залежності від варіанту лікування (рис. 6.5)

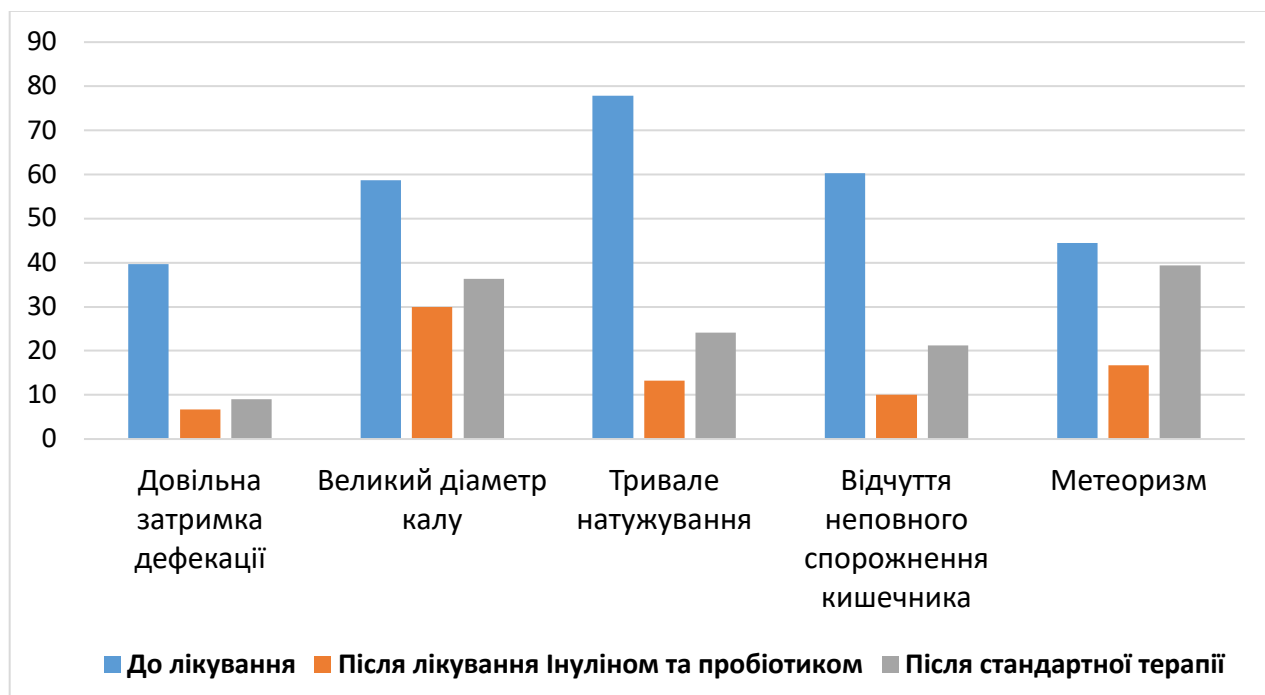


Рис. 6.5 Клінічні симптоми, що пов'язані з порушенням випорожнення у хворих функціональним закрепом до та після терапії

Після лікування кількість пацієнтів ФЗ із довільною затримкою дефекації достовірно і не залежала від варіанту лікування. Крім того, незважаючи на достовірне зменшення кількості пацієнтів із скаргами на великий діаметр калу після терапії, ця скарга була присутні у третини пролікованих хворих і її наявність майже не залежала від виду лікування (9 (30,0%) хворих першої групи, 12 (36,4%) пацієнтів другої групи), можливо це пов'язано із наявністю синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, що достатньо часто супроводжується функціональними розладами шлунково-кишкового тракту [3]. В той же час, кількість пацієнтів із тривалим натужуванням та відчуттям неповного спорожнення кишечника була достовірно меншою після застосування інуліна та мультиштамового пробіотика у порівнянні із стандартною терапією (4 (13,3%) і 8 (24,2%) відповідно) ($p < 0,05$) та (3 (10,0%) і 7 (21,2%) відповідно) ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що після лікування інуліном та мультиштамовим пробіотиком кількість пацієнтів, що скаржились на метеоризм достовірно знижувалась – 5 (16,7%) та 28 (44,4%) хворих – до терапії ($p < 0,05$), тоді як після

стандартного лікування число пацієнтів, що мали метеоризм достовірно не змінювалось 13 (39,4%). Можливо додавання пробіотика мультиштамового пробіотика до комплексу терапії хворих ФЗ, що приймають харчові волокно суттєво знижує здуття і обумовлює ці клінічні особливості.

Таким чином, комплексна терапія хворих ФЗ, як підлітків, так і молодих дорослих була ефективною і сприяла поліпшенню клінічної симптоматики. В той же час, застосування інуліна та мультиштамового пробіотика ефективніше сприяло нормалізації дефекації із зменшенням метеоризму, тривалого натужування та відчуття неповного спорожнення кишечника.

6.3 Синдром надлишкового бактеріального росту у підлітків та молодих дорослих, хворих на синдром подразненого кишечника та функціональним закрепом після лікування

У пацієнтів після лікування окрім позитивної клінічної динаміки спостерігались тенденції до нормалізації кишкового мікробіому. При аналізі результатів повторного водневого дихального тесту виявлено, що серед пацієнтів з СПК після лікування зменшувалась кількість хворих, що мали синдром надмірного бактеріального росту (СНБР) (табл. 6.3). Слід зазначити, що вік хворих не впливав на ефективність зниження частоти і інтенсивності СНБР і не відрізнявся у підлітків і молодих дорослих.

Слід зазначити, що вид терапії впливав як на частоту елімінації СНБР у хворих СПК, так і на його інтенсивність (за рівнем Δ вихідного та max показника водню при проведенні дихального тесту). Як впливає з представленої таблиці, у пацієнтів СПК, які отримували комплексну терапію із застосуванням рифаксиміну лише в 7 (19,4%) хворих після лікування мали СНБР. В той же час, після комбінованого лікування із прийомом мультиштамового пробіотика у 12 (33,3%) пацієнтів СПК виявлений СНБР ($p < 0,05$).

Таблиця 6.3

Кількість хворих з синдром надлишкового бактеріального росту та його інтенсивність у хворих синдромом подразненого кишечника та функціональним закрепом до та після лікування

Пацієнти	Кількість хворих з СНБР n (%)	Δ вихідного та max, ppm (M $\pm$ σ)
Здорові (n=30)	3 (10,0)	16,9 $\pm$ 1,5
До терапії СПК (n=72)	54 (75,0)	28,0 $\pm$ 3,0
Після терапії з рифаксиміном (n=36)	7 (19,4)* ¹	19,1 $\pm$ 2,1* ¹
Після терапії з мультиштамовим пробіотиком (n=36)	12 (33,3)*	23,2 $\pm$ 2,6
До терапії ФЗ (n=63)	33 (52,4)	21,0 $\pm$ 2,0
Після терапії інулін+ мультиштамовий пробіотик (n=30)	8 (26,7)* ²	18,3 $\pm$ 1,9
Після стандартної терапії (n=33)	13 (42,4)	20,4 $\pm$ 2,1

Примітка. *- достовірні відмінності ($p < 0,05$) при порівнянні груп хворих до та після терапії; ¹ - достовірні відмінності ($p < 0,05$) при порівнянні груп хворих СПК з різними видами терапії; ² - достовірні відмінності ($p < 0,05$) при порівнянні груп хворих ФЗ з різними видами терапії.

Крім того, інтенсивність СНБР у хворих після застосування рифаксиміну знижувалась і достовірно не відрізнялась від норми 19,1 $\pm$ 2,1 ppm, тоді як у хворих, що отримували мультиштамовий пробіотик інтенсивність виділення водню, хоча і знижувалась у порівнянні з пацієнтами до лікування, але залишалась доволі високою 23,2 $\pm$ 2,6 ppm ($p < 0,05$). Отже, використання рифаксиміну в комплексній терапії хворих СПК сприяє зменшенню частоти і інтенсивності СНБР краще ніж застосування мультиштамового пробіотика. Ми проаналізували ефективність терапії у пацієнтів з різними формами СПК (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Кількість хворих з синдром надлишкового бактеріального росту та рівень водню у хворих різними формами синдрому подразненого кишечника до та після лікування

Пацієнти	Кількість хворих з СНБР n (%)	Δ вихідного та max, ppm ($M \pm \sigma$)
До терапії СПК (всього) (n=72)	54 (75,0)	$28,0 \pm 3,0$
Після терапії з рифаксиміном (всього) (n=36)	7 (19,4)	$19,1 \pm 2,1$
Після терапії з мультиштамовим пробіотиком (n=36)	12 (33,3)	$23,2 \pm 2,6$
До терапії СПК-З (n=26)	16 (61,5)	$22,0 \pm 2,0$
Після терапії з рифаксиміном (n=13)	4 (30,8)*	$21,6 \pm 2,1$
Після терапії з мультиштамовим пробіотиком (n=13)	5 (38,5)	$21,2 \pm 2,3$
До терапії СПК-Д (n=19)	16 (84,2)	$36,0 \pm 4,0$
Після терапії з рифаксиміном (n=10)	2 (20,0) ¹	$20,1 \pm 1,9^1$
Після терапії з мультиштамовим пробіотиком (n=9)	4 (44,4)*	$27,4 \pm 2,9^*$
До терапії СПК-Зм та СПК-Н (n=27)	22 (81,5)	$25,4 \pm 3,2$
Після терапії з рифаксиміном (n=13)	1 (7,7)* ¹	$17,8 \pm 3,2^1$
Після терапії з мультиштамовим пробіотиком (n=14)	3 (21,4)*	$22,4 \pm 2,7$

Примітка. *- достовірні відмінності ($p < 0,05$) при порівнянні груп хворих СПК до та після терапії; ¹ - достовірні відмінності ($p < 0,05$) при порівнянні груп хворих СПК з різними видами терапії.

Як випливає з представленої таблиці, комплексне лікування було ефективним при всіх клінічних варіантах СПК. В той же час, у пацієнтів СПК із закрепками комбінована терапія як з рифаксиміном, так і з мультиштамовим пробіотиком була найменш ефективною. У 4 (30,8%) хворих СПК-З після терапії

з рифаксиміном і у 5 (38,5%) пацієнтів після лікування мультиштамовим пробіотиком залишався СНБР, що вище ніж в цілому по групі хворих СПК після відповідної терапії. При цьому інтенсивність синтезу водню у хворих СПК-3 практично не змінювалась на тлі лікування і не відрізнялась у пацієнтів першої і другої групи. Можливо нижча ефективність комбінованого лікування у пацієнтів СПК-3 обумовлена наявністю у зміненому кишковому мікробіомі пацієнтів метан-продукуючої флори, яка менш чутлива до такої терапії [158]. У 2 (20,0%) пацієнтів СПК-Д після лікування рифаксиміном виявлено СНБР і рівень водню достовірно знижувався на тлі такої терапії: $20,1 \pm 1,9$ ppm ($36,0 \pm 4,0$ ppm – до лікування) ($p < 0,01$). При цьому, після застосування мультиштамового пробіотика у 4 (44,4) хворих СПК-Д діагностовано СНБР ($p < 0,05$), а рівень водню, хоча і знижувався, але залишався достовірно вищим, ніж у хворих першої групи $27,4 \pm 2,9$ ppm ($p < 0,05$). У пацієнтів з чергуванням закрепів та діареї (змішана форма СПК та недиференційований СПК) терапія як рифаксиміном, так і мультиштамовим пробіотиком, була найбільш ефективною у порівнянні із іншими формами СПК. Тільки у 1 (7,7%) хворого після лікування рифаксиміном і 3 (21,4%) після терапії мультиштамовим пробіотиком був виявлений СНБР, що достовірно нижче ніж по групі СПК в цілому ($p < 0,05$). Крім того, рівень водню після застосування рифаксими́ну у пацієнтів СПК-Зм та СПК-Н нормалізувався і був нижчим, ніж при інших формах СПК $17,8 \pm 3,2$ ppm, при цьому рівень інтенсивності продукції водню у хворих після прийому мультиштамового пробіотика у цих хворих достовірно не відрізнявся від загальногрупових показників і був достовірно вищим, ніж у пацієнтів, що приймали рифаксимін $22,4 \pm 2,7$ ppm ($p < 0,05$).

Таким чином, комбінована терапія із застосуванням рифаксими́ну та мультиштамового пробіотику зменшувала частоту виявлення СНБР та інтенсивність продукції водню. Використання рифаксими́ну в комплексній терапії СПК було більш ефективним для подолання СНБР, ніж вживання мультиштамового пробіотика. Рифаксимін був найбільш ефективним у пацієнтів

СПК з діареєю та чергуванням діареї та закрепів, а мультиштамовий пробіотик – у хворих із змішаним та недиференційованим СПК.

У пацієнтів з функціональним закрепом, як терапія інулін з мультиштамовий пробіотик, так і стандартне лікування призводило до зменшення кількості хворих з СНБР та тенденції до зниження продукції водню. Вік хворих не впливав на ефективність терапії, яка не відрізнялась у підлітків і молодих дорослих. В той же час, якщо після прийому інуліна та мультиштамового пробіотика кількість хворих з СНБР достовірно знижувалась у порівнянні з пацієнтами до терапії (8 (26,7%) та 33 (52,4%) відповідно) ($p < 0,05$) і була нижче, ніж у пацієнтів після стандартного лікування 13 (42,4%) хворих ($p < 0,05$). В той же час, рівень продукції водню у пацієнтів ФЗ після терапії знижувався недостовірно і майже не відрізнявся у хворих, що отримували різні види терапії $18,3 \pm 1,9$ ppm – пацієнти, що приймали інулін та мультиштамовий пробіотик, $20,4 \pm 2,1$ ppm – хворі після стандартного лікування) ($p < 0,5$).

Таким чином, застосування інуліна та мультиштамовий пробіотик призводить до зменшення кількості хворих ФЗ з СНБР після 4 тижнів лікування. Така терапія більш ефективною для елімінації СНБР у пацієнтів ФЗ, ніж стандартне лікування.

6.4 Зміни кишкового мікробіома у підлітків та молодих дорослих, хворих на синдром подразненого кишечника та функціональним закрепом після лікування

Позитивна динаміка клінічних симптомів у хворих після лікування корелювала із змінами кишкового мікробіому (табл. 6.5). Слід зазначити, що після терапії в усіх обстежених хворих відмічена тенденція до нормалізації кишкових енетротипів із збільшенням *Bacteroidetes*, зменшенням *Firmicutes* та *Actinobacteria*. Серед підлітків і молодих дорослих з СПК після лікування не було виявлено достовірної різниці у змінах, як енетротипів, так і окремих бактерій. В той же час, у пацієнтів СПК, що отримували рифаксимін, після

лікування ці зміни були більш інтенсивними. Достовірно підвищення рівня *Bacteroidetes*, у порівнянні з показниками до лікування виявлено, як після застосування топічного антибіотика, так і пробіотика (37,5% та 32,8,% відповідно ($p<0,05$)). Хоча збільшення *Bacteroidetes* було більш інтенсивним в групі пацієнтів, що приймали рифаксимін ($p<0,05$). Крім того, у групі пацієнтів, що отримували рифаксимін після терапії було виявлено достовірне зниження *Actinobacteria* та представників іншої флори у порівнянні з показниками до лікування ($p<0,05$), тоді як у хворих, які в комплексі лікування приймали мультиштамовий пробіотик зниження рівней *Actinobacteria* та іншої флори були недостовірними. Слід зазначити, що зниження *Firmicutes* в підгрупах хворих СПК незалежно від лікування було недостовірним.

Таблиця 6.5

Зміни бактеріальних енетеротипів та регуляторної флори у підлітків, молодих дорослих з синдром подразненого кишечника до та після терапії

Тип бактерій (%)	Здорові (n=40)	СПК до терапії підлітки/ дорослі (n=32/ n=40)	СПК після терапії з	
			рифаксиміном (n=36)	мультиштамовим пробіотиком (n=36)
<i>Bacteroidetes</i>	41,5	27,9 (28,1/27,8)	37,5●*	32,8●
<i>Firmicutes</i>	36,0	39,9 (39,6/40,1)	37,3	37,5
<i>Actinobacteria</i>	16,8	21,4 (22,1/20,9)	18,1●	19,8
<i>Інші</i>	5,7	10,8 (10,2/11,2)	7,1●*	9,9
<i>F/B</i>	0,87±0,09	1,43±0,14 (1,41±0,13/1,44±0,15)	0,99±0,11●	1,14±0,12
<i>Akkermansia muciniphila</i>	2,9	1,7 (1,7/1,7)	2,5●	2,3●
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	5,7	3,4 (3,5/3,4)	5,2● *	4,0

Примітка. ● – достовірна різниця ($p<0,05$) у порівнянні груп хворих до та після лікування; *- достовірна різниця ($p<0,05$) у порівнянні груп хворих СПК з різними видами терапії.

