

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**Приходько Вероніка Михайлівна**

УДК: 616.34-008.6-092-06-  
036.21/22:578.834:616.988.7:575.1

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**Клініко-патогенетична характеристика постковідних функціональних  
уражень кишечника**

Спеціальність: 222 Медицина

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ В.М.Приходько

**Науковий керівник:** Дорофєєв Андрій Едуардович, доктор медичних наук,  
професор, професор кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної  
допомоги НУОЗ України імені П.Л. Шупика

Київ – 2026

## АНОТАЦІЯ

*Приходько В.М.* Клініко-патогенетична характеристика постковідних функціональних уражень кишечника. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2026.

Дисертаційна робота присвячена вивченню патогенетичних механізмів розвитку синдрому подразненого кишечника, визначенню провідних симптомів, патоморфологічних змін слизової оболонки кишечника та дослідженню якісного та кількісного складу кишкового мікробіому у пацієнтів з даною патологією.

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - інфекційне захворювання, викликано вірусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), яке почало поширюватися в місті Ухань, що в Китаї наприкінці 2019 року, а вже на початку 2020 року Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) визнала його епідемію пандемією. І, хоча, в травні 2023 року пандемія офіційно закінчилась, її наслідки супроводжуватимуть нас іще не одне десятиліття. За часів настільки розвиненої глобалізації, світ іще не мав справи з подібними проблемами. Пандемія не тільки вдарила по економіці розвинених країн, а і поставила під питання здатність медичних систем протидіяти подібного роду викликам. Приблизно у 6 зі 100 людей, хворих на COVID-19, розвивається post-COVID-19, який може мати різноманітні прояви та уражати всі системи організму. SARS-CoV-2 для потрапляння в клітини використовує рецептор ангіотензин перетворюючого ферменту 2, який є в багатьох клітинах шлунково кишкового тракту, що визначає гастроінтестинальні прояви і в гострий період COVID-19, так і може сприяти розвитку постковідних функціональних порушень кишечника.

Для проведення дослідження нами було виділено чотири групи пацієнтів. 64 пацієнти з синдромом подразненого кишечника, який виник впродовж 12 місяців після перенесеного лабораторно-підтвердженого COVID-19 віком від 18 до 70 років, середній вік  $48,5 \pm 17,7$  років, ці пацієнти склали групу post-COVID-19

СПК. Жінок було 42 та чоловіків – 22. Середня тривалість захворювання складала  $7 \pm 2$  місяці. СПК-Д був виявлений у 38 (59%) пацієнтів, СПК-К – 15 (24%) пацієнтів та СПК-З – 11 (17%) пацієнтів. 36 пацієнтів з підтвердженим діагнозом СПК, які не хворіли на COVID-19, віком від 29 до 80 років, середній вік  $45,7 \pm 17,5$  років. Жінок було 22, чоловіків – 14, що репрезентативно до групи post-COVID-19 СПК. Середня тривалість СПК в цій групі становила  $5,5 \pm 3$  роки. СПК-Д був виявлений у 5 (14%) пацієнтів, СПК-К – 13 (36%) пацієнтів та СПК-З – 18 (50%) пацієнтів. 32 пацієнти віком від 23 до 83 років, середній вік –  $46,7 \pm 15,8$  років перенесли COVID-19, проте не мали жодних ознак СПК та склали групу COVID-19. Окремо було обстежено 30 практично здорових добровольців, які не мали жодних скарг зі сторони ШКТ та в їх анамнезі не було зафіксовано перенесеного COVID-19, віком від 18 до 66 років, середній вік  $41,3 \pm 12,4$  роки.

Для оцінки факторів ризику виникнення СПК після COVID-19, ми оцінили тяжкість перебігу та використання антибіотиків в гострому періоді захворювання. Тяжкість перебігу гострої фази COVID-19 безпосередньо корелює з ризиком розвитку функціональних розладів кишечника. У групі пацієнтів з постковідним СПК вірогідно частіше зустрічалися випадки тяжкого перебігу коронавірусної хвороби порівняно з групою без ознак СПК ( $p < 0,05$ ) та частіший факт застосування антибактеріальних засобів ( $p < 0,05$ ).

Рівень тривоги та депресії у пацієнтів з постковідним СПК був вищий у порівнянні з пацієнтами, які не мали СПК -  $9,2 \pm 0,75$  та  $7,3 \pm 0,85$  бали тривоги та  $7,5 \pm 1,55$  та  $5,6 \pm 1,75$  бали депресії ( $p < 0,001$ ). інтенсивність болю за візуально-аналоговою шкалою у групі після COVID-19 є достовірно вищою ( $5,1 \pm 1,26$  балів проти  $3,8 \pm 1,20$  балів;  $p < 0,0001$ ). Постковідний СПК характеризується вищою частотою діареї, порівняно з групою класичного СПК (83% та 50% пацієнтів;  $p = 0,001$ ). У пацієнтів з post-COVID-19 СПК спостерігається критично висока частота втрати апетиту (87,5% проти 32,2%;  $p < 0,0001$ ), зміни харчових уподобань (92,2% проти 38,7%;  $p < 0,0001$ ) та страху перед новою їжею (89% проти 25,8%;  $p < 0,0001$ ).

Оцінка бактеріального складу кишкової мікрофлори показала таку достовірну різницю в групах порівняння. Між співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes* у пацієнтів post-COVID-19 СПК та здорових добровольців ( $p=0,045$ ), у здорових добровольців це співвідношення було нижче. *Bifidobacterium spp.*, спостерігається різниця у СПК, де її кількості нижча та іншими групами post-COVID-19 СПК ( $p=0,018$ ), COVID-19 ( $p=0,012$ ) та здоровими добровольцями ( $p=0,048$ ). *Escherichia coli* у post-COVID-19 СПК вища за показник СПК ( $p=0,007$ ), COVID-19 ( $p=0,002$ ) та здорових добровольців ( $p=0,040$ ). Різниця у кількості *Bacteroides fragilis group* відмічається між СПК, де вона нижча та post-COVID-19 СПК ( $p=0,049$ ) і COVID-19 ( $p=0,044$ ). *Clostridium difficile* вищий у post-COVID-19 СПК в порівнянні з здоровими добровольцями ( $p=0,049$ ). *Citrobacter spp.* вищий у post-COVID-19 СПК в порівнянні з COVID-19 ( $p=0,043$ ). *Parvimonas micra* нижча у здорових добровольців в порівнянні post-COVID-19 СПК ( $p=0,049$ ) і COVID-19 ( $p=0,002$ ). *Bacteroides thetaiotaomicron* у пацієнтів в групі post-COVID-19 СПК-Д вищий ніж у post-COVID-19 СПК-К ( $p=0,016$ ). *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii* вище у post-COVID-19 СПК-К в порівнянні з post-COVID-19 СПК-З ( $p=0,047$ ) та post-COVID-19 СПК-Д ( $p=0,049$ ). *Bacteroides thetaiotaomicron* був достовірно вищий у групі post-COVID-19 СПК-К в порівнянні з post-COVID-19 СПК-Д ( $p=0,016$ ). *Klebsiella pneumonia* була нижчою в групі post-COVID-19 СПК-З в порівнянні з post-COVID-19 СПК-К ( $p=0,046$ ) та post-COVID-19 СПК-Д ( $p=0,045$ ). *Parvimonas micra* був достовірно вищий у групі post-COVID-19 СПК-Д в порівнянні з post-COVID-19 СПК-З ( $p=0,048$ ).

Патоморфологічна оцінка біоптатів усіх пацієнтів з СПК демонструє наявність хронічного запалення з низьким ступенем активності. Збереження загальної архітекtonіки та переважно збережене слизоутворення підтверджує функціональний характер даного захворювання. Достовірна різниця в порівнянні з групою СПК у групі post-COVID-19 СПК знайдена тільки в експресії білку щільних контактів – клаудину-1, що був достовірно вищий у групі постковідного СПК ( $8\pm 0,63$  та  $7,4\pm 0,45$ ;  $p=0,049$ ). Постковідний СПК із закрепом характеризується найвищою частотою дрібних крововиливів (87,5%) та специфічною наявністю

нейтрофілів у складі запального інфільтрату (62,5%). найнижчий рівень експресії клаудину-7 зафіксовано при підтипі СПК-3 ( $p=0,038$  порівняно з СПК-Д). Експресія ACE2 в слизовій оболонці кишечника в постковідному періоді була зафіксована лише в одному випадку (3,3%).

Для оцінки ефективності застосування мультиштамових пробіотиків ми розділили пацієнтів з групи post-COVID-19 СПК на дві репрезентативні підгрупи, одні отримували стандартне лікування, що включало модифікацію способу життя, рекомендації по дієті, спазмолітики за потреби та протипроносні засоби, друга група в додаток до цього отримала пробіотик, що містив *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii* строком на 4 тижні.

У групі, що його застосовувала скарги на абдомінальний біль залишилися лише у 18,8% пацієнтів проти 43,8% у групі порівняння ( $p=0,03$ ). Пацієнти, які отримували пробіотик, мали нижчу виявляємість метеоризму (28,1% та 56,2%,  $p=0,04$ ), відчуття розпирання у животі (31,2% та 53,1%,  $p=0,04$ ), зміна харчових уподобань (18,8% та 50,0%,  $p=0,02$ ) та страх перед новою їжею (12,5% та 34,4%,  $p=0,04$ ). Зниження виявляємості закріпів та діареї зафіксовано в обох групах. У всіх пацієнтів після лікування спостерігався нижчий рівень тривоги та депресії за шкалою HADS у порівнянні з первинним ( $p<0,001$ ), а також виявлено достовірно нижчий результат по тривозі у пацієнтів, що використовували пробіотик, в порівнянні з групою стандартного лікування ( $p<0,001$ ).

У пацієнтів, що застосовували пробіотик частка умовно-патогенної мікрофлори знизилася до 0,007%, що максимально наблизило її до показників здорових добровольців - 0,01%, тоді як у групі стандартного лікування цей показник склав 0,9% ( $p<0,01$ ). У пацієнтів, що застосовували мультиштамовий пробіотик рівень *Bifidobacterium spp.* досяг цільових значень ( $6,91\pm 1,02\%$ ), аналогічних групі здорових добровольців ( $6,8\pm 1,63\%$ ). У пацієнтів, що застосовували пробіотик після лікування не виявлялися такі мікроорганізми, як *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumonia* та *Klebsiella oxytoca*.

Рівень експресії клаудину-1 та клаудину-7 в обох групах порівняння був статистично вищим за вихідні значення.  $8 \pm 0,63$  балів до лікування та  $8,8 \pm 0,20$  і  $8,2 \pm 0,51$  бали після лікування для клаудину-1.  $7,8 \pm 0,47$  балів до лікування та  $8,4 \pm 0,43$  і  $8,1 \pm 0,35$  балів після лікування для клаудину-7.

Використання пробіотиків для корекції постковідних функціональних порушень кишечника показало свою ефективність та безпечність та може бути рекомендовано для використання у медичній практиці пацієнтів з такими порушеннями.

**Ключові слова:** COVID-19, гостра респіраторна вірусна інфекція, синдром подразненого кишечника, мікробіом, закреп, діарея, дисбіоз, кишкова проникність, кишковий бар'єр, тривога, депресія, коморбідність, диспепсія, пробіотики, лікування.

## SUMMARY

*Prykhodko V.M* Clinical and pathological characteristics of post-COVID functional bowel disorder. – Qualification scientific work in manuscript form.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 – "Medicine." – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

The dissertation is dedicated to investigating the pathogenetic mechanisms of irritable bowel syndrome (IBS) development, identifying primary symptoms and pathomorphological changes in the intestinal mucosa, and analyzing the qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiome in patients with this pathology.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) virus, which began spreading in Wuhan, China, in late 2019. In early 2020, the World Health Organization (WHO) declared the outbreak a pandemic. Although the pandemic officially ended in May 2023, its consequences are expected to persist for decades. In the era of advanced globalization, the world has not previously encountered challenges of such magnitude. The pandemic not only severely affected the economies of developed countries but also questioned the capacity of healthcare systems to respond effectively to similar threats. Approximately 6% of individuals who have had COVID-19 develop post-COVID-19 syndrome, which may present with diverse manifestations and involve all organ systems. SARS-CoV-2 enters host cells via the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor, which is widely expressed in gastrointestinal tract cells, thereby explaining gastrointestinal manifestations during the acute phase of COVID-19 and potentially contributing to the development of post-COVID functional bowel disorders.

Four groups of patients were enrolled in the study. The first group included 64 patients aged 18–70 years (mean age  $48.5 \pm 17.7$  years) who developed IBS within 12 months after laboratory-confirmed COVID-19 (post-COVID-19 IBS group). This group comprised 42 women and 22 men. The mean disease duration was  $7 \pm 2$  months. IBS with diarrhea (IBS-D) was diagnosed in 38 (59%) patients, IBS with constipation (IBS-C) in 15 (24%), and mixed IBS (IBS-M) in 11 (17%).

The second group included 36 patients with confirmed IBS who had not had COVID-19, aged 29–80 years (mean age  $45.7 \pm 17.5$  years). This group comprised 22 women and 14 men and was representative of the post-COVID-19 IBS group in terms of sex distribution. The mean IBS duration in this group was  $5.5 \pm 3$  years. IBS-D was identified in 5 (14%) patients, IBS-C in 13 (36%), and IBS-M in 18 (50%).

The third group consisted of 32 patients aged 23–83 years (mean age  $46.7 \pm 15.8$  years) who had recovered from COVID-19 but had no signs of IBS (COVID-19 group).

Additionally, 30 practically healthy volunteers aged 18–66 years (mean age  $41.3 \pm 12.4$  years), without gastrointestinal complaints and without a history of COVID-19, were examined as a control group.

To assess risk factors for the development of IBS after COVID-19, we evaluated the severity of the acute infection and the use of antibiotics during the acute phase. The severity of acute COVID-19 directly correlated with the risk of developing functional bowel disorders. In the post-COVID IBS group, severe COVID-19 cases were significantly more frequent compared to patients without IBS ( $p < 0.05$ ), as was the use of antibacterial agents ( $p < 0.05$ ).

Levels of anxiety and depression in patients with post-COVID IBS were significantly higher compared to patients without IBS (anxiety:  $9.2 \pm 0.75$  vs.  $7.3 \pm 0.85$  points; depression:  $7.5 \pm 1.55$  vs.  $5.6 \pm 1.75$  points;  $p < 0.001$ ). Pain intensity assessed by the visual analog scale was significantly higher in the post-COVID IBS group ( $5.1 \pm 1.26$  vs.  $3.8 \pm 1.20$  points;  $p < 0.0001$ ). Post-COVID IBS was characterized by a higher prevalence of diarrhea compared to classical IBS (83% vs. 50%;  $p = 0.001$ ). Patients in the post-COVID-19 IBS group demonstrated a critically high frequency of appetite loss (87.5% vs. 32.2%;  $p < 0.0001$ ), changes in food preferences (92.2% vs. 38.7%;  $p < 0.0001$ ), and fear of trying new foods (89% vs. 25.8%;  $p < 0.0001$ ).

Microbiome analysis revealed significant differences between the comparison groups. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio differed significantly between the post-COVID-19 IBS group and healthy volunteers ( $p = 0.045$ ), with a lower ratio observed in healthy individuals. Bifidobacterium spp. levels were significantly lower in the IBS group compared to the post-COVID-19 IBS ( $p = 0.018$ ), COVID-19 ( $p = 0.012$ ), and healthy

control groups ( $p = 0.048$ ). *Escherichia coli* levels were significantly higher in post-COVID-19 IBS compared to IBS ( $p = 0.007$ ), COVID-19 ( $p = 0.002$ ), and healthy volunteers ( $p = 0.040$ ). The *Bacteroides fragilis* group was significantly lower in IBS compared to post-COVID-19 IBS ( $p = 0.049$ ) and COVID-19 ( $p = 0.044$ ). *Clostridium difficile* was higher in post-COVID-19 IBS compared to healthy volunteers ( $p = 0.049$ ). *Citrobacter* spp. were higher in post-COVID-19 IBS compared to COVID-19 ( $p = 0.043$ ). *Parvimonas micra* was lower in healthy volunteers compared to post-COVID-19 IBS ( $p = 0.049$ ) and COVID-19 ( $p = 0.002$ ).

Among IBS subtypes within the post-COVID-19 IBS group, *Bacteroides thetaiotaomicron* was higher in post-COVID-19 IBS-D compared to post-COVID-19 IBS-C ( $p = 0.016$ ). The *Bacteroides fragilis* group/*Faecalibacterium prausnitzii* ratio was higher in post-COVID-19 IBS-C compared to post-COVID-19 IBS-M ( $p = 0.047$ ) and post-COVID-19 IBS-D ( $p = 0.049$ ). *Klebsiella pneumoniae* was lower in post-COVID-19 IBS-M compared to post-COVID-19 IBS-C ( $p = 0.046$ ) and post-COVID-19 IBS-D ( $p = 0.045$ ). *Parvimonas micra* was significantly higher in post-COVID-19 IBS-D compared to post-COVID-19 IBS-M ( $p = 0.048$ ).

Pathomorphological assessment of biopsy specimens from all IBS patients demonstrated chronic inflammation with low-grade activity. Preservation of overall mucosal architecture and predominantly intact mucus production confirmed the functional nature of the disorder. A significant difference between IBS and post-COVID-19 IBS groups was found only in the expression of the tight junction protein claudin-1, which was higher in post-COVID IBS ( $8 \pm 0.63$  vs.  $7.4 \pm 0.45$ ;  $p = 0.049$ ). Post-COVID IBS with constipation was characterized by the highest frequency of microhemorrhages (87.5%) and specific presence of neutrophils in the inflammatory infiltrate (62.5%). The lowest claudin-7 expression was recorded in IBS-M ( $p = 0.038$  vs. IBS-D). ACE2 expression in the intestinal mucosa during the post-COVID period was detected in only one case (3.3%).

To evaluate the effectiveness of multistrain probiotics, patients in the post-COVID-19 IBS group were divided into two representative subgroups. One subgroup received standard therapy, including lifestyle modification, dietary recommendations,

antispasmodics as needed, and antidiarrheal agents. The second subgroup additionally received a probiotic containing *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*, and *Saccharomyces boulardii* for four weeks.

In the probiotic group, abdominal pain persisted in only 18.8% of patients compared to 43.8% in the comparison group ( $p = 0.03$ ). Patients receiving probiotics had a lower prevalence of flatulence (28.1% vs. 56.2%;  $p = 0.04$ ), abdominal bloating (31.2% vs. 53.1%;  $p = 0.04$ ), changes in food preferences (18.8% vs. 50.0%;  $p = 0.02$ ), and fear of new foods (12.5% vs. 34.4%;  $p = 0.04$ ). Both groups demonstrated a reduction in constipation and diarrhea frequency. All patients showed decreased anxiety and depression scores on the HADS scale after treatment compared to baseline ( $p < 0.001$ ), with significantly lower anxiety scores in the probiotic group compared to standard therapy ( $p < 0.001$ ).

In patients receiving probiotics, the proportion of opportunistic microbiota decreased to 0.007%, approaching levels observed in healthy volunteers (0.01%), whereas in the standard therapy group this level was 0.9% ( $p < 0.01$ ). *Bifidobacterium* spp. levels in the probiotic group reached target values ( $6.91 \pm 1.02\%$ ), comparable to healthy controls ( $6.8 \pm 1.63\%$ ). After treatment, *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Klebsiella oxytoca* were not detected in patients receiving probiotics.

The expression levels of claudin-1 and claudin-7 were statistically higher after treatment in both groups compared to baseline. For claudin-1:  $8 \pm 0.63$  points before treatment,  $8.8 \pm 0.20$ , and  $8.2 \pm 0.51$  points after treatment. For claudin-7:  $7.8 \pm 0.47$  points before treatment,  $8.4 \pm 0.43$ , and  $8.1 \pm 0.35$  points after treatment.

The use of probiotics for the management of post-COVID functional bowel disorders proved effective and safe and can be recommended for clinical practice in patients with such impairments.

**Keywords:** COVID-19, acute respiratory viral infection, irritable bowel syndrome, microbiome, constipation, diarrhea, dysbiosis, intestinal permeability, intestinal barrier, anxiety, depression, comorbidity, dyspepsia, probiotics, treatment.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Дядик ОО, Приходько ВМ. Особливості слизового бар'єру при функціональних та запальних захворюваннях кишечника. *Gastroenterologia*. 2022;56(2):89-94. doi: 10.22141/2308-2097.56.2.2022.493.
2. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Дядик ОО, Приходько ВМ. Зміни слизового бар'єру у хворих з синдромом подразненого кишечника. *Медична інформатика та інженерія*. 2022;3(59):24-29. DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2022.3.13370>.
3. Приходько ВМ. Клініко-мікробіологічні особливості хворих із синдромом подразненого кишечника після перенесеного COVID-19. *Сучасна гастроентерологія*. 2024;2:11-17. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-2-11>. (Scopus)
4. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Приходько ВМ, Гуркало ЮЗ, Жигаль ЮВ, Криворук ОМ. Зміни кишкового мікробіому у пацієнтів із постінфекційним синдромом подразненого кишечника та сучасні можливості їхньої корекції. *Сучасна гастроентерологія*. 2024;1:25-35. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-1-25>. (Scopus)
5. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Доготар ВБ, Гуркало ЮЗ, Жигаль ЮВ, Приходько ВМ. Перехрест дисфункції жовчного міхура та синдрому подразненого кишечника: клініко-мікробіологічні особливості й терапевтичні можливості. *Сучасна гастроентерологія*. 2024;3:99-107. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-3-99>. (Scopus)

### *Тези та збірники наукових конференцій*

1. Приходько ВМ. Роль кишкової мікробіоти в розвитку синдрому подразненого кишечника. Тези доповідей. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції «YOUNG SCIENCE 4.0» м.Київ, (31 травня 2022 р.) К., С107-108. DOI: 10.5281/zenodo.6815228.

## ***Виступи на наукових конференціях***

1. «Мікробіологічна реабілітація пацієнтів з функціональною патологією кишечника, які перенесли COVID-19» - виступ на конференції, «Реабілітологія: досягнення, проблеми, перспективи», 19 жовтня 2022 року, Узбекистан, м. Ташкент.
2. «Особливості мікробіому у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника у постковідному періоді» - виступ на конференції «Досягнення та розвиток сімейної медицини в Україні та світі», (Науково-практична конференція з міжнародною участю) 27-28 жовтня 2022 року, м. Київ,
3. «Неалкогольний стеатогепатит і COVID-19» - виступ на конференції Сучасні академічні знання у практиці лікаря загальної практики – сімейного лікаря» (Українська фахова школа з міжнародною участю), 17-18 листопада 2022 року, м.Київ.
4. «Особливості мікробіому кишечника у хворих СПК після COVID-19» - виступ на конференції «Дні гастроентерології в Чернігові» (Щорічний науково-практичний семінар з міжнародною участю), 16-17 лютого 2023 року, м.Чернігів.
5. «Особливості диференційної діагностики запальних і функціональних захворювань кишечника в постковідному періоді» - виступ на медичному форумі «Всесвітній день боротьби з запальними захворюваннями кишечника», 15-16 травня 2025 року, м. Київ.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

5-HT (5-hydroxytryptamine) — серотонін

ACE2 (АПФ-2) (angiotensin-converting enzyme 2) — ангіотензин-перетворюючий фермент 2

COVID-19 (coronavirus disease 2019) — коронавірусна хвороба 2019 року, викликана вірусом SARS-CoV-2

DAMP (damage-associated molecular patterns ) — молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням

F/B ratio — співвідношення бактерій типів Firmicutes та Bacteroidetes.

FODMAPs (fermentable oligo-,di-, monosaccharides and polyols) – ферментовані оліго-, ді-, моносахариди та поліоли

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) — госпітальна шкала тривоги та депресії.