Після комплексної терапії у хворих СПК із застосуванням рифаксиміну і мультиштамового пробіотику виявлені позитивні зміни регуляторної, бутират-продукуючої флори. Рівень *Akkermansia muciniphila* у пацієнтів СПК після терапії достовірно збільшувався в обох групах, в той час як кількість *Faecalibacterium prausnitzii* після лікування достовірно підвищувалась лише у хворих, що отримували рифаксимін і достовірно перевищувала її рівень в групі пацієнтів, які приймали мультиштамовий пробіотик (5,2% та 4,0% ($p < 0,05$)). Слід зазначити, що інтенсивність зміни бактеріальних енетротипів не залежали від підтипу СПК, тоді як збільшення бутират-продукуючої флори було більш інтенсивним у пацієнтів СПК-Д, та хворих із змішаною формою СПК, як при використанні рифаксиміну, так і мультиштамового пробіотику.

Таким чином, у пацієнтів СПК, як у підлітків, так і у молодих дорослих, після лікування виявлено збільшення *Bacteroidete* при зменшенні *Firmicutes* *Actinobacteria* та представників іншої флори, що було більш вираженими у хворих, які приймали рифаксимін. Рівень *Akkermansia muciniphila* достовірно підвищувався після терапії, як рифаксиміном, так і мультиштамовим пробіотиком, а збільшення *Faecalibacterium prausnitzii* виявлено лише на тлі застосування рифаксиміну.

Після терапії у підлітків і молодих дорослих з СПК виявлено тенденцію до нормалізації облігатної флори, в першу чергу за рахунок достовірного збільшення кількості *Bifidobacterium* ($8,0 \pm 0,8$ lg КУО/г у хворих, що приймали рифаксимін та $7,8 \pm 0,8$ lg КУО/г у пацієнтів, що приймали мультиштамовий пробіотик), а також підвищення *Lactobacillus* та *E.coli* (табл.6.6). При цьому, частота виявлення і кількість умовно-патогенних бактерій зменшувалась, але інтенсивність змін представників умовно-патогенної флори залежала від характеру терапії. Після лікування частота виявлення і кількість *E.coli* із зміненими ферментативними властивостями знижувалась в обох групах пацієнтів з СПК. В той же час, у хворих, що отримували рифаксимін *E.coli* з лактозо-негативними властивостями виявлялась достовірно рідше, ніж у пацієнтів, що отримували в комплексі терапії СПК мультиштамовий пробіотик

($25,0 \pm 1,6\%$ та $38,9 \pm 3,2\%$ відповідно ($p < 0,05$)), а кількість її була достовірно нижчою $2,9 \pm 0,3$ lg КУО/г $4,1 \pm 0,5$ lg КУО/г відповідно ($p < 0,05$)). *E.coli* з гемолізуючими властивості після лікування рифаксиміном не виявлена в жодного хворого, тоді як в групі пацієнтів, що отримували мультиштамовий пробіотик така форма кишкової палички після лікування виявлялась у 3 (8,3%) пацієнтів, хоча її кількість після лікування достовірно знижувалась ($p < 0,05$). Частота виявлення *Staphylococcus* та *Clostridium* у хворих СПК після терапії рифаксиміном достовірно зменшувалась та була нижчею, ніж у пацієнтів, які в комплексі лікування приймали мультиштамовий пробіотик ($27,8 \pm 2,7\%$ та $33,3 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$) $25,0 \pm 2,5\%$ та $33,3 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$) відповідно). Рівень *Proteus* у пацієнтів зі СПК на тлі терапії рифаксиміном поступово знижувався, що супроводжувалося достовірним зменшенням частоти його виявлення – до $13,9 \pm 1,3\%$ порівняно з $19,4 \pm 0,2\%$ у групі, яка отримувала мультиштамовий пробіотик ($p < 0,05$). Одночасно спостерігалось істотне зменшення його кількісного вмісту в калі: $0,9 \pm 0,1$ lg КУО/г проти $1,8 \pm 0,4$ lg КУО/г відповідно ($p < 0,05$). Це свідчить про виражений антимікробний ефект рифаксими́ну щодо умовно-патогенної флори, зокрема бактерій роду *Proteus*, які є індикатором дисбіотичних змін у кишечнику. У той же час, у пацієнтів, що проходили курс терапії мультиштамовим пробіотиком, ані частота виявлення *Proteus*, ані його кількісні показники достовірно не відрізнялися від рівнів, зафіксованих до початку лікування. Така динаміка свідчить про обмежений вплив пробіотичної терапії на елімінацію *Proteus* у межах досліджуваного протоколу. Водночас лікування, незалежно від обраного засобу, не впливало на частоту виявлення та кількість *Enterococcus* і *Candida*, показники яких у підлітків і молодих дорослих зі СПК залишалися у межах вікової та мікробіологічної норми протягом усього періоду спостереження. Це дозволяє припустити, що зазначені мікроорганізми не є ключовими мішенями при даних формах функціональної патології, або мають відносно стабільну присутність у складі мікробіоценозу кишечника в умовах застосованих терапевтичних підходів.

Таким чином, комплексна терапія з використанням рифаксиміну та мультиштамового пробіотика сприяла збільшенню та частковій нормалізації кількості облигатних бактерій у підлітків і молодих дорослих із СПК. При цьому рифаксимін забезпечував більш виражене зниження частоти виявлення та кількості умовно-патогенної флори порівняно з терапією на основі мультиштамового пробіотика.

Таблиця 6.6

Родовий склад кишкового мікробіому підлітків, молодих дорослих з синдромом подразненого кишечника

Род бактерій	Здорові (n=40)		До лікування СПК (n=72)		СПК після терапії			
	Частота виявленн я (%)	Кількість (lg КУО/г)	Частота виявленн я (%)	Кількість (lg КУО/г)	Рифаксиміном (n=36)		мультиштамовим пробіотиком (n=36)	
					Частота виявлення (%)	Кількість (lg КУО/г)	Частота виявлення (%)	Кількість (lg КУО/г)
<i>Bifidobacterium</i>	100	8,5±0,9	100	7,1±0,8	100	8,0±0,8*	100	7,8±0,8*
<i>Lactobacillus</i>	100	6,9±0,9	100	6,0±0,7	100	6,3±0,7	100	6,4±0,6
<i>E.coli</i> : загальна кількість	100	7,7±0,3	100	6,7±0,5	100	6,9±0,5	100	7,1±0,7
<i>E.coli</i> : лактозо- негативні	19,0±1,8	2,1±0,2	64,0±3,6	5,0±0,9	25,0±1,6*●	2,9±0,3*●	38,9±3,2*	4,1±0,5
<i>E.coli</i> : гемолізуючи	0	0	16,3±1,7*	1,2±0,2	0*●	0*●	8,3±0,8*	0,5±0,1*
<i>Enterococcus</i>	78,8±5,2	6,6±0,7	78,4±2,4	5,8±0,2	75,0±3,7	5,0±0,5	80,5±4,2	5,7±0,4
<i>Staphylococcus</i>	25,0±3,0	3,2±0,3	38,0±3,7*	4,6±0,4	27,8±2,7*●	3,6±0,4	33,3±3,5	4,5±0,4
<i>Clostridium</i>	26,0±2,7	3,8±0,2	37,6±3,3*	4,3±0,5	25,0±2,5*●	3,9±0,4	33,3±3,3	4,1±0,5
<i>Proteus</i>	11,2±1,2	0,4±0,1	19,2±0,2*	2,8±0,3*	13,9±1,3*●	0,9±0,1*●	19,4±0,2	1,8±0,4
<i>Candida</i>	22,0±2,5	3,3±0,4	21,8±2,2	3,4±0,6	22,2±2,2	3,5±0,4	19,4±2,2	3,3±0,5

Примітка. *- достовірна різниця ($p<0,05$) у порівнянні груп хворих до та після лікування; ●- достовірна різниця ($p<0,05$) у порівнянні груп хворих СПК з різними видами терапії.

У підлітків та молодих дорослих з функціональним закрепом терапія з нормалізацією випорожнення сприяло покращенню кишкового мікробіому. В той же час, лікування з використанням комбінованої терапії інуліну та пробіотика призводило до більш інтенсивного позитивного впливу на кишкову мікробіоту (табл. 6.7).

Як впливає з представленої таблиці, після комплексної терапії з використанням інуліну та мультиштамового пробіотика відбувалось збільшення кількості *Bacteroidetes* у підлітків та молодих дорослих, що страждали на функціональний закріп. В той же час, при застосуванні стандартної терапії рівень *Bacteroidetes* знижувався, що може створювати підґрунтя для наступного загострення ФЗ (38,5% та 30,2% відповідно ($p<0,05$)). Слід зазначити що, після комбінованої терапії інуліну з мультиштамового пробіотика відмічена тенденція до зменшення рівня *Firmicutes* та *Actinobacteria*, тоді як у хворих ФЗ після стандартного лікування рівень представників цієї флори зростає, хоча зміни в обох підгрупах хворих були недостовірними.

Таблиця 6.7

Зміни бактеріальних ентеротипів та регуляторної флори у підлітків, молодих дорослих з функціональним закрепом до та після терапії

Тип бактерій (%)	Здорові (n=40)	ФЗ до терапії підлітки/ дорослі (n=33/ n=30)	ФЗ після терапії з	
			Інулін+пробіотик (n=30)	Стандартна терапія (n=33)
<i>Bacteroidetes</i>	41,5	34,3 (34,9/33,7)	38,5●*	30,2●
<i>Firmicutes</i>	36,0	39,0 (38,8/39,2)	36,9	40,6
<i>Actinobacteria</i>	16,8	19,4 (19,9/18,9)	17,4	20,9
<i>Inuii</i>	5,7	7,3 (6,4/8,2)	7,2	8,3
<i>F/B</i>	0,87±0,09	1,13±0,12 (1,11±0,11/ 1,16±0,12)	0,96±0,12●	1,34±0,14
<i>Akkermansia muciniphila</i>	2,9	2,6 (2,7/2,5)	2,8	2,4
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	5,7	4,3 (4,2/4,4)	4,5	4,0

Примітка. ● – достовірна різниця ($p < 0,05$) у порівнянні груп хворих до та після лікування; *- достовірна різниця ($p < 0,05$) у порівнянні груп хворих СПК з різними видами терапії.

Обидва варіанти лікування ФЗ у підлітків і молодих дорослих достовірно не впливали на рівні регуляторної бутират-продукуючої флори *Akkermansia muciniphila* та *Faecalibacterium prausnitzii*. При аналізі впливу лікування на родовий склад кишкового мікробіому у підлітків, молодих дорослих з функціональним закрепом виявлено, що терапія практично не змінювала частота виявлення та кількість основних представників облигатної флори *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* та *E.coli* з нормальними ферментативними властивостями, тоді як після терапії виявлені достовірні зміни умовно-патогенних бактерій (табл. 6.8). У пацієнтів ФЗ після лікування інуліном та мультиштамовим пробіотиком достовірно знижувалась частота виявлення і кількість лактозонегативних штамів *E.coli*, тоді як після стандартної терапії зміни рівня цієї бактерії не виявлені ($13,3 \pm 1,3\%$ та $39,4 \pm 3,9\%$ ($p < 0,05$); $3,1 \pm 0,3$ lg КУО/г та $4,3 \pm 0,5$ lg КУО/г ($p < 0,05$) відповідно). Крім того, частота виявлення та кількість *E.coli* з гемолізуючими властивостями також знижувалась після лікування інуліном та мультиштамовим пробіотиком, тоді як після стандартної терапії майже не змінювались ($13,3 \pm 1,3\%$ та $21,2 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$); $0,9 \pm 0,1$ lg КУО/г та $1,7 \pm 0,2$ lg КУО/г ($p < 0,05$) відповідно).

У хворих ФЗ після лікування інуліном та мультиштамовим пробіотиком та стандартної терапії виявлені різнонаправлені тенденції щодо зміни рівня *Staphylococcus* та *Clostridium* у кишковому мікробіомі.

Якщо після застосування інуліном та мультиштамовим пробіотиком частота виявлення та кількість *Staphylococcus* та *Clostridium* зменшувались у порівнянні з показниками хворих до терапії ($30,0 \pm 3,2\%$ $2,9 \pm 0,3$ lg КУО/г та $30,0 \pm 3,5\%$, $4,2 \pm 0,4$ lg КУО/г) то після стандартного лікування – зростали ($p < 0,05$), що може призводити до більш агресивних змін кишкового мікробіому і розвитку запалення у слизовій оболонці товстого кишечника.

Таблиця 6.8

Родовий склад кишкового мікробіому підлітків, молодих дорослих з функціональним закрепом

Род бактерій	Здорові (n=40)		До лікування ФЗ (n=63)		ФЗ після терапії			
	Частота виявлення (%)	Кількість (lg КУО/г)	Частота виявлення (%)	Кількість (lg КУО/г)	Інулін + пробіотик (n=30)		Стандартна терапія (n=33)	
					Частота виявлення (%)	Кількість (lg КУО/г)	Частота виявлення (%)	Кількість (lg КУО/г)
<i>Bifidobacterium</i>	100	8,5±0,9	100	7,4±0,8	100	7,9±0,8	100	7,2±0,9
<i>Lactobacillus</i>	100	6,9±0,9	100	6,6±0,7	100	6,9±0,7	100	6,4±0,6
<i>E.coli</i> : загальна кількість	100	7,7±0,3	100	7,1±0,5	100	7,3±0,7	100	7,1±0,7
<i>E.coli</i> : лактозо- негативні	19,0±1,8	2,1±0,2	39,6±4,1	4,1±0,9	30,0±3,5*●	3,1±0,3*●	39,4±3,9	4,3±0,5
<i>E.coli</i> : гемолізуючи	0	0	25,8±2,2	2,1±0,3	13,3±1,3*●	0,9±0,1*●	21,2±2,8	1,7±0,2
<i>Enterococcus</i>	78,8±5,2	6,6±0,7	82,4±1,9	5,9±0,2	80,0±8,7	6,1±0,6	84,8±8,5	6,2±0,7
<i>Staphylococcus</i>	25,0±3,0	3,2±0,3	35,3±3,9	3,0±0,2	30,0±3,2●	2,9±0,3●	39,4±4,5	4,2±0,4*
<i>Clostridium</i>	26,0±2,7	3,8±0,2	38,3±3,8	5,0±0,5	30,0±3,5*●	4,2±0,4*●	42,4±4,6	5,5±0,7
<i>Proteus</i>	11,2±1,2	0,4±0,1	17,8±0,2	3,2±0,3	16,7±1,3	1,7±0,2*●	18,2±1,9	3,1±0,4
<i>Candida</i>	22,0±2,5	3,3±0,4	23,4±2,4	3,0±0,4	23,3±2,4	3,2±0,4	24,2±2,6	3,3±0,5

Примітка. * – достовірна різниця (p<0,05) у порівнянні груп хворих до та після лікування; ● - достовірна різниця (p<0,05) у порівнянні груп хворих ФЗ з різними видами терапії.

У пацієнті з ФЗ, які отримували інулін та мультиштамовий пробіотик після терапії достовірно знижувалась кількість *Proteus*, тоді як після стандартного лікування рівень *Proteus* не змінювався.

Таким чином, у підлітків і молодих дорослих з функціональним закрепом лікування чинило вплив на кишковий мікробіом. При застосуванні інуліна з мультиштамовим пробіотиком такі зміни були більш інтенсивними і призводили до збільшення *Bacteroidetes*, зменшенню частоти виявлення і кількості умовно-патогенної флори *E.coli* із зміненими ферментативними властивостями, *Staphylococcus*, *Clostridium* та *Proteus*.

6.5 Особливості терапії підлітків та молодих дорослих з синдром подразненого кишечника та функціональним закрепом в залежності від поліморфізму Толл-подібних рецепторів

При аналізі ефективності терапії у підлітків і молодих дорослих з СПК та ФЗ, що мали поліморфізми Толл-подібних рецепторів (TLR) слід зазначити, що лікування було ефективним у цій підгрупі пацієнтів. В той же час, хворі СПК, що мали поліморфізми генів TLR були більш резистентними до терапії, можливо це пов'язано із більш інтенсивними змінами мікробіому у цих пацієнтів. Щодо хворих з ФЗ, то не було достовірної різниці у ефективності терапії та нормалізації випорожнення, або змін мікробіому після лікування у пацієнтів, що мали поліморфізми TLR, можливо тому, що у пацієнтів з функціональним закрепом частота поліморфізмів генів TLR2, TLR3, TLR4 не відрізнялась від контрольної групи.

Аналіз клінічної відповіді на лікування у хворих СПК з наявністю поліморфізмів TLR не виявив достовірних змін, в той же час визначені тенденції до більшої кількості пацієнтів із такою генетичною схильністю у групах хворих, без покращення загального стану через 2 тижні лікування та у підгрупі пацієнтів із наявністю абдомінального болю через 14 днів ($p < 0,1$). В той же час після завершення повного курсу терапії не було достовірної різниці у клінічній симптоматиці у підгрупах хворих, що мали, або не мали поліморфізми TLR.

При аналізі частоти СНБР у підлітків та молодих дорослих з СПК в залежності від наявності одонуклеотидних поліморфізмів генів TLR2, TLR3, TLR4 виявлено, що після лікування у 12 (37,5%) хворих СПК з поліморфізмами TLR (TLR (+)) виявлено СНБР, тоді як в групі пацієнтів без таких поліморфізмів (TLR (-)) СНБР виявлявся лише у 7 (17,5%) хворих ($p<0,05$) (рис. 6.6). Слід зазначити, що у різних групах терапії співвідношення TLR(+)/TLR (-) було різним. У пацієнтів СПК, що отримували рифаксимін таке співвідношення було 4 (57,1%) до 3 (42,9%) хворих тобто 1,33, тоді як у пацієнтів СПК, що отримували мультиштамовий пробіотик становило 8 (66,7%) до 4 (33,3%) – 2,0 ($p<0,05$). Це може свідчити про більшу ефективність рифаксими́ну у хворих СПК з наявністю поліморфізмів TLR. Інтенсивність СНБР у хворих СПК з TLR (+) та TLR (-) після лікування достовірно не відрізнялась і становила $23,4\pm2,5$ ppm та $19,1\pm2,2$ ppm відповідно ($p<0,5$).

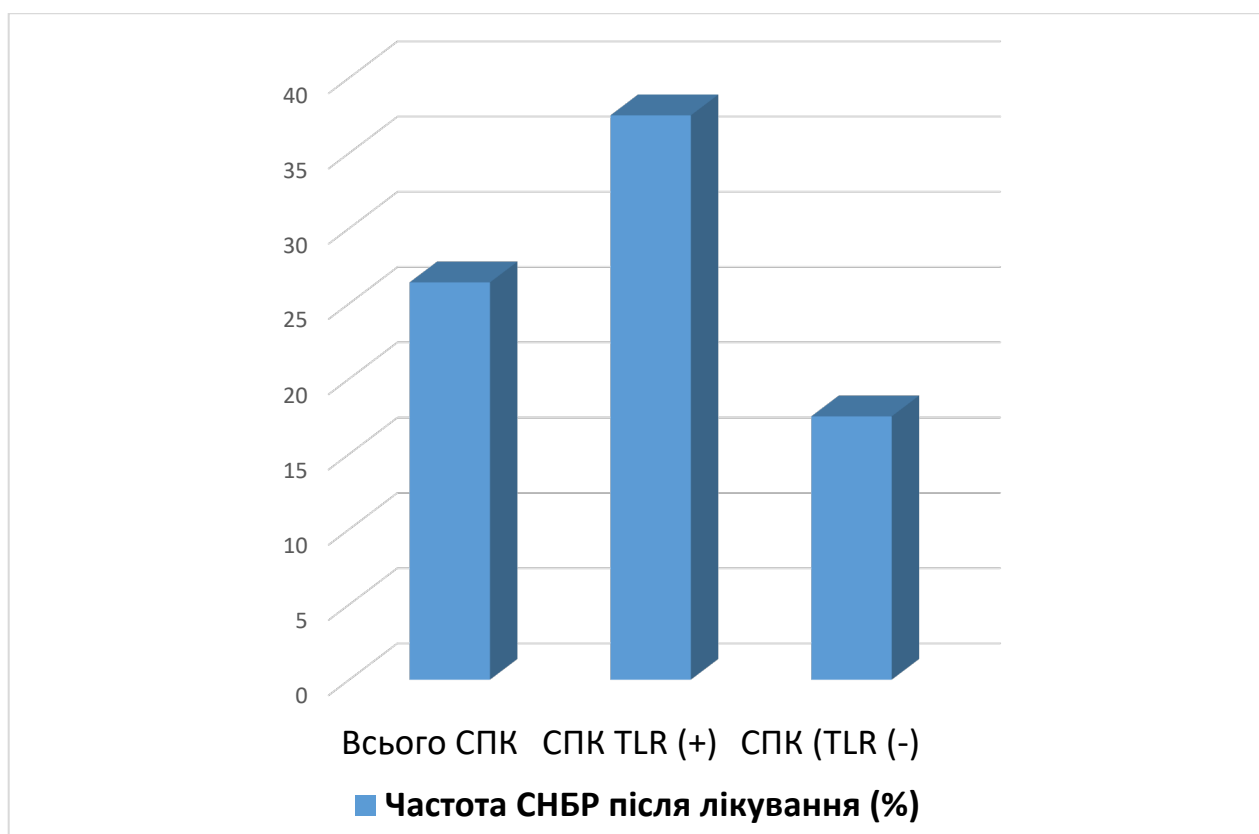


Рис. 6.6 Частота синдрому надлишкового бактеріального росту (%) у підлітків та молодих дорослих з синдромом подразненого кишечника в залежності від наявності одонуклеотидних поліморфізмів генів TLR після лікування

При аналізі бактеріальних ентеротипів у пацієнтів з СПК з TLR (+) та TLR (-) після терапії достовірних відмінностей у рінях *Bacteroidetes*, *Firmicutes* та *Actinobacteria* не виявлено, хоча зберігалися недостовірні тенденції, щодо зменшення *Bacteroidetes* та збільшення *Firmicutes* та *Actinobacteria* у пацієнтів з TLR (+). В той же час, у хворих СПК з однонуклеотидним поліморфізмом генів TLR після терапії виявлено достовірне зниження рівня *Faecalibacterium prausnitzii*, особливо після лікування мультиштамовим пробіотиком, хоча рівень *Akkermansia muciniphila* у хворих TLR (+) та TLR (-) після терапії не відрізнявся. При аналізі родового складу кишкового мікробіому у пацієнтів СПК в залежності від наявності однонуклеотидних поліморфізмів генів TLR виявлено, що зміни облігатної флори після лікування не залежали від наявності TLR (+) статусу. В той же час, у пацієнтів СПК TLR (+) після лікування виявлено високий рівень частоти виявлення *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Proteus* у порівнянні із пацієнтами СПК TLR (-), особливо після лікування мультиштамовим пробіотиком.

Таким чином, наявність поліморфізмів Толл-подібних рецепторів впливає на ефективність терапії у підлітків та молодих дорослих з СПК та ФЗ. Якщо при ФЗ такий вплив мінімальний, то при у хворих СПК при наявності однонуклеотидних поліморфізмів генів TLR2, TLR3, TLR4 виявлена тенденція до більшої резистентності до лікування, яка пов'язана із змінами кишкового мікробіому. Частота СНБР пацієнтів з TLR (+) була вищою ніж у хворих СПК TLR (-), а також у цих хворих після терапії рівень *Faecalibacterium prausnitzii* був достовірно нижчим, а частота виявлення умовно-патогенної флори: *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Proteus* вищою, ніж у хворих без поліморфізму генів TLR. Ефективність комплексної терапії з застосуванням рифаксиміну була вищою у пацієнтів СПК з TLR (+), ніж лікування мультиштамовим пробіотиком.

Висновки до розділу 6

1. Комплексне лікування хворих СПК, як підлітків так і молодих дорослих, із застосуванням препаратів для корекції кишкового мікробіому було

ефективним і призводило до покращення загального стану, зменшення абдомінального болю, тенденції до нормалізації випорожнення та зменшенню симптомів, що пов'язані з дефекацією. В той же час, двотижнева терапія із курсом рифаксиміну ефективніше покращувала загальний стан, сприяла нівелюванню абдомінального болю, нормалізації форми кала у пацієнтів СПК з діареєю і збільшенню частоти випорожнень у хворих із закрепом, а також зменшенню відчуття неповного спорожнення кишечника, ніж використання 14-ти денного курсу мультиштамовим пробіотиком.

2. Комбінована терапія із застосуванням рифаксиміну та мультиштамового пробіотика зменшувала частоту виявлення СНБР та інтенсивність продукції водню. Використання рифаксиміну в комплексній терапії СПК було більш ефективним для подолання СНБР, ніж вживання мультиштамового пробіотика. Рифаксимін був найбільш ефективним у пацієнтів СПК з діареєю та чергуванням діареї та закрепів, а мультиштамовий пробіотик – у хворих із змішаним та недиференційованим СПК. У пацієнтів СПК, як у підлітків, так і у молодих дорослих, після терапії виявлено збільшення *Bacteroidetes* при зменшенні *Firmicutes Actinobacteria* та представників іншої флори, що було більш вираженим у хворих, які приймали рифаксимін. Рівень *Akkermansia muciniphila* достовірно підвищувався після терапії, як рифаксиміном, так і мультиштамового пробіотика, а збільшення *Faecalibacterium prausnitzii* виявлено лише на тлі застосування рифаксиміну. Комплексна терапія із застосуванням рифаксиміну та мультиштамового пробіотика призводила до збільшення і нормалізації кількості облигатних бактерій у підлітків і молодих дорослих з СПК. В той же час, використання рифаксиміну сприяло більш інтенсивному зниженню частоти виявлення і кількості умовно-патогенної флори, ніж комплекс лікування з використанням мультиштамового пробіотика у цих хворих.

3. Комплексна терапія із застосуванням харчових волокон та пробіотика або харчових волокон (лактолоза) була ефективною у пацієнтів з ФЗ, як підлітків, так і молодих дорослих. Ефективність обох видів лікування достовірно не відрізнялись в різних вікових групах хворих. Комбінація інуліна та мультиштамового пробіотика ефективніше впливала на збільшення та нормалізацію частоти дефекацій, зменшення больового та утрудненого випорожнення, нормалізацію форми кала, мінімізацію метеоризму, тривалого натужування та відчуття неповного спорожнення кишечника. застосування інуліну та мультиштамового пробіотика призводить до зменшення кількості хворих ФЗ з СНБР після 4 тижнів лікування. Така терапія більш ефективною для елімінації СНБР у пацієнтів ФЗ, ніж стандартне лікування. У підлітків і молодих дорослих з функціональним закрепом лікування впливало на склад кишкового мікробіому. При застосуванні інуліна з мультиштамовим пробіотиком такі зміни були більш інтенсивними і призводили до збільшення *Bacteroidetes*, зменшенню частоти виявлення і кількості умовно-патогенної флори *E.coli* із зміненими ферментативними властивостями, *Staphylococcus*, *Clostridium* та *Proteus*.
4. Наявність поліморфізмів Толл-подібних рецепторів впливає на ефективність терапії у підлітків та молодих дорослих з СПК та ФЗ. Якщо при ФЗ такий вплив мінімальний, то при у хворих СПК з поліморфізмом генів TLR2, TLR3, TLR4 виявляється тенденція до резистентності до лікування, яка патогенетично пов'язана із змінами кишкового мікробіому. Частота СНБР пацієнтів з TLR (+) була вищою ніж у хворих СПК TLR (-). Крім того, у хворих з поліморфізмом TLR після терапії рівень *Faecalibacterium prausnitzii* був достовірно нижчим, а частота виявлення умовно-патогенної флори: *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Proteus* вищою, ніж у хворих СПК TLR (-). Ефективність комплексної терапії з застосуванням рифаксиміну була вищою у пацієнтів СПК з TLR (+), ніж лікування мультиштамовим пробіотиком.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. [11] Дорофєєв АЕ, Руденко ММ, Жигаль ЮВ. Синдром подразненого кишечника у молодому віці: роль «Салофальку» в лікуванні. Сучасна Гастроентерол. 2018;(4):67-73. doi: 10.30978/mg-2018-3-67.
2. [10] Дорофєєв АЕ, Руденко ММ, Жигаль ЮВ. Функціональний закреп у молодому віці. Місце макроголу 4000 у лікуванні функціонального закрепу. Гастроентерологія. 2019;53(1):57-61. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163457.
3. [4] Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Гуркало ЮЗ, Жигаль ЮВ. Можливості лікування хворих з перехрестом функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. Сучасна Гастроентерол. 2023;(1):32-8. doi: 10.30978/mg-2023-1-32.
4. [5] Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Жигаль ЮВ. Зміни кишкового мікробіому у пацієнтів із постінфекційним синдромом подразненого кишечника та сучасні можливості їхньої корекції. Сучасна Гастроентерол. 2024;(1):25-35. doi: 10.30978/MG-2024-1-25.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Функціональні захворювання (ФЗ) шлунково-кишкового тракту (ШКТ) найчастіше зустрічаються у осіб молодого віку (підлітків і молодих дорослих) і перевершують кількість органічної патології у цих вікових категоріях [95, 151]. Серед цих захворювань домінуючі позиції займають СПК та функціональний закреп, які діагностуються більш ніж у половини пацієнтів з функціональними ураженнями ШКТ [62, 95]. Визначають відмінності в розвитку ФЗ ШКТ, що пов'язані із дорослішанням. У дітей старше 4 років у США, в яких були діагностовані ФЗ ШКТ, СПК зустрічався у 36% пацієнтів, функціональний закреп у 17% хворих [139], тоді як у підлітків Індонезії СПК зустрічався у 30,2% загальної популяції від 14 до 18 років [96]. У молодих дорослих частота ФЗ ШКТ залишається високою і в цій віковій групі також домінують хворі із функціональними ураженнями кишечника (СПК та ФЗ) [51]. Функціональні захворювання кишечника мають складний патогенез і є поліетіологічною патологією [152, 155].

Клінічно їх поділяють на ураження, що перебігають із абдомінальним болем – СПК та переважно безбольову патологію – функціональний закреп [152]. В патогенезі абдомінального болю при СПК вагому роль відіграють порушення моторики кишечника, вісцеральна гіперчутливість, а також наявність мікрозапалення в слизовій оболонці товстого кишечника, що пов'язане із змінами кишкового мікробіома, змінами локальної імунної відповіді та цитокінової регуляції [51, 97].

У хворих СПК відбуваються суттєві зміни кишкового мікробіому: частіше ніж у здорових визначається синдром надмірного бактеріального росту (СНБР), знижується різноманіття кишкової флори [91].

На тлі цього відбуваються кількісні і якісні порушення мікробіому кишечника. Збільшується кількість умовно-патогенної флори та представників

сімейств *Enterobacteriaceae*, *Veillonella*, *Dorea* і *Haemophilus parainfluenzae*, а рівні облигатних бактерій *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Clostridiales* знижуються [51].

Також суттєве значення зміни кишкового мікробіома мають у патогенезі функціональних закрепів [152]. Доведено, що активність кишкової перистальтики в багатьох аспектах залежить від кількісного складу мікробіома та його метаболічної активності, можливості синтезувати коротколанцюгові жирні кислоти, особливо бутират, регуляторні пептиди та біогенні аміни, що стимулюють перистальтику [155]. Вплив продуктів метаболізму кишкової флори на ентеральну нервову систему та ЦНС може не тільки регулювати перистальтику, але й призводити до модулювання вісцеральної гіперчутливості [97]. Зміни кишкового мікробіома у підлітків та молодих дорослих із ФЗ часто пов'язані з модифікацією кількості і метаболічної активності регуляторної, бутират-продукуючої флори [91]. Іншим механізмом, що впливає на регуляцію перистальтики, є стимуляція мікробними ліпополісахаридами толл-подібних рецепторів (TLR), що може призводити до вторинного її пригнічення та розвитку мікрозапалення в слизовій оболонці товстого кишечника [62]. Взаємодія клітин організму господаря із всім різноманіттям кишкового мікробіому значною мірою відбувається завдяки регуляції та модифікації активації TLR [96]. TLR можуть бути активовані різними сполуками, фрагментами структур і метаболітами бактерій, вірусів, грибків, найпростіших, а також деякими лікарськими засобами [152]. Функція TLR полягає не тільки у протистоянні патогенам та транзиторній флорі, що потрапила у кишечник, але й у забезпеченні імунної відповіді та толерантності до сапрофітної, облигатної мікрофлори [155].

На сьогодні в Україні і в світі для діагностики функціональних уражень кишечника – СПК та ФЗ – використовуються Римські критерії IV, у яких зберігається поділ за віковими особливостями при постановці діагнозу СПК та ФЗ [22, 23].

Під нашим спостереженням при впровадженні дослідження знаходились 62 підлітка у віці від 14 до 18 років та 73 молодих дорослих віком 18-25 років

із функціональними захворюваннями кишечника. В якості контрольної групи було обстежено 20 підлітків і 20 молодих дорослих того ж віку, у яких будь яка патологія була відсутня. Серед хворих підлітків було 32 особи з СПК та 30 з функціональним закрепом. Серед дорослих 40 із СПК та 33 із ФЗ. Такий вибір підгруп хворих був пов'язаний із потенційно різним патогенезом функціональних захворювань, що супроводжуються болем та протікають без болю.