IL-10 (interleukin 10) — інтерлейкін-10

IL-8 (interleukin 8) інтерлейкін-8

Ig — десятичний логарифм

MUC-1(mucin-1)— муцини 1

MUC-2(mucin-2)— муцини 2

MUC-4 (mucin-4)— муцини 4

NPR-1(natriuretic peptide receptor 1) — нейтропілін-1

PAMP (pathogen-associated molecular patterns) — молекулярні патерни, асоційовані з патогенами

PAS-реакція – periodic acid – schiff реакція

SARS-CoV-2 — severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

TMPRSS2 (transmembrane protease, serine 2) — мембрано-зв'язана серинова протеаза

VEGF (vascular endothelial growth factor) — ендотеліальний фактор росту

ZO-1 - zonula occludens-1

ВАШ — візуально-аналогова шкала оцінки болю

ВООЗ — Всесвітня Організація Охорони Здоров'я  
ГАМК — гамма-аміномасляна кислота.  
ЗЗК — запальні захворювання кишечника  
ІГХД — імуногістохімічне дослідження  
КУО — колонієутворюючі одиниці.  
МОЗ — Міністерство охорони здоров'я  
МРТ — магнітно-резонансна томографія  
ПІ-СПК — постінфекційний синдром подразненого кишечника  
ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція  
РНК — рибонуклеїнова кислота  
СНБР — синдром надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику  
СПК — синдром подразненого кишечника  
СПК-Д — синдром подразненого кишечника з переважною діареєю  
СПК-З — синдром подразненого кишечника з переважним закрепом  
СПК-К — синдром подразненого кишечника, комбінований підтип  
СПК-Н — некласифікований підтип синдрому подразненого кишечника  
ТК — тісні контакти  
ФД — функціональна диспепсія  
ШКТ — шлунково-кишковий тракт

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	13
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1. СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ТА КОРОНАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ .....	23
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	42
2.1. Дизайн дослідження.....	42
2.2. Загальна характеристика пацієнтів.....	43
2.3. Загальноклінічні методи дослідження .....	46
2.4. Патоморфологічні методи дослідження.....	50
2.5. Мікробіологічне дослідження калу .....	52
2.6. Статистичні методи дослідження.....	56
2.7. Етичні аспекти проведеного дослідження.....	57
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19 .....	58
3.1. Фактори, що можуть впливати на виникнення функціональних розладів шлунково-кишкового тракту в постковідному періоді.....	58
3.2. Клінічна картина синдрому подразненого кишечника у пацієнтів з постковідним синдромом подразненого кишечника.....	62
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОМУ КИШЕЧНИКА ПАЦІЄНТІВ У ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ .....	70
4.1. Родовий склад та мікробіологічні патерни кишкової мікробіоти у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника та перехворівших на COVID-19.....	70
4.2. Особливості кишкового мікробіому у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника в залежності від його підтипу.....	82
4.3. Мікробіологічні патерни кишкового мікробіому у пацієнтів з постковідним синдромом подразненого кишечника .....	93

РОЗДІЛ 5. ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТІНКИ КИШЕЧНИКА ПАЦІЄНТІВ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА .....	99
5.1. Морфологічні особливості слизової оболонки кишечника у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника .....	99
5.2. Зміни слизової оболонки кишечника пацієнтів з різними підтипами постковідного синдрому подразненого кишечника .....	100
РОЗДІЛ 6. КЛІНІКО-МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19 .....	114
6.1. Клінічна ефективність лікування пацієнтів з постковідним СПК. ....	115
6.2. Склад кишкового мікробіому у пацієнтів з постковідним СПК після лікування. ....	119
6.3. Патоморфологічна характеристика слизової оболонки кишечника у пацієнтів з постковідним СПК після проведеного лікування .....	125
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	128
ВИСНОВКИ .....	137
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	139
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	140
ДОДАТОК А .....	157
ДОДАТОК Б .....	158

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

За даними Міністерства Охорони Здоров'я України з початку епідемії SARS-CoV-2 в Україні захворіло більше 5,5 мільйонів осіб. Пандемія COVID-19 несе в собі загрози не лише через швидке поширення вірусу і одночасне масове ураження великої кількості пацієнтів, а і через складнощі у розумінні патогенезу ураження організму та різноманітні постковідні симптоми, що потребують тривалого лікування і ретельного дослідження причин їх виникнення [28, 44]. Вони проявляються з боку усіх органів і систем організму, включаючи нервову, серцево-судинну, опорно-рухову та травну. Ураження останньої, а особливо кишечника, значно погіршує якість життя пацієнтів, через наявність порушень дефекації та пов'язаний з ними біль.

На даний час, доведена роль мікробіому кишечника в перебігу COVID-19, через «вісь кишечник – легені». Збільшення проникності слизової оболонки кишкової стінки, викликане порушенням щільних клітинних контактів, та надмірний бактеріальний ріст асоційовані з легшим всмоктуванням мікроорганізмів та токсинів в кров. Переміщення кишкової мікрофлори до легень виявлено у пацієнтів з сепсисом та респіраторним дистрес-синдромом. Та, незважаючи на доведену участь мікробіому кишечника та підвищену проникність кишкової стінки в патогенезі гострого періоду COVID-19, найчастіше корекції вони потребують в постковідному періоді.

Функціональні порушення кишківника у пацієнтів, які перенесли COVID-19 можуть бути викликані як прямою дією вірусу на ентероцити: доведена участь рецепторів ангіотензину 2, що містяться у стінці ентероцитів, в проникненні вірусу в клітину, так і антибіотикоасоційованим порушенням мікробіому [71, 96, 108, 126, 159]. За даними досліджень, антимікробну терапію отримували 71% пацієнт з COVID-19 [4, 42].

Згідно з Римськими критеріями IV основним критерієм синдрому подразненого кишечника є наявність болю, пов'язаного з дефекацією, який виникає

в середньому 1 раз на тиждень [7]. Вивчення клініко-патологічних особливостей перебігу функціональних порушень кишечника допоможе пришвидшити встановлення діагнозу та призначення терапії у пацієнтів після перенесеного COVID-19. Адже, при наявності порушень з боку нервової системи, які можуть включати тривожність, нервозність та порушення сну, швидка корекція симптомів з боку кишечника може бути корисна для покращення психологічного стану пацієнтів [62,141].

Дослідження ефективності застосування пробіотиків для корекції симптомів постковідного синдрому подразненого кишечника дозволить як мінімізувати симптоми зі сторони шлунково-кишкового тракту, так і покращити загальний стан пацієнта [17,56,88,129,134].

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота є складовою науково-дослідної роботи (НДР) кафедри терапії і геріатрії та кафедри терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, і її автор є виконавцем відповідних фрагментів НДР: 1. «Клініко-патогенетичні особливості мікробіому шлунково-кишкового тракту та синдрому надмірної епітеліальної проникності, їх вплив на перебіг захворювань внутрішніх органів та можливості корекції» № державної реєстрації 0122U200997, (2022-2026рр.); 2. «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів (захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, ендокринної системи)», № державної реєстрації 0119U101507, (2023 – 2028 рр.).

**Мета:** Вдосконалення діагностики та методів корекції функціональних уражень кишечника у пацієнтів з перенесеним COVID-19, шляхом систематизації клінічних проявів, виявленням порушень кишкового мікробіому та дослідження патоморфологічних змін слизової оболонки кишечника.

### **Завдання:**

1. Визначити фактори ризику виникнення уражень кишечника після перенесеного COVID-19.

2. Виявити провідні клінічні симптоми функціональних порушень кишечника та частоту їх проявів у пацієнтів з перенесеним COVID-19 в анамнезі.

3. Дослідити зміни кишкового мікробіому у пацієнтів з функціональними порушеннями кишечника в залежності від превалюючих симптомів.

4. Проаналізувати патоморфологічні зміни та коливання імуногістохімічних маркерів порушення проникності слизової оболонки кишечника у пацієнтів з постковідними порушеннями кишечника.

5. Патогенетично обґрунтувати підходи до корекції постковідних функціональних захворювань кишечника в залежності від виявлених змін.

**Об'єкт дослідження:** постковідні функціональні порушення кишечника

**Предмет дослідження:** клінічні симптоми функціональних постковідних порушень кишечника, якісний та кількісний склад кишкового мікробіому, зміни слизової оболонки кишечника, маркери порушення слизової оболонки кишечника.

**Методи дослідження:** вивчення літературних матеріалів; збір анамнезу, анкетування і опитування пацієнтів; аналіз медичної документації; загальноклінічні лабораторні дослідження; бактеріологічні дослідження калу; патоморфологічні та імуногістохімічні дослідження слизової оболонки кишечника; статистична обробка даних.

**Наукова новизна:**

Вперше встановлено клінічний профіль постковідного СПК, який характеризується достовірно вищою інтенсивністю абдомінального болю за візуально-аналоговою шкалою ( $5,1 \pm 1,26$  балів проти  $3,8 \pm 1,20$  балів при класичному СПК), домінуванням діарейного підтипу та критично високою частотою розладів харчової поведінки, зокрема страху перед новою їжею (89%) та втрати апетиту (87,5%).

Доведено, що ризик розвитку СПК безпосередньо корелює із тяжкістю перебігу гострої фази COVID-19 та фактом застосування антибактеріальної терапії (у 45,3% пацієнтів).

Вперше ідентифіковано специфічний мікробіологічний патерн постковідного СПК, на відміну від класичного СПК, загальна бактеріальна маса залишається

стабільною, проте, відбувається значна експансія умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема непатогенної *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Parvimonas micra* та *Clostridium difficile*.

Виявлено підтипову морфологічну гетерогенність змін слизової оболонки: встановлено, що для постковідного СПК із діареєю та комбінованого підтипу характерне поверхнєве ерозування епітелію (100% випадків), тоді як підтип із закріпом вирізняється найвищою частотою дрібних крововиливів (87,5%) та специфічною нейтрофільною інфільтрацією стромы (62,5%).

Вперше доведено, що рівень експресії білка щільних контактів клаудину-1 у пацієнтів із постковідним СПК є достовірно вищим порівняно з класичним варіантом захворювання ( $8 \pm 0,63$  проти  $7,4 \pm 0,45$  балів). При цьому встановлено відсутність тривалої персистенції вірусу в епітелії кишечника у більшості пацієнтів (експресія АПФ-2 виявлена лише у 3,3% випадків).

Науково обґрунтовано переваги мультиштамового пробіотика у терапії постковідного СПК. Доведено його здатність не лише ефективніше купірувати біль (у 81,2% пацієнтів) та метеоризм, а й забезпечувати мікробіологічну санацію (зниження частки умовно-патогенної флори з 1,9% до 0,007%) та відновлювати структурну цілісність слизового бар'єру через підвищення експресії білків щільних контактів.

### **Практичне значення:**

Видані практичні рекомендації щодо діагностики та лікування пацієнтів з постковідним симптомами подразненого кишечника.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику терапевтичного відділення з денним стаціонаром державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф.Чеботарьова» та в освітній процес кафедри терапії і геріатрії та кафедри терапії НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

### **Особистий внесок здобувача**

Наукове керівництво д. мед. н., професора Дорофєєва А.Є. забезпечило методологічну базу для постановки мети та планування дослідження. Автор особисто провів пошукову роботу, сформував вибірку пацієнтів та брав

безпосередню участь в необхідних діагностичних процедурах, зокрема збору матеріалу для виконання полімеразної ланцюгової реакції та патоморфологічного дослідження.

Дисертант брав активну участь у лікувально-діагностичному процесі, самостійно опрацював статистичні дані та завершив оформлення рукопису. Публікації за матеріалами дослідження відображають як спільну роботу з колегами, так і особистий творчий внесок автора.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях, конгресах, семінарах, медичних форумах та школах різного рівня: «Мікробіологічна реабілітація пацієнтів з функціональною патологією кишечника, які перенесли COVID-19» - виступ на конференції, «Реабілітологія: досягнення, проблеми, перспективи», 19 жовтня 2022 року, Узбекистан, м. Ташкент. «Особливості мікробіому у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника у постковідному періоді» - виступ на конференції «Досягнення та розвиток сімейної медицини в Україні та світі», (Науково-практична конференція з міжнародною участю) 27-28 жовтня 2022 року, м. Київ, «Неалкогольний стеатогепатит і COVID-19» - виступ на конференції Сучасні академічні знання у практиці лікаря загальної практики – сімейного лікаря» (Українська фахова школа з міжнародною участю), 17-18 листопада 2022 року, м. Київ. «Особливості мікробіому кишечника у хворих СПК після COVID-19» - виступ на конференції «Дні гастроентерології в Чернігові» (Щорічний науково-практичний семінар з міжнародною участю), 16-17 лютого 2023 року, м. Чернігів. «Особливості диференційної діагностики запальних і функціональних захворювань кишечника в постковідному періоді» - виступ на медичному форумі «Всесвітній день боротьби з запальними захворюваннями кишечника», 15-16 травня 2025 року, м. Київ.

**Публікації.** За матеріалами проведеного дослідження було опубліковано 6 наукових робіт, з них 3 статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus, з них 1 в моноавторстві, та 2 статті – у науковому виданні, яке включене на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України,

рекомендованих МОН України (категорія Б). Опубліковано одні тези доповідей в збірнику науково-практичної конференції.

**Обсяг та структура дисертаційної роботи.** Обсяг дисертаційної роботи складає 158 сторінок друкованого тексту (з них 140 сторінок основного тексту), які включають, для ілюстрації результатів досліджень, 22 таблиці та 30 рисунків. Структурно робота містить анотацію українською та англійською мовами, вступ, чотири розділи з результатами власного дослідження, розділ узагальнення отриманих результатів, висновків до дисертаційної роботи, сформованих практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, загалом 168, з них 12 кирилицею та 156 латиницею.

# РОЗДІЛ 1. СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ТА КОРОНАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ (Аналітичний огляд літератури)

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - інфекційне захворювання, викликано вірусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), яке почало поширюватися в місті Ухань, що в Китаї наприкінці 2019 року, а вже на початку 2020 року Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) визнала його епідемію пандемією.

І, хоча, в травні 2023 року пандемія офіційно закінчилась, її наслідки супроводжуватимуть нас іще не одне десятиліття. За часів настільки розвиненої глобалізації, світ іще не мав справи з подібними проблемами. Пандемія не тільки вдарила по економіці розвинених країн, а і поставила під питання здатність медичних систем протидіяти подібного роду викликам. Труднощі і досі викликають різноманітність симптомів, швидкість поширення, відсутність етіотропного лікування та чіткого розуміння патогенезу захворювання, а також здатність вірусу до швидкої мутації.

За період пандемії в світовій популяції було виявлено більше 20 штамів SARS-CoV-2 [149], проте, в будь-якому випадку вони мали спільні риси та схожі патогенетичні ланки ураження організму. SARS-CoV-2 є РНК-вмісним вірусом [76, 154], який належить до родини Coronaviridae. Даний вірус принципово не відрізняється структурою від інших представників коронавірусів: оболонка складається з глікопротеїна «шипа» S, нуклеокапсидного протеїну N, мембранного протеїну M і протеїну суперкапсиду E (рис 1.1). Генетична інформація вірусу представлена у вигляді рибонуклеїнової кислоти, оболонка також містить ліпіди та протеїнову мембрану. Поверхня вірусу вкрита шипоподібними відростками, що розширюються на кінці у вигляді булави, нагадуючи на знімках корону, що дало назву родині Coronaviridae [40, 66, 75, 82].

Основну роль у проникненні вірусу до клітини організму людини відіграє глікопротеїн шипа S, який у свою чергу поділяється на субодиниці S1-S3, саме S1

використовується для зв'язування ангіотензин-перетворюючим ферментом 2 (ACE2), що є рецептором для проникнення вірусу. Проте, враховуючи недостатню вивченість даного вірусу, неможливо підтвердити, що даний шлях є єдиним, який використовує SARS-CoV-2 для проникнення в організм, адже є дані про залучення в цей процес мембрано-зв'язаної серинової протеази (TMPRSS2), дипептидилпептидази-4 (CD-26), що є мембранним ферментом та базигіну (CD-147) – індуктора матричних металопротеїназ. Деякі дослідники відзначають, що тропність SARS-CoV-2 до ольфакторного епітелію респіраторного тракту пояснюється наявністю на них клітинного рецептору нейтропіліну-1 (NPR-1), який взаємодіє з ендотеліальним фактором росту (VEGF), він бере участь в неангіогенезі та метастазуванні злоякісних клітин. Підвищення експресія NPR-1 в клітинах респіраторного тракту призводила до вищої концентрації коронавірусу в клітинах нюхової цибулини та ольфакторного епітелію [71, 96, 108, 126, 159].

Наразі доведено, що основними шляхами потрапляння в клітину SARS-CoV-2 є рецептори ACE 2 та TMPRSS2, при цьому, у деяких штамів, наприклад Omicron, не зафіксовано ефективного використання TMPRSS2 при потраплянні в клітини, що створює передумови для використання TMPRSS2 як маркера важкого перебігу COVID-19 у пацієнтів з легеневиими проявами [84, 85].

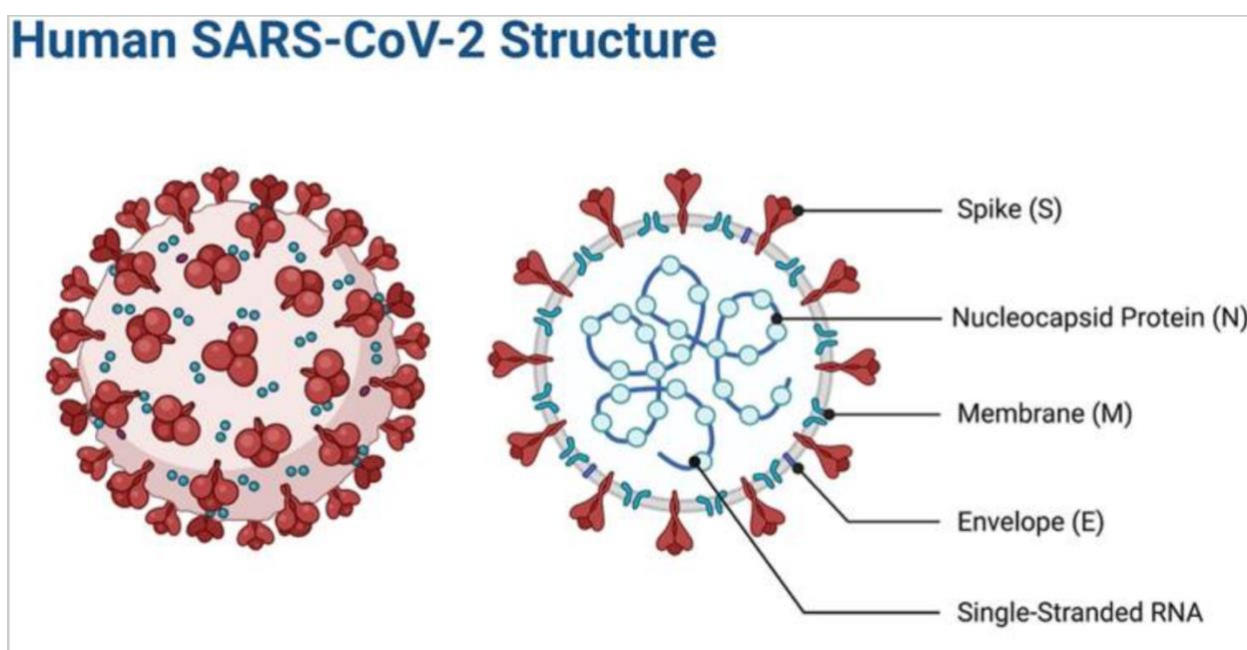


Рис. 1.1 Будова вірусу SARS-CoV-2 [76]

Симптоми та ознаки COVID-19 відзначаються великою варіабельністю і залежать від важкості перебігу, від індивідуальних особливостей організму пацієнта та системи органів, яка була уражена [113]. Найбільш поширеними симптомами є сухий кашель, він може бути як частим одиничним, так і нападаподібним, підвищення температури, в залежності від перебігу від субфебрильної при легкому, до гіперпіретичної при важкому перебігах. Також, в переважній більшості випадків спостерігається слабкість, біль у м'язах, головний біль, задишка при ходьбі, втрата нюху та смаку [46, 79, 156, 161], діарея. Дані симптоми представлені у більшості хворих з легким та перебігом середньої важкості, проте їх прогресування, а зокрема поява задишки у спокої, відчуття тяжкості та стиснення в грудях, втрата орієнтації у часі та просторі, температура вища за 38 градусів за Цельсієм є червоними прапорцями тяжкого та надтяжкого перебігу та потребують негайної корекції у спеціалізованих медичних відділеннях.

Окрім того, різноманітність «нетипових» симптомів зачіпає усі органи та системи організму - нервову, опорно-рухову, серцево-судинну, травну. Такі симптоми включають чутливість шкіри, появу висипу, делірій, сопор, аритмію, колапс, болі в кістках, ураження нирок та інші, частина з яких ще навіть недостатньо вивчена [13, 21, 68, 73, 78, 158, 160, 166]. Симптоми з боку шлунково-кишкового тракту при COVID-19 проявляються як незначними: діареєю та нудотою, так і важкими: болем у животі, блювотою та печінковою недостатністю [98]. За деякими даними, шлунково-кишкові симптоми інколи передують симптомам з боку дихальної системи, а в одиничних випадках, можуть бути єдиними, що значно ускладнює встановлення діагнозу [52, 135].

Персистуюча наявність вірусу в зразках фекалій, що корелює з його наявністю у виділеннях з дихальної системи, може свідчити про фекально-оральний шлях передачі, як один з додаткових. Окрім того, поєднання експресії ACE 2 та TMPRSS2, які допомагають вірусу проникати в клітини, спостерігається в клітинах легеневої тканини, залозистих клітинах стравоходу та ентероцитах клубової та ободової кишки, що також вказує на схильність клітин шлунково-кишкового тракту до ураження коронавірусом. Основною групою ризику

летального виходу є літні пацієнти та пацієнти з хронічними захворюваннями, що ускладнює у них менеджмент COVID-19 через поліморбідність [13].

Окрім проблем, що створює на медичну систему гострий період коронавірусної інфекції, велике навантаження лягає на лікарів первинної ланки та вузьких спеціалістів, які лікують пацієнтів з long-COVID-19 та post-COVID-19, оскільки такі стани можуть тривати роками, а геометричне зростання кількості тих, перехворів на COVID-19, відповідно, у геометричній прогресії і збільшує кількості пацієнтів з постковідними станами. Постковідний синдром також потребує залучення суміжних спеціалістів для корекції симптомів. Приблизно у 6 зі 100 людей, хворих на COVID-19, розвивається post-COVID-19. Хоча дані обмежені, ймовірність розвитку post-COVID-19 стану зараз нижча, ніж на початку пандемії, це може бути пов'язано з його мутаціями. Однак вірус все ще широко циркулює, і кожна нова інфекція пов'язана з ризиком.

Постковідний стан характеризується низкою симптомів, які зазвичай починаються протягом 3 місяців після початкового захворювання на COVID-19 і тривають щонайменше 2 місяці. Post-COVID-19 може впливати на здатність людини виконувати повсякденну діяльність, таку як робота чи домашні справи, та обмежувати участь у соціальному житті. Варто зазначити, що post-COVID-19 та long-COVID-19 є діагнозами виключення, та виставляються тоді, коли неможливо пояснити симптоми іншими діагнозами. Огляд літератури показує широкий спектр термінів, що використовуються для опису станів після COVID-19: синдром після COVID-19, синдром після гострого COVID-19, хронічний COVID-19, довгострокові наслідки COVID-19, тривалий COVID-19 та післягострі наслідки інфекції SARS-COV-2. Усі ці та інші терміни вказують на те, що після перенесеного захворювання на COVID-19 людина не може повернутися до звичайного стану здоров'я.

Опитування осіб із синдромом після COVID-19 показали наявність таких стійких симптомів, як втома, дифузна міалгія, біль у суглобах і опорно-руховій системі. Всі ці симптоми пов'язані з дисфункцією мітохондрій, окислювальним стресом і зниженням рівня антиоксидантів [115]. Мітохондрії можуть відігравати

важливу роль у розумінні патофізіології та лікуванні втоми, що супроводжує синдром після COVID-19. Біоенергетична дисфункція мітохондрій може призвести до анаеробного гліколізу, щоб компенсувати дисфункціональне окислювальне фосфорилування. Збільшення гліколізу спричиняє пошкодження клітин, а гліколіз може пригнічувати рівні лактату та інші метаболічні шляхи. Можливим поясненням м'язових болів та втоми є те, що вірус вибірково інфікує нейрони, оскільки це дозволяє йому уникнути імунної системи хазяїна. SARS CoV-2 може проникнути в імунну систему хазяїна, переходячи в стан латентності з низькою реплікацією під час інфікування нейронів [59].