Діагноз СПК і ФЗ у підлітків та дорослих виставлявся на підставі IV Римських критеріїв [22, 23]. Слід зазначити деяку різницю у діагностичних критеріях у підлітків і дорослих. При діагностиці СПК в обох вікових групах у хворих був абдомінальний біль із частотою >4 рази на місяць/тиждень, однак у підлітків тривалість існування симптоматики обмежувалась 2 місяцями, а у дорослих тривала більше 6 місяців. Ще однією відмінністю у підлітків було виявлення одного, а не двох (як у дорослих) симптомів залучення кишечника (зв'язок із дефекацією, зміною її частоти, форми випорожнень). До того ж у підлітків для виставлення діагнозу СПК-3 існує діагностичний критерій, який відсутній у дорослих: абдомінальний біль повинен зберігатися після випорожнення при закрепі [22, 23].

У підлітків і молодих дорослих також були відмінності у діагностиці ФЗ. Спільним в обох вікових групах є наявність щонайменше двох критеріїв у тому числі дефекація рідше 3-х разів на тиждень та відсутність критеріїв СПК. Якщо у дітей до симптомів ФЗ відносили нетримання калу (не рідше 1 разу на тиждень), довільну затримку дефекації, хворобливу або утруднену дефекацію, наявність після дефекації великої кількості калових мас у прямій кишці та великий діаметр фекалій. То у дорослих основна увага приділялася наявності: випорожнень 1-2 типу за Брістольською шкалою калу, необхідності натужування, відчуттю неповного спорожнення прямої кишки, відчуттю аноректальної блокади та необхідності ручної допомоги при дефекації. При цьому у дорослих симптоматика тривала не менше 6 місяців, у той час

як у підлітків для виставлення діагнозу достатньо одного місяця, за умови щотижневої появи симптомів [22, 172].

У підлітків та дорослих із СПК домінували представники жіночої статі 71,9% та 77,5%. Серед пацієнтів з ФЗ не було такого значного переважання однієї статі і розподіл був більш рівномірним. У групі підлітків із ФЗ було 53,3% дівчаток, а серед дорослих 57,6% жінок. Слід зазначити, що не було достовірних відмінностей у гендерному складі між підлітками та дорослими, як у групі хворих на СПК, так і пацієнтів з ФЗ ($p>0,05$).

Діагноз СПК виставлявся у підлітків через 1,5 року, а в молодих дорослих через 2 роки після появи симптомів. Найчастіше у підлітків зустрічається змішана форма СРК-38% та СРК-З – 31%, а у молодих дорослих СРК-З – 40% та СРК-Д – 28%; в обох вікових групах найрідше зустрічався СРК-Н (6% та 8%, відповідно).

Аналіз чинників, що призводили або сприяли виникненню та прогресуванню СПК продемонстрував, що у підлітків найчастіше виявляли стреси – 53% та генетична схильність – 34%, а у дорослих стреси – 45% та незбалансоване харчування 23%. Необхідно відзначити, що у підлітків з СПК достовірно частіше, ніж у дорослих виявлялась спадкова схильність ($OR=3,876$; 95% СІ 1,185-12,678; точний двосторонній критерій Фішера=0,04419; $p<0,05$). В останні роки в світі і в Україні змінюються фактори, що призводять до виникнення і прогресування СПК [62, 104], однак домінуючими, особливо в Україні, залишаються стрес, порушення харчування та перенесені кишкові інфекції [23].

При оцінці скарг, хворих на СРК, відзначається достовірно більш виражений біль у животі та гірше загальне самопочуття порівняно зі здоровими ($p<0,001$). Нами не знайдено достовірних відмінностей у частоті виявлення та інтенсивності основних скарг між групою підлітків та дорослих. Також нами не виявлено достовірних відмінностей у частоті змін під час об'єктивного дослідження пацієнтів в обох вікових групах.

При додатковому обстеженні у частини хворих на СПК (18,8% підлітків та 12,5% дорослих), переважно з постінфекційним варіантом, відзначався вищий рівень кальпротектину, що відображає мікрозапалення у слизовій оболонці товстого кишечника (СОТК), властиве цій патології. Підвищення рівня кальпротектину може зустрічатися у хворих СПК, особливо з діареєю, але його підвищення не часто перевищує дві норми [28]. При проведенні колоноскопії у таких пацієнтів частіше виявляли вогнищеву гіперемію СОТК, а при гістологічному дослідженні – збільшення лімфоцитів та опасистих клітин у слизовій оболонці кишечника, а також підвищене слизоутворення. За даними R.A. Vulpoi et al (2023) при ендоскопічному дослідженні товстого кишечника у хворих СПК можуть виявлятися мінімальні ендоскопічні зміни СОТК, які корелюють з активністю перебігу СПК та його рефрактерністю до терапії [173]. При сонографічному дослідженні в обох вікових групах хворих на СПК відзначалося достовірне збільшення ступеня метеоризму порівняно зі здоровими ($p < 0,0001$). Відмінностей у ступеню метеоризму між групами підлітків та молодих дорослих не відзначалося.

У групі підлітків середній термін з моменту виникнення запорів становив $2,31 \pm 0,19$ років, у групі молодих дорослих $4,64 \pm 0,25$ років ($p < 0,001$). Серед факторів ризику виникнення захворювання у підлітків найчастіше зустрічалися стреси, на це вказували 56,7% пацієнтів. Закрепи у близьких родичів відмічали 40% хворих. Важливим в розвитку закрепів були порушення дієти: часте вживання фастфуду, недостатня кількість овочів, фруктів та рідини, ці зміни виявлені у 43,3% пацієнтів. На низьку фізичну активність вказували 33,3% хворих, 40% пацієнтів не змогли вказати сприятливі фактори розвитку хвороби. У групі молодих дорослих переважним чинником, що сприяв розвитку запорів були порушення дієти 48,5% і стреси 42,4%. На низьку фізичну активність вказували 39,4% хворих, а спадкова схильність виявлена у 21,2%. У підлітків, частіше ніж у молодих дорослих відзначалися стресові ситуації (OR=1,775; 95% CI 0,654-4,820; точний двосторонній критерій Фішера=0,31715; $p > 0,05$), спадкова схильність (OR= 2,467; 0,817-7,507; точний двосторонній критерій

Фішера = 0,16874; ,05) та гіподинамія (OR=1,300; 95% CI 0,463-3,647; точний двосторонній критерій Фішера = 0,60853; Проте відмінності у поширеності факторів ризику ФЗ у підлітків та молодих дорослих виявилися несуттєвими. Фактори, що призводять до розвитку ФЗ в різних популяціях дещо відрізняються [40]. В той же час, у молодих хворих домінуючими чинниками такого захворювання є генетична схильність, незбалансована дієта, гіподинамія та стрес [35].

У всіх пацієнтів з ФЗ в обох вікових групах з різною частотою виявлялися «дитячі» та «дорослі» діагностичні критерії запору. У підлітків найчастіше зустрічалися скарги на хворобливу та/або утруднену дефекацію та стілець 1-2 типів за БШК (93,3% хворих); серед молодих дорослих – скарги на випорожнення 1-2 типів за БШК (100% хворих), дефекацію рідше 3-х разів на тиждень – 93,9% пацієнтів та хворобливу/утруднену дефекацію – 81,8% обстежених. При порівнянні симптомів у групах встановлено, що у підлітків достовірно частіше, ніж у молодих дорослих зустрічалася довільна затримка дефекації $\chi^2=4,459$ ($p = 0,035$); достовірно рідше – дефекація менше 3 разів на тиждень $2 = 7,580$ ($p = 0,006$).

Болі в кишечнику у підлітків з ФЗ виявилися достовірно інтенсивнішими, ніж у здорових ($p = 0,042$), а загальне самопочуття в обох вікових групах достовірно гірше, ніж у здорових ($p = 0,002$ та $p = 0,005$, відповідно). У порівнянні з пацієнтами СПК, в обох вікових групах інтенсивність болю виявилася достовірно нижчою, а загальне самопочуття – краще ($p<0,05$). Серед неспецифічних скарг у молодих дорослих достовірно частіше, ніж у підлітків відзначався дискомфорт у животі ($\chi^2=6,396$; $p = 0,012$). При ФЗ в обох групах були відсутні достовірні об'єктивні зміни та порушення лабораторних показників, а також відмінності у вираженості метеоризму порівняно зі здоровими. При сонографії прямої кишки у 46,7% підлітків та 63,6% молодих дорослих з ФЗ знайдено велику наповненість калом та збільшення її діаметра, що дозволяє використовувати цей метод для підтвердження діагнозу закрепи.

Це корелює з даними європейських авторів, які рекомендують використовувати цей метод у діагностичному комплексі хворих із закрепами [35, 104].

Генетична схильність в останні роки розглядається як один із факторів, що призводить до розвитку і прогресування функціональних уражень кишечника, як СПК, так і ФЗ [1, 30].

В той же час, враховуючи полігенний характер генетичної схильності у таких хворих, досі триває пошук провідних генних поліморфізмів, що відіграють значущу роль у патогенезі СПК та ФЗ.

Одними з групи таких однонуклеотидних поліморфізмів є гени, що відповідають за взаємозв'язок із кишковим мікробіомом сімейства толл-подібних рецепторів TLR. TLR2 взаємодіє з грампозитивними мікроорганізмами кишкового мікробіому, TLR4 — з грамнегативними, а TLR3 відповідає за віромну частину мікробіоти [2, 3, 91].

Особливості взаємодії кишкового мікробіому із клітинами епітелію СОТК суттєво впливають на патогенез СПК і ФЗ, тому поліморфізм TLR2, TLR3, TLR4 може розглядатися як компонент генетичної схильності розвитку СПК та ФЗ [34, 35].

За нашими даними, у підлітків з СПК діагностовано достовірне збільшення частоти виявлення аллеля А і генотипів AG+AA однонуклеотидного поліморфізму rs5743708 Arg753Gln (G/A) гену TLR2 (відносний ризик збільшений більш ніж у 2 рази $RR=2,17$ ($CI=1,401-3,362$), $RR=2,039$ ($CI= 1,485-2,801$) відповідно). Відмічений відносно сильний позитивний зв'язок між цим аллелем та виникненням СПК. Також визначена достовірно більша частота виявлення генотипу AA SNP rs3775291 Leu412Phe гену TLR3 у порівнянні із здоровими (відносний ризик збільшений майже в 2 рази ($RR=1,957$)) і позитивний зв'язок середньої сили між цим генотипом і розвитком СПК у підлітків. Нами з'ясоване достовірне збільшення частоти виявлення аллелю G однонуклеотидного поліморфізму rs4986790 Asp299Gly (A/G) гену TLR4, що підвищує відносний ризик більш, ніж в 1,6 разів у порівнянні із здоровими. Також відмічений позитивний зв'язок середньої сили між носійством аллелю

G і розвитком СПК у цих пацієнтів. В той же час ми не знайшли достовірних відмінностей в виявленні SNP rs4986791 Thr399Ile (C/T) гену TLR4 між підлітками і молодими дорослими.

У молодих дорослих, хворих на СПК, нами знайдено достовірно частіше виявлення генотипу AA однонуклеотидного поліморфізму rs3775291 Leu412Phe (G/A) гену TLR3, носійство якого збільшує ризик розвитку захворювання у 1,857 разів ($RR=1,857$ ($CI= 1,274-2,708$)). Відмічений позитивний зв'язок середньої сили між наявністю цього поліморфізму і розвитком СПК. За даними J. Teräsjarvi et al. (2024) поліморфізм Leu412Phe гена TLR3 може бути пов'язаний з повторними інфекціями, що призводять до змін кишкового мікробіому та потребують застосування антибіотиків [36], а це може бути ключовою патогенетичною ланкою розвитку СПК. Також в групі молодих дорослих з СПК знайдена достовірна більша частота виявлення аллелю G SNP rs4986790 Asp299Gly (A/G) гену TLR4, носійство якого підвищує ризик виникнення захворювання у 1,725 разів. З'ясований позитивний зв'язок середньої сили між носійством мінорного аллелю цього гену і розвитком СПК у молодих дорослих. В той же час, нам не вдалося знайти достовірної різниці в частоті наявності поліморфізмів rs5743708 Arg753Gln (G/A) гену TLR2 та rs4986791 Thr399Ile (C/T) гену TLR4 у молодих дорослих з СПК, у порівнянні з групою здорових.

У пацієнтів з ФЗ в обох вікових групах нами не знайдено достовірної різниці, при порівнянні з контрольною групою здорових осіб, в частоті виявлення всіх чотирьох вивчених однонуклеотидних поліморфізмів толл-подібних рецепторів.

Отримані дані демонструють різницю генетичної схильності та ризиків розвитку захворювання між двома функціональними ураженнями кишечника, що були нами вивчені. У пацієнтів з СПК в обох вікових групах знайдено достовірне підвищення частоти виявлення мутантних аллелей SNP rs3775291 гену TLR3 та SNP rs4986790 гену TLR4, а у підлітків ще і SNP rs5743708 гена TLR2. В той же час, як у підлітків, так і у молодих дорослих з ФЗ розповсюдженість всіх чотирьох вивчених нами поліморфізмів генів TLR2,

TLR3, TLR4 не відрізнялась від контрольної групи. Знайдені нами зміни толл-подібних рецепторів можуть відбивати різну роль взаємовідношення кишкової мікробіоти з макроорганізмом в патогенезі СПК і ФЗ. При цьому, у підлітків з СПК більш високий ризик розвитку захворювання у носіїв мутантних аллелей TLR2, TLR3, TLR4 може відображати більше значення впливу грамм-позитивних та грамм-негативних мікроорганізмів в якості пускового механізму функціонального ураження. Ймовірно, що у хворих з ФЗ роль такої взаємодії клітин господаря і кишкової мікрофлори менш значуща у розвитку захворювання.

Реалізація генетичної схильності до розвитку функціональних захворювань кишечника, що пов'язана з поліморфізмами толл-подібних рецепторів, може відбуватися через модифікацію кишкового мікробіома [37, 38].

Зміни кишкової мікробіоти є одним з провідних патогенетичних механізмів розвитку СПК та ФЗ [51]. Розлади мікробіоти можуть бути багатофакторними та впливати на інші ланки патогенезу функціональних кишкових захворювань: порушення моторики, вісцеральну гіперчутливість, зміни обробки сигналів у центральній нервовій системі, мікрозапалення в СОТК [88]. Сигнали, що надходять від мікробіоти кишечника, модулюють аспекти гомеостазу через нервові, ендокринні та імунні шляхи зв'язку між кишечником і мозком [58]. Численні дослідження показали відмінності в кишкковій мікробіоті при функціональних захворюваннях кишечника і здоровими людьми [129]. У пацієнтів із СПК підвищені рівні бактерій сімейства *Enterobacteriaceae*, тоді як *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* і *Clostridiales* були знижені порівняно зі здоровими особами контролю [129]; крім того, у хворих СПК-Д і СПК-Зм знижується кількість бактерій, що продукують бутират [190]. У пацієнтів з функціональними закрепами зменшується кількість облігатної флори при збільшенні умовно-патогенних мікроорганізмів і зменшенням різноманітності мікробіому, а також його здатності модулювати функції кишечника через синтез метаболітів, таких як коротколанцюгові жирні кислоти й жовчні кислоти [187]. Доведено, що рівні *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* були значно нижчими,

а умовно-патогенних бактерій та грибків збільшені у дорослих пацієнтів з ФЗ, тоді як *Clostridium* були значно вищими у дітей [91]. Крім того, кілька сімейств і родів *Firmicutes* та родів *Coprococcus*, *Roseburia*, а також *Faecalibacterium*, що продукують бутират, частіше зустрічалися у пацієнтів із запорами [126]. Слід зазначити, що дані досліджень різних когорт, популяцій пацієнтів, а також хворих, що мешкають у різних регіонах світу, є неоднозначними і залежать від методу дослідження змін мікробіома [133, 110].

Тому ми провели дослідження української популяції підлітків і молодих дорослих з СПК та ФЗ із застосуванням водневого дихального тесту з лактулозою для аналізу наявності та інтенсивності синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР), аналізу облигатної і факультативної флори культуральним методом та ПЛР з 16S рРНК праймерами.

За нашими даними у пацієнтів, що страждають на СПК та ФЗ, у підлітків і молодих дорослих, кишковий мікробіом був зміненим і це є однією з ланок патогенезу функціональних захворювань кишечника. Частота і інтенсивність СНБР була вищою у хворих з СПК ніж при ФЗ. Найбільша частота і інтенсивність СНБР спостерігається у пацієнтів СПК-Д (84,2% хворих та $36,0 \pm 4,0$ ppm відповідно). Частота і інтенсивність СРБР не була пов'язана із віком пацієнтів та достовірно не відрізнялась у підлітків та молодих дорослих. Показники розповсюдженості та інтенсивності СНБР в українській когорті підлітків і молодих дорослих хворих на СПК збігаються з аналізом інших авторів [75, 129], а наявність СНБР може бути раннім маркером порушень кишкового мікробіому. У хворих з ФЗ частота та інтенсивність СНБР за даними водневого дихального тесту також корелювала з показниками інших авторів, хоча важливим у цих хворих є вивчення і надлишкового метаногенного росту флори [32].

При СПК, та ФЗ, як у підлітків так і у молодих дорослих, спостерігалися подібні мікробіологічні зміни якісного і кількісного бактеріального складу кишкової мікробіоти. У підлітків і молодих дорослих з СПК та ФЗ виявлені зміни основних енетротипів та регуляторних бактерій кишкового мікробіому. При

СПК та ФЗ відбувалося зниження *Bacteroidetes* та збільшення *Firmicutes*, *Actinobacteria* та інших представників кишкової флори при зменшенні *Akkermansia muciniphila* та *Faecalibacterium prausnitzii*. Також відмічено зменшення кількості облигатної флори *Bifidobacterium* та загальної кількості *E.coli*, особливо у хворих з СПК, при збільшенні частоти висіваності і кількості *E.coli* із зміненими ферментативними властивостями та представників умовно-патогенної флори. Подібні порушення мікробіому кишечника були більш інтенсивними у пацієнтів з СПК ніж у хворих із ФЗ та не відрізнялися у підлітків і молодих дорослих.

У підлітків та молодих дорослих з СПК при наявності однонуклеотидних поліморфізмів генів TLR2, TLR3, TLR4 виявлені більш інтенсивні зміни кишкового мікробіому. Частота та інтенсивність СНБР у таких пацієнтів була вищою ніж у хворих СПК TLR (-). У TLR (+) пацієнтів з СПК рівень *Bacteroidetes* та кількість *Faecalibacterium prausnitzii* були достовірно нижче ніж у хворих без поліморфізму генів TLR. Також у пацієнтів СПК з TLR (+) відмічено зниження кількості *Lactobacillus* при збільшенні частоти та кількості лактозонегативних та гемолізуючих штамів *E.coli* та умовно-патогенних бактерій *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Proteus*. Хворі з ФЗ не аналізувались, тому що в них за нашими даними частота поліморфізмів генів TLR2, TLR3, TLR4 не відрізнялась від контрольної групи.

Індивідуалізоване лікування хворих з функціональними ураженнями кишечника, як СПК так і ФЗ, на сьогодні є комбінованим комплексом заходів, що складається з немедикаментозної терапії та лікарських препаратів [63, 68]. Першою лінією лікування корегіруючи рекомендації щодо способу життя та дієтологічні модифікації. Зменшення стресу, відповідні фізичні вправи та спеціальна дієта є основними немедикаментозними методами лікування для запобігання індукції загострення та прогресуванню, як СПК, так і ФЗ [84, 56]. Дієта з низьким вмістом FODMAP (зброджуваних олігосахаридів, дисахаридів, моносахаридів і поліолів) наразі розглядається, як найбільш ефективна і найчастіше рекомендована для лікування СПК [56]. Американська

гастроентерологічна асоціація рекомендує впроваджувати дієту таку дієту у три етапи: перший період суворого обмеження (тривалістю не більше 4-6 тижнів); другий, повторне введення харчових продуктів FODMAP; і третій, персоналізація на основі аналізу результатів поновлення вживання таких продуктів [59]. Для хворих з ФЗ дієтологічна корекція включає збільшення у дієті харчових волокон, клітковини (споживання фруктів, овочів), а також достатню кількість питної води або рідини [38]. У цих випадках запор, як правило, не є серйозною проблемою, його можна контролювати та лікувати шляхом корекції харчових звичок і способу життя. Дослідження показали, що дієта з високим вмістом клітковини може збільшити вагу стільця, що призводить до скорочення часу проходження через товсту кишку, тоді як дієта з низьким вмістом клітковини викликає запор [39].

Ми на першому етапі терапії проводили вивчення та обговорення з пацієнтом основних симптомів хвороби з аналізом можливих потенційних невдач попередньої терапії і оцінки очікувань хворого, після чого роз'яснювали пацієнту особливості перебігу хвороби. Пацієнту рекомендували модифікацію способу життя та дієти із збільшенням фізичного навантаження і активних фізичних вправ, по можливості, мінімізації стресів, що в умовах війни було суттєвою проблемою. Для хворих СПК рекомендували зменшити в раціоні продуктів, що містять FODMAPs, а також речовин, які збільшують газоутворення. Пацієнтам з ФЗ пропонували збільшити в дієті кількість рослинних харчових волокон, переважно розчинних, та рідини і уникати прийому газованих напоїв, чи продуктів, що сприяють збільшенню продукції газу у кишечнику.

Враховуючи, що домінуючою скаргою у хворих СПК є абдомінальний біль, в комплексній терапії таких пацієнтів використовуються спазмолітики. Ці препарати зменшують біль через пригнічення скоротливих шляхів у стінці кишки, модифікують та покращують дефекацію, змінюючи час та інтенсивність кишкової перистальтики, що впливає на частоту випорожнення [40]. Крім того, модифікація кишкового мікробіому розглядається як перспективний напрямок

лікування хворих СПК [49, 53]. Останнім часом зросло використання пробіотиків у комплексі лікування СПК. Однак оцінка переваг пробіотиків у лікуванні СПК є складною з ряду причин. По-перше, існує безліч пробіотиків, кожен з яких має певні переваги над іншими. Крім того, дослідження, що вивчають пробіотики при СПК, включали коктейлі з одного або кількох організмів, і ці дослідження є невеликими, одноцентровими та не дотримуються суворих стандартів кінцевих точок, встановлених FDA США для схвалення фармакологічної терапії [53]. В той же час, використання пробіотиків у лікуванні СПК є важливою сферою досліджень, враховуючи важливість мікробіома кишечника в цьому стані. У багатьох дослідженнях доведена ефективність комбінованих пробіотиків із вмістом *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* та *Saccharomyces boulardii* [141, 178, 179]. Ще одним напрямком корекції кишкового мікробіому при СПК є використання рифаксиміну антибіотика, що не всмоктується. Його використання у комплексній терапії СПК схвалено провідними установами США та Європи (FDA та EMEA), а також Українською гастроентерологічною асоціацією та підтверджено численними дослідженнями [72, 130, 136].

Наші пацієнти з СПК, як підлітки, так і молоді дорослі, для лікування абдомінального больового синдрому отримували спазмолітики. У якості спазмолітика пацієнтам призначали мебеверин 200 мг 2 рази на добу. Хворі СПК із закрепамі приймали послаблюючі засоби з пробіотичною активністю, харчові волокна (лактолоза), а хворі СПК без закрепів (СПК-Д, СПК-Зм, СПК-Н) – протипроносні препарати (лоперамід) за потребою. Крім того, 36 хворих на СПК у комплексній терапії захворювання отримували рифаксимін 400 мг 3 рази на добу 14 днів, а інша група 36 пацієнтів з СПК приймали мультиштамовий пробіотик 1 капсула 2 рази на добу 14 днів, що містить збалансований набір пробіотичних лакто- і біфідобактерій (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *L. rhamnosus*) у кількості 5×10^9 КУО та *Saccharomyces boulardii*.

Після двотижневої терапії пацієнти продовжували лікування згідно з протоколами МОЗ України та рекомендацій Української гастроентерологічної

асоціації протягом 4-8 тижнів, за необхідності з переходом на підтримуючу терапію, і знаходилися під нашим активним спостереженням протягом 12 місяців.

Комбінована терапія хворих ФЗ із збільшенням розчинної клітковини (наприклад, подорожник або інулін), але не дієта з нерозчинними волокнами (пшеничні висівки), може бути пов'язана з поліпшенням симптомів функціонального закрепа [112, 175]. Зміни кишкового мікробіому у хворих з ФЗ також відіграють важливу роль у патогенезі і клінічному перебігу захворювання, тому потребують корекції [86, 60].

Пацієнти з функціональним закрепом, що перебували під нашим наглядом, для нормалізації випорожнення отримували проносні засоби. Для оцінки впливу корекції кишкового мікробіому на клінічну динаміку у пацієнтів з ФЗ 30 хворих (15 підлітків і 15 молодих дорослих) отримували інулін у дозі 2 саше-пакетики на день (12 г/добу) у комбінації з мультиштамовим пробіотиком 1 капсула 2 рази на добу 4 тижні. Інулін належить до групи розчинних нев'язких харчових волокон, що активно метаболізуються кишковою мікробіотою, мають пребіотичний ефект і нормалізують перистальтику [20]. 33 хворих з ФЗ приймали лише проносні засоби і були групою порівняння.

Через 2 тижні терапії стан пацієнтів з СПК покращувався в обох групах хворих, в той же час інтенсивність зниження симптомів СПК через 2 тижні лікування була вищою у пацієнтів, що приймали рифаксимін. Комплексне лікування хворих СПК, як підлітків так і молодих дорослих, із застосуванням препаратів для корекції кишкового мікробіома було ефективним і призводило до покращення загального стану, зменшення абдомінального болю, тенденції до нормалізації випорожнення та зменшенню симптомів, що пов'язані з дефекацією. В той же час, двотижнева терапія із курсом рифаксими́ну ефективніше покращувала загальний стан, сприяла нівелюванню абдомінального болю, нормалізації форми кала у пацієнтів СПК з діареєю і збільшенню частоти випорожнень у хворих із закрепом, а також зменшенню

відчуття неповного спорожнення кишечника, ніж використання 14-ти денного курсу мультиштамового пробіотику.

Комбінована терапія із застосуванням рифаксиміну та мультиштамового пробіотику сприяла нормалізації кишкового мікробіома, зменшенню частоти та інтенсивності СНБР, покращенню кількісного і якісного бактеріального складу кишкової мікробіоти. Використання комплексного лікування із призначенням препаратів корекції кишкової флори зменшувала частоту виявлення СНБР та інтенсивність продукції водню. Використання рифаксиміну в комплексній терапії СПК було більш ефективним для подолання СНБР, ніж вживання мультиштамового пробіотику. Лише 7 (19,4%) хворих після лікування рифаксиміном мали СНБР, в той час, як після комбінованого лікування із прийомом мультиштамового пробіотику у 12 (33,3%) пацієнтів СПК виявлений СНБР ($p < 0,05$). Інтенсивність СНБР у хворих після застосування рифаксиміну знижувалась і достовірно не відрізнялась від норми $19,1 \pm 2,1$ ppm, тоді як у хворих, що отримували мультиштамовий пробіотик інтенсивність виділення водню, хоча і знижувалась у порівнянні з пацієнтами до лікування, але залишалась доволі високою $23,2 \pm 2,6$ ppm ($p < 0,05$). Рифаксимін був найбільш ефективним у пацієнтів СПК з діареєю та чергуванням діареї та закріпів, а мультиштамовий пробіотик – у хворих із змішаним та недиференційованим СПК. У пацієнтів СПК, як у підлітків, так і у молодих дорослих, після терапії виявлено збільшення *Bacteroidetes* при зменшенні *Firmicutes*, *Actinobacteria* та представників іншої флори, що було більш вираженим у хворих, які приймали рифаксимін. Рівень *Akkermansia muciniphila* достовірно підвищувався після терапії, як рифаксиміном, так і мультиштамовим пробіотиком, а збільшення *Faecalibacterium prausnitzii* виявлено лише на тлі застосування рифаксиміну. Комплексна терапія із застосуванням рифаксиміну та мультиштамового пробіотику призводила до збільшення і нормалізації кількості облигатних бактерій у підлітків і молодих дорослих з СПК. В той же час, використання рифаксиміну сприяло більш інтенсивному зниженню частоти виявлення і

кількості умовно-патогенної флори, ніж комплекс лікування з використанням мультиштамового пробіотику у цих хворих.

У пацієнтів з ФЗ після терапії клінічна картина покращувалась, в той же час в залежності від виду лікування динаміка клінічної симптоматики дещо відрізнялась. Комплексна терапія із застосуванням харчових волокон та пробіотику або харчових волокон (лактолоза) була ефективною у пацієнтів з ФЗ, як підлітків, так і молодих дорослих. Ефективність обох видів лікування достовірно не відрізнялись в різних вікових групах хворих. Комбінація інуліна та мультиштамового пробіотику ефективніше впливала на збільшення та нормалізацію частоти дефекацій, зменшення больового та утрудненого випорожнення, нормалізацію форми кала, мінімізацію метеоризму, тривалого натужування та відчуття неповного спорожнення кишечника. застосування інуліна та мультиштамового пробіотику призводить до зменшення кількості хворих ФЗ з СНБР після 4 тижнів лікування. Така терапія більш ефективною для елімінації СНБР у пацієнтів ФЗ, ніж стандартне лікування (8 (26,7%) хворих та 13 (42,4%) пацієнтів відповідно) ($p < 0,05$). У підлітків і молодих дорослих з функціональним закрепом лікування впливало на склад кишкового мікробіому. При застосуванні інуліна з мультиштамовим пробіотиком такі зміни були більш інтенсивними і призводили до збільшення *Bacteroidetes*, зменшенню частоти виявлення і кількості умовно-патогенної флори *E.coli* із зміненими ферментативними властивостями, *Staphylococcus*, *Clostridium* та *Proteus*.

Наявність поліморфізмів Толл-подібних рецепторів впливала на ефективність терапії у підлітків та молодих дорослих з СПК та ФЗ. Якщо при ФЗ такий вплив був мінімальний, то при у хворих СПК при наявності одонуклеотидних поліморфізмів генів TLR2, TLR3, TLR4 виявлена тенденція до більшої резистентності до лікування, яка пов'язана із змінами кишкового мікробіому. Частота СНБР пацієнтів з TLR (+) була вищою ніж у хворих СПК TLR (-), а також у цих хворих після терапії рівень *Faecalibacterium prausnitzii* був достовірно нижчим, а частота виявлення умовно-патогенної флори: *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Proteus* вищою, ніж у хворих без поліморфізму генів

TLR. Ефективність комплексної терапії з застосуванням рифаксиміну була вищою у пацієнтів СПК з TLR (+), ніж лікування мультиштамовим пробіотиком.

Отже, функціональні ураження кишечника: СПК та ФЗ є актуальною проблемою гастроентерології і внутрішньої медицини. Особливості клінічного перебігу цієї патології обумовлюють її високу розповсюдженість у осіб молодого віку та потребують ретельної диференційної діагностики не тільки з функціональними але і з органічними захворюваннями, а інколи і з неоплазіями. СПК і ФЗ має генетичну детермінованість, яка кодується багатьма генами і пов'язана з різними патогенетичними механізмами цих уражень. Однією з основних ланок патогенезу СПК і ФЗ є порушення кишкового мікробіому з розвитком СРБР, модифікацією кількісного і якісного складу флори, які можуть розглядатися як додатковий біологічний маркер таких уражень і бути терапевтичною мішенню при лікуванні захворювань. Для лікування СПК у підлітків і молодих дорослих доцільно використовувати препарати, що впливають на кишковий мікробіом: рифаксимін і мультиштамовий пробіотик, в залежності від клінічної картини і субтипу СПК. В комплексному лікуванні хворих на ФЗ в молодому віці доцільно призначати розчинні харчові волокна в комбінації з пробіотиком.

ВИСНОВКИ

1. Серед підлітків і молодих дорослих з СПК домінували жінки, в яких діагноз виставлявся через 1,5 та 2 роки після появи симптомів. У підлітків частіше виявляли змішаний СПК – 38%, а у молодих дорослих СПК-3 – 40%, а серед факторів ризику домінували стреси (53% та 45% відповідно), генетична схильність частіше виявлена у підлітків з СПК (OR=3,876; 95% CI 1,185-12,678). У 18,8% підлітків і 12,5% дорослих, переважно з постінфекційним СПК був високий рівень кальпротектина, що корелювало із вогнищевою гіперемією слизової оболонки товстої кишки та її мікрозапаленням.
2. У підлітків з ФЗ з факторів ризику превалювали стреси і генетична схильність, а у молодих дорослих порушення харчування та стреси. У підлітків домінували скарги на хворобливу та/або утруднену дефекацію та кал 1-2 типів по БШК; серед молодих дорослих – випорожнення 1-2 типів по БШК, хвороблива дефекація менш ніж 3 рази на тиждень. При сонографії прямої кишки у 46,7% підлітків і 63,6% молодих дорослих з ФЗ знайдено збільшення її наповненості та діаметру.
3. У пацієнтів з СПК в обох вікових групах знайдено достовірне підвищення частоти виявлення мутантних алелей SNP rs3775291 гену TLR3 та SNP rs4986790 гену TLR4, а у підлітків ще і SNP rs5743708 гена TLR2, що збільшує відносні ризики виникнення СПК та має позитивні зв'язки з його розвитком. Частота та інтенсивність СНБР у таких пацієнтів була вищою ніж у хворих СПК TLR (-). У TLR (+) пацієнтів з СПК рівень *Bacteroidetes* та кількість *Faecalibacterium prausnitzii* були достовірно нижче ніж у хворих без поліморфізму генів TLR, у цих пацієнтів відмічено зниження кількості *Lactobacillus* при збільшенні частоти та кількості лактозонегативних та гемолізуючих штамів *E.coli* та умовно-патогенних бактерій *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Proteus*. При ФЗ, як у підлітків, так і у молодих дорослих, розповсюдженість чотирьох поліморфізмів генів TLR2, TLR3, TLR4 не відрізнялась від контрольної групи.