При зараженні SARS-CoV-2 організм виявляє стійку, надмірну запальну реакцію, спрямовану на знищення вірусу, головним чином у дихальній системі, оскільки вона є найчастішим осередком його персистенції. Це запалення є як корисним для боротьби з вірусом, проте, при його довгій персистенції призводить до ураження легеневої тканини. Існує дві основні категорії стимуляції запалення, що ініціюють імунну відповідь: молекулярні патерни, асоційовані з патогенами (PAMP), та молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням (DAMP). Виявлення PAMP SARS-CoV-2 активує противірусні гени для встановлення клітинного противірусного стану, що дозволяє клітинам обмежити та очистити інфекцію. З введенням SARS-CoV-2 нейтрофіли активуються і вивільняють нейтрофільні позаклітинні пастки, які потім активують DAMPs. Що, відповідно, призводить до ураження легневих клітин та їх некрозу [33, 121].

З потраплянням SARS-CoV-2 антивірусна імунна відповідь має вирішальне значення для елімінації вірусу, але постійна вироблення величезної кількості запальних цитокінів може спричинити цитокіновий шторм. Цитокіновий шторм виникає, коли надлишок цитокінів викликає лавиноподібну реакцію, що призводить до надмірного вироблення цитокінів, які пошкоджують клітини і тканини в ураженому органі, найчастіше в легенях [115, 121]. SARS-CoV-2 впливає на експресію альвеолярних макрофагів, в результаті чого активуються макрофаги, які викликають цитокіновий шторм. При цитокінових бурях для зменшення уражень застосовують невідкладне лікування, що включає імуномодулятори,

високі дози глюкокортикоїдів, біологічну терапію та антивірусні препарати. Ці методи дозволяють зменшити активність імунної відповіді за рахунок пригнічення імунної системи, однак, це може викликати стан ятрогенної імуносупресії [107].

Загальне розуміння патогенезу COVID-19 дозволяє приблизно запідозрити причини виникнення постковідних станів, проте необхідне ще не одне дослідження для удосконалювання нашого розуміння. Хоча найчастіше проявами COVID-19 є ті, які асоційовані з дихальною системою, у міру розвитку пандемії шлунково-кишкові симптоми стали важливими клінічними проявами. Наприклад, мета-аналіз 2023 пацієнтів виявив частоту гастроінтестинальних симптомів у діапазоні від 3,0% до 79% [148]. Інший огляд 15 досліджень, в яких взяли участь 2800 пацієнтів, виявив сукупну частоту шлунково-кишкових симптомів від 3,0% до 39,6% [131].

Патофізіологія шлунково-кишкових симптомів при COVID-19 до кінця не з'ясована, проте є дані, що вказують на роль рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2) на поверхні клітин та на тяжкий гострий респіраторний дистрес-синдром, спричинений коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), що викликає запальний процес у травному тракті [51]. SARS-CoV-2 міститься у великій кількості в краплях повітря, що видихаються інфікованими особами, і вдихання цих частинок неінфікованою особою може призвести до потрапляння вірусу в дихальні шляхи реципієнта, де він зв'язується з рецепторами ACE2, роблячи дихальні шляхи одним з основних місць проникнення вірусу. Однак, рецептори ACE2 також локалізовані в міокарді, проксимальних каналцях нирок і клітинах сечового міхура. Окрім цього, що дуже важливо, рецептори ACE2 рясно виражені в травному тракті, включаючи слизову поверхню ротової порожнини і язика, стравохід, а також ентероцити тонкої кишки і товстої кишки, що робить травний тракт потенційним шляхом інфікування SARS-CoV-2 [164]. Докази виведення вірусної РНК з калом ще більше підтверджують реплікацію вірусу травному тракті та потенційну фекально-оральну передачу [67].

Дисбіоз кишечника також був виявлений у пацієнтів з COVID-19 з збагаченням опортуністичних патогенів і виснаженням корисних симбіонтів (7).

Також було виявлено обернену кореляцію між чисельністю *Faecalibacterium prausnitzii* та тяжкістю захворювання. *F. prausnitzii* має протизапальні властивості, а його виснаження пов'язують із синдромом подразненого кишечника (СПК) та запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) [25, 27]. Крім того, групи бактерій, що належать до роду *Bacteroides*, які, як відомо, пригнічують експресію ACE2 у товстій кишці мишей, обернено корелювали з вмістом нуклеїнових кислот SARS-CoV-2 у калі [168].

Нормальний стан кишкової мікробіоти є одним з важливих факторів кишкового гомеостазу. Її формують до 1000 різних видів облигатної мікрофлори, які досягають у кількості  $10^{14}$  бактерій, що поширюються по всьому кишечнику. Нормальний склад та кількість кишкової мікрофлори відіграють важливу роль в імунному захисті організму та визначають резистентність організму до вірусних та бактеріальних агентів. Порушення мікробіоти – дисбіоз, спостерігаються у пацієнтів з хронічними захворюваннями та літніх людей, що опосередковано може пояснювати схильність цих груп населення до важкого перебігу коронавірусної інфекції та вищій рівень смертності. Це створює передумови для вивчення залежності між кишковою мікробіотою та перебігом COVID-19, та виявлення можливих способів його профілактики за допомогою використання пробіотиків.

Вплив COVID-19 на мікробіоту кишечника може протікати декількома шляхами. Активація коронавірусом гіперреакції імунної системи у вигляді цитокинового шторму порушує проникність стінки кишечника, що в свою чергу призводить до всмоктування в кров бактеріальної мікрофлори та продуктів її життєдіяльності з порожнини кишечника. Таким чином, до наявного вже синдрому системної запальної відповіді приєднуються бактеріальні збудники у крові, що в комбінації утворюють патогенетичну картину сепсису, що призводить до поліорганної недостатності, яка у свою чергу зачіпає і дихальну систему, і шлунково-кишковий тракт. Зафіксована наявність бактеріальної мікрофлори кишечника у легенях при сепсисі та гострому дистрес-синдромі дорослих. Такий механізм працює в системі «вісь кишечник-легені».

Одним з можливих додаткових факторів впливу SARS-CoV-2 на мікробіом є його міграція з легеневої тканини у клітинах імунної системи безпосередньо в стінку кишечника, оминаючи верхню частину шлунково-кишкового тракту, де агресивне середовище може пошкодити вірусну оболонку. Проникаючи в ентероцити і починаючи в них розмножуватися, коронавірус збільшує проникність кишкової стінки та порушує нормальне співвідношення облігатної флори. Окрім цього, у більшості пацієнтів з підтвердженим COVID-19 для лікування застосовуються антибактеріальні препарати, які в першу чергу впливають на непатогенну мікрофлору, що дає можливість розмножуватися умовно-патогенній та патогенній флорі та викликає ускладнення, зокрема клостридіє-асоційовані та антибіотико-асоційовані діареї, що значно погіршує загальний стан хворого. Варто зазначити, що хоча порушення мікробіоти та проникності кишкової стінки під час гострого періоду COVID-19 відіграють доволі важливу роль, період їх корекції припадає на постковідний період.

Гастроінтестинальні прояви post-COVID-19 в переважній більшості подібні на симптоми синдрому подразненого кишечника, тому їх оцінку варто проводити в контексті функціональних розладів. Синдром подразненого кишечника (СПК) разом з функціональною диспепсією (ФД) належить до групи функціональних уражень шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [48]. Основною характеристикою даного захворювання є наявність абдомінального болю та порушення «кишкових звичок» при відсутності виявлення органічних змін в кишечнику. Поширеність СПК коливається в залежності від регіону і становить, в середньому, 20% від популяції [14, 38], частіше хворіють жінки [95]. Однією з основних проблем асоційованих з СПК є погіршення якості життя та психологічного стану пацієнтів з даним захворюванням [23].

Діагноз СПК є клінічним та встановлюється згідно з Римськими критеріями IV [48] перегляду (2016): наявність рецидивуючого болю в животі, який виник більше 6-ти місяців тому та спостерігається впродовж останніх 3-ох місяців хоча б 1 раз на тиждень та поєднаний хоча б з 2-ма критеріями:

1. Пов'язаний з випорожненнями.

2. Пов'язаний з порушенням частоти випорожнень.
3. Пов'язаний зі зміною форми та консистенції стулу.

Відповідно від переважання симптоматики виділяють СПК з закрепом (СПК-З), СПК з діареєю (СПК-Д), СПК комбінований (СПК-К) та некласифікований (СПК-Н). Діагноз СПК з закрепом встановлюється якщо у  $\geq 25\%$  випадків дефекації необхідно напруження, стілець є грудкуватим або твердим (1-2 тип калу за Брістольською шкалою [69]), існує відчуття неповного випорожнення або аноректальної обструкції, необхідна мануальна допомога для випорожнення, самотійне випорожнення трапляється рідше ніж 3 рази на тиждень. СПК з діареєю характеризується у  $\geq 25\%$  випадків випорожненнями з раптовими позивами, збільшеного об'єму, частіше 3 разів на день.

Наявні дані підтверджують розвиток функціональних розладів шлунково-кишкового тракту /порушення осі мозок-кишечник після перенесеного вірусного, бактеріального або протозойного гастроентериту або після загострення запальних захворювань кишечника. Індивідуальна схильність до постінфекційних функціональних розладів пов'язана з генетичною схильністю та наявністю попередніх психологічних розладів, таких як тривога та/або депресія. Їх також пов'язують з порушенням моторики кишечника, вісцеральною гіперчутливістю, дисбіозом, підвищеною проникністю кишечника, порушенням всмоктування жовчних кислот та змінами в ентероендокринних клітинах і метаболізмі серотоніну.

Поточні дані свідчать про те, що одужання від інфекції SARS-CoV-2 може призвести до стійкої дисфункції шлунково-кишкового тракту, що нагадує певні аспекти постінфекційного синдрому подразненого кишечника. Тимчасове неспецифічне запалення кишечника є поширеним тригером тривалих симптомів СПК незалежно від початкової події (тобто вірусної, паразитарної, бактеріальної, після загострень ЗЗК, целиакії або гострого дивертикуліту). Подібним чином, інфекція SARS-CoV-2 епітеліальних клітин шлунково-кишкового тракту асоціюється з інфільтрацією власної пластинки плазматичних клітин і лімфоцитів, а також набряком у шлунку, дванадцятипалій кишці та прямій кишці, підвищеним

рівнем кальпротектину у калі, вищим рівнем IL-8 у калі та нижчим рівнем протизапального IL-10, порівняно з неінфікованими контролями. SARS-CoV-2-специфічний IgA та обмежені запальні цитокіни присутні в калі окремих пацієнтів з гострим COVID-19 та дисбіозом кишечника. Цікаво, що дисбіоз кишечника зберігався після зникнення інфекції SARS-CoV-2, що свідчить про те, що порушення мікробіоти може сприяти збереженню дисфункції кишечника та виникненню симптомів після зникнення інфекції. Дійсно, стійкий дисбіоз може сприяти підтримці хронічного стану слабкого запалення кишечника, підвищеної проникності та порушення всмоктування жовчних кислот, які раніше асоціювалися з порушенням моторики кишечника, підвищеною чутливістю та виникненням симптомів у пацієнтів з функціональними розладами [25, 26, 27, 35, 168].

Змінена моторика шлунково-кишкового тракту, вісцеральна гіперчутливість, постінфекційна реактивність, порушення на осі мозок-кишечник, зміна мікрофлори кишечника, синдром надмірного бактеріального росту, чутливість до їжі, порушення всмоктування вуглеводів та запалення кишечника — все це впливає на патогенез СПК [2,3,91,125,130]. З'являється все більше доказів щодо ролі імунної активації в етіології СПК, що в основному було продемонстровано в дослідженнях, присвячених механізмам постінфекційний СПК. Проспективні дослідження показали, що 3–36 % кишкових інфекцій призводять до стійких нових симптомів СПК, а точна частота залежить від збудника інфекції. У той час як вірусний гастроентерит, вірогідніше, має лише короткострокові наслідки, бактеріальний ентерит та інфекції, спричинені найпростішими та гельмінтами, супроводжуються тривалим ПІ-СПК. Фактори ризику розвитку ПІ-СПК включають, в порядку важливості, тривалий період початкової хвороби, токсичність інфікуючого бактеріального штаму, куріння, маркери запалення слизової оболонки, жіночу стать, депресія, іпохондрія та несприятливі події в житті протягом попередніх 3 місяців. Вік старше 60 років може захищати від ПІ-СПК, тоді як лікування антибіотиками пов'язують із підвищеним ризиком [100, 139]. Механізми, що викликають ПІ-СПК, невідомі, але можуть включати залишкове запалення або

стійкі зміни в імунітатах слизової оболонки, ентерохромафінних і тучних клітинах, кишкових нервах і мікробіоті шлунково-кишкового тракту (рис. 1.2).

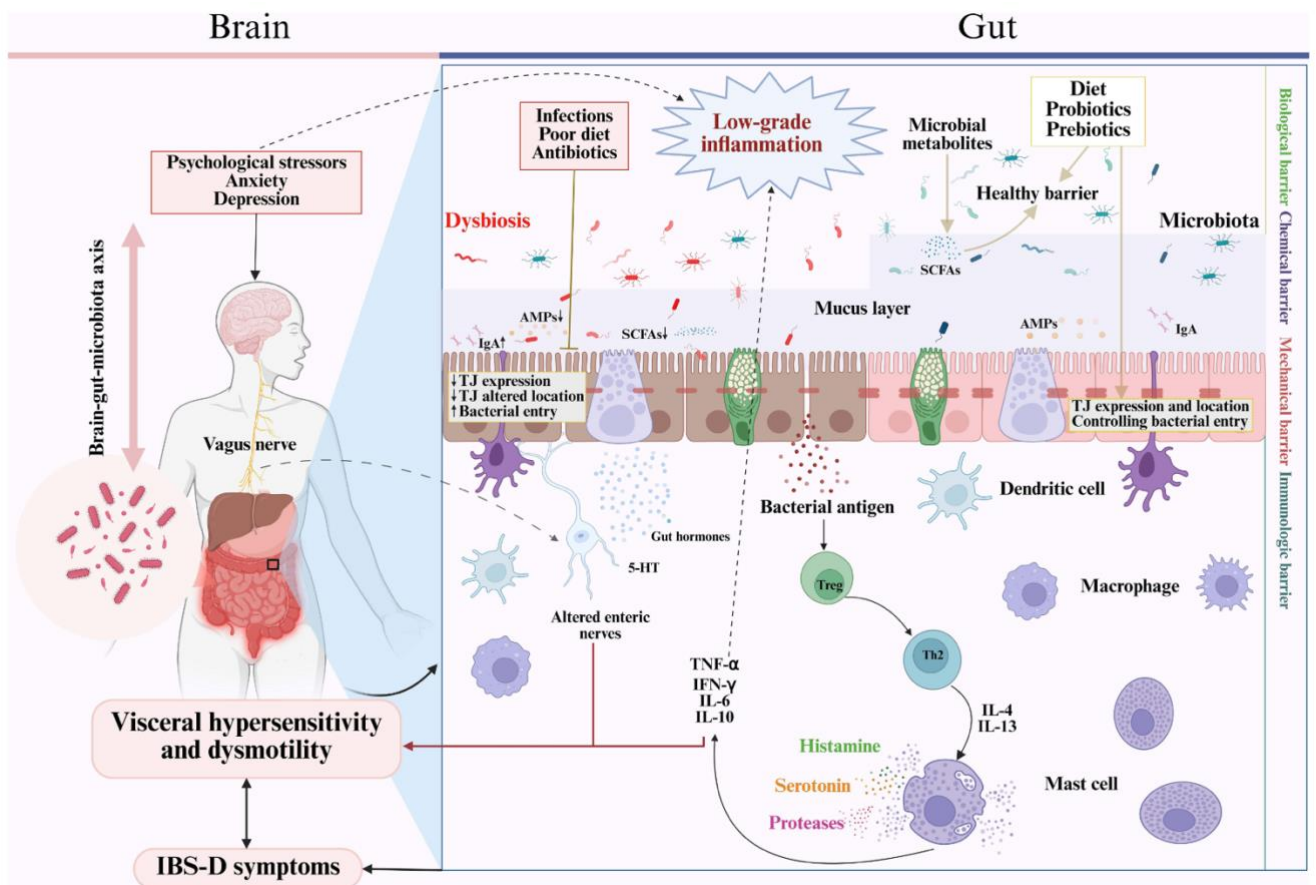


Рис. 1.2. Патогенез розвитку постінфекційного синдрому подразненого кишечника [162]

Вплив кишкової інфекції викликає стійке слабке системне та слизове запалення слабкої інтенсивності, яке характеризується зміною популяції циркулюючих клітин, слизовою інфільтрацією імунних клітин та підвищеним виробленням різних цитокінів у пацієнтів з СПК. Дослідження також вказують на посилення вродженої імунної відповіді у цих пацієнтів шляхом оцінки експресії та активації Toll-подібних рецепторів [29]. Серотонін (5-НТ), діючи переважно через рецептори 5-НТ<sub>3</sub> та 5-НТ<sub>4</sub>, відіграє значну роль у контролі моторики, чутливості та секреції шлунково-кишкового тракту. Крім того, спостереження, що концентрація 5-НТ у плазмі крові знижується у пацієнтів з СПК із закрепамі але підвищується у пацієнтів з діареєю, особливо у тих, у яких спостерігаються

постпрандіальні симптоми, надають додаткові докази його участі в моторній та сенсорній дисфункції, пов'язаній із цим станом [20, 39, 65].

На основі таких досліджень та клінічних звітів, отриманих на невеликих вибірках, за останні роки було виявлено частку порушень на різних рівнях осі мозку та кишечника (рис. 1.3), які можуть бути патофізіологічними факторами: гладком'язові клітини, слизова оболонка кишечника, жовчні кислоти, активація імунної системи, нейроендокринні механізми, структура та функція мозку, реакція на стрес, афективні, когнітивні, модуляція болю, поліморфізми генів і кишковий мікробіом [15, 22, 30, 31, 41, 53, 54, 58, 74, 81, 86, 101, 102, 103, 106, 110, 114, 119, 127, 128, 137, 143, 144, 145, 146, 152, 155, 157, 167]. Крім того, існує велика кількість комплексних даних, що демонструють тісний зв'язок між психосоціальними факторами та симптомами синдрому подразненого кишечника [83]. Однак, незважаючи на нові відкриття щодо можливих периферичних та центральних компонентів у патофізіології синдрому подразненого кишечника, суперечки щодо первинної ролі нервової системи порівняно з периферичними факторами все ще тривають у цій галузі.

Вісь мозок-легені включає декілька шляхів комунікації та факторів, які визначають її взаємодію. Це і вплив генетичних факторів, зокрема гени NCAM1, CADM2, RHF2, BAG6, SKAP2, DOCK9, так і вплив жіночих гормонів (жінки молодого віку більш схильні до виникнень СПК, в порівнянні з жінками в постменопаузі). Також це безпосередня взаємодія між мікробіомом та мозком, як на пряму, так і через посередництво імунної системи. Вплив навколишнього середовища визначає як наші поведінкові, так і дієтичні звички, що мають двосторонню направленість і на мозок і на кишечник [104].

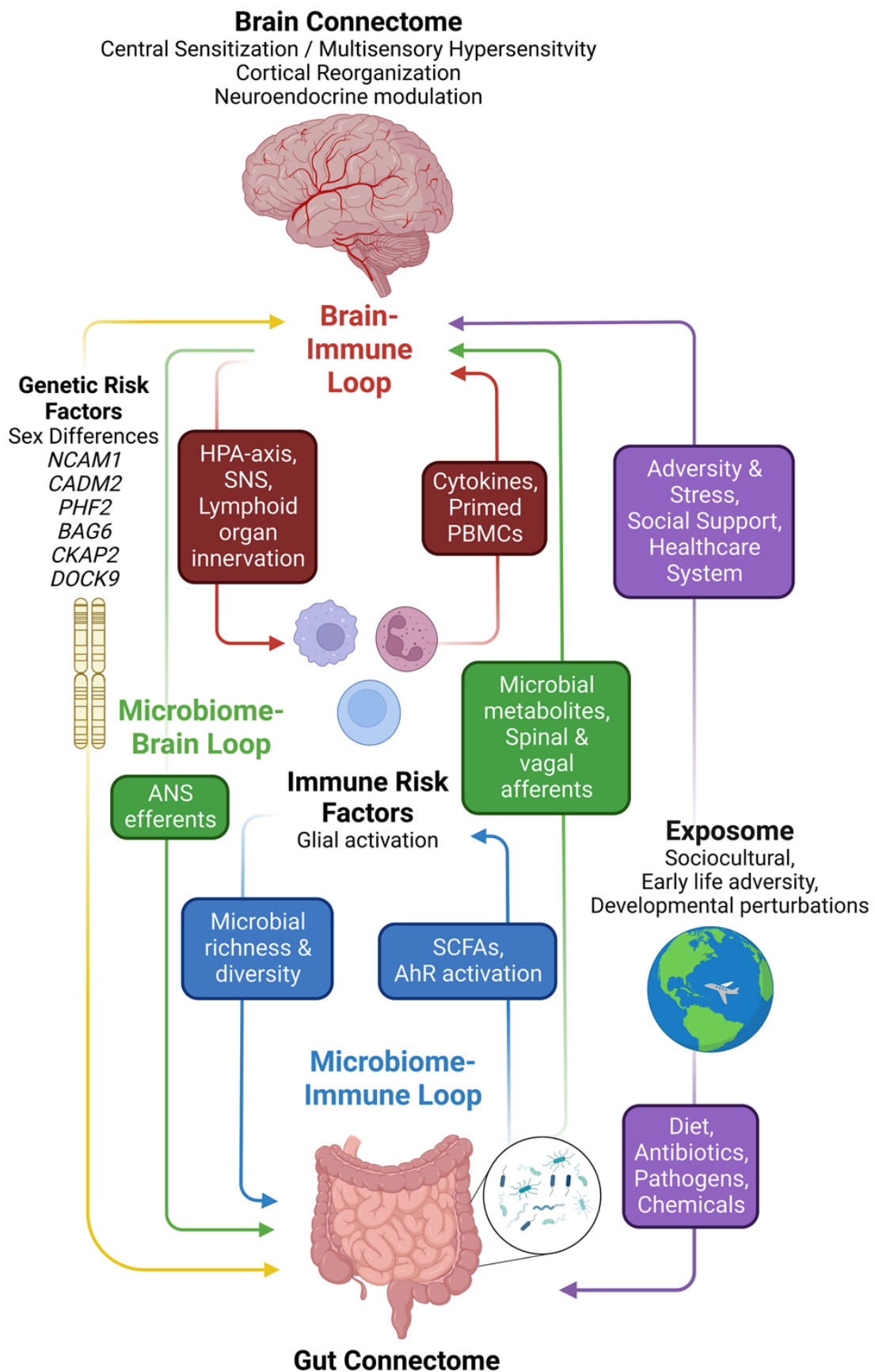


Рис. 1.3. Система мозок-кишечник-мікробіом [104]

Ключові відмінності були виявлені у складі кишкового мікробіома у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника [1,5,6]. Хоча вже було визначено характерні особливості кишкового мікробіому, який може бути пов'язаний з тяжким СПК [133, 145], загальна характеристика кишкового мікробіома при СПК залишається непослідовною, і жодної чіткої характеристики не було загально прийнято [36]. У оригінальному дослідженні 80 пацієнтів із СПК та 65 відповідних контрольних осіб без СПК Jeffery et al [77]. (2020) виявили велику кількість *Ruminococcus gnavus* та *Lachnospiraceae*, а також нижчі рівні *Barnesiella intestinihominis* та *Coproccoccus catus*. Метааналіз [92] Liu et al. (2017) виявив зниження рівня *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* та *Faecalibacterium prausnitzii* у пацієнтів із СПК. Інший метааналіз, що охопив 16 статей та 777 пацієнтів із СПК, виявив підвищений рівень *Firmicutes* та знижений рівень *Bacteroidetes* (зі збільшеним співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes*). Також зафіксовано підвищену концентрацію клостридій [49].

Метааналіз 23 досліджень та 1340 учасників виявив нижчі рівні лактобактерій та біфідобактерій, а також вищі рівні кишкової палички та ентеробактерій у пацієнтів під час аналізу кишкового мікробіома пацієнтів із синдромом подразненого кишечника порівняно зі здоровими людьми контрольної групи. Ці дослідження не виявили жодної різниці в рівнях фекальних бактероїдів або ентерококів [153]. Також, виявлений зв'язок між кишковим мікробіомом та психологічними станами. Одне дослідження показало, що фекальна мікробіота пацієнтів із СПК-Д була подібною до такої у пацієнтів з депресією. Обидва характеризувалися меншою загальною різноманітністю та більшою кількістю *Bacteroides*, *Prevotella* та недомінантної мікробіоти [93]. Крім того, Peter et al. (2018 [117]) виявили, що кишковий мікробіом у пацієнтів із СПК значно корелює з психологічним дистресом, тривогою та депресією. Проте, необхідні додаткові дослідження, щоб зрозуміти значення цієї асоціації в розвитку СПК та психічних розладів.