4. Частота і інтенсивність СНБР була вищою у хворих з СПК ніж при ФЗ. Найбільша частота і інтенсивність СНБР спостерігається у пацієнтів СПК-Д ($84,2\%$ хворих та $36,0 \pm 4,0$ ppm). При СПК та ФЗ відбувалося зниження *Bacteroidetes* та збільшення *Firmicutes*, *Actinobacteria* та інших представників кишкової флори при зменшенні *Akkermansia muciniphila* та *Faecalibacterium prausnitzii*. Також відмічено зменшення кількості облигатної флори *Bifidobacterium* та загальної кількості *E.coli*, особливо у хворих з СПК, при збільшенні частоти висіваності і кількості *E.coli* із зміненими ферментативними властивостями та представників умовно-патогенної флори. Подібні порушення мікробіому кишечника були більш інтенсивними у пацієнтів з СПК ніж у хворих із ФЗ та не відрізнялися у підлітків і молодих дорослих.
5. Комплексне лікування хворих СПК, як підлітків так і молодих дорослих, із застосуванням рифаксиміну та мультиштамового пробіотика було ефективним і призводило до покращення загального стану, зменшення абдомінального болю, тенденції до нормалізації випорожнення та зменшенню симптомів, що пов'язані з дефекацією. Така терапія сприяла зменшенню частоти та інтенсивності СНБР, покращенню кількісного і якісного бактеріального складу кишкової мікробіоти: збільшенню *Bacteroidetes* при зменшенні *Firmicutes*, *Actinobacteria*, що було більш вираженим у хворих, які приймали рифаксимін. Рівень *Akkermansia muciniphila* достовірно підвищувався після терапії, як рифаксиміном, так і мультиштамового пробіотика, а збільшення *Faecalibacterium prausnitzii* виявлено лише на тлі застосування рифаксиміну. Комплексна терапія із застосуванням рифаксиміну та мультиштамового пробіотика призводила до збільшення і нормалізації кількості облигатних бактерій у підлітків і молодих дорослих з СПК, а використання рифаксиміну сприяло більш інтенсивному зниженню частоти виявлення і кількості умовно-патогенної флори, ніж комплекс лікування з використанням мультиштамового пробіотика у цих хворих. У хворих СПК при наявності одонуклеотидних

поліморфізмів генів TLR2, TLR3, TLR4 виявлена тенденція до більшої резистентності до лікування, яка пов'язана із змінами кишкового мікробіому.

6. Комбінація інуліна та мультиштамового пробіотики ефективніше впливала на збільшення та нормалізацію частоти дефекацій, зменшення больового та утрудненого випорожнення, нормалізацію форми кала, мінімізацію метеоризму, тривалого натужування та відчуття неповного спорожнення кишечника. Така терапія була більш ефективною для елімінації СНБР у пацієнтів ФЗ, ніж стандартне ($p < 0,05$). При застосуванні інуліна з мультиштамовим пробіотиком зміни кишкової флори були більш інтенсивними і характеризувались збільшенням *Bacteroidetes*, зменшенням частоти виявлення і кількості умовно-патогенної флори *E.coli* із зміненими ферментативними властивостями, *Staphylococcus*, *Clostridium* та *Proteus*.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Підліткам і молодим дорослим з функціональним закерпом доцільно проводити сонографію прямої кишки з оцінкою її наповненості калом та діаметру для підтвердження діагнозу ФЗ.
2. Пацієнтам з СПК та ФЗ бажано проводити водневий дихальний тест з лактулозою для виявлення СНБР.
3. Синдром надмірного бактеріального росту у підлітків і молодих дорослих з функціональними ураженнями кишечника може розглядатися, як маркер наявності порушень кишкового мікробіому.
4. Комплексна терапія із застосуванням рифаксиміну в дозі 1200 мг/добу протягом 14 днів рекомендується у хворих СПК з діареєю та змішаним СПК для ерадикації СРБР та нормалізації мікробіоти кишечника.
5. Комбіноване лікування інуліна та мультиштамового пробіотики рекомендоване у хворих з ФЗ, особливо наявності СНБР та порушеннях кишкової флори.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бісюк ЮА. Поліморфізм (Asp299Gly) гена TLR-4 у дорослих хворих на бронхіальну астму з атопічним і неатопічним фенотипом у популяції Криму. Пульмонологія. 2014;3:68-72.
2. Богодухова ЄС, Байке ЄЄ. Поліморфізм генів TOLL-подібних рецепторів як можливий фактор схильності до розвитку туберкульозу. Туберкульоз Хвороби Легень. 2018;96(9):11-6.
3. Веселова ТВ. Метаболічні та вегетативні розлади у дітей пубертатного віку з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Їх діагностика та корекція [автореферат]. Київ: Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця; 2015. 25 с.
4. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Гуркало ЮЗ, Жигаль ЮВ. Можливості лікування хворих з перехрестом функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. Suchasna gastroenterologhiia. 2023;(1):32-8. doi: 10.30978/mg-2023-1-32.
5. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Жигаль ЮВ. Зміни кишкового мікробіому у пацієнтів із постінфекційним синдромом подразненого кишечника та сучасні можливості їхньої корекції. Suchasna gastroenterologhiia. 2024;(1):25-35. doi: 10.30978/MG-2024-1-25.
6. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Жигаль ЮВ. Перехрест дисфункції жовчного міхура та синдрому подразненого кишечника: клініко-мікробіологічні особливості й терапевтичні можливості. Suchasna gastroenterologhiia. 2024;(3):99-107. doi: 10.30978/MG-2024-3-99.
7. Дорофєєв АЕ, Чернишова ОЄ, Жигаль ЮВ. Функціональні ураження кишечника у підлітків та молодих дорослих: особливості патогенезу, діагностики та оптимізація лікування. Zdorov'e rebenka. 2020;15(5):382-8. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211449.
8. Дорофєєв АЕ, Звягінцева ТД, Харченко НВ. Захворювання кишечника. Горлівка: Ліхтар; 2010. 532 с.

9. Дорофєєв АЕ, Матяш ЛА. Особливості коморбідного перебігу та діагностики гастроезофагеальної рефлюксної хвороби й синдрому подразненої кишки у пацієнтів гастроентерологічного профілю. Сучасна Гастроентерол. 2017;2:28-35.
10. Дорофєєв АЕ, Руденко ММ, Жигаль ЮВ. Функціональний закреп у молодому віці. Місце макроголу 4000 у лікуванні функціонального закрепу. Гастроентерологія. 2019;53(1):57-61. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163457.
11. Дорофєєв АЕ, Руденко ММ, Жигаль ЮВ. Синдром подразненого кишечника у молодому віці: роль «Салофальку» в лікуванні. Сучасна Гастроентерол. 2018;(4):67-73. doi: 10.30978/mg-2018-3-67.
12. Дорофєєв АЄ, Руденко НМ, Томаш ОВ, Іжа АМ. Біль при захворюваннях кишечника. В: Губергріц НБ, Дорофєєв АЄ, Голубов ОА, редактори. Хронічний абдомінальний біль у клінічній практиці. Донецьк: Лебідь; 2013, с. 325-65.
13. Жигаль ЮВ. Роль однонуклеотидного поліморфізму гену Toll-подібних рецепторів 2 типу у підлітків та молодих дорослих з синдромом подразненого кишечника. В: Всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених «Медицина ХХІ сторіччя»; 2021 Квіт 21-23; Харків. Харків: ХНМУ; 2021, с. 158.
14. Кир'ян ЄА. Особливості впливу генетичних факторів на розвиток кишкової патології. Вісник Укр Мед Стомат Акад. 2017;60(4):169-73.
15. Кирьян ЕА. Особенности влияния генетических факторов на развитие кишечной патологии. Вісник Укр Мед Стомат Акад. 2017;60(4):169-73.
16. Кир'ян ОА, Дорофєєв АЕ, Деркач ІА, Жигаль ЮВ. Evaluation of the impact of some single-nucleotide gene polymorphisms on the development of adenomatous polyps of the colon in patients with irritable bowel syndrome. Turk J Gastroenterol. 2023;34:822-30. doi: 10.5152/tjg.2023.21985.

17. Кузенко ЮГ. Порівняння ефективності різних пробіотиків у разі постінфекційного синдрому подразненої кишки. *Здоров'я Укр.* 2021;(18):49-50.
18. Куценко НЛ, Ізмайлова ОВ, Весніна ЛЕ, Кайдашев ІП. Зв'язок поліморфізмів генів TOLL-подібних рецепторів 2 і 4 з алергічними захворюваннями з підвищеним рівнем специфічних імуноглобулінів Е. *Цитологія Генетика.* 2012;6:59-66.
19. Майданник ВГ. Римські критерії IV (2016): що нового? *Міжнар Журн Педіатр Акушерства Гінекол.* 2016;10(1):8-18.
20. Няньковський СЛ, Няньковська ОС, Яцула МС, Городиловська МІ. Функціональний і лікувальний потенціал інуліну (огляд літератури). *Здоров'я Дитини.* 2020;15(5):37-45. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211445.
21. Семенова Є.В., Іванов А.В. У пошуках оптимальної панелі досліджень одиночних нуклеотидних поліморфізмів (SNP) при синдромі подразненого кишечника. *Експериментал Клін Гастроентерол.* 2016;8(132):30-9.
22. Ткач СМ, Дорофєєв АЕ, Харченко НВ, Степанов ЮМ, Скрипник ІМ, Матюха ЛФ, Швець ОВ. Клінічні рекомендації Української гастроентерологічної асоціації з ведення хворих на СПК. Київ; 2019. 28 с.
23. Ткач СМ, Дорофєєв АЕ, Харченко НВ, та ін. Клінічні рекомендації Української гастроентерологічної асоціації по веденню хворих на синдром подразненої кишки. *Рекомендації УГА.* Київ; 2019. 14 с.
24. Ткач СМ, Кузенко ЮГ. Порівняльне дослідження ефективності моно- та комбінованих пробіотиків при захворюваннях кишечника, асоційованих з дисбіозом. *Здоров'я Укр.* 2019;460-461(15-16):30-2.
25. уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із синдромом подразненого кишечника. *Дитячий Лікар.* 2013;6(27):71-4.
26. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із функціональними гастроінтестинальними розладами. *Сучасна Педіатр.* 2014;(5):111-18.

27. Abbott RA, Martin AE, Newlove-Delgado TV, Bethel A, Whear RS, Thompson Coon J, et al. Recurrent Abdominal Pain in Children: Summary Evidence From 3 Systematic Reviews of Treatment Effectiveness. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(1):23-33. doi: 10.1097/MPG.0000000000001922.
28. Acharya K, Bhardwaj V, Chuahan I, Mushfiq S, Bhatt S, Lamba BM. Comparison of Fecal Calprotectin with Different Endoscopic Scores in the Assessment of Ulcerative Colitis (UC) Activity and Its Utility in Differentiating IBS from IBD. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2023;13(2):120-3. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1411.
29. Adams LM, Turk DC. Psychosocial factors and central sensitivity syndromes. *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11(2):96-108. doi: 10.2174/1573397111666150619095330.
30. Almeida A, Mitchell AL, Boland M, Forster SC, Gloor GB, Tarkowska A, et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature*. 2019;568(7753):499-504. doi: 10.1038/s41586-019-0965-1.
31. Avelar Rodriguez D, Ryan PM, Toro Monjaraz EM, Ramirez Mayans JA, Quigley EM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children: A State-Of-The-Art Review. *Front Pediatr*. 2019;7:363. doi: 10.3389/fped.2019.00363.
32. Banaszak M, Górna I, Woźniak D, Przysławski J, Drzymała-Czyż S. Association between Gut Dysbiosis and the Occurrence of SIBO, LIBO, SIFO and IMO. *Microorganisms*. 2023;11(3):573. doi: 10.3390/microorganisms11030573.
33. Bank S, Andersen PS, Burisch J, Pedersen N, Roug S, Galsgaard J, et al. Polymorphisms in the Toll-Like Receptor and the IL-23/IL-17 Pathways Were Associated with Susceptibility to Inflammatory Bowel Disease in a Danish Cohort. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145302. doi: 10.1371/journal.pone.0145302.
34. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, Quigley EM, Santos J, Vanner S, et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00219-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.028.

35. Barberio B, Judge C, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of functional constipation according to the Rome criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(8):638-48. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00111-4.
36. Bashashati M, Moossavi S, Cremon C, Barbaro MR, Moraveji S, Talmon G, et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(1). doi: 10.1111/nmo.13192.
37. Bellini M, Tonarelli S, Barracca F, Rettura F, Pancetti A, Ceccarelli L, et al. Chronic Constipation: Is a Nutritional Approach Reasonable? *Nutrients*. 2021;13(10):3386. doi: 10.3390/nu13103386.
38. Belmonte L, Beutheu Youmba S, Bertiaux-Vandaële N, Antonietti M, Lecleire S, Zalar A, et al. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype. *PLoS One*. 2012;7(8):e42777. doi: 10.1371/journal.pone.0042777.
39. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00182-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
40. Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1232-49.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.034.
41. Bijoś A, Czerwionka-Szaflarska M, Mazur A, Romańczuk W. The usefulness of ultrasound examination of the bowel as a method of assessment of functional chronic constipation in children. *Pediatr Radiol*. 2007;37(12):1247-52. doi: 10.1007/s00247-007-0659-y.
42. Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2022;71(6):1117-26. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325214.
43. Boeckxstaens G, Camilleri M, Sifrim D, Houghton LA, Elsenbruch S, Lindberg G, et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Physiology/Motility -

- Sensation. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00221-3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.030.
44. Bora G, Atkinson SN, Pan A, Sood M, Salzman N, Karrento K. Impact of auricular percutaneous electrical nerve field stimulation on gut microbiome in adolescents with irritable bowel syndrome: A pilot study. *J Dig Dis*. 2023;24(5):348-58. doi: 10.1111/1751-2980.13203.
 45. Bosch S, van Gaal N, Zuurbier RP, Covington JA, Wicaksono AN, Biezeveld MH, Benninga MA, et al. Differentiation Between Pediatric Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease Based on Fecal Scent: Proof of Principle Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(11):2468-75. doi: 10.1093/ibd/izy151.
 46. Bouzios I, Chouliaras G, Chrousos GP, Roma E, Gemou-Engesaeth V. Functional gastrointestinal disorders in Greek Children based on ROME III criteria: identifying the child at risk. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(3). doi: 10.1111/nmo.12951.
 47. Boyer J, Saint-Paul MC, Dadone B, Patouraux S, Vivinus MH, Ouvrier D, et al. Inflammatory cell distribution in colon mucosa as a new tool for diagnosis of irritable bowel syndrome: A promising pilot study. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(1). doi: 10.1111/nmo.13223.
 48. Bustos Fernández LM, Man F, Lasa JS. Impact of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on Bacterial Overgrowth and Composition of Intestinal Microbiota in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Patients: Results of a Randomized Pilot Study. *Dig Dis*. 2023;41(5):798-809. doi: 10.1159/000528954.
 49. Camilleri M. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. *JAMA*. 2021;325(9):865-77. doi: 10.1001/jama.2020.22532.
 50. Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1689. doi: 10.3390/ijms19061689.

51. Castillo DF, Denson LA, Haslam DB, Hommel KA, Ollberding NJ, Sahay R, et al. The microbiome in adolescents with irritable bowel syndrome and changes with percutaneous electrical nerve field stimulation. *Neurogastroenterol Motil.* 2023;35(7):e14573. doi: 10.1111/nmo.14573.
52. Cheng Y, Zhu Y, Huang X, Zhang W, Han Z, Liu S. Association between TLR2 and TLR4 Gene Polymorphisms and the Susceptibility to Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126803. doi: 10.1371/journal.pone.0126803.
53. Chey WD, Hashash JG, Manning L, Chang L. AGA Clinical Practice Update on the Role of Diet in Irritable Bowel Syndrome: Expert Review. *Gastroenterology.* 2022;162(6):1737-45.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.248.
54. Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB, Tsai CM, McMeans AR, Luna RA, et al. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(4):418-27. doi: 10.1111/apt.13286.
55. Chumpitazi BP, Weidler EM, Czyzewski DI, Self MM, Heitkemper M, Shulman RJ. Childhood Irritable Bowel Syndrome Characteristics Are Related to Both Sex and Pubertal Development. *J Pediatr.* 2017;180:141-7.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.045.
56. Czyzewski DI, Self MM, Williams AE, Weidler EM, Blatz AM, Shulman RJ. Maintenance of Pain in Children With Functional Abdominal Pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):393-8. doi: 10.1097/MPG.0000000000000947.
57. David LE, Surdea-Blaga T, Dumitrascu DL. Semiquantitative fecal calprotectin test in postinfectious and non-postinfectious irritable bowel syndrome: cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2015;133(4):343-9. doi: 10.1590/1516-3180.2014.8000815.
58. de Kivit S, Tobin MC, Forsyth CB, Keshavarzian A, Landay AL. Regulation of Intestinal Immune Responses through TLR Activation: Implications for Pro- and Prebiotics. *Front Immunol.* 2014;5:60. doi: 10.3389/fimmu.2014.00060.