Враховуючи широкую мінливість даних про мікробіом при синдромі подразненого кишечника, необхідні подальші дослідження, щоб краще

охарактеризувати характерний кишковий мікробіом та зрозуміти його роль у різних захворюваннях. Синдром надмірного бактеріального росту (СНБР) – це ще один клінічний стан, що характеризується дисбактеріозом кишечника, який визначається як надлишок бактерій у тонкому кишечнику. СНБР найчастіше проявляється болем у животі, здуттям живота, метеоризмом та зміною кількості дефекації [60]. Діарея зустрічається частіше, ніж закреп, і пов'язана з активацією імунної системи, запаленням, підвищеною проникністю кишечника, ентеротоксичними бактеріальними штамами та декон'югацією жовчних солей [60]. Хоча СНБР традиційно діагностується на основі прямого відбору проб та посіву аспірату порожньої кишки, зараз його частіше оцінюють за допомогою сучасних неінвазивних тестів, включаючи дихальні тести з лактулозою та глюкозним воднем [61, 142].

СНБР може бути асоційованим з СПК, або навіть бути однією з його причин. Зв'язок між СНБР та СПК не є чітко окресленим і залишається суперечливим. Метааналіз 48 досліджень, що охопили понад 6500 пацієнтів із СНБР, показав, що 49% пацієнтів, у яких діагноз був поставлений за допомогою дихального тесту з лактулозою, та 19% пацієнтів, у яких діагноз був поставлений за допомогою дихального тесту з глюкозою, мали діагноз СПК [124]. У літературі поширеність СНБР серед пацієнтів із діагнозом СПК коливається від 4 до 78%. [61] Дослідження показали, що пацієнти з СПК частіше мають аномальний дихальний тест порівняно зі здоровими добровольцями контрольної групи [122, 132]. Крім того, є докази того, що пацієнти, у яких спостерігалася нормалізація раніше аномального дихального тесту з лактулозою після лікування неоміцином, згодом спостерігалася зменшення симптомів СПК [122].

Існують дані, що загальна кількість видів та бактеріальних колоній у тонкому кишечнику корелює з більш рідким стулом за Брістольською шкалою [150] калу, що може пояснити, чому у пацієнтів із СНБР та синдромом подразненого кишечника (СПК) може спостерігатися діарея. Крім того, пацієнти з СПК частіше приймають інгібітори протонної помпи через коморбідну функціональну

диспепсію, що може сприяти розвитку СНБР через їх потужну антисекреторну дію та гіпохлоргідрію [138].

Нещодавні дослідження показали роль дисфункції кишкового бар'єру в синдромі подразненого кишечника. Кілька попередніх досліджень показали, що проникність кишечника підвищена у пацієнтів із СПК з переважною діареєю або у пацієнтів із постінфекційним СПК [109]. Кишковий епітелій утворює вирішальний бар'єр, який регулює селективне проходження поживних речовин і запобігає проникненню шкідливих патогенів і токсинів у підлеглі тканини [118]. Білки щільних контактів (ТК), які служать молекулярними «воротарями», що контролюють парацелюлярну проникність, є центральними для цілісності цього бар'єру. ТК складаються з різних білків, включаючи клаудини, оклюдини та зонуліни, які відіграють ключову роль у підтримці структурної та функціональної цілісності кишкового епітеліального бар'єру [16, 64, 87].

Зміни в білках ТК можуть бути ключовим фактором, що сприяє порушенню кишкового бар'єру, що спостерігається у пацієнтів із СПК. Порушення регуляції цих білків може призвести до підвищеної проникності кишечника, що дозволяє антигенам просвіту потрапляти в підлеглу слизову оболонку. Це, у свою чергу, може викликати імунні реакції, запалення низького ступеня активності та низку шлунково-кишкових симптомів, характерних для синдрому подразненого кишечника [18, 72]. Деякі дослідження продемонстрували збільшення проникності слизової оболонки товстої кишки у пацієнтів з СПК, пов'язане зі зниженням рівня мРНК ZO-[120] 1. Деякі дослідники стверджували, що експресія мРНК окклюдину залишалася незмінною [163]. Однак нещодавнє дослідження повідомило про зниження експресії окклюдину в слизовій оболонці товстої кишки у пацієнтів з СПК [48]. Хоча кілька досліджень виявили зв'язок між рівнями білка ТК та СПК, точна природа цих змін, їх механізми та клінічні наслідки залишаються предметом постійних досліджень та дискусій.

Хронічне запалення низького ступеня відноситься до легкого патологічного стану, що характеризується дисбалансом в імунній системі, що викликається тривалим впливом низьких доз специфічних імуногенів. Цей тип запалення такого

рівня, який дещо підвищений порівняно з нормальною слизовою оболонкою, але не має жодних явних макроскопічних зовнішніх проявів. Запалення кишечника низького ступеня активності пов'язують з патогенезом синдрому подразненого кишечника діарейного підтипу [105]. Пацієнти з СПК не мають морфологічних аномалій, проте спостерігається значна інфільтрація імунними клітинами слизової оболонки товстого кишечника (СОТК), включаючи тучні клітини, макрофаги, дендритні клітини, Т-лімфоцити та плазматичні клітини. Ця інфільтрація постійно підтримує на одному рівні хронічне запалення слабкого рівня [50].

Дослідження показують, що на інфільтрацію імунних клітин слизової оболонки у пацієнтів з СПК впливає стать, зокрема, інфільтрація тучними клітинами СОТК більш виражена у жінок, тоді як кількість Т-клітин більша у чоловіків [43]. Встановлено, що в СОТК пацієнтів з СПК-Д спостерігається збільшення кількості та активація імунних клітин, включаючи тучні клітини та макрофаги [34, 80]. Місцеві та центральні фактори можуть сприяти активації та дегрануляції тучних клітин, що призводить до вивільнення триптази, гістаміну, 5-НТ та інших медіаторів запалення і цитокінів, які сприяють патологічним процесам, пов'язаним із СПК.

Ще однією нагальною проблемою лікарів первинної ланки та гастроентерологів є питання лікування та корекції симптомів пацієнтів з СПК. Серед доступних варіантів немедикаментозного лікування дієта з низьким вмістом ферментованих олігосахаридів, дисахаридів, моносахаридів і поліолів (FODMAP) є найбільш науково обґрунтованим дієтичним втручанням при СПК. FODMAP містяться в різних концентраціях у певних фруктах, овочах, бобових, молочних продуктах, штучних підсолоджувачах і горіхах [151]. Впровадження дієти з низьким вмістом FODMAP можна здійснювати двома методами: top-down та bottom-up. Підхід top-down передбачає три етапи: спочатку обмеження FODMAP, потім поступове повернення раніше виключених продуктів для оцінки толерантності, і наостанок індивідуалізація для створення модифікованої дієти з вмістом FODMAP на основі толерантності конкретного пацієнта. Навпаки, підхід bottom-up починається з початкового скорочення продуктів, багатих на конкретні

FODMAP, протягом певного періоду, а потім, за необхідності, подальшого обмеження інших продуктів. Важливо підкреслити, що переважна більшість доказів підтверджує ефективність підходу top-down [32, 136].

Для корекції стану мікробіому пацієнтам з СПК рекомендоване використання пробіотиків. Метааналіз 35 рандомізованих контрольованих досліджень показав, що застосування пробіотика призвело до значного покращення симптомів синдрому подразненого кишечника, включаючи абдомінальний біль, здуття живота та метеоризм [112], результати, які підтверджуються результатами кількох інших метааналізів [19, 47, 57, 165]. Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження дорослих із СПК, які отримували пробіотик *Bifidobacterium longum* NCC3001, призвело до зниження показників депресії та зменшення реакцій у мигдалині та лобно-лімбічній ділянці, що спостерігаються на функціональній магніто-резонансній томографії при впливі негативних емоційних стимулів [123]. Хоча наразі немає чітких визначених рекомендацій щодо використання пробіотиків для лікування депресії, метааналіз продемонстрував, що пробіотики як добавки до антидепресантів показали значний позитивний вплив на симптоми депресії [111].

Окрім модуляції складу мікробіому, було запропоновано кілька інших теорій щодо переваг, пов'язаних зі споживанням пробіотиків для симптомів синдрому подразненого кишечника. Було висловлено припущення, що пробіотики покращують бар'єрну функцію слизової оболонки та зменшують проникність кишечника, що пов'язано з патогенезом [19, 47] СПК. Також є докази того, що пробіотики індукують вироблення цитокінів, включаючи IL-10, модулюючи імунну відповідь господаря [97]. Застосування *Bifidobacterium lactis* DN-173 010, *Lactobacillus paracasei* NCC2461, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Bifidobacterium infantis* 35624 та *Bifidobacterium longum* NCC3001 продемонстрували певну ефективність у зменшенні шлунково-кишкових симптомів СПК, таких як частота випорожнень та абдомінальний біль [24]. Прийом добавок *Bifidobacterium longum* W11 протягом 2 місяців у поєднанні з рифаксиміном, селективним кишковим антибіотиком, значно зменшив симптоми СПК порівняно з рифаксиміном окремо,

що було оцінено за допомогою візуально аналогової шкали [55]. Клінічне дослідження, що вивчало вплив *Lactobacillus paracasei* F19 на симптоми синдрому подразненого кишечника, показало нормалізацію частоти випорожнень учасників із закрепом або діареєю та значне зменшення частоти та інтенсивності абдомінального болю [94].

Ознаки функціональних уражень кишечника в постковідному періоді спостерігаються майже у кожного 6 пацієнта, вони включають біль, здуття, діареї, закрепи, метеоризм, відчуття тяжкості після їжі, тенезми [4]. Такі симптоми, а особливо в поєднанні з серцево-судинними ускладненням та проявами астеничного синдрому, які часто спостерігаються після перенесеного COVID-19, значно погіршують якість життя пацієнтів, а іноді роблять їх непрацездатними не невизначений термін. Дослідження мікробіому та проникності стінки кишечника в постковідному періоді, особливо у пацієнтів з вираженими функціональними розладами, є перспективним напрямком дослідження, враховуючи продовження пандемії, постійні мутації SARS-CoV-2 та неухильне збільшення кількості пацієнтів з постковідним синдромом. Більш детальне вивчення дозволить не лише дослідити патогенез таких проявів, а і дасть можливість їх вчасно коректувати, що допоможе скоротити час відновлення після перенесеного COVID-19.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 2.1. Дизайн дослідження

Дослідження проведено на клінічних базах кафедри терапії і геріатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика – ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф.Чеботарьова НАМН України та українсько-німецькому гастроентерологічному центрі «ВУК-Київ», морфологічне та імуногістохімічне дослідження виконувалось на кафедрі морфології, клінічної патології та судової медицини НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Дисертаційне дослідження полягало в визначенні основних патогенетичних та клінічних особливостей постковідного синдрому подразненого кишечника, шляхом оцінки провідних симптомів, морфологічного та імуногістохімічного дослідження слизової оболонки кишечника у даних пацієнтів та проведенням полімеразної ланцюгової реакції аналізів стулу для визначення якісного та кількісного складу мікробіому.

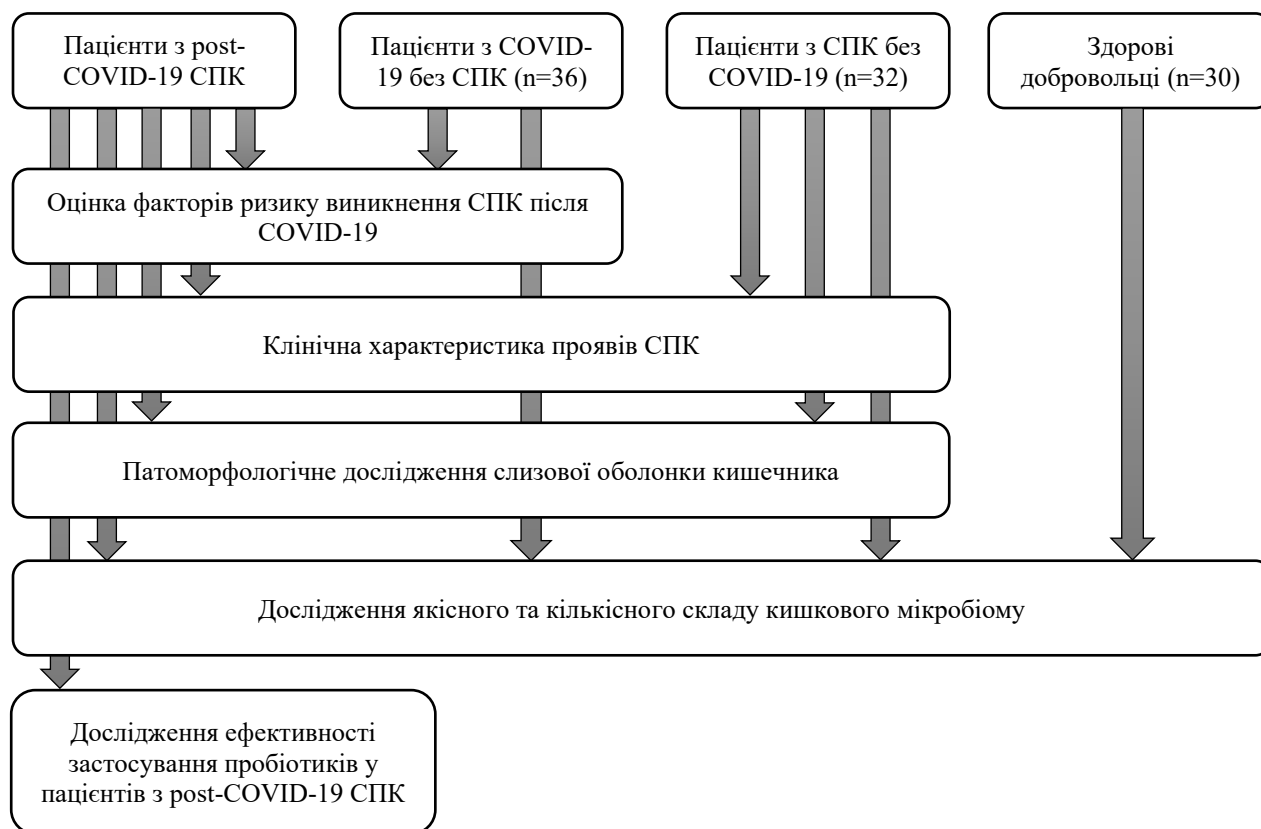


Рис. 2.1 Дизайн дисертаційного дослідження

## 2.2. Загальна характеристика пацієнтів

У дослідження було включено 64 пацієнти з синдромом подразненого кишечника, який виник впродовж 12 місяців після перенесеного лабораторно-підтвердженого COVID-19 віком від 18 до 70 років, середній вік  $48,5 \pm 17,7$  років, ці пацієнти склали основну групу (post-COVID-19 СПК). Середня тривалість захворювання складала  $7 \pm 2$  місяці. Жінок було 42 та чоловіків – 22, така невідповідність пов'язана з переважанням поширеності синдрому подразненого кишечника в жіночій популяції. СПК-Д був виявлений у 38 (59%) пацієнтів, СПК-К – 15 (24%) пацієнтів та СПК-З – 11 (17%) пацієнтів.

Критерії включення:

- Клінічно підтверджений синдром подразненого кишечника;
- Вік старше 18 років;
- Лабораторно підтверджений COVID-19, асоційований з появою симптомів синдрому подразненого кишечника;
- Отримана згода на виконання всіх процедур із запланованого дослідження.

Критерії невключення:

- Вік молодше 18 років;
- Супутня патологія, яка могла вплинути на результати дослідження (онкологічні захворювання, цукровий діабет, оперативні втручання на шлунково-кишковому тракті за 12 місяців до початку дослідження);
- Наявність органічних захворювань кишечника;
- Відмова брати участь у дослідженні або підписувати інформовану згоду;

Критерії виключення:

- Відмова продовжувати участь у дослідженні;
- Виявлення захворювань, що можуть вплинути на результати дослідження (онкологічні захворювання, запальні захворювання кишечника) впродовж дослідження.

Додатково було обстежено 36 пацієнтів з підтвердженим діагнозом СПК, які не хворіли на COVID-19, віком від 29 до 80 років, середній вік  $45,7 \pm 17,5$  років, ці пацієнти склали групу порівняння (СПК). Жінок було 22, чоловіків – 14, що репрезентативно до групи post-COVID-19 СПК. Середня тривалість СПК в цій групі становила  $5,5 \pm 3$  роки. СПК-Д був виявлений у 5 (14%) пацієнтів, СПК-К – 13 (36%) пацієнтів та СПК-З – 18 (50%) пацієнтів.

Критерії включення:

- Клінічно підтверджений синдром подразненого кишечника;
- Вік старше 18 років;
- Лабораторно та анамнестично підтверджена відсутність перенесеної COVID-19;
- Отримана згода на виконання всіх процедур із запланованого дослідження.

Критерії невключення:

- Вік молодше 18 років;
- Супутня патологія, яка могла вплинути на результати дослідження (онкологічні захворювання, цукровий діабет, оперативні втручання на шлунково-кишковому тракті за 12 місяців до початку дослідження);
- Лабораторно підтверджений COVID-19 в анамнезі;
- Наявність органічних захворювань кишечника;
- Відмова брати участь у дослідженні або підписувати інформовану згоду;

Критерії виключення:

- Відмова продовжувати участь у дослідженні;
- COVID-19 впродовж проведення досліджень;
- Виявлення захворювань, що можуть вплинути на результати дослідження (онкологічні захворювання, запальні захворювання кишечника) впродовж дослідження.

Також, 32 пацієнти віком від 23 до 83 років, середній вік –  $46,7 \pm 15,8$  років перенесли COVID-19, проте не мали жодних ознак СПК та склали контрольну групу (COVID-19). Жінок було 17, чоловіків – 15.

Критерії включення:

- Відсутність скарг та підтверджених діагнозів зі сторони шлунково-кишкового тракту;
- Вік старше 18 років;
- Лабораторно підтверджений COVID-19;
- Отримана згода на виконання всіх процедур із запланованого дослідження.

Критерії невключення:

- Вік молодше 18 років;
- Супутня патологія, яка могла вплинути на результати дослідження (онкологічні захворювання, цукровий діабет, оперативні втручання на шлунково-кишковому тракті за 12 місяців до початку дослідження);
- Наявність органічних захворювань кишечника;
- Відмова брати участь у дослідженні або підписувати інформовану згоду;

Критерії виключення:

- Відмова продовжувати участь у дослідженні;
- Виявлення захворювань, що можуть вплинути на результати дослідження (онкологічні захворювання, запальні захворювання кишечника) впродовж дослідження.

Окремо було обстежено 30 практично здорових добровольців, які не мали жодних скарг зі сторони ШКТ та в їх анамнезі не було зафіксовано перенесеного COVID-19, віком від 18 до 66 років, середній вік  $41,3 \pm 12,4$  роки (ЗД).

Критерії включення:

- Відсутність скарг та підтверджених діагнозів зі сторони шлунково-кишкового тракту;
- Вік старше 18 років;

- Лабораторно та анамнестично підтверджена відсутність перенесеної COVID-19;

- Отримана згода на виконання всіх процедур із запланованого дослідження.

Критерії невиключення:

- Вік молодше 18 років;
- Супутня патологія, яка могла вплинути на результати дослідження (онкологічні захворювання, цукровий діабет, оперативні втручання на шлунково-кишковому тракті за 12 місяців до початку дослідження);

- Наявність органічних захворювань кишечника;
- Відмова брати участь у дослідженні або підписувати інформовану згоду;

Критерії виключення:

- Відмова продовжувати участь у дослідженні;
- Виявлення захворювань, що можуть вплинути на результати дослідження (онкологічні захворювання, запальні захворювання кишечника) впродовж дослідження.

- COVID-19 впродовж проведення досліджень.

Жоден з пацієнтів не вибув з дослідження по власному бажанню або через наявність критерій виключення.

### **2.3. Загальноклінічні методи дослідження**

Діагноз СПК був встановлений на підставі Римських критеріїв IV перегляду: наявність абдомінального болю, щонайменше, 1 раз на тиждень впродовж 3 місяців, за 6 місяців до підтвердження діагнозу, асоційованого з  $\geq 2$  симптомами:

- зв'язок болю з дефекацією;
- зміна частоти випорожнень;
- зміна консистенції стулу.

Підтип СПК визначався залежно від переважання скарг: СПК-Д – діарея у  $\geq 25\%$  і закреп у  $<25\%$ , СПК-З - закреп у  $\geq 25\%$  і діарея у  $<25\%$ , СПК-К - діарея у  $\geq 25\%$  і закреп у  $\geq 25\%$ , СПК-Н – не відповідає жодним з критеріїв.

Первинне обстеження включало збір анамнезу, загальноклінічне обстеження за правилами перкусії, пальпації та аускультатії. Для визначення локалізації болючості та спазму методично і ретельно проводили глибоку пальпацію відділів товстої кишки.

Для загальноклінічної оцінки рівня тривоги та депресії ми використовували шкалу HADS, яку всі пацієнти з перенесеним COVID-19. Шкала складається з двох блоків питань, один відповідає за оцінку тривоги (A) та другий за оцінку депресії (D), оцінка проводиться для кожного блоку окремо у відповідності до набраних балів: від 0 до 7 балів свідчить про відсутність ознак депресії або тривогу, від 8 до 10 балів – прояв субклінічної тривоги або депресії та вище 11 балів – ознака клінічно значущої тривоги та депресії.

Питання блоку про тривогу включали:

**Я відчуваю напруженість або мені "не по собі": (A)**

- Більшу частину часу – 3 бали
- Часто – 2 бали
- Час від часу – 1 бал
- Зовсім ні – 0 балів

**Я все ще отримую задоволення від того, що раніше приносило мені радість: (D)**

- Точно так само – 0 балів
- Вже не так сильно – 1 бал
- Лише трохи – 2 бали
- Майже зовсім ні – 3 бали

**У мене буває відчуття страху, ніби має статися щось жахливе: (A)**

- Дуже чітко і досить сильно – 3 бали
- Так, але не дуже сильно – 2 бали
- Трохи, але це мене не турбує – 1 бал

- Зовсім ні – 0 балів

**Я можу сміятися і бачити смішне в різних ситуаціях: (D)**

- Так само, як і завжди – 0 балів
- Зараз вже не так часто – 1 бал
- Безумовно, зараз значно рідше – 2 бали
- Зовсім ні – 3 бали

**Тривожні думки крутяться в моїй голові: (A)**

- Більшу частину часу – 3 бали
- Часто – 2 бали
- Час від часу, але не дуже часто – 1 бал
- Лише іноді – 0 балів

**Я відчуваю бадьорість (радість): (D)**

- Зовсім ні – 3 бали
- Не часто – 2 бали
- Іноді – 1 бал
- Більшу частину часу – 0 балів

**Я можу спокійно сидіти і відчувати себе розслаблено: (A)**

- Безумовно – 0 балів
- Зазвичай – 1 бал
- Не часто – 2 бали
- Зовсім ні – 3 бали

**Я відчуваю себе так, ніби всі мої дії сповільнилися: (D)**

- Майже весь час – 3 бали
- Дуже часто – 2 бали
- Іноді – 1 бал
- Зовсім ні – 0 балів

**У мене буває лякаюче відчуття, ніби "метелики" в животі: (A)**

- Зовсім ні – 0 балів
- Іноді – 1 бал
- Досить часто – 2 бали

- Дуже часто -3 бали

**Я втратив(ла) інтерес до свого зовнішнього вигляду: (D)**

- Безумовно – 3 бали
- Я не приділяю цьому стільки уваги, скільки потрібно – 2 бали
- Можливо, я приділяю цьому менше уваги – 1 бал
- Я доглядаю за собою так само, як і раніше – 0 балів

**Я відчуваю неспокій, ніби мені потрібно постійно рухатися: (A)**

- Дуже сильно – 3 бали
- Досить сильно – 2 бали
- Не дуже сильно – 1 бал
- Зовсім ні – 0 балів

**Я з нетерпінням і радістю чекаю на майбутні події: (D)**

- Так само, як і раніше – 0 балів
- Дещо менше, ніж раніше – 1 бал
- Безумовно менше, ніж раніше – 2 бали
- Майже зовсім ні – 3 бали

**У мене бувають раптові напади паніки: (A)**

- Дуже часто – 3 бали
- Доволі часто – 2 бали
- Не дуже часто – 1 бал
- Зовсім ні – 0 балів

**Я можу отримувати задоволення від гарної книги, радіо- або телепрограми: (D)**

- Часто – 0 балів
- Іноді – 1 бал
- Не часто – 2 бали
- Дуже рідко – 3 бали

Для оцінки болю використовувалась візуально-аналогова шкала (ВАШ).



Рис. 2.3. Візуально-аналогова шкала болю (ВАШ).

#### 2.4. Патоморфологічні методи дослідження.

Пацієнтам, яким було виконано патоморфологічне дослідження, для взяття гістологічного матеріалу була виконана колоноскопія, усім пацієнтам, біоптати яких ми досліджували, вона була показана для виключення органічних захворювань або була виконана як плановий скринінг після 40 років.

Біоптати кишечника фіксували в 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну протягом 24-48 годин, Після фіксування матеріалу проводили стандартну проводку в апараті Excelsior AS (Thermo Fisher Scientific, Велика Британія), потім заливали в парафін на апараті HistoStar (Thermo Fisher Scientific, Велика Британія). З парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 2-3 мкм. Зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином, для визначення рівня слизоутворення в клітинах слизової оболонки кишечника використовувалась PAS-реакція.

Для визначення стану щільних контактів/з'єднань проміж клітинами епітелію було проведено імуногістохімічне дослідження (ІГХД) із білками сімейства щільних контактів клаудином 1 (claudin 1) та клаудином 7 (claudin 7). Для оцінки експресії муцину-2 (MUC-2) та муцину-4 (MUC-4) використовувалися мишачі моноклональні антитіла (Master Diagnostica, Spain). Для визначення експресії ACE2 проводили імуногістохімічне дослідження (ІГХД) з моноклональними антитілами

проти ACE2 (anti-ACE2; clone 4G5.1; Sigma-Aldrich MABN59, replaces MAB5676, виробництва EMD Millipore Corporation; Temecula, CA US).

Зрізи поміщалися на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів застосовували цитратний буфер з рН6, EDTA буфер, рН8. Було використано кролячі поліклональні антитіла до клаудину 1 та клаудину 7 (Master Diagnostica, Spain). Використано систему детекції Master Polymer Plus Detection (Peroxidase, хромоген ДАБ) (Master Diagnostica, Spain).

Для оцінки ступеня експресії клаудину нами було використано 2 напівкількісних метода, які вказували на кількість клітин, які прореагували з маркером, що дозволили об'єктивізувати отримані данні.

**Таблиця 2.4**

Оцінка експресії клаудину за методикою G.Sheehan (2007 р.)

Інтенсивність забарвлення	Бал за інтенсивність забарвлення/локалізація в епітелії*	Кількість позитивних клітин	Бал за кількість позитивних клітин	Сума балів
слабка	1/ +1	До 25%	1	0**-3 - слабка
помірна	2/ +2	25-50%	2	4-6 - помірна
виражена	3/ +3	Від 51%	3	7-9 - виражена

\* - локалізація в епітелії – в поверхневих відділах, в інших відділах;

\*\* - 0 – реакція відсутня

Експресія клаудину по критерію H- score (Shibutani M, 2014, Suren D 2014)

0- Експресія відсутня.

1- Експресія наявна менше ніж в 1/3 поверхні мембран.

2- Експресія наявна від 1/3 до 2/3 поверхні мембран.

3- Експресія наявна більше ніж у 2/3 поверхні мембран.

Оцінку експресії MUC-2, MUC-4 та ACE2 було проведено відповідно наявності та/або відсутності забарвлення клітин різного ступеня інтенсивності згідно візуально-аналогової шкали. Інтенсивність експресії оцінювали від 0 – відсутня реакція, + - низька інтенсивність, ++ - помірна та +++ – «виражена».

Мікроскопічне дослідження та фотоархівування препаратів проводили із використанням світлооптичного мікроскопів «Carl Zeiss» Primo Star з камерою AxioCam105 color, «Carl Zeiss» AX10 (Німеччина) та системи обробки даних «Axiovision» при збільшенні об'єктиву 10, 20, 40, біноккулярної насадки 1,5 та окулярів 10 [2].

## **2.5. Мікробіологічне дослідження калу**

За чотири доби до збору біоматеріалу пацієнти перейшли на дієту, що виключала важкоперетравлювані продукти (копченості, ковбасні вироби, баранячий жир) та медикаменти, які впливають на моторику кишечника або колір екскрементів. Зразки калу були заморожені при температурі -18 °С максимум ніж через 6 годин після збору біоматеріалу та були відправлені на аналіз протягом 1 місяця після отримання.

Проводилась полімеразна ланцюгова реакція аналізатором для ампліфікації «ДТ Лайт» (ДНК - технологія) на тест системі «КОЛОНОФЛОР-16 (біоценоз)» (Альфалаб), який визначає 23 показники, включаючи 21 вид мікроорганізмів, загальну бактеріальну масу, та наявність генів патогенності, які визначають ентероінвазивні якості E.coli.

Аналіз складається з двох етапів: 1-й – виділення ДНК, 2-й – ампліфікація специфічних ділянок ДНК методом ПЛР з гібридизаційно-флюоресцентною детекцією продуктів ампліфікації в режимі реального часу. Метод заснований на повторюваних циклах температурної денатурації ДНК, відпалу олігонуклеотидних праймерів з комплементарними ділянками ДНК та наступною добудовою полінуклеотидних ланцюгів Taq-полімеразою. Для реакції використовуються специфічні олігонуклеотидні праймери та мічені зонди Taqman. За допомогою

ферменту Taq-полімерази відбувається гібридизація олігонуклеотиду і зонду з компліментарною ділянкою ДНК-мішені. Утворення специфічного продукту ампліфікації супроводжується відщепленням флуоресцентної мітки та появи флуоресцентного сигналу, детекція якого проводиться в режимі реального часу. Інтенсивність флюоресценції прямо пропорційна кількості специфічних продуктів ампліфікації та наростає з кожним новим циклом. Аналіз даних виконується з застосуванням формули, яка описує залежність величини порогового циклу від вхідної концентрації фрагменту ДНК [8]. Аналіз включав кількісне визначення та якісне визначення мікроорганізмів наведених в таблиці 2.5.

Код прямого та зворотнього праймерів, аналітична чутливість та канал детекції для кожного мікроорганізма наведена в таблиці 2.5.

**Таблиця 2.5**

Структура праймерів та аналітична чутливість методу для виявлення досліджуваних мікроорганізмів [8].

Суміш для ампліфікації	Канал детекції	Аналітична чутливість (копій/мл)	Структура прямого праймера	Структура зворотнього праймера
Lactobacillus spp.	FAM	10 <sup>5</sup>	5'TCGGCTATCACT TCTGGATGGA3'	5'CCATTGTGGA AGATCCCTAC TGC3'
Bifidobacterium spp.	FAM	10 <sup>5</sup>	5'GCGTGCTTAACA CATGCAAGTC3'	5'CACCCGTTTC CAGGAGCTATT 3'
Escherichia coli	FAM	10 <sup>5</sup>	5'CAGGCTGATGT ATGAGCAGTAT 3'	5'TGCTGAGACC ACGGTTTATC 3'
Bacteroides spp.	FAM	10 <sup>5</sup>	5'CGGAGGATCCG AGCGTTA 3'	5'CCGCAAACCTT TCACAACCTGAC TTA3'

Суміш для ампліфікації	Канал детекції	Аналітична чутливість (копій/мл)	Структура прямого праймера	Структура зворотнього праймера
Faecalibacterium prausnitzii	FAM	10 <sup>4</sup>	5'CCATGAATTGCC TTCAAAACTGTT3'	5'GAGCCTCAGC GTCAGTTGGT3'
Klebsiella spp	HEX	10 <sup>5</sup>	5'GTTAACGCCCTG TCGCAGAAGC 3'	5'TTC (G/A) T(A/G) GCTCGGCCAGA A(G/A) CGCAC 3'
Candida spp	FAM	10 <sup>4</sup>	5'CAGCGAAATGC GATACGTAATAT G 3'	5'GTCTTTCAAG CAAACCCAAGT C 3'
Staphylococcus aureus	HEX	10 <sup>4</sup>	5'AAAGGATTGCA CAGCGTTTATC 3'	5'CGCAACAGTT AATTTGGGCTT TA 3'
Bacteroides thetaiotaomicron	FAM	10 <sup>5</sup>	5'TCCTACGGGAG GCAGCAGT3'	5'GGACTACCAG GGTATCTAATC CTGTT3'
Akkermansia muciniphila	HEX	10 <sup>5</sup>	5'CAGCACGTGAA GGTGGGGAC 3'	5'CCTTGCGGTT GGCTTCAGAT 3'
Enterococcus spp.	FAM	10 <sup>5</sup>	5'GGGGCGTGGTC AAATATAAAyCT 3'	5'CCTGACGGAC TTCACACTTGT AA 3'
Escherichia coli enteropathogenic	FAM	10 <sup>4</sup>	5'CAGGCTGATGT ATGAGCAGTAT 3'	5'TGCTGAGACC ACGGTTTATC 3'

Суміш для ампліфікації	Канал детекції	Аналітична чутливість (копій/мл)	Структура прямого праймера	Структура зворотнього праймера
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	FAM	10 <sup>5</sup>	5'ААТААСАССГА GCAGGAGGTT3'	5'СААТGGCCGA АТАААТАAGCA 3'
<i>Klebsiella oxytoca</i>	HEX	10 <sup>5</sup>	5'ААТААСАССГА GCAGGAGGTT3'	5'СААТGGCCGA АТАААТАAGCA 3'
<i>Clostridium difficile</i>	FAM	10 <sup>5</sup>	5'TTGAGCGATTТА СТTCGGTAAAGA 3'	5'TGТАCTGGCT CACCTTTGATA TTCA 3'
<i>Clostridium perfringens</i>	HEX	10 <sup>5</sup>	5'AGGTGCTCAAA ACATGCACT 3'	5'TGTGCGAAAG CAGCTTTA AC 3'
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	FAM	10 <sup>5</sup>	5'GTGAAGGCGAT CGTACCACTCCT 3'	5'GCGTCTTCGA AACGACGACCG A 3'
<i>Citrobacter spp.</i>	FAM	10 <sup>5</sup>	5'GGGGCGTGGTC AAATATAAAyCT 3'	5'CCTGACGGAC TTCACACTTGT AA 3'
<i>Enterobacter spp.</i>	HEX	10 <sup>5</sup>	5'GGGGCGTGGTC AAATATAAAyCT 3'	5'CCTGACGGAC TTCACACTTGT AA 3'
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	FAM	10 <sup>5</sup>	5'TTGТАAGTGCTG GTAAAGGGATTG 3	5'CATTCCTACA TAACGGTCAAG AGTA 3'

Суміш для ампліфікації	Канал детекції	Аналітична чутливість (копій/мл)	Структура прямого праймера	Структура зворотнього праймера
Parvimonas micra	HEX	10 <sup>5</sup>	5'AAGAATGGAGA GAGTTGTTAGAG AAAGAA 3'	5'TTGTGATAAT TGTGAAGAACC GAAGA 3'
Shigella spp.	HEX	10 <sup>4</sup>	5'CTGCATTCTGGC AATCTCTTCACAT C 3'	TGATGAGCTAA CTTCGTAAGCC CTCC 3'
Salmonella spp	FAM	10 <sup>4</sup>	5'GTGAAATTATCG CCACGTTCGGGC AA 3'	5'TCATCGCACC GTCAAAGGAAC C 3'

Перевищення загального бактеріального числа більше ніж на 2 порядки від референтного значення свідчило про надмірний бактеріальний ріст.

## 2.6. Статистичні методи дослідження.

Проводились на ліцензійному програмному забезпеченні StatPlus v 8.0.4.0, STATISTICA v.12.6, Microsoft Office Excel 2019. Для опису кількісних даних з нормальним розподілом використовувались середнє арифметичне (M) та стандартна похибка (m), для даних з ненормальним розподілом медіану (Me) та середнє квадратичне відхилення ( $\delta$ ), квартилі (Q25 та Q75) або максимальний (max) та мінімальний (min) показник для кращої візуалізації даних. Нормальність розподілення даних перевірялась критерієм Шапіро-Уїлка. Рандомізацію груп проводили методом випадкових чисел.

Якісні дані були відображались і у відносній, і в абсолютній величинах. Для порівняння кількісних значень використовувався критерій Стьюдента для нормального розподілення та непараметричний критерій Манна-Уїтні. Якісні дані порівнювались за допомогою критерія Хі-квадрат Пірсона або точного критерія

Фішера в залежності від величини вибірки. Багатофакторний непараметричний аналіз проводився за допомогою критерія Крускала-Уолліса. Для всіх тестів статично значущою різницею вважалась  $p < 0,05$ .

## **2.7. Етичні аспекти проведеного дослідження.**

Дослідження було проведено з дотриманням вимог міжнародних на українських нормативно-правових актів, зокрема Гельсінської декларації (2000), Конституції України (1996), Цивільного кодексу України (2006), «Основ законодавства України про охорону здоров'я» (1993), «Про лікарські засоби» (1996), «Про захист персональних даних» (2010); Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» № 690, від 23.09.2009 р., (зі змінами №523, 12.07.2012; №304, 06.05.2014; №966, 18.12.2014; №639, 01.10.2015), Наказу МОЗ України «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» (у редакції наказу МОЗ України, № 523, від 12.07.2012).

Всі учасники дослідження підписували інформовану згоду, яка була затверджена на засіданні етичної комісії Національного Університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол № 12 від 29.11.2021).

Усі пацієнти отримали вичерпну інформацію про процедуру проведення дослідження, їх власну роль у ньому та потенційні ризики. У всіх пацієнтів була можливість дострокового виходу з дослідження, що не впливало на процес надання їм медичної допомоги.

При висвітленні результатів дослідження в наукових публікаціях не висвітлювалась інформація, за якою можлива ідентифікація пацієнтів, усі дані були деперсоналізовані.

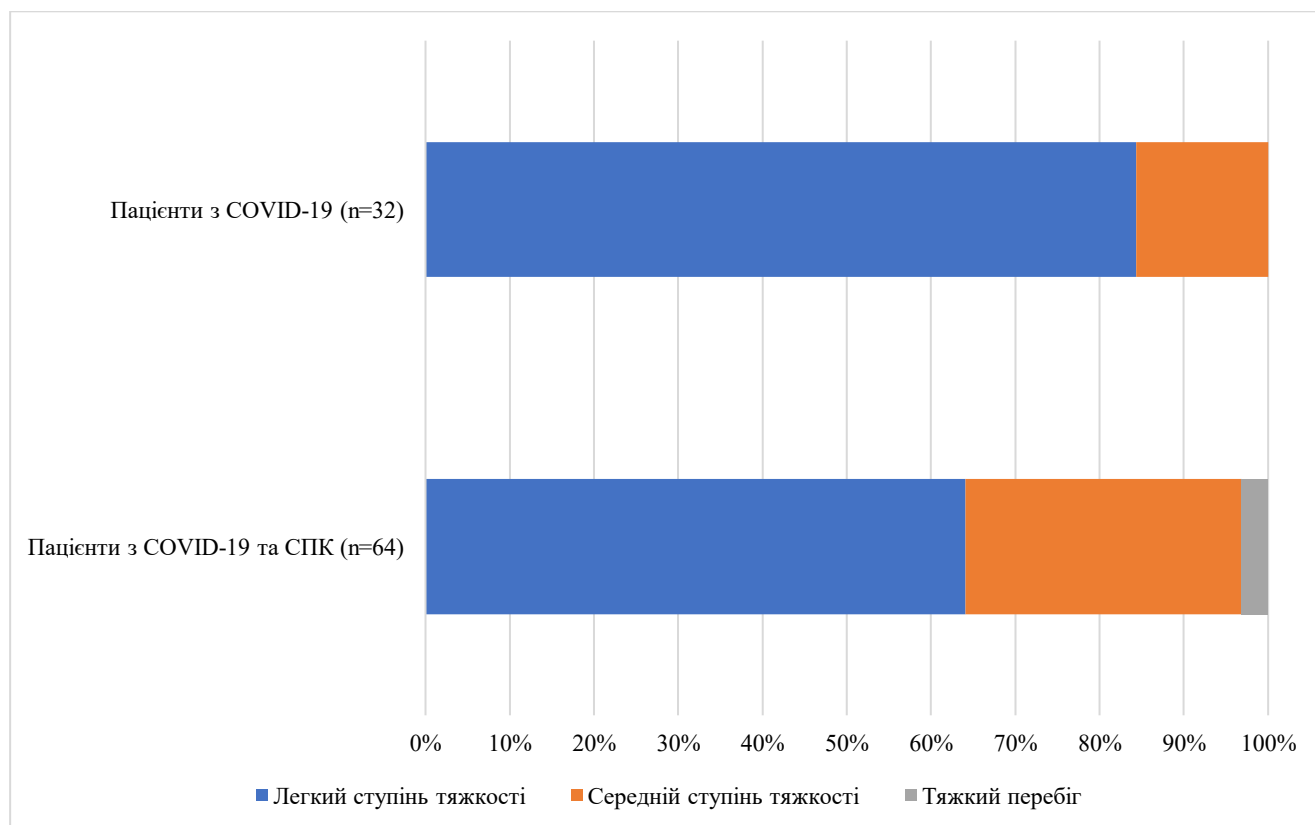
### **РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19**

У дослідження було включено 64 пацієнти з синдромом подразненого кишечника, який виник впродовж 12 місяців після перенесеного лабораторно-підтвердженого COVID-19 віком від 18 до 70 років, середній вік  $48,5 \pm 17,7$  років, ці пацієнти склали основну групу. Додатково було обстежено 36 пацієнтів з підтвердженим діагнозом СПК, які не хворіли на COVID-19, віком від 29 до 80 років, середній вік  $45,7 \pm 17,5$  років, ці пацієнти склали групу порівняння. У всіх пацієнтів були виключена органічна патологія кишечника. 32 пацієнти віком від 23 до 83 років, середній вік –  $46,7 \pm 15,8$  років перенесли COVID-19, проте не мали жодних ознак СПК та склали контрольну групу. Окремо було обстежено 30 практично здорових добровольців, які не мали жодних скарг зі сторони ШКТ та в їх анамнезі не було зафіксовано перенесеного COVID-19, віком від 18 до 66 років, середній вік  $41,3 \pm 12,4$  роки.

#### **3.1. Фактори, що можуть впливати на виникнення функціональних розладів шлунково-кишкового тракту в постковідному періоді.**

Оскільки тяжкість перенесеного COVID-19 визначає ризик виникнення постковідних ускладнень ми оцінили ступінь важкості перенесеного захворювання у пацієнтів у відповідності до критеріїв виділених у протоколі "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)" у групах порівняння [12, 70]. Для оцінки було проведено ретельний збір анамнезу та аналіз наявної медичної документації. Легкий перебіг захворювання було встановлено у тих пацієнтів, які не мали проявів утрудненого дихання, перебіг середнього ступеня важкості встановлювався при наявності ознак утрудненого дихання, проте не мали ознак тяжкого перебігу захворювання ( $\geq 1$  з наступних ознак: частота дихання  $\geq 30$ /хв (дорослі); насичення киснем крові  $\geq 93\%$ ; співвідношення  $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$ ;

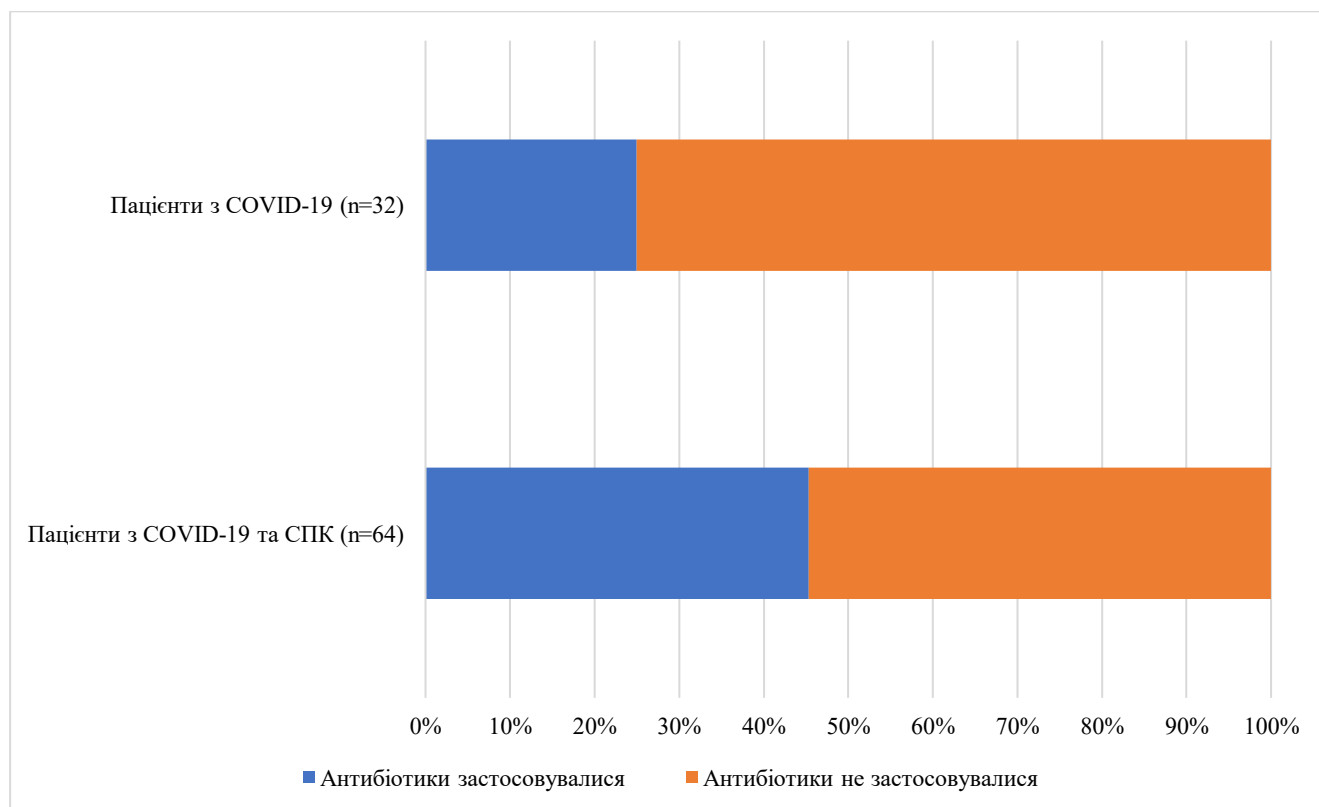
інфільтрати в легенях > 50% легеневого поля). Варто зазначити, що пацієнтів з критичним перебігом захворювання, тобто з наявністю гострого респіраторного дистрес-синдрому, сепсису, зміненої свідомості; поліорганної недостатності у нашому дослідженні не було. Розподіл пацієнтів показано на рис. 3.1.



**Рис. 3.1.1.** Розподіл пацієнтів у групах в залежності від тяжкості перебігу COVID-19.

Як видно з рис. 3.1 більшість пацієнтів у групах порівняння мали легкий перебіг 41 (66,1%) у пацієнтів з групи COVID-19 та СПК та 27 (84,4%) у пацієнтів тільки з COVID-19. Перебіг середньої тяжкості мали 21 (32,8%) та 5 (15,6%) відповідно, а пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 були лише в групі пацієнтів, які мали постковідний СПК ( $p < 0,05$ ). Відповідно, можемо стверджувати, що тяжкість захворювання впливає на ризик виникнення СПК, як постковідного симптомокомплексу.