59. de la Visitación N, Robles-Vera I, Moleón J, González-Correa C, Aguilera-Sánchez N, Toral M, et al. Gut Microbiota Has a Crucial Role in the Development of Hypertension and Vascular Dysfunction in Toll-like Receptor 7-Driven Lupus Autoimmunity. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(9):1426. doi: 10.3390/antiox10091426.
60. de Meij TG, de Groot EF, Eck A, Budding AE, Kneepkens CM, Benninga MA, et al. Characterization of Microbiota in Children with Chronic Functional Constipation. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164731. doi: 10.1371/journal.pone.0164731.
61. Devanarayana NM, Rajindrajith S. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World J Gastroenterol*. 2018;24(21):2211-35. doi: 10.3748/wjg.v24.i21.2211.
62. Di Nardo G, Barbara G, Borrelli O, Cremon C, Giorgio V, Greco L, et al. Italian guidelines for the management of irritable bowel syndrome in children and adolescents: Joint Consensus from the Italian Societies of: Gastroenterology, Hepatology and Pediatric Nutrition (SIGENP), Pediatrics (SIP), Gastroenterology and Endoscopy (SIGE) and Neurogastroenterology and Motility (SINGEM). *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):51. doi: 10.1186/s13052-024-01607-y.
63. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(4):1075-84. doi: 10.3945/ajcn.114.089151.
64. Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, Whelan K. Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut Motility and Constipation. *Adv Nutr*. 2017;8(3):484-94. doi: 10.3945/an.116.014407.
65. Dlugosz A, Nowak P, D'Amato M, Mohammadian K G, Nyström J, Abdurahman S, et al. Increased serum levels of lipopolysaccharide and anti-flagellin antibodies in patients with diarrhea-predominant irritable bowel

- syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(12):1747-54. doi: 10.1111/nmo.12670.
66. Dlugosz A, Zakikhany K, Acevedo N, D'Amato M, Lindberg G. Increased Expression of Toll-Like Receptors 4, 5, and 9 in Small Bowel Mucosa from Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9624702. doi: 10.1155/2017/9624702.
 67. Doğan G, Keçeli M, Yavuz S, Topçu A, Kasırğa E. Measurement of Rectal Diameter and Anterior Wall Thickness by Ultrasonography in Children with Chronic Constipation. *Turk J Gastroenterol.* 2022;33(12):1062-68. doi: 10.5152/tjg.2022.22165.
 68. Dong LN, Wang JP, Liu P, Yang YF, Feng J, Han Y. Faecal and mucosal microbiota in patients with functional gastrointestinal disorders: Correlation with toll-like receptor 2/toll-like receptor 4 expression. *World J Gastroenterol.* 2017;23(36):6665-73. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6665.
 69. Esposito S, Bosis S, Orenti A, Spena S, Montinaro V, Bianchini S, et al. Genetic polymorphisms and the development of invasive bacterial infections in children. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(1):99-104. doi: 10.1177/0394632015622961.
 70. Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Rahimi R. The Role of Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome: Pharmacological Targets and Novel Treatments. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(4):558-74. doi: 10.5056/jnm16001.
 71. Fila M, Chojnacki J, Pawlowska E, Szczepanska J, Chojnacki C, Blasiak J. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism in Migraine and Functional Gastrointestinal Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):10134. doi: 10.3390/ijms221810134.
 72. Fodor AA, Pimentel M, Chey WD, Lembo A, Golden PL, Israel RJ, et al. Rifaximin is associated with modest, transient decreases in multiple taxa in the gut microbiota of patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Microbes.* 2019;10(1):22-33. doi: 10.1080/19490976.2018.1460013.

73. Forcén R, Latorre E, Pardo J, Alcalde AI, Murillo MD, Grasa L. Toll-like receptors 2 and 4 exert opposite effects on the contractile response induced by serotonin in mouse colon: role of serotonin receptors. *Exp Physiol*. 2016;101(8):1064-74. doi: 10.1113/EP085668.
74. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020;396:1675-88. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8.
75. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver*. 2017;11(2):196-208. doi: 10.5009/gnl16126.
76. Giannetti E, de'Angelis G, Turco R, Campanozzi A, Pensabene L, Salvatore S, et al. Subtypes of irritable bowel syndrome in children: prevalence at diagnosis and at follow-up. *J Pediatr*. 2014;164(5):1099-103.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.043.
77. Grasa L, Abecia L, Forcén R, Castro M, de Jalón JA, Latorre E, et al. Antibiotic-Induced Depletion of Murine Microbiota Induces Mild Inflammation and Changes in Toll-Like Receptor Patterns and Intestinal Motility. *Microb Ecol*. 2015;70(3):835-48. doi: 10.1007/s00248-015-0613-8.
78. Guo WT, Liu P, Dong LN, Wang JP. The correlation study between the changes of intestinal mucosa predominant bacteria and Toll-like receptor 2, Toll-like receptor 4 gene expressions in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2016;55(7):541-3. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.07.011.
79. He H, Liu S, Liu PP, Li QB, Tan YX, Guo Y, et al. Association of Toll-like receptor 3 gene polymorphism with the severity of enterovirus 71 infection in Chinese children. *Arch Virol*. 2017;162(6):1717-23. doi: 10.1007/s00705-017-3265-9.
80. Hillestad EMR, van der Meeren A, Nagaraja BH, Bjørsvik BR, Haleem N, Benitez-Paez A, et al. Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022;28(4):412-31. doi: 10.3748/wjg.v28.i4.412.

81. Hoekman DR, Rutten JM, Vlieger AM, Benninga MA, Dijkgraaf MG. Annual Costs of Care for Pediatric Irritable Bowel Syndrome, Functional Abdominal Pain, and Functional Abdominal Pain Syndrome. *J Pediatr*. 2015;167(5):1103-8.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.058.
82. Holtmann G, Shah A, Morrison M. Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview. *Dig Dis*. 2017;35(1):5-13. doi: 10.1159/000485409.
83. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Glucomannan for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in children: a randomized trial. *World J Gastroenterol*. 2013;19(20):3062-8. doi: 10.3748/wjg.v19.i20.3062.
84. Hu L, Tao H, Tao X, Tang X, Xu C. TLR2 Arg753Gln Gene Polymorphism Associated with Tuberculosis Susceptibility: An Updated Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:2628101. doi: 10.1155/2019/2628101.
85. Huang KY, Wang FY, Lv M, Ma XX, Tang XD, Lv L. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol*. 2023;29(26):4120-35. doi: 10.3748/wjg.v29.i26.4120.
86. Huang L, Zhu Q, Qu X, Qin H. Microbial treatment in chronic constipation. *Sci China Life Sci*. 2018;61(7):744-52. doi: 10.1007/s11427-017-9220-7.
87. Huang LS, Kong C, Gao RY, Yan X, Yu HJ, Wen B, et al. Analysis of fecal microbiota in patients with functional constipation undergoing treatment with synbiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(3):555-63. doi: 10.1007/s10096-017-3149-7.
88. Hug H, Mohajeri MH, La Fata G. Toll-Like Receptors: Regulators of the Immune Response in the Human Gut. *Nutrients*. 2018;10(2):203. doi: 10.3390/nu10020203.
89. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00181-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.

90. Ignacio A, Morales CI, Câmara NO, Almeida RR. Innate Sensing of the Gut Microbiota: Modulation of Inflammatory and Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2016;7:54. doi: 10.3389/fimmu.2016.00054.
91. Ihekweazu FD, Versalovic J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *Am J Med Sci.* 2018;356(5):413-23. doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.005.
92. Jalanka J, Lam C, Bennett A, Hartikainen A, Crispie F, Finnegan LA, et al. Colonic Gene Expression and Fecal Microbiota in Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome: Increased Toll-like Receptor 4 but Minimal Inflammation and no Response to Mesalazine. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(2):279-91. doi: 10.5056/jnm20205.
93. Karananou P, Tramma D, Katafigiotis S, Alataki A, Lambropoulos A, Papadopoulou-Alataki E. The Role of TLR4 Asp299Gly and TLR4 Thr399Ile Polymorphisms in the Pathogenesis of Urinary Tract Infections: First Evaluation in Infants and Children of Greek Origin. *J Immunol Res.* 2019;2019:6503832. doi: 10.1155/2019/6503832.
94. Kasselmann LJ, Vernice NA, DeLeon J, Reiss AB. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. *Atherosclerosis.* 2018;271:203-13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.036.
95. Katsagoni CN, Karagianni VM, Papadopoulou A. Efficacy of Different Dietary Patterns in the Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: A Systematic Review of Intervention Studies. *Nutrients.* 2023;15(12):2708. doi: 10.3390/nu15122708.
96. Kesuma Y, Sekartini R, Timan IS, Kurniawan A, Bardosono S, Firmansyah A, et al. Irritable bowel syndrome in Indonesian adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(2):197-203. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.02.001.
97. Knowles SR, Skvarc D, Ford AC, Palsson OS, Bangdiwala SI, Sperber AD, et al. Negative Impact of Disorders of Gut-Brain Interaction on Health-Related Quality of Life: Results From the Rome Foundation Global Epidemiology

- Survey. *Gastroenterology*. 2023;164(4):655-68.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2022.12.009.
98. Koçak E, Akbal E, Köklü S, Ergül B, Can M. The Colonic Tissue Levels of TLR2, TLR4 and Nitric Oxide in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Intern Med*. 2016;55(9):1043-8. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5716.
 99. Koppen IJ, Benninga MA, Tabbers MM. Is There A Role for Pre-, Pro- and Synbiotics in the Treatment of Functional Constipation in Children? A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(1):S27-35. doi: 10.1097/MPG.0000000000001220.
 100. Koppen IJ, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(3):193-201. doi: 10.1080/17474124.2017.1282820.
 101. Kurata A, Kiyohara S, Imai T, Yamasaki-Yashiki S, Zaima N, Moriyama T, et al. Characterization of extracellular vesicles from *Lactiplantibacillus plantarum*. *Sci Rep*. 2022;12(1):13330. doi: 10.1038/s41598-022-17629-7.
 102. Kwiatkowska M, Krogulska A. The significance of the gut microbiome in children with functional constipation. *Adv Clin Exp Med*. 2021;30(4):471-80. doi: 10.17219/acem/131215.
 103. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
 104. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):17-44. doi: 10.14309/ajg.0000000000001036.
 105. Laforest-Lapointe I, Arrieta MC. Microbial Eukaryotes: a Missing Link in Gut Microbiome Studies. *mSystems*. 2018;3(2):e00201-17. doi: 10.1128/mSystems.00201-17.
 106. Laforest-Lapointe I, Arrieta MC. Patterns of Early-Life Gut Microbial Colonization during Human Immune Development: An Ecological Perspective. *Front Immunol*. 2017;8:788. doi: 10.3389/fimmu.2017.00788.

107. Lai H, Li Y, He Y, Chen F, Mi B, Li J, et al. Effects of dietary fibers or probiotics on functional constipation symptoms and roles of gut microbiota: a double-blinded randomized placebo trial. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2197837. doi: 10.1080/19490976.2023.2197837.
108. Layunta E, Forcén R, Grasa L. TLR2 and TLR4 Modulate Mouse Ileal Motility by the Interaction with Muscarinic and Nicotinic Receptors. *Cells*. 2022;11(11):1791. doi: 10.3390/cells11111791.
109. Liu HN, Wu H, Chen YZ, Chen YJ, Shen XZ, Liu TT. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2017;49(4):331-37. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.142.
110. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 2016;8(1):51.
111. Lu Y, Li X, Liu S, Zhang Y, Zhang D. Toll-like Receptors and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2018;9:72. doi: 10.3389/fimmu.2018.00072.
112. Mancabelli L, Milani C, Lugli GA, Turrone F, Mangifesta M, Viappiani A, et al. Unveiling the gut microbiota composition and functionality associated with constipation through metagenomic analyses. *Sci Rep*. 2017;7(1):9879. doi: 10.1038/s41598-017-10663-w.
113. Maqoud F, Orlando A, Tricarico D, Antonacci M, Di Turi A, Giannelli G, et al. Anti-Inflammatory Effects of a Novel Acetonitrile-Water Extract of *Lens Culinaris* against LPS-Induced Damage in Caco-2 Cells. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7):3802. doi: 10.3390/ijms25073802.
114. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(3):444-54. doi: 10.1038/ajg.2015.6.
115. Michels KR, Lukacs NW, Fonseca W. TLR Activation and Allergic Disease: Early Life Microbiome and Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(11):61. doi: 10.1007/s11882-018-0815-5.

116. Mickienė A, Pakalnienė J, Nordgren J, Carlsson B, Hagbom M, Svensson L, et al. Polymorphisms in chemokine receptor 5 and Toll-like receptor 3 genes are risk factors for clinical tick-borne encephalitis in the Lithuanian population. *PLoS One*. 2014;9(9):e106798. doi: 10.1371/journal.pone.0106798.
117. Mizukami T, Sugimoto S, Masaoka T, Suzuki H, Kanai T. Colonic dysmotility and morphological abnormality frequently detected in Japanese patients with irritable bowel syndrome. *Intest Res*. 2017;15(2):236-43. doi: 10.5217/ir.2017.15.2.236.
118. Mulhem E, Khondoker F, Kandiah S. Constipation in Children and Adolescents: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2022;105(5):469-78.
119. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging*. 2018;4(4):267-85. doi: 10.3233/NHA-170030.
120. Naseri K, Dabiri H, Olfatifar M, Shahrbafe MA, Yadegar A, Soheilian-Khorzoghi M, et al. Evaluation of gut microbiota of Iranian patients with celiac disease, non-celiac wheat sensitivity, and irritable bowel syndrome: are there any similarities? *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):15. doi: 10.1186/s12876-023-02649-y.
121. Newlove-Delgado TV, Martin AE, Abbott RA, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, et al. Dietary interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD010972. doi: 10.1002/14651858.CD010972.pub2.
122. Nguyen S, Baker K, Padman BS, Patwa R, Dunstan RA, Weston TA, et al. Bacteriophage Transcytosis Provides a Mechanism To Cross Epithelial Cell Layers. *mBio*. 2017;8(6):e01874-17. doi: 10.1128/mBio.01874-17.
123. Olaru C, Diaconescu S, Trandafir L, Gimiga N, Stefanescu G, Ciubotariu G, et al. Some Risk Factors of Chronic Functional Constipation Identified in a Pediatric Population Sample from Romania. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:3989721. doi: 10.1155/2016/3989721.

124. Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):322-32. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.002.
125. Oswari H, Alatas FS, Hegar B, Cheng W, Pramadyani A, Benninga MA, et al. Epidemiology of Paediatric constipation in Indonesia and its association with exposure to stressful life events. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):146. doi: 10.1186/s12876-018-0873-0.
126. Pan R, Wang L, Xu X, Chen Y, Wang H, Wang G, et al. Crosstalk between the Gut Microbiome and Colonic Motility in Chronic Constipation: Potential Mechanisms and Microbiota Modulation. *Nutrients*. 2022;14(18):3704. doi: 10.3390/nu14183704.
127. Parthasarathy G, Chen J, Chen X, Chia N, O'Connor HM, Wolf PG, et al. Relationship Between Microbiota of the Colonic Mucosa vs Feces and Symptoms, Colonic Transit, and Methane Production in Female Patients With Chronic Constipation. *Gastroenterology*. 2016;150(2):367-79.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.005.
128. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5(1):48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4.
129. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, et al Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019;157(1):97-108. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.049.
130. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, Pompili M, Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol*. 2017;23(25):4491-99. doi: 10.3748/wjg.v23.i25.4491.
131. Poortmans P, Kindt S. Diagnostic approach to chronic diarrhoea and recent insights in treatment of functional diarrhoea including irritable bowel syndrome. *Acta Gastroenterol Belg*. 2020;83(3):461-74.

132. Putignani L, Del Chierico F, Vernocchi P, Cicala M, Cucchiara S, Dallapiccola B; Dysbiotrack Study Group. Gut Microbiota Dysbiosis as Risk and Premorbid Factors of IBD and IBS Along the Childhood-Adulthood Transition. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):487-504. doi: 10.1097/MIB.0000000000000602.
133. Rajindrajith S, Devanarayana NM. Subtypes and Symptomatology of Irritable Bowel Syndrome in Children and Adolescents: A School-based Survey Using Rome III Criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(3):298-304. doi: 10.5056/jnm.2012.18.3.298.
134. Rajindrajith S, Zeevenhooven J, Devanarayana NM, Perera BJC, Benninga MA. Functional abdominal pain disorders in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(4):369-90. doi: 10.1080/17474124.2018.1438188.
135. Reichardt F, Chassaing B, Nezami BG, Li G, Tabatabavakili S, Mwangi S, et al. Western diet induces colonic nitrergic myenteric neuropathy and dysmotility in mice via saturated fatty acid- and lipopolysaccharide-induced TLR4 signalling. *J Physiol*. 2017;595(5):1831-46. doi: 10.1113/JP273269.
136. Rezaie A, Heimanson Z, McCallum R, Pimentel M. Lactulose Breath Testing as a Predictor of Response to Rifaximin in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(12):1886-93. doi: 10.14309/ajg.0000000000000444.
137. Rigsbee L, Agans R, Shankar V, Kenche H, Khamis HJ, Michail S, et al. Quantitative profiling of gut microbiota of children with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1740-51. doi: 10.1038/ajg.2012.287.
138. Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M, et al. Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria. *J Pediatr*. 2018;195:134-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.012.
139. Rouster AS, Karpinski AC, Silver D, Monagas J, Hyman PE. Functional Gastrointestinal Disorders Dominate Pediatric Gastroenterology Outpatient Practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(6):847-51. doi: 10.1097/MPG.0000000000001023.

140. Rutten JM, Korterink JJ, Venmans LM, Benninga MA, Tabbers MM. Nonpharmacologic treatment of functional abdominal pain disorders: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;135(3):522-35. doi: 10.1542/peds.2014-2123.
141. Salvatore S, Pensabene L, Borrelli O, Saps M, Thapar N, Concolino D, et al. Mind the gut: probiotics in paediatric neurogastroenterology. *Benef Microbes*. 2018;9(6):883-98. doi: 10.3920/BM2018.0013.
142. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, Diaz MA, Mandal D, Raza S, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1782-91. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.072.
143. Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, Hernández A, López-Colombo A, López Vidal Y, et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79(2):96-134. doi: 10.1016/j.rgmx.2014.01.004.
144. Semenova EV, Ivanov AV. Toward the optimal snp research panel in irritable bowel syndrome. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2016;(8):30-9.
145. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*. 2016;164(3):337-40. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.013.
146. Shankar V, Gouda M, Moncivaiz J, Gordon A, Reo NV, Hussein L, et al. Differences in Gut Metabolites and Microbial Composition and Functions between Egyptian and U.S. Children Are Consistent with Their Diets. *mSystems*. 2017;2(1):e00169-16. doi: 10.1128/mSystems.00169-16.
147. Sherman AL, Morris MC, Bruehl S, Westbrook TD, Walker LS. Heightened Temporal Summation of Pain in Patients with Functional Gastrointestinal Disorders and History of Trauma. *Ann Behav Med*. 2015;49(6):785-92. doi: 10.1007/s12160-015-9712-5.

148. Shukla R, Ghoshal U, Ranjan P, Ghoshal UC. Expression of Toll-like Receptors, Pro-, and Anti-inflammatory Cytokines in Relation to Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: The Evidence for Its Micro-organic Basis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(4):628-42. doi: 10.5056/jnm18130.
149. Shulman RJ, Hollister EB, Cain K, Czyzewski DI, Self MM, Weidler EM, et al. Psyllium Fiber Reduces Abdominal Pain in Children With Irritable Bowel Syndrome in a Randomized, Double-Blind Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(5):712-9.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2016.03.045.
150. Simrén M, Törnblom H, Palsson OS, van Tilburg MAL, Van Oudenhove L, Tack J, et al. Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patient cohorts. *Gut.* 2018;67(2):255-62. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312361.
151. Sjölund J, Kull I, Bergström A, Ljótsson B, Törnblom H, Olén O, et al. Quality of Life and Bidirectional Gut-Brain Interactions in Irritable Bowel Syndrome From Adolescence to Adulthood. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(4):858-66.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2023.09.022.
152. Sjölund J, Uusijärvi A, Tornkvist NT, Kull I, Bergström A, Alm J, et al. Prevalence and Progression of Recurrent Abdominal Pain, From Early Childhood to Adolescence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(5):930-8.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.047.
153. SNPedia [Internet]. Available from: <https://www.snpedia.com/index.php>.
154. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature.* 2016;529(7585):212-5. doi: 10.1038/nature16504.
155. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology.* 2021;160(1):99-114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
156. Studzińska M, Jabłońska A, Wiśniewska-Ligier M, Nowakowska D, Gaj Z, Leśnikowski ZJ, et al. Association of TLR3 L412F Polymorphism with

- Cytomegalovirus Infection in Children. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169420. doi: 10.1371/journal.pone.0169420.
157. Su R, Shereen MA, Zeng X, Liang Y, Li W, Ruan Z, et al. The TLR3/IRF1/Type III IFN Axis Facilitates Antiviral Responses against Enterovirus Infections in the Intestine. *mBio*. 2020;11(6):e02540-20. doi: 10.1128/mBio.02540-20.
 158. Takakura W, Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome - An Update. *Front Psychiatry*. 2020;11:664. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00664.
 159. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors. *Curr Protoc Immunol*. 2015;109:14.12.1-14.12.10.
 160. Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, Sanjo H, Takada H, Ogawa T, et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity*. 1999;11(4):443-51. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80119-3.
 161. Tam JSY, Collier JK, Hughes PA, Prestidge CA, Bowen JM. Toll-like receptor 4 (TLR4) antagonists as potential therapeutics for intestinal inflammation. *Indian J Gastroenterol*. 2021;40(1):5-21. doi: 10.1007/s12664-020-01114-y.
 162. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Gil Á, Gómez-Llorente C. Effects of Probiotics on Metabolic Syndrome: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. 2020;12(1):124. doi: 10.3390/nu12010124.
 163. Teräsjarvi J, Kainulainen L, Peltola V, Mertsola J, Hakanen A, He Q. Genetic polymorphisms of TLR1, TLR2, TLR3 and TLR4 in patients with recurrent or severe infections. *Int J Immunogenet*. 2024;51(4):242-51. doi: 10.1111/iji.12676.
 164. Tesfaye M, Jaholkowski P, Hindley GFL, Shadrin AA, Rahman Z, Bahrami S, et al. Shared genetic architecture between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders reveals molecular pathways of the gut-brain axis. *Genome Med*. 2023;15(1):60. doi: 10.1186/s13073-023-01212-4.
 165. Törmänen S, Korppi M, Lauhkonen E, Koponen P, Teräsjarvi J, Vuononvirta J, et al. Toll-like receptor 1 and 10 gene polymorphisms are linked

- to postbronchiolitis asthma in adolescence. *Acta Paediatr.* 2018;107(1):134-9. doi: 10.1111/apa.13984.
166. Tran DL, Nguyen Trong Tran P, Susantitaphong P, Phinyo P, Sintusek P. Value of transabdominal ultrasonography for diagnosing functional constipation in children: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr.* 2025;68(2):127-35. doi: 10.3345/cep.2024.00927.
 167. Travers P, Lacy BE, Cangemi DJ. Irritable bowel syndrome - less irritable, or better treatments? *Curr Opin Gastroenterol.* 2024;40(1):27-33. doi: 10.1097/MOG.0000000000000987.
 168. van der Schoot A, Drysdale C, Whelan K, Dimidi E. The Effect of Fiber Supplementation on Chronic Constipation in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Nutr.* 2022;116(4):953-69. doi: 10.1093/ajcn/nqac184.
 169. Vanner S, Greenwood-Van Meerveld B, Mawe G, Shea-Donohue T, Verdu EF, Wood J, Grundy D. Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. *Gastroenterology.* 2016:S0016-5085(16)00184-0. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.018.
 170. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut.* 2021;70(7):1214-40. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598.
 171. Vijay K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future. *Int Immunopharmacol.* 2018;59:391-412. doi: 10.1016/j.intimp.2018.03.002.
 172. Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, Di Lorenzo C, Benninga MA. Management of functional constipation in children and adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(1):21-39. doi: 10.1038/s41575-019-0222-y.
 173. Vulpoi RA, Luca M, Ciobanu A, Olteanu A, Bărboi O, Iov DE, et al. The Potential Use of Artificial Intelligence in Irritable Bowel Syndrome Management. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(21):3336. doi: 10.3390/diagnostics13213336.

174. Wallace C, Sinopoulou V, Gordon M, Akobeng AK, Llanos-Chea A, Hungria G, et al. Probiotics for treatment of chronic constipation in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;3(3):CD014257. doi: 10.1002/14651858.CD014257.pub2.
175. Wang JK, Yao SK. Roles of Gut Microbiota and Metabolites in Pathogenesis of Functional Constipation. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:5560310. doi: 10.1155/2021/5560310.
176. Wang L, Alammari N, Singh R, Nanavati J, Song Y, Chaudhary R, et al. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J Acad Nutr Diet.* 2020;120(4):565-86. doi: 10.1016/j.jand.2019.05.015.
177. Wegh CAM, Baaleman DF, Tabbers MM, Smidt H, Benninga MA. Nonpharmacologic Treatment for Children with Functional Constipation: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr.* 2022;240:136-49.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.09.010.
178. Wegh CAM, Benninga MA, Tabbers MM. Effectiveness of Probiotics in Children With Functional Abdominal Pain Disorders and Functional Constipation: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Nov/Dec;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017:S10-S26. doi: 10.1097/MCG.0000000000001054.
179. Wegh CAM, Schoterman MHC, Vaughan EE, Belzer C, Benninga MA. The effect of fiber and prebiotics on children's gastrointestinal disorders and microbiome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(11):1031-45. doi: 10.1080/17474124.2017.1359539.
180. Wielgosz-Grochowska JP, Domanski N, Drywień ME. Efficacy of an Irritable Bowel Syndrome Diet in the Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Narrative Review. *Nutrients.* 2022;14(16):3382. doi: 10.3390/nu14163382.

181. Wojtyniak K, Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. *Eur J Pediatr*. 2017;176(9):1155-62. doi: 10.1007/s00431-017-2972-2.
182. Wu J, Masuy I, Biesiekierski JR, Fitzke HE, Parikh C, Schofield L, et al. Gut-brain axis dysfunction underlies FODMAP-induced symptom generation in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(6):670-82. doi: 10.1111/apt.16812.
183. Xia Y, Peng S, Lin M, Duan H, Yuan F, Shao M, et al. Apigenin attenuates visceral hypersensitivity in water avoidance stress rats by modulating the microbiota-gut-brain axis and inhibiting mast cell activation. *Biomed Pharmacother*. 2023;167:115562. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115562.
184. Xiao L, Liu Q, Luo M, Xiong L. Gut Microbiota-Derived Metabolites in Irritable Bowel Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:729346. doi: 10.3389/fcimb.2021.729346.
185. Yang F, Wu Y, Hockey R; International Endometriosis Genetics Consortium; Doust J, Mishra GD, et al. Evidence of shared genetic factors in the etiology of gastrointestinal disorders and endometriosis and clinical implications for disease management. *Cell Rep Med*. 2023;4(11):101250. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101250.
186. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-7. doi: 10.1038/nature11053.
187. Yoon JY, Cha JM, Oh JK, Tan PL, Kim SH, Kwak MS, et al. Probiotics Ameliorate Stool Consistency in Patients with Chronic Constipation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Dig Dis Sci*. 2018;63(10):2754-64. doi: 10.1007/s10620-018-5139-8.
188. Yuan Y, Wang X, Huang S, Wang H, Shen G. Low-level inflammation, immunity, and brain-gut axis in IBS: unraveling the complex relationships. *Gut Microbes*. 2023;15(2):2263209. doi: 10.1080/19490976.2023.2263209.

189. Zhang C, Yu L, Ma C, Jiang S, Zhang Y, Wang S, et al. A key genetic factor governing arabinan utilization in the gut microbiome alleviates constipation. *Cell Host Microbe*. 2023;31(12):1989-2006.e8. doi: 10.1016/j.chom.2023.10.011.
190. Zhang Y, Li A, Qiu J, Wen H, Zhang H, Sun X. Probiotics for functional constipation in children: an overview of overlapping systematic reviews. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;13:1323521. doi: 10.3389/fcimb.2023.1323521.
191. Zhu L, Liu W, Alkhouri R, Baker RD, Bard JE, Quigley EM, et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics*. 2014;46(18):679-86. doi: 10.1152/physiolgenomics.00082.2014.
192. Zhu L, Liu W, Alkhouri R, Baker RD, Bard JE, Quigley EM, et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics*. 2014;46(18):679-86. doi: 10.1152/physiolgenomics.00082.2014.
193. Zhu S, Liu S, Li H, Zhang Z, Zhang Q, Chen L, et al. Identification of Gut Microbiota and Metabolites Signature in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:346. doi: 10.3389/fcimb.2019.00346.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Дорофєєв АЕ, Руденко ММ, **Жигаль ЮВ**. Синдром подразненого кишечника у молодому віці: роль «Салофальку» в лікуванні. Сучасна Гастроентерол. 2018;(4):67-73. doi: 10.30978/mg-2018-3-67. (*Особистий внесок* – дисертантом здійснено розробку дизайну дослідження, проведення експериментального лікування, опрацювання результатів).
2. Дорофєєв АЕ, Руденко ММ, **Жигаль ЮВ**. Функціональний закреп у молодому віці. Місце макроголу 4000 у лікуванні функціонального закрепу. Гастроентерологія. 2019;53(1):57-61. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163457. (*Особистий внесок* – дисертантом здійснено розробку дизайну дослідження, проведення експериментального лікування, опрацювання результатів).
3. Дорофєєв АЕ, Чернишова ОЄ, **Жигаль ЮВ**. Функціональні ураження кишківника у підлітків та молодих дорослих: особливості патогенезу, діагностики та оптимізація лікування. Здоров'я Дитини. 2020;15(5):382-8. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211449. (*Особистий внесок* – дисертантом здійснено розробку дизайну дослідження, проведення експериментального лікування, опрацювання результатів).
4. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Гуркало ЮЗ, **Жигаль ЮВ**. Можливості лікування хворих з перехрестом функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. Сучасна Гастроентерол. 2023;(1):32-8. doi: 10.30978/mg-2023-1-32. (*Особистий внесок* – дисертантом здійснено розробку дизайну дослідження, проведення експериментального лікування, опрацювання результатів).
5. Kyrian O, Dorofeyev A, Derkach I, **Zhigal Y**. Evaluation of the Impact of Some Single-Nucleotide Gene Polymorphisms on the Development of Adenomatous Polyps of the Colon in Patients with Irritable Bowel Syndrome. Turk J

- Gastroenterol. 2023;34(8):822-30. doi: 10.5152/tjg.2023.21985. (*Особистий внесок* – дисертантом здійснено розробку дизайну дослідження, проведення експериментального лікування, опрацювання результатів).
6. Дорофеєв АЕ, Ткач СМ, **Жигаль ЮВ**. Перехрест дисфункції жовчного міхура та синдрому подразненого кишечника: клініко-мікробіологічні особливості й терапевтичні можливості. Сучасна Гастроентерол. 2024;(3):99-107. doi: 10.30978/MG-2024-3-99. (*Особистий внесок* – дисертантом здійснено розробку дизайну дослідження, проведення експериментального лікування, опрацювання результатів).
 7. Дорофеєв АЕ, Ткач СМ, **Жигаль ЮВ**. Зміни кишкового мікробіому у пацієнтів із постінфекційним синдромом подразненого кишечника та сучасні можливості їхньої корекції. Сучасна Гастроентерол. 2024;(1):25-35. doi: 10.30978/MG-2024-1-25. (*Особистий внесок* – дисертантом здійснено розробку дизайну дослідження, проведення експериментального лікування, опрацювання результатів).
 8. Жигаль ЮВ. Роль одонуклеотидного поліморфізму гену Toll-подібних рецепторів 2 типу у підлітків та молодих дорослих з синдромом подразненого кишечника. В: Всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених «Медицина ХХІ сторіччя»; 2021 Квіт 21-23; Харків. Харків: ХНМУ; 2021, с. 158.

Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження

1. Всеукраїнський науковий медичний конгрес студентів та молодих вчених «Медицина ХХІ сторіччя»; 2021 Квіт 21-23; Харків. Харків: ХНМУ; 2021, с. 158. (*Форма участі*: усна доповідь та публікація тез доповіді).