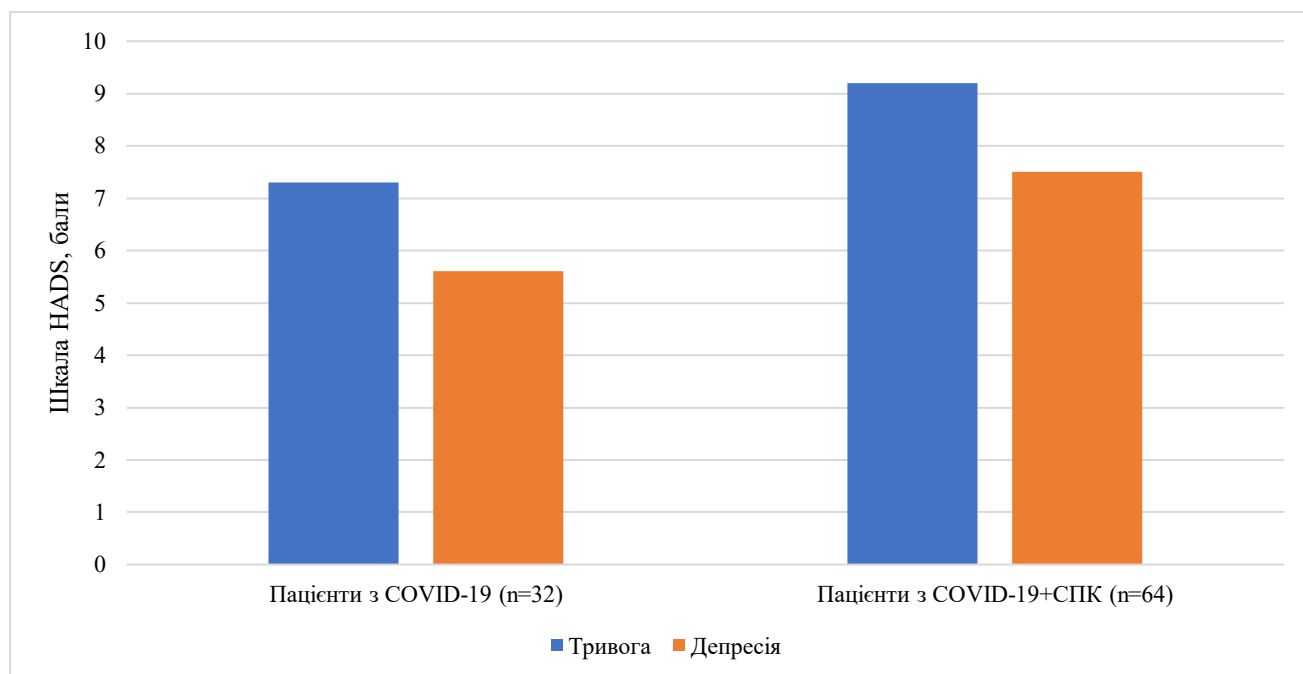
Ще одним фактором, який може сприяти виникненню СПК та часто асоційований з тяжкістю перенесеного COVID-19 є проведена антибіотикотерапія під час гострої фази захворювання. Аналіз використання антибактеріальних засобів у пацієнтів в групах порівняння наведено на рис. 3.1.2.



**Рис. 3.1.2.** Розподіл пацієнтів у групах в залежності від факту застосування антибактеріальних препаратів під час гострого періоду COVID-19.

Як видно з рисунку 3.1.2, у групі пацієнтів з СПК та COVID-19 кількість пацієнтів, що застосовували антибактеріальні засоби під час гострого періоду хвороби становила 29 (45,3%), що є достовірно вищим показником у порівняння з групою без СПК – 8 (25%) ( $p < 0,05$ ). Таким чином, факт використання антибактеріальних засобів під час гострого періоду хвороби також є фактором виникнення СПК у постковідному періоді.

Тривога та депресія часто супроводжують як синдром подразненого кишечника, так і сам COVID-19, ми порівняли базовий їх рівень у групі COVID-19 та post-COVID-19 СПК (рис. 3.1.3).



**Рис. 3.1.3.** Рівень тривоги та депресії за шкалою HADS у пацієнтів з COVID-19 та post-COVID-19 СПК.

Середній рівень тривоги у пацієнтів з перенесеним COVID-19 становив  $7,3 \pm 0,85$  балів, а депресії  $5,6 \pm 1,75$  балів, у пацієнтів з post-COVID-19 СПК -  $9,2 \pm 0,75$  та  $7,5 \pm 1,55$  бали відповідно ( $p < 0,001$  по обох пунктах). Пацієнти з перенесеним COVID-19 без СПК мали нормальні показники по рівню депресії та тривоги, з проявами субклінічної у деяких пацієнтів, в той час, як ті хто мали постковідний СПК мали субклінічні показники по обох параметрах.

Важливо зазначити, що враховуючи період, в який виконувалось дослідження, рівень і тривоги, і депресії збільшувався у обох групах через зовнішній фактор – війну.

### 3.2. Клінічна картина синдрому подразненого кишечника у пацієнтів з постковідним синдромом подразненого кишечника.

Для виокремлення особливостей перебігу СПК після перенесеного COVID-19 ми детально проаналізували симптоми пацієнтів та порівняли їх з симптомами у групі пацієнтів, які мали СПК та не хворіли COVID-19.

**Таблиця 3.2.1**

Характеристика абдомінального болю у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника

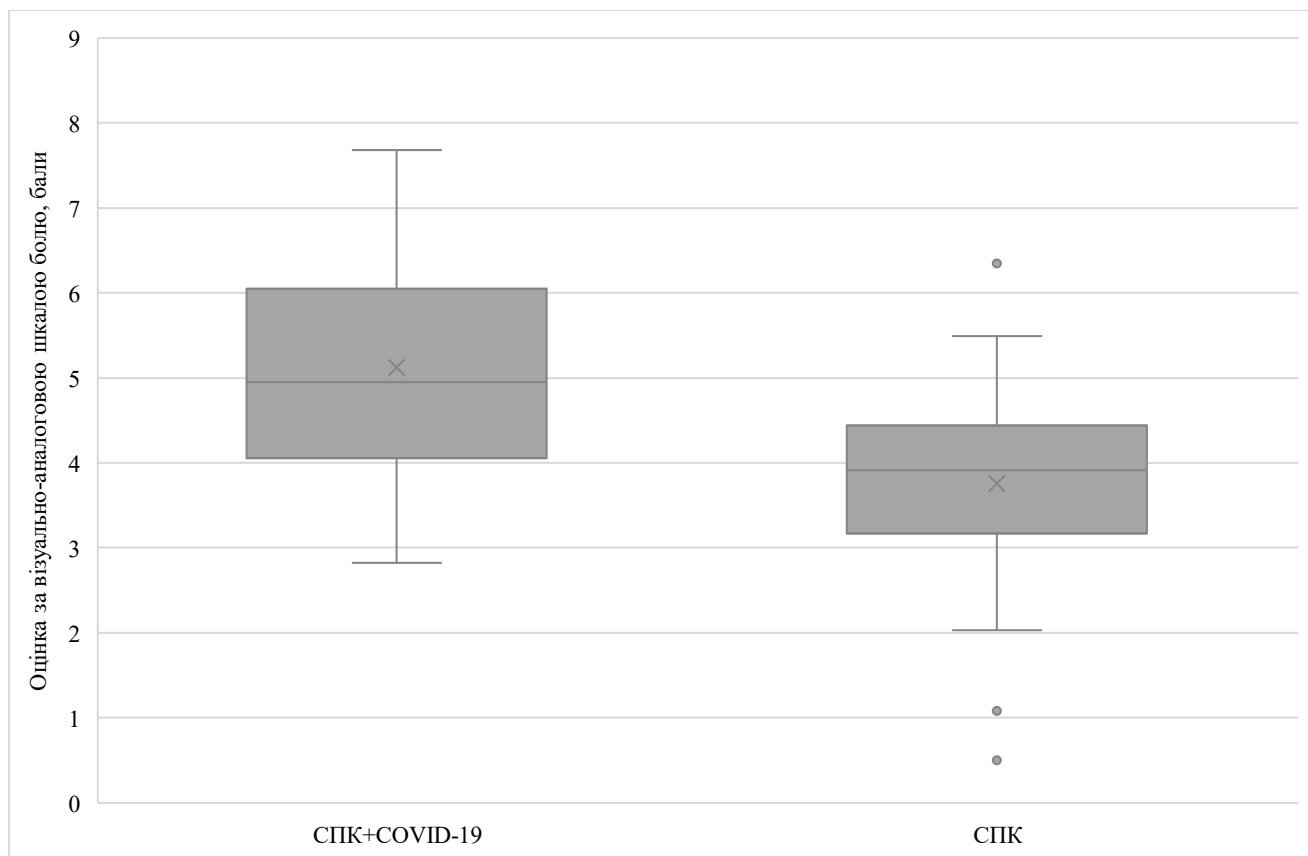
Симптом	post-COVID-19 СПК (n=64)		СПК (n=36)	
	n	%	n	%
Абдомінальний біль асоційований з дефекацією	59	92,19	32	88,89
· Правий нижній квадрант	4	6,25	1	2,78
· Лівий нижній квадрант	10	15,63	4	11,11
· Правий верхній квадрант	1	1,56	1	2,78
· Лівий верхній квадрант	1	1,56	1	2,78
· Нелокалізований	43	67,19	25	69,44
· Спастичний	51	79,69	27	75,00
· Ниючий	8	12,50	5	13,89
· 1 раз на тиждень чи рідше	15	23,44	8	22,22
· 2-3 рази на тиждень	23	35,94	13	36,11
· 4 рази на тиждень і частіше	21	32,81	11	30,56
· Відчуття тиску в кишечнику (інтенсивність слабша за біль)	64	100,00	36	100,00
· Впливає на щоденне функціонування	64	100,00	36	100,00

Як видно з таблиці 3.2.1, локалізація характеристика абдомінального болю у групах порівняння принципово не відрізнялась ( $p>0,05$ ) у пацієнтів з СПК після перенесеного COVID-19 та у тих хто не хворів. Абдомінальний біль, який був асоційований з актом дефекації спостерігався у 92% (59) пацієнтів групи post-COVID-19 СПК та у 89% (32) пацієнтів групи СПК. І, хоча, абдомінальний біль як такий спостерігався не у всіх пацієнтів, усі пацієнти відмічали періодичні відчуття тиску в кишечнику, який також був асоційований з актом дефекації.

У більшості пацієнтів в обох групах біль був нелокалізований – 67,2% (43) у групі post-COVID-19 СПК та 69,4% (25) у групі СПК, серед тих хто чітко міг вказати локалізацію болю найчастіше він виникав у лівій здухвинній ділянці - 15,6% (10) у групі post-COVID-19 СПК та 11,1% (4) у групі СПК, рідше в правій здухвинній ділянці – 6,3% (4) та 2,8% (1) відповідно та у поодиноких випадках в інших ділянках. Найчастіше скарги на біль виникали у пацієнтів 2-3 рази на тиждень, проте майже третина пацієнтів відмічала його виникнення 4 і більше разів на тиждень – 32,8% (21) та 30,5% (11) відповідно у групах.

Усі пацієнти розглядали біль та відчуття тиснення в кишечнику як такі, що порушували звичний ритм життя та якість щоденного функціонування.

Додатково ми попросили пацієнтів самим оцінити інтенсивність абдомінального болю за візуально-аналоговою шкалою (рис. 3.2.2).



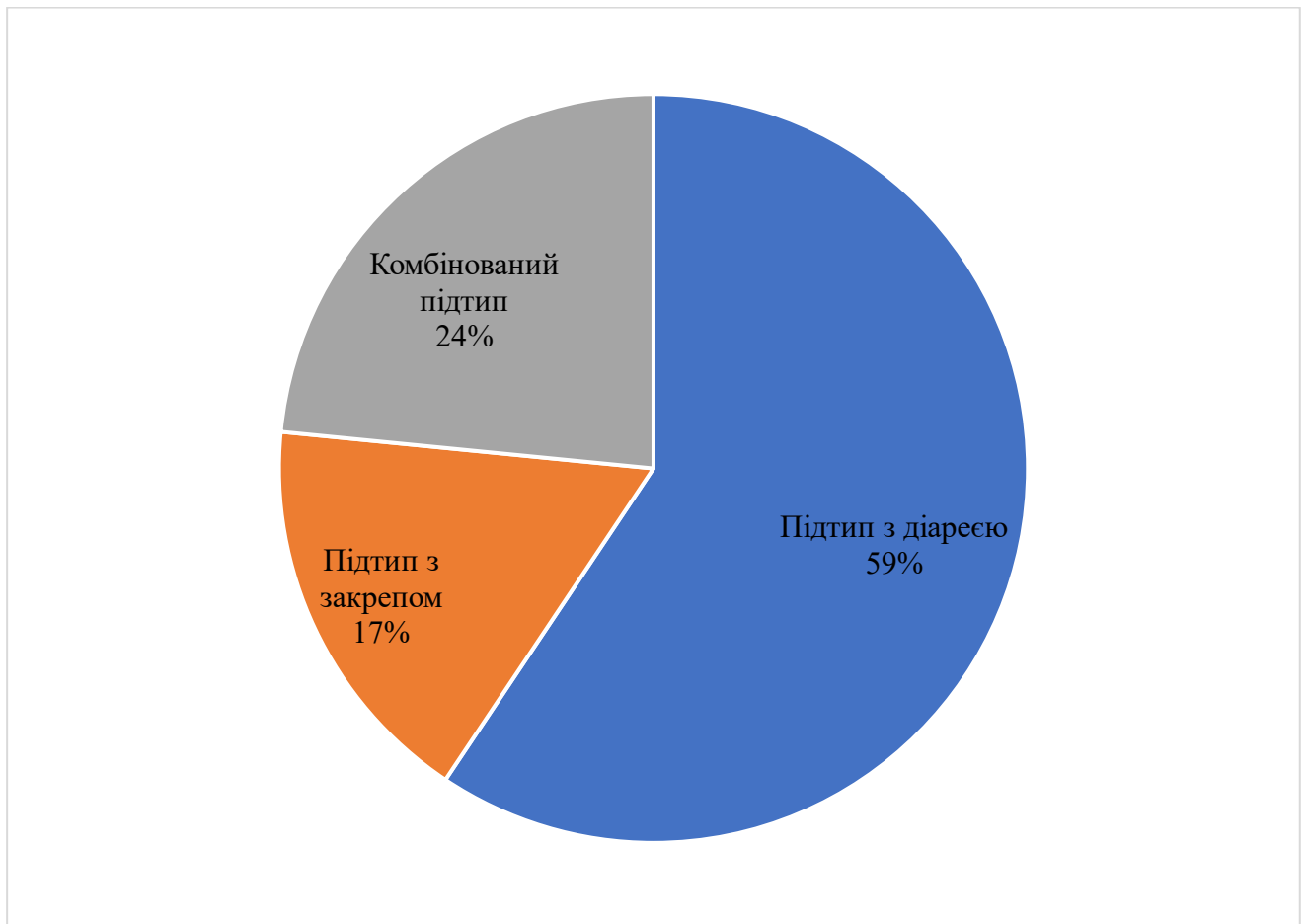
**Рис. 3.2.2.** Оцінка інтенсивності абдомінального болю за візуально-аналоговою шкалою у пацієнтів з СПК у групах порівняння ( $p < 0.0001$ )

Як видно з рис. 3.2.2, незважаючи на однакові характеристики абдомінального болю – його інтенсивність відрізнялась. У пацієнтів, які перенесли COVID-19, середня величина за шкалою ВАШ становила  $5,1 \pm 1,26$  балів, в той час як пацієнти, які не хворіли COVID-19 характеризували свій біль на  $3,8 \pm 1,20$  бали ( $p < 0.0001$ ). Варто зазначити, що пацієнти з групи СПК без COVID-19 мали довший анамнез функціональних порушень, на відміну від пацієнтів з постковідним СПК і описували біль як «звичний», що, відповідно, впливало на загальну суб'єктивну оцінку болю. Окрім того, вірус SARS-CoV-2 може як прямо, так і опосередковано уражати стінку кишечника, що призводить до посилення кишкових симптомів, зокрема і болю.

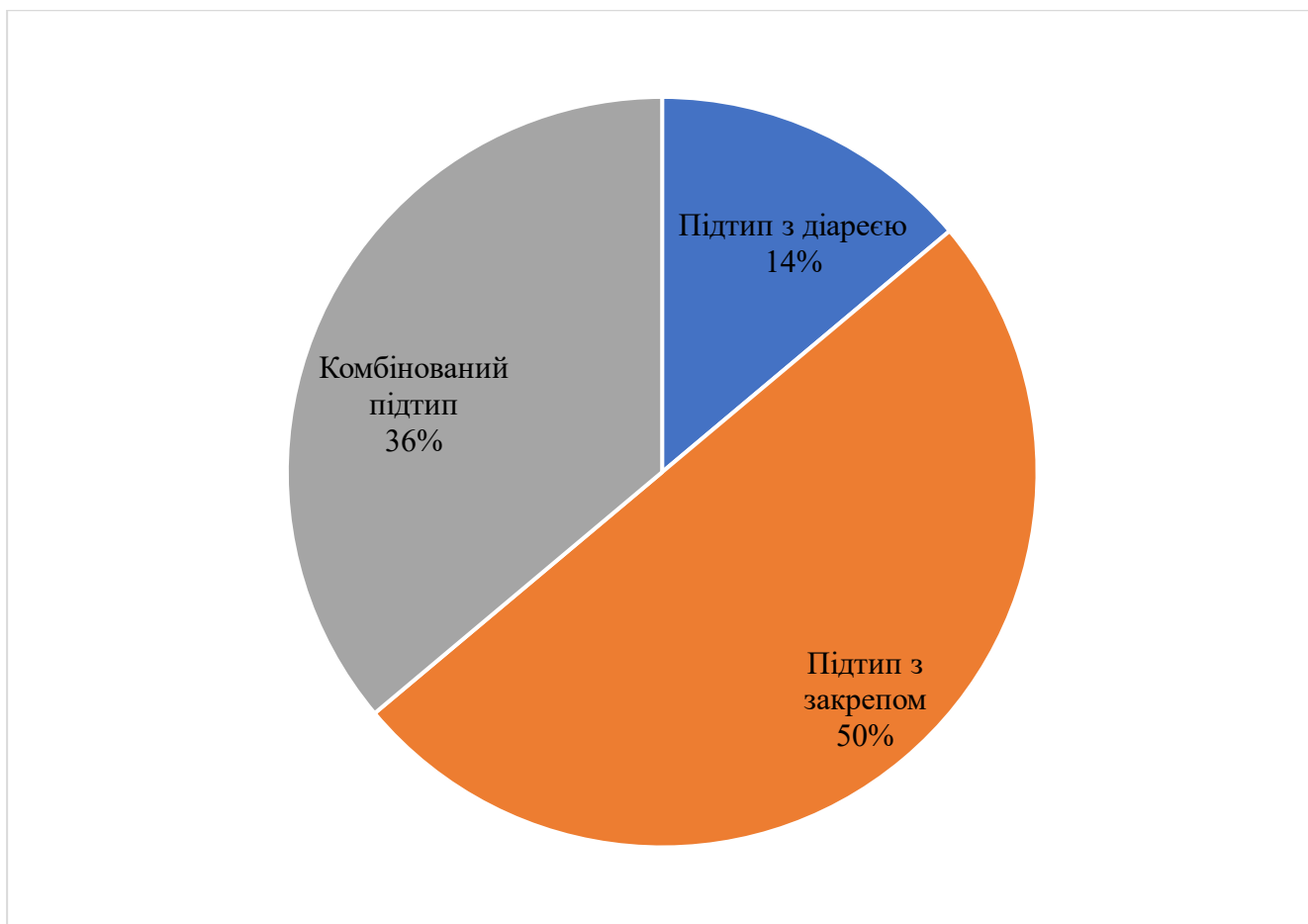
Одними з визначальних симптомів, відповідно до яких пацієнти були розділені на групи в подальшому дослідженні, в залежності від підтипів СПК, були

діарея та закрєп, а також їх комбінація. Як вже було зазначено раніше, той чи інший підтип ми ідентифікували на основі наявності симптомів >25% випадків, комбінований підтип встановлювався на основі наявності і діареї і закрєпу, при чому кожен з них був не частіше 25% випадків.

Таким чином, скарги на діарею мали 53 (83%) пацієнти групи post-COVID-19 СПК та 18 (50%) пацієнтів з СПК без COVID-19 ( $p=0,001$ ), а на закрєп – 26 (41%) та 31 (86%) пацієнт відповідно ( $p<0,0001$ ) (рис. 3.2.3 та рис. 3.2.4).



**Рис. 3.2.3.** Розподіл пацієнтів за підтипом синдрому подразненого кишечника у групі, яка перенесла COVID-19 (n=64).



**Рис. 3.2.4** Розподіл пацієнтів за підтипом синдрому подразненого кишечника у групі, яка не хворіла на COVID-19 (n=36).

Інші симптоми захворювання, які відмічали обстежені пацієнти, включали відчуття неповного випорожнення кишечника після дефекації, відчуття розпирання у животі, метеоризм, ургентні дефекації, хибні позиви до дефекації, нудота, втрата апетиту, зміна харчових уподобань, страх перед новою їжею, головний біль, запаморочення, відчуття тривоги. Частота виявлення даних симптомів у групах дослідження наведено в таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2

Характеристика симптомів у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника

Симптом	post-COVID-19 СПК (n=64)		СПК (n=36)		p-value
	n	%	n	%	
Відчуття неповного випорожнення кишечника після дефекації	52	81,25	26	83,87	0.755
Відчуття розпирання у животі	51	79,69	28	90,32	0.194
Метеоризм	57	89,06	29	93,55	0.484
Ургентні дефекації	43	67,19	8	25,81	< 0.001
Хибні позиви до дефекації	32	50	14	45,16	0.658
Нудота	19	29,69	7	22,58	0.466
Втрата апетиту	56	87,5	10	32,26	< 0.001
Зміна харчових уподобань	59	92,19	12	38,71	< 0.001
Страх перед новою їжею	57	89,06	8	25,81	< 0.001
Головний біль	31	48,44	9	29,03	0.043
Запаморочення	37	57,81	13	41,94	0.146
Відчуття тривоги	41	64,06	16	51,61	0.246

Як видно з таблиці 3.2.2 найбільш виражена різниця в групах по наявності загальних симптомів, зокрема нудота була виявлена майже у 30% (19) пацієнтів, які мали post-COVID-19 СПК, в той час як у пацієнтів, які не хворіли COVID-19 цей показник становив 23% (7) ( $p < 0.001$ ), втрату апетиту мали 87,5% (56) пацієнтів з post-COVID-19 СПК і лише 32% (10) з тих хто не хворів COVID-19 ( $p < 0.001$ ), що самі пацієнти, які мали post-COVID-19 СПК пояснюють страхом, що будь-які продукти можуть викликати загострення симптомів. Ще одним симптомом, частота якого достовірно відрізнялась в групах порівняння був головний біль – 48% (31) у групі, що перехворіли на COVID-19 та 29% (9), у групі що не хворіли. Проте, не

можна однозначно стверджувати, що це пов'язано з виникненням саме синдрому подразненого кишечника, оскільки головний біль може бути і окремим симптомом post-COVID-19, а також long-COVID-19 [37]. Щодо інших симптомів, зокрема відчуття неповного випорожнення кишечника після дефекації, відчуття розпирання у животі, метеоризму, хибних позовів до дефекації, то достовірної різниці в групах порівняння виявлено не було, дані прояви мали таку частоту у групі post-COVID-19 СПК: 81% (52), 80% (51), 89% (57) та 50% (32) пацієнтів відповідно, та 84% (26), 90% (28) 94% (29) та 45% (14) пацієнтів у групі СПК ( $p>0,05$ ).

### **Висновки до розділу:**

1. Тяжкість перебігу гострої фази COVID-19 безпосередньо корелює з ризиком розвитку функціональних розладів кишечника. У групі пацієнтів з постковідним СПК вірогідно частіше зустрічалися випадки тяжкого перебігу коронавірусної хвороби порівняно з групою без ознак СПК ( $p<0,05$ ).

2. Факт застосування антибактеріальних засобів у гострому періоді COVID-19 зафіксовано у 45,3% пацієнтів з постковідним СПК, що значно перевищує показник у групі пацієнтів, які перенесли вірус без подальших ускладнень з боку ШКТ (25%;  $p<0,05$ ).

3. Рівень тривоги та депресії у пацієнтів з постковідним СПК був вищий у порівнянні з пацієнтами, які не мали СПК -  $9,2\pm 0,75$  та  $7,3\pm 0,85$  бали тривоги та  $7,5\pm 1,55$  та  $5,6\pm 1,75$  бали депресії ( $p<0,001$ ).

4. Хоча локалізація та характер абдомінального болю (переважно нелокалізований, спастичний) принципово не відрізняються у пацієнтів з постковідним та класичним СПК, інтенсивність болю за візуально-аналоговою шкалою у групі після COVID-19 є достовірно вищою ( $5,1\pm 1,26$  балів проти  $3,8\pm 1,20$  балів;  $p<0,0001$ ).

5. Постковідний СПК характеризується вищою частотою діареї, порівняно з групою класичного СПК (83% та 50% пацієнтів;  $p=0,001$ ). Натомість

скарги на закреп були значно частішими у пацієнтів, які не хворіли на COVID-19 (41% та 86% пацієнтів;  $p < 0,0001$ ).

6. Для пацієнтів з постковідним СПК характерні виражені зміни у харчовій поведінці та загальному стані, у порівнянні з пацієнтами з класичним СПК. Зокрема, у цій групі спостерігається критично висока частота втрати апетиту (87,5% проти 32,2%;  $p < 0,0001$ ), зміни харчових уподобань (92,2% проти 38,7%;  $p < 0,0001$ ) та страху перед новою їжею (89% проти 25,8%;  $p < 0,0001$ ).

## **РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОМУ КИШЕЧНИКА ПАЦІЄНТІВ У ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ**

Склад кишкової мікробіоти відіграє ключове значення у перебігу як органічних, так і функціональних захворювань кишечника, У випадку синдрому подразненого кишечника первинний вплив на неї може запустити каскад інших патогенних факторів, що призводять до виникнення порочного патофізіологічного кола. Найсучаснішим на найефективнішим методом детекції мікроорганізмів є полімеразна ланцюгова реакція. Даний метод дозволяє швидко оцінити вміст облігатної та умовно-патогенної мікрофлори у стулі пацієнтів для подальшої оцінки та корекції.

### **4.1. Родовий склад та мікробіологічні патерни кишкової мікробіоти у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника та перехворівших на COVID-19**

З метою визначення патерну мікробіоти характерного безпосередньо для постковідного СПК ми порівняли результати мікробіологічного дослідження калу пацієнтів з СПК після перенесеного COVID-19, пацієнтів, які мали СПК та не хворіли COVID-19, пацієнтів, що перехворіли COVID-19 та не мали СПК і здорових добровольців (ЗД). Як видно з табл. 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3, 4.1.4, 4.1.5, ми бачимо різницю як в кількості так і в виявляємості мікроорганізмів.

Що стосується загальної бактеріальної маси, то вона достовірно відрізняється у групах порівняння за критерієм Краскела-Уоліса ( $p=0,0118$ ), медіанне значення найбільше у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, проте не мали СПК після цього, а найменше у пацієнтів з групи СПК, які не хворіли на COVID-19, достовірну різницю виявлено в останнього з усіма іншими групами - СПК+COVID та СПК ( $p=0,0399$ ), COVID та СПК ( $p=0,0288$ ), а також між СПК та ЗД ( $p=0,0409$ ). Відповідно, у групі пацієнтів, які представляють для нас найбільший інтерес не виявлено статистичного зниження або збільшення загальної бактеріальної маси в

порівнянні зі здоровими пацієнтами. Також зафіксована різниця у кількості непатогенної *Escherichia coli*, рівень цієї бактерії статистично вищий у групі post-COVID-19 СПК порівняно з усіма іншими групами: проти COVID-19 ( $p=0,041$ ), проти СПК ( $p=0,0078$ ) та проти здорових добровольців ( $p=0,002$ ). Статистичні відмінності виявлено між post-COVID-19 СПК та СПК ( $p=0,018$ ), а також між COVID-19 та СПК ( $p=0,0129$ ). Також виявлено вищий рівень *Bifidobacterium spp*, у здорових пацієнтів, у порівнянні з post-COVID-19 СПК, проте не статистично значущий.

Для *Bacteroides thetaiotaomicron* відмінності є значущими при порівнянні post-COVID-19 СПК зі ЗД ( $p=0,027$ ) та COVID-19 зі ЗД ( $p=0,007$ ). Принципово важливо, на нашу думку велика різниця у кількості умовно-патогенних мікроорганізмів у пацієнтів з post-COVID-19 СПК з іншими групами. В даній групі виявлено найбільше штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, в той час, як найменша їх кількість у здорових пацієнтів. У кількості *Klebsiella pneumonia* достовірна різниця спостерігається між post-COVID-19 СПК та ЗД ( $p=0,007$ ), а також між COVID-19 та ЗД ( $p=0,007$ ). *Parvimonas micra* демонструє статистичні відмінності між post-COVID-19 СПК та ЗД ( $p=0,049$ ), COVID-19 та СПК ( $p=0,019$ ), а також між COVID-19 та ЗД ( $p=0,002$ ). В той же час, ми спостерігаємо і підвищення кількості інших умовно-патогенних мікроорганізмів у пацієнтів з post-COVID-19 СПК в порівнянні з іншими групами, проте різниця не досягла статистичної значущості, зокрема *Enterococcus spp.*, *Citrobacter spp.* та *Klebsiella oxytoca*. У ЗД ми виявили тільки *Enterococcus spp.*, у чутливій для методу виявлення кількості. Таким чином, загальна тенденція, яку ми спостерігаємо у досліджуваних пацієнтів полягає в зниженні кількості загальної бактеріальної маси у пацієнтів з СПК без COVID-19 та збереження її кількості в інших групах порівняння. Вищий рівень умовно-патогенних мікроорганізмів у пацієнтів з post-COVID-19 СПК.

Таблиця 4.1.1

Склад кишкового мікробіому пацієнтів, які мають синдром подразненого кишечнику після перенесеного COVID-19.

Бактерія	Median	Q1	Q3
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (F/B ratio)	1,03	0,52	3,14
<i>Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii</i>	4,25	0,92	87,50
Загальна бактеріальна маса, копії	500 000 000 000	200 000 000 000	1 000 000 000 000
<i>Akkermansia muciniphila</i> , копії	70 000 000	0	2 250 000 000
<i>Lactobacillus spp.</i> , копії	10 000 000	8 750 000	25 000 000
<i>Bifidobacterium spp.</i> , копії	300 000 000	167 500 000	47 500 000 000
<i>Escherichia coli</i> , копії	150 000 000	5 000 000	325 000 000
<i>Bacteroides fragilis group</i> , копії	75 000 000 000	17 000 000 000	125 000 000 000
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , копії	350 000 000	30 000 000	925 000 000
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , копії	15 000 000 000	1 505 000 000	55 000 000 000
<i>Clostridium difficile</i> , копії	0	0	225 000
<i>Clostridium perfringens</i> , копії	0	0	0
<i>Klebsiella pneumonia</i> , копії	45 000,00	0	200 000
<i>Klebsiella oxytoca</i> , копії	0	0	22 500
<i>Fusobacterium nucleatum</i> , копії	0	0	0
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i> , копії	0	0	0
<i>Enterococcus spp.</i> , копії	250 000	0	27 500 000
<i>Shigella spp.</i> , копії	0	0	0
<i>Proteus spp.</i> , копії	0	0	0

Бактерія	Median	Q1	Q3
<i>Citrobacter spp., konii</i>	0	0	400 000
<i>Salmonella spp., konii</i>	0	0	0
<i>Parvimonas micra, konii</i>	0	0	1 025 000
<i>Candida spp., konii</i>	0	0	0

Як видно з табл. 4.1.1, у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника після COVID-19 виявлено такі характеристики мікробіому: загальна бактеріальна маса у досліджуваній групі характеризувалася стабільними показниками з медіанним значенням  $5 \cdot 10^{11}$  копій, у жодного пацієнта цей показник не виходив за референтне значення, заявлено лабораторією. *Akkermansia muciniphila* виявлена не у всіх пацієнтів, враховуючи, що 25 кватиль дорівнює 0 копій, проте медіана вказує все таки, що у більшості пацієнтів вона була висіяна. *Lactobacillus spp.* виявлена у невеликій кількості – медіана  $1 \cdot 10^7$  копій, а 25-й кватиль –  $8,7 \cdot 10^6$  копій. *Bifidobacterium spp.*, який найчастіше знижується при функціональних захворюваннях кишечника має невисокий медіанний рівень -  $3 \cdot 10^8$  копій.

Співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* в середньому має нормальний рівень, проте у частини пацієнтів знижений, що вказує на порушення балансу між основними представниками мікрофлори.

Співвідношення *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii* дуже різниться, і, хоча медіана знаходиться в межах норми, нижній рівень може вказувати на метаболічні порушення у складі мікробіому. Середній рівень *Faecalibacterium prausnitzii* складає  $1,5 \cdot 10^{10}$  копій, проте зафіксовано його зниження у частини пацієнтів на кілька порядків, що свідчить про дисбаланс у кількості бутират-продукуючої флори.

З умовно-патогенної мікрофлори виявлені *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus spp*, *Citrobacter spp*, та *Parvimonas micra*. Основу умовно-патогенної мікрофлори складають *Enterococcus spp*.

Таблиця 4.1.2

Склад кишкового мікробіому пацієнтів, які мають синдром подразненого  
кишечнику та не хворіли COVID-19.

Бактерія	Median	Q1	Q3
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (F/B ratio)	0,56	0,26	0,94
<i>Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii</i>	18,13	0,81	38,75
Загальна бактеріальна маса, копії	90 000 000 000	35 000 000 000	175 000 000 000
<i>Akkermansia muciniphila</i> , копії	0	0	750 000 000
<i>Lactobacillus spp.</i> , копії	5 400 000	800 000	17 500 000
<i>Bifidobacterium spp.</i> , копії	250 000 000	65 000 000	2 325 000 000
<i>Escherichia coli</i> , копії	650 000	225 000	3 250 000
<i>Bacteroides fragilis group</i> , копії	4 500 000 000	650 000 000	9 250 000 000
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , копії	2 500 000	500 000	300 750 000
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , копії	4 150 000 000	225 000 000	9 500 000 000
<i>Clostridium difficile</i> , копії	0	0	0
<i>Clostridium perfringens</i> , копії	0	0	0
<i>Klebsiella pneumonia</i> , копії	0	0	0
<i>Klebsiella oxytoca</i> , копії	0	0	7 500
<i>Fusobacterium nucleatum</i> , копії	0	0	0
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i> , копії	0	0	0
<i>Enterococcus spp.</i> , копії	0	0	0
<i>Shigella spp.</i> , копії	0	0	0
<i>Proteus spp.</i> , копії	0	0	0
<i>Citrobacter spp.</i> , копії	0	0	7 500

## Продовження таблиці 4.1.2

Бактерія	Median	Q1	Q3
<i>Salmonella spp., konii</i>	0	0	0
<i>Parvimonas micra, konii</i>	0	0	0
<i>Candida spp., konii</i>	0	0	0

У таблиці 4.1.2 ми бачимо склад мікробіому у пацієнтів, які мають синдром подразненого кишечника. Кількість загальної бактеріальної маси відносно стабільна, та коливається, в середньому на один порядок, медіана складає  $9 \cdot 10^{10}$  копій, що значно менше, ніж в інших групах.

Рівень *Bifidobacterium spp.* та *Lactobacillus spp.* низький, навіть у порівнянні з постковідним СПК. Співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* також майже не коливається та становить менше 1, що вказує на порушення співвідношення між фірмікутами та бактероїдами. *Akkermansia muciniphila* не виявлена у більшості пацієнтів, а в тих, в яких виявлена її рівень нижчий, ніж у пацієнтів групи з постковідним СПК.

Основу облигатної мікрофлори складають *Faecalibacterium prausnitzii* та *Bacteroides fragilis group*. Що важливо, серед умовно-патогенної мікрофлори виявлено тільки *Klebsiella oxytoca* та *Citrobacter spp.* у дуже невеликій кількості, з медіанним значенням 0 копій, проте, враховуючи загальну тенденцію до зниження загальної бактеріальної маси, не виключено, що рівень умовно-патогенної мікрофлори не досяг нижнього порогу детекції методу полімеразної ланцюгової реакції.

## Таблиця 4.1.3

Склад кишкового мікробіому пацієнтів, які хворіли COVID-19 та не мають синдрому подразненого кишечника.

Бактерія	Median	Q1	Q3
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (F/B ratio)	1,49	0,17	2,01

<i>Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii</i>	13,3	2	100
Загальна бактеріальна маса, копії	800 000 000 000	700 000 000 000	4 000 000 000 000
<i>Akkermansia muciniphila, konii</i>	600 000 000	60 000 000	6 000 000 000
<i>Lactobacillus spp., konii</i>	10 000 000	10 000 000	90 000 000
<i>Bifidobacterium spp., konii</i>	800 000 000	90 000 000	8 000 000 000
<i>Escherichia coli, konii</i>	5 000 000	2 000 000	6 000 000
<i>Bacteroides fragilis group, konii</i>	200 000 000 000	90 000 000 000	400 000 000 000
<i>Bacteroides thetaiotaomicron, konii</i>	600 000 000	100 000 000	3 000 000 000
<i>Faecalibacterium prausnitzii, konii</i>	90 000 000 000	3 000 000 000	100 000 000 000
<i>Clostridium difficile, konii</i>	0	0	0
<i>Clostridium perfringens, konii</i>	0	0	0
<i>Klebsiella pneumonia, konii</i>	200 000	0	400 000
<i>Klebsiella oxytoca, konii</i>	0	0	80 000
<i>Fusobacterium nucleatum, konii</i>	0	0	0
<i>Escherichia coli enteropathogenic, konii</i>	0	0	0
<i>Enterococcus spp., konii</i>	0	0	7 000 000
<i>Shigella spp., konii</i>	0	0	0
<i>Proteus spp., konii</i>	0	0	0
<i>Citrobacter spp., konii</i>	0	0	0
<i>Salmonella spp., konii</i>	0	0	0
<i>Parvimonas micra, konii</i>	100 000	0	1 000 000
<i>Candida spp., konii</i>	0	0	0

Характеристика мікробіому, наведена у табл. 4.1.3, описує родовий склад мікробіому пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, проте в них не розвинулися функціональні порушення зі сторони кишечника. Загальна бактеріальна маса -  $8 \cdot 10^{11}$  копій, з коливаннями переважно в більшу сторону. Високий рівень *Bifidobacterium spp*, та *Lactobacillus spp*. Що важливо, у всіх пацієнтів виявлена *Akkermansia muciniphila*, її рівень медіанно  $6 \cdot 10^{10}$  копій, та коливається на декілька порядків. *Bacteroides fragilis group* та *Faecalibacterium prausnitzii* складають основу мікробіому. Співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* у деяких пацієнтів дещо зміщене, проте в більшій частині пацієнтів знаходиться в нормі. Серед умовно-облігатної мікрофлори виявлено *Klebsiella pneumonia*, *Parvimonas micra*, *Klebsiella oxytoca* та *Enterococcus spp.*. Медіанне ж значення не дорівнює 0 тільки в *Parvimonas micra* та *Klebsiella pneumonia*.

**Таблиця 4.1.4**

Склад кишкового мікробіому здорових добровольців.

Бактерія	Median	Q1	Q3
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (F/B ratio)	0,35	0,11	0,63
<i>Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii</i>	12,50	2,92	73,50
Загальна бактеріальна маса, копії	200 000 000 000	60 000 000 000	300 000 000 000
<i>Akkermansia muciniphila</i> , копії	0	0	2 500 000
<i>Lactobacillus spp.</i> , копії	20 000 000	10 000 000	25 000 000
<i>Bifidobacterium spp.</i> , копії	600 000 000	180 000 000	3 000 000 000
<i>Escherichia coli</i> , копії	600 000	350 000	3 000 000
<i>Bacteroides fragilis group</i> , копії	30 000 000 000	14 500 000 000	90 000 000 000

Бактерія	Median	Q1	Q3
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , копії	1 000 000	200 000	17 500 000
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , копії	1 000 000 000	295 000 000	6 000 000 000
<i>Clostridium difficile</i> , копії	0	0	0
<i>Clostridium perfringens</i> , копії	0	0	0
<i>Klebsiella pneumonia</i> , копії	0	0	0
<i>Klebsiella oxytoca</i> , копії	0	0	0
<i>Fusobacterium nucleatum</i> , копії	0	0	0
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i> , копії	0	0	0
<i>Enterococcus spp.</i> , копії	0	0	200 000
<i>Shigella spp.</i> , копії	0	0	0
<i>Proteus spp.</i> , копії	0	0	0
<i>Citrobacter spp.</i> , копії	0	0	0
<i>Salmonella spp.</i> , копії	0	0	0
<i>Parvimonas micra</i> , копії	0	0	0
<i>Candida spp.</i> , копії	0	0	0

Здорові добровольці (табл. 4.1.4) мали високий рівень загальної бактеріальної маси, значення медіани -  $2 \cdot 10^{11}$  копій. Високий рівень *Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.*, з коливаннями на декілька порядків. *Akkermansia muciniphila* виявлена лише у частини пацієнтів, значення ж медіани у цій групі дорівнює 0. Основу мікробіому складають *Bacteroides fragilis group*. Серед умовно-патогенної мікрофлори медіанні значення усіх мікроорганізмів дорівнюють нулю. Проте, у 75-му квантілі виявлено *Enterococcus spp.* у відносно невеликій кількості. Варто зазначити, що ми використали таке представлення даних, для того, щоб об'єктивізувати сприйняття, тому навіть в цій групі є поодинокі пацієнти, в яких виявлені і інші умовно-патогенні мікроорганізми, проте, вони суттєво не впливають на статистичні дані.

Таблиця 4.1.5

Різниця у складі кишкового мікробіому у групах порівняння.

Бактерія	Kruskal -Wallis p-value	post- COVID -19 СПК vs COVID -19	post- COVID -19 СПК vs СПК	post- COVID -19 СПК vs ЗД	COVID -19 vs СПК	COVID -19 vs ЗД	СПК vs ЗД
Загальна бактеріальна маса, копії	<b>0,011</b>	0,219	<b>0,039</b>	0,524	<b>0,028</b>	0,470	<b>0,040</b>
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (F/B ratio)	0,251	0,479	0,285	<b>0,045</b>	0,688	0,470	0,660
<i>Bacteroides fragilis</i> group/ <i>Faecalibacterium</i> <i>prausnitzii</i>	0,817	0,755	0,853	0,441	0,679	0,594	0,524
<i>Akkermansia</i> <i>muciniphila</i> , копії	0,162	0,436	0,352	0,157	0,143	0,046	0,953
<i>Lactobacillus</i> spp., копії	0,531	0,749	0,215	0,840	0,283	0,817	0,203
<i>Bifidobacterium</i> spp., копії	<b>0,001</b>	0,348	<b>0,018</b>	0,106	<b>0,012</b>	0,339	<b>0,048</b>
<i>Escherichia coli</i> , копії	<b>0,003</b>	<b>0,040</b>	<b>0,007</b>	<b>0,002</b>	0,262	0,252	0,543
<i>Bacteroides fragilis</i> group, копії	<b>0,049</b>	0,088	<b>0,049</b>	0,602	<b>0,044</b>	<b>0,046</b>	0,290
<i>Bacteroides</i> <i>thetaiotaomicron</i> , копії	<b>0,019</b>	0,348	0,170	<b>0,027</b>	<b>0,049</b>	<b>0,007</b>	0,878

Бактерія	Kruskal -Wallis p-value	post- COVID -19 СПК vs COVID -19	post- COVID -19 СПК vs СПК	post- COVID -19 СПК vs ЗД	COVID -19 vs СПК	COVID -19 vs ЗД	СПК vs ЗД
<i>Faecalibacterium prausnitzii, конії</i>	0,126	0,394	0,236	0,144	0,123	<b>0,043</b>	0,762
<i>Clostridium difficile, конії</i>	0,188	0,273	0,510	<b>0,049</b>	0,920	0,314	0,218
<i>Klebsiella pneumonia, конії</i>	<b>0,012</b>	0,488	0,105	<b>0,007</b>	0,096	<b>0,007</b>	0,218
<i>Klebsiella oxytoca, конії</i>	0,515	0,642	0,887	0,259	0,833	0,174	0,257
<i>Escherichia coli enteropathogenic, конії</i>	0,403	0,306	0,9508	0,254	0,276	1,000	0,218
<i>Enterococcus spp., конії</i>	0,213	0,878	0,1067	0,127	0,206	0,284	0,543
<i>Proteus spp., конії</i>	0,111	1,000	0,1258	1,000	0,276	1,000	0,218
<i>Citrobacter spp., конії</i>	0,250	<b>0,043</b>	0,8935	0,336	0,090	0,215	0,543
<i>Parvimonas micra, конії</i>	<b>0,008</b>	0,349	0,1451	<b>0,049</b>	<b>0,019</b>	<b>0,002</b>	1,000
<i>Candida spp., конії</i>	0,535	0,880	0,4160	0,253	0,496	0,314	1,000

В табл. 4.1.5 наведені результати статистичної оцінки порівняння усіх вищезазначених груп пацієнтів за критерієм Мана-Уїтні для кожної групи

порівняння окремо та за критерієм Крускала -Уолліса для того, щоб побачити достовірну різницю між усіма групами.

Достовірно між групами є різниця по кількості загальної бактеріальної маси ( $p=0,011$ ), *Bifidobacterium spp* ( $p=0,001$ ), *Escherichia coli* ( $p=0,003$ ), *Bacteroides fragilis group* ( $p=0,049$ ), *Bacteroides thetaiotaomicron* ( $p=0,019$ ), *Klebsiella pneumonia* ( $p=0,012$ ), *Parvimonas micra* ( $p=0,008$ ).

Якщо оцінювати різницю по групам, то ми спостерігаємо достовірну різницю по кількості загальної бактеріальної маси між групою СПК, де вона менша, та усіма іншими - post-COVID-19 СПК ( $p=0,039$ ), COVID-19 ( $p=0,028$ ) та ЗД ( $p=0,040$ ). Достовірна різниця між співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes* спостерігалась між post-COVID-19 СПК та ЗД ( $p=0,045$ ), у ЗД це співвідношення було нижче.

По *Bifidobacterium spp*, також спостерігається різниця у СПК, де її кількість нижча та іншими групами post-COVID-19 СПК ( $p=0,018$ ), COVID-19 ( $p=0,012$ ) та ЗД ( $p=0,048$ ).

Зафіксована різниця у кількості *Escherichia coli* у post-COVID-19 СПК, де він вищий з СПК ( $p=0,007$ ), COVID-19 ( $p=0,002$ ) та ЗД ( $p=0,040$ ).

Різниця у кількості *Bacteroides fragilis group* відмічається між СПК, де вона нижча та post-COVID-19 СПК ( $p=0,049$ ) і COVID-19 ( $p=0,044$ ) та між COVID-19 і ЗД, де вона нижча у останніх ( $p=0,046$ ).

Рівень *Bacteroides thetaiotaomicron* нижчий у ЗД в порівнянні з post-COVID-19 СПК ( $p=0,027$ ) і COVID-19 ( $p=0,007$ ), а також вищий у пацієнтів з COVID-19 в порівнянні з СПК ( $p=0,049$ ).

*Faecalibacterium prausnitzii* вищий у COVID-19 в порівнянні із ЗД ( $p=0,043$ ).

*Clostridium difficile* вищий у post-COVID-19 СПК в порівнянні з ЗД ( $p=0,049$ ).

*Klebsiella pneumonia* нижча у ЗД в порівнянні з post-COVID-19 СПК ( $p=0,007$ ) і COVID-19 ( $p=0,007$ ).

*Citrobacter spp.* вищий у post-COVID-19 СПК в порівнянні з COVID-19 ( $p=0,043$ ).

*Parvimonas micra* нижча у ЗД в порівнянні post-COVID-19 СПК ( $p=0,049$ ) і COVID-19 ( $p=0,002$ ) та вища у COVID-19 в порівнянні з СПК ( $p=0,019$ ).

## 4.2. Особливості кишкового мікробіому у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника в залежності від його підтипу.

Більш детальний аналіз різниці між синдромом подразненого кишечника пацієнтів, що перенесли COVID-19 та не хворіли на нього по підтипам СПК не показав загальної достовірної різниці (табл. 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3). Це підтверджує загальні тенденції у характеристиці кожного з підтипів, незалежно від причини їх виникнення. Проте, зафіксована достовірна різниця у загальній бактеріальній масі у пацієнтів з комбінованим підтипом СПК ( $p=0,034$ ). Проте, ми спостерігаємо вищий, хоч і не достовірно, рівень *Bifidobacterium spp*, у всіх пацієнтів в групі post-COVID-19 СПК. Також у підтипі СПК-К вищий рівень *Bacteroides fragilis group* post-COVID-19 СПК ніж в СПК ( $p=0,049$ ).

Що стосується умовно-патогенної мікрофлори, то у пацієнтів з СПК найбільшу виявляємість цих мікроорганізмів було продемонстровано у пацієнтів з СПК-Д, в той час як у групі post-COVID-19 СПК, навпаки, вищий рівень був у пацієнтів з комбінованим підтипом та з закрепамі. Таким чином, ми спостерігаємо найбільший дисбіоз у пацієнтів з підтипом СПК з закрепамі у групі тих, хто перехворів на COVID-19, через вищу виявляємість умовно-патогенних бактерій, в той час як у пацієнтів, які не хворіли COVID-19, схожа картина, навпаки, спостерігається у пацієнтів з СПК з діареєю. Також зафіксовано вищий рівень *Klebsiella pneumonia* у post-COVID-19 СПК ніж у СПК по підтипу СПК-К ( $p=0,049$ ).

Таблиця 4.2.1

Склад кишкового мікробіому у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з діареєю, які перенесли COVID-19

Бактерія	СПК-Д (post-COVID-19 СПК) Median	СПК-Д (post-COVID-19 СПК) Q1	СПК-Д (post-COVID-19 СПК) Q3	СПК-Д p-value (з СПК)
Загальна бактеріальна маса	$1 \cdot 10^{12}$	$4 \cdot 10^{11}$	$2 \cdot 10^{12}$	0,777

Продовження таблиці 4.2.1

Бактерія	СПК-Д (post-COVID-19 СПК) Median	СПК-Д (post-COVID-19 СПК) Q1	СПК-Д (post-COVID-19 СПК) Q3	СПК-Д p-value (з СПК)
<i>Firmicutes/Bacteroides</i> (F/B ratio)	0,88	0,55	10,62	1
<i>Bacteroides fragilis</i> group/ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	5	0,667	6	0,640
<i>Akkermansia muciniphila</i>	300000	0	$6 \cdot 10^9$	0,773
<i>Lactobacillus</i> spp,	10000000	5000000	20000000	0,348
<i>Bifidobacterium</i> spp,	$2 \cdot 10^9$	$2 \cdot 10^9$	$1 \cdot 10^{11}$	0,263
<i>Escherichia coli</i>	100000000	6000000	$3 \cdot 10^8$	0,577
<i>Bacteroides fragilis</i> group	$1 \cdot 10^{11}$	$6 \cdot 10^{10}$	$2 \cdot 10^{11}$	0,513
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	50000000	800000	$9 \cdot 10^8$	0,156
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	$4 \cdot 10^{10}$	$1 \cdot 10^{10}$	$3 \cdot 10^{11}$	0,640
<i>Clostridium difficile</i>	0	10000	100000	0,90
<i>Clostridium perfringens</i>	0	0	0	1
<i>Klebsiella pneumonia</i>	0	0	200000	0,441
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	0	0,569
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0	0	0	1
<i>Escherichia coli</i> enteropathogenic	0	0	0	0,377

## Продовження таблиці 4.2.1

Бактерія	СПК-Д (post-COVID-19 СПК) Median	СПК-Д (post-COVID-19 СПК) Q1	СПК-Д (post-COVID-19 СПК) Q3	СПК-Д p-value (з СПК)
<i>Enterococcus spp,</i>	0	0	1000000	0,692
<i>Shigella spp,</i>	0	0	0	1
<i>Proteus spp,</i>	0	0	0	0,123
<i>Citrobacter spp,</i>	0	0	0	0,569
<i>Salmonella spp,</i>	0	0	0	1
<i>Parvimonas micra</i>	0	0	0	0,715
<i>Candida spp,</i>	0	0	0	1

В загальному, як видно з табл. 4.2.1, post-COVID-19 СПК-Д, характеризується збереженням кількості загальної бактеріальної маси та відносно стабільними співвідношеннями *Firmicutes/Bacteroidetes* та *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii*. Проте, бачимо у деяких окремих пацієнтів збільшення *Firmicutes/Bacteroidetes*. Виявлена *Akkermansia muciniphila*, проте, не у всіх пацієнтів групи. Задовільний рівень *Bifidobacterium spp,* та *Lactobacillus spp,*. Основу мікробіому складають представники *Bacteroides fragilis group*. Медіанні значення усіх умовно-патогенних бактерій дорівнюють нулю, у деяких пацієнтів виявлена *Klebsiella pneumonia* та *Enterococcus spp,*.

## Таблиця 4.2.2

Склад кишкового мікробіому у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з діареєю, які не хворіли на COVID-19

Бактерія	СПК-Д (СПК) Median	СПК-Д (СПК) Q1	СПК-Д (СПК) Q3
Загальна бактеріальна маса	$1 \cdot 10^{12}$	$6 \cdot 10^{11}$	$1 \cdot 10^{12}$

Бактерія	СПК-Д (СПК) Median	СПК-Д (СПК) Q1	СПК-Д (СПК) Q3
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (F/B ratio)	0,79	0,67	5,705
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>group/Faecalibacterium prausnitzii</i>	5	4,25	52,5
<i>Akkermansia muciniphila</i>	1*10 <sup>09</sup>	5*10 <sup>08</sup>	5*10 <sup>09</sup>
<i>Lactobacillus spp,</i>	5000000	2900000	7500000
<i>Bifidobacterium spp,</i>	3*10 <sup>09</sup>	1,6*10 <sup>09</sup>	3*10 <sup>10</sup>
<i>Escherichia coli</i>	1*10 <sup>08</sup>	80000000	1*10 <sup>09</sup>
<i>Bacteroides fragilis group</i>	2*10 <sup>11</sup>	1,35*10 <sup>11</sup>	6*10 <sup>11</sup>
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1*10 <sup>09</sup>	8*10 <sup>08</sup>	1*10 <sup>09</sup>
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	2*10 <sup>10</sup>	1,5*10 <sup>10</sup>	3*10 <sup>10</sup>
<i>Clostridium difficile</i>	0	0	100000
<i>Clostridium perfringens</i>	0	0	0
<i>Klebsiella pneumonia</i>	90000	65000	195000
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	5000
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0	0	0
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	10000	5000	20000
<i>Enterococcus spp,</i>	100000	50000	50050000
<i>Shigella spp,</i>	0	0	0
<i>Proteus spp,</i>	0	0	5000
<i>Citrobacter spp,</i>	0	0	5000
<i>Salmonella spp,</i>	0	0	0
<i>Parvimonas micra</i>	0	0	1000000
<i>Candida spp,</i>	0	0	0

У пацієнтів з СПК-Д задовільна загальна бактеріальна маса, проте коливається співвідношення *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii*.

*Akkermansia muciniphila* виявлена у всіх пацієнтів у високій кількості. Склад облігатної мікрофлори багатий та перебуває на задовільному рівні. В той же час виявлені майже всі представники умовно-патогенної мікрофлори - *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Enterococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Parvimonas micra*.

**Таблиця 4.2.3**

Склад кишкового мікробіому у пацієнтів з комбінованим синдромом подразненого кишечника, які хворіли на COVID-19

Бактерія	СПК-К (post-COVID-19 СПК) Median	СПК-К (post-COVID-19 СПК) Q1	СПК-К (post-COVID-19 СПК) Q3	СПК-К p-value (з СПК)
Загальна бактеріальна маса	6*10 <sup>11</sup>	1,55*10 <sup>11</sup>	1*10 <sup>12</sup>	<b>0,034</b>
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (F/B ratio)	0,515	0,3175	1,2375	0,266
<i>Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii</i>	300	150,5	4300	<b>0,043</b>
<i>Akkermansia muciniphila</i>	35000000	0	2,01*10 <sup>10</sup>	0,411
<i>Lactobacillus spp.</i>	15000000	10000000	65000000	0,218
<i>Bifidobacterium spp.</i>	1,8*10 <sup>09</sup>	4,75*10 <sup>08</sup>	2,73*10 <sup>10</sup>	0,266
<i>Escherichia coli</i>	1,53*10 <sup>08</sup>	3850000	4*10 <sup>08</sup>	0,266
<i>Bacteroides fragilis group</i>	4,4*10 <sup>10</sup>	6,5*10 <sup>09</sup>	8*10 <sup>10</sup>	<b>0,045</b>
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	3,8*10 <sup>09</sup>	4,63*10 <sup>08</sup>	7,25*10 <sup>09</sup>	0,133

Бактерія	СПК-К (post- COVID-19 СПК) Median	СПК-К (post- COVID-19 СПК) Q1	СПК-К (post- COVID-19 СПК) Q3	СПК-К p-value (з СПК)
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	15000000	8750000	1*10 <sup>10</sup>	1
<i>Clostridium difficile</i>	0	0	5000000	1
<i>Clostridium perfringens</i>	0	0	0	1
<i>Klebsiella pneumonia</i>	0	0	50000	0,723
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	22500	0,583
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0	0	0	1
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	0	0	0	1
<i>Enterococcus spp,</i>	2500000	0	16250000	0,411
<i>Shigella spp,</i>	0	0	0	1
<i>Proteus spp,</i>	0	0	0	1
<i>Citrobacter spp,</i>	200000	0	2800000	1
<i>Salmonella spp,</i>	0	0	0	1
<i>Parvimonas micra</i>	0	0	1250000	0,723
<i>Candida spp,</i>	0	0	2500000	0,723

У пацієнтів з post-COVID-19 СПК-К виявлено значне збільшення співвідношення *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii* в порівнянні з СПК-К (p=0,045), при цьому співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* було стабільним. Виявлено відносно низький рівень *Lactobacillus spp,* та *Bifidobacterium spp,*. *Bacteroides fragilis group* складав основу мікробіому. У більшості пацієнтів виявлені *Enterococcus spp,* та *Citrobacter spp,*. У частини пацієнтів виявлені більшість представників умовно-патогенної мікрофлори - *Clostridium difficile,*

*Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Parvimonas micra* та *Candida spp.*,

**Таблиця 4.2.4**

Склад кишкового мікробіому у пацієнтів з комбінованим синдромом подразненого кишечника, які не хворіли на COVID-19

Бактерія	СПК-К (СПК) Median	СПК-К (СПК) Q1	СПК-К (СПК) Q3
Загальна бактеріальна маса	$5 \cdot 10^{10}$	$3,5 \cdot 10^{10}$	$6,5 \cdot 10^{10}$
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (F/B ratio)	0,12	0,06	0,18
<i>Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii</i>	20,3335	10,50025	30,16675
<i>Akkermansia muciniphila</i>	0	0	0
<i>Lactobacillus spp.</i>	5400000	3100000	7700000
<i>Bifidobacterium spp.</i>	$1,6 \cdot 10^8$	90000000	$2,3 \cdot 10^8$
<i>Escherichia coli</i>	600000	400000	800000
<i>Bacteroides fragilis group</i>	$2 \cdot 10^8$	$2 \cdot 10^8$	$2 \cdot 10^8$
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1000000	500000	1500000
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	$1,53 \cdot 10^8$	78750000	$2,26 \cdot 10^8$
<i>Clostridium difficile</i>	1500000	750000	2250000
<i>Clostridium perfringens</i>	0	0	0
<i>Klebsiella pneumonia</i>	0	0	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2500000	1250000	3750000
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0	0	0
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	0	0	0
<i>Enterococcus spp.</i>	0	0	0
<i>Shigella spp.</i>	0	0	0
<i>Proteus spp.</i>	0	0	0

Бактерія	СПК-К (СПК) Median	СПК-К (СПК) Q1	СПК-К (СПК) Q3
<i>Citrobacter spp,</i>	1000000	500000	1500000
<i>Salmonella spp,</i>	0	0	0
<i>Parvimonas micra</i>	0	0	0
<i>Candida spp,</i>	0	0	0

У пацієнтів з СПК-К співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* було стабільно низьким, а *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii* стабільно в нормі. *Akkermansia muciniphila* не виявлено. Низький рівень *Lactobacillus spp,* та *Bifidobacterium spp,*. З умовно-патогенної мікрофлори зафіксовано високий рівень *Clostridium difficile,* *Klebsiella oxytoca* та *Citrobacter spp,*.

Таблиця 4.2.5

Склад кишкового мікробіому у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом, які хворіли на COVID-19

Бактерія	СПК-3 (post- COVID-19 СПК) Median	СПК-3(post- COVID-19 СПК) Q1	СПК-3 (post- COVID-19 СПК) Q3	СПК-3 p-value(з СПК)
Загальна бактеріальна маса	2*10 <sup>11</sup>	1,2*10 <sup>11</sup>	6*10 <sup>11</sup>	0,506
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (F/B ratio)	2,43	1,805	2,76	0,7
<i>Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii</i>	1	0,5	1,5	0,7

Продовження таблиці 4.2.5

Бактерія	СПК-3 (post- COVID-19 СПК) Median	СПК-3(post- COVID-19 СПК) Q1	СПК-3 (post- COVID-19 СПК) Q3	СПК-3 p-value(з СПК)
<i>Akkermansia muciniphila</i>	1*10 <sup>08</sup>	85000000	5,5*10 <sup>08</sup>	0,657
<i>Lactobacillus spp,</i>	10000000	10000000	1,05*10 <sup>08</sup>	1
<i>Bifidobacterium spp,</i>	3*10 <sup>09</sup>	3*10 <sup>09</sup>	3,5*10 <sup>09</sup>	0,164
<i>Escherichia coli</i>	3*10 <sup>08</sup>	1,53*10 <sup>08</sup>	1,65*10 <sup>09</sup>	0,1
<i>Bacteroides fragilis group</i>	8*10 <sup>09</sup>	5*10 <sup>09</sup>	4,4*10 <sup>10</sup>	0,824
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1*10 <sup>08</sup>	65000000	3,5*10 <sup>08</sup>	0,4
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	2*10 <sup>09</sup>	1*10 <sup>09</sup>	2,1*10 <sup>10</sup>	1
<i>Clostridium difficile</i>	300000	150000	20150000	0,196
<i>Clostridium perfringens</i>	0	0	0	1
<i>Klebsiella pneumonia</i>	200000	200000	45100000	<b>0,049</b>
<i>Klebsiella oxytoca</i>	90000	45000	10045000	0,196
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0	0	0	1
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	0	0	0	1
<i>Enterococcus spp,</i>	50000000	25000000	5,25*10 <sup>08</sup>	0,196
<i>Shigella spp,</i>	0	0	0	1
<i>Proteus spp,</i>	0	0	0	1
<i>Citrobacter spp,</i>	400000	200000	5200000	0,196
<i>Salmonella spp,</i>	0	0	0	1

## Продовження таблиці 4.2.5

Бактерія	СПК-3 (post-COVID-19 СПК) Median	СПК-3(post-COVID-19 СПК) Q1	СПК-3 (post-COVID-19 СПК) Q3	СПК-3 p-value(з СПК)
<i>Parvimonas micra</i>	2000000	1000000	3500000	0,196
<i>Candida spp,</i>	0	0	5000000	0,504

Post-COVID-19 СПК-3 характеризувався нормальним співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes* та низьким *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii*. Рівень *Akkermansia muciniphila* був високим, як і інших представників облігатної флори. Був виявлений високий рівень представників умово-патогенної мікрофлори - *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus spp.*, *Citrobacter spp.*, та *Parvimonas micra*. У частини пацієнтів була виявлена *Candida spp.*.

## Таблиця 4.2.6

Склад кишкового мікробіому у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з закрепом, які не хворіли на COVID-19

Бактерія	СПК-3 (СПК) Median	СПК-3 (СПК) Q1	СПК-3 (СПК) Q3
Загальна бактеріальна маса	$1 \cdot 10^{11}$	$5,45 \cdot 10^{10}$	$1,5 \cdot 10^{11}$
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (F/B ratio)	0,99	0,66	5,62
<i>Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii</i>	1,25	0,725	18,125
<i>Akkermansia muciniphila</i>	0	0	$1 \cdot 10^9$
<i>Lactobacillus spp,</i>	20000000	10350000	55000000
<i>Bifidobacterium spp,</i>	$2 \cdot 10^8$	$1,05 \cdot 10^8$	$1,6 \cdot 10^9$
<i>Escherichia coli</i>	300000	250000	2150000
<i>Bacteroides fragilis group</i>	$7 \cdot 10^9$	$4,5 \cdot 10^9$	$8,5 \cdot 10^9$

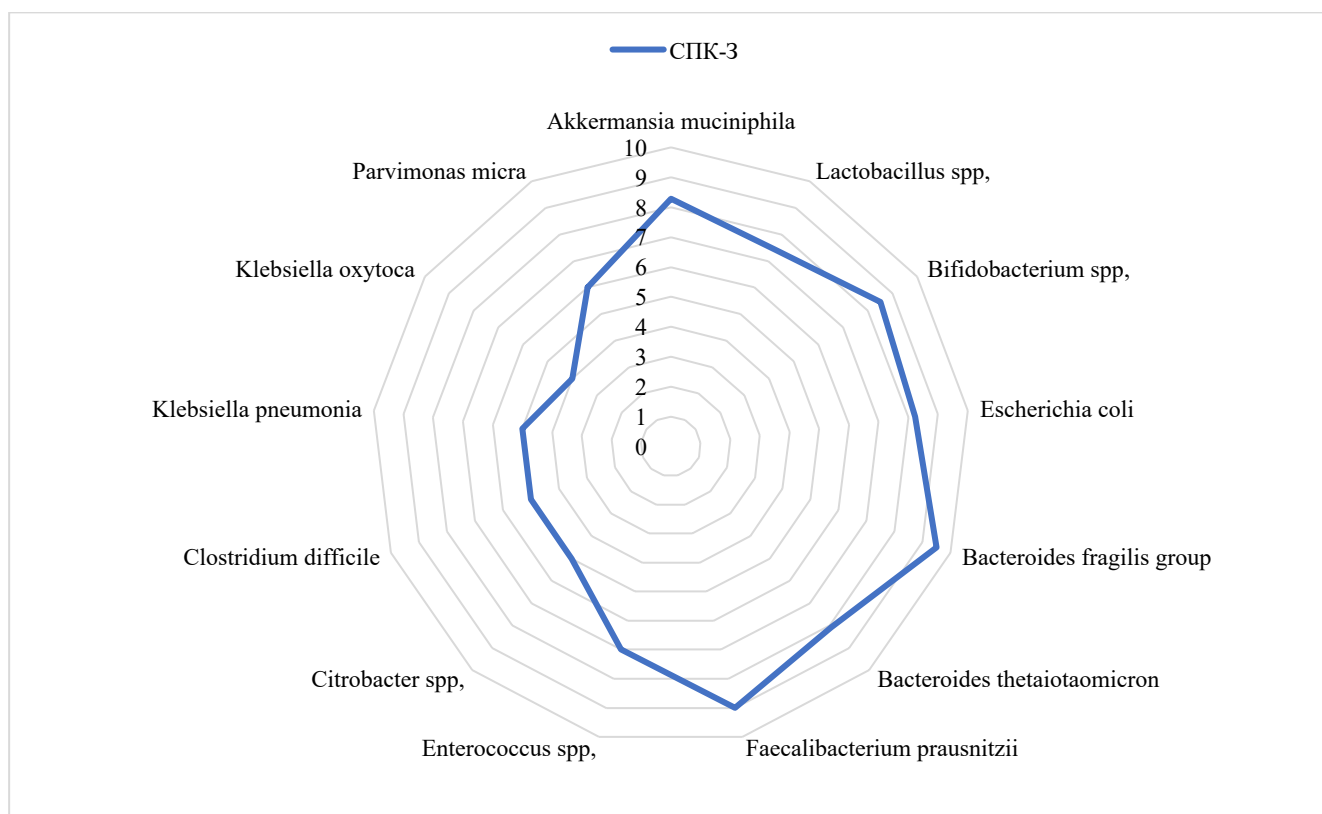
Продовження таблиці 4.2.6

Бактерія	СПК-3 (СПК) Median	СПК-3 (СПК) Q1	СПК-3 (СПК) Q3
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	3000000	1500000	2,02*10 <sup>08</sup>
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	8*10 <sup>09</sup>	4,1*10 <sup>09</sup>	9*10 <sup>09</sup>
<i>Clostridium difficile</i>	0	0	0
<i>Clostridium perfringens</i>	0	0	0
<i>Klebsiella pneumonia</i>	0	0	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	0
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0	0	0
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	0	0	0
<i>Enterococcus spp,</i>	0	0	0
<i>Shigella spp,</i>	0	0	0
<i>Proteus spp,</i>	0	0	0
<i>Citrobacter spp,</i>	0	0	0
<i>Salmonella spp,</i>	0	0	0
<i>Parvimonas micra</i>	0	0	0
<i>Candida spp,</i>	0	0	0

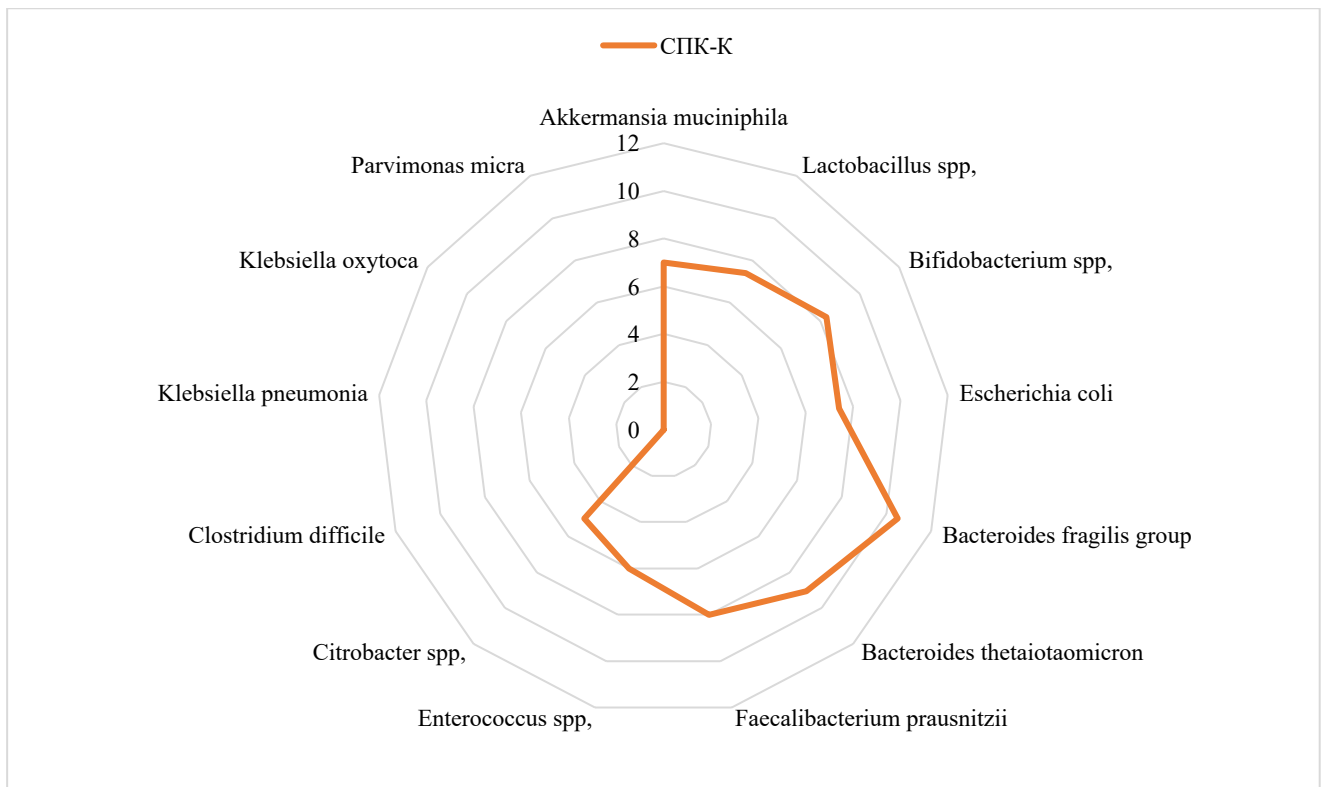
СПК-3 характеризувався зниженням бактеріального різноманіття, *Akkermansia muciniphila* була виявлена лише у частини пацієнтів цієї групи. Співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* було дещо знижене. Не було зафіксовано наявність представників умовно-патогенної мікрофлори. Рівень *Bacteroides fragilis group* та *Faecalibacterium prausnitzii* був нижче, ніж у представників інших підтипів СПК.

### 4.3. Мікробіологічні патерни кишкового мікробіому у пацієнтів з постковідним синдромом подразненого кишечника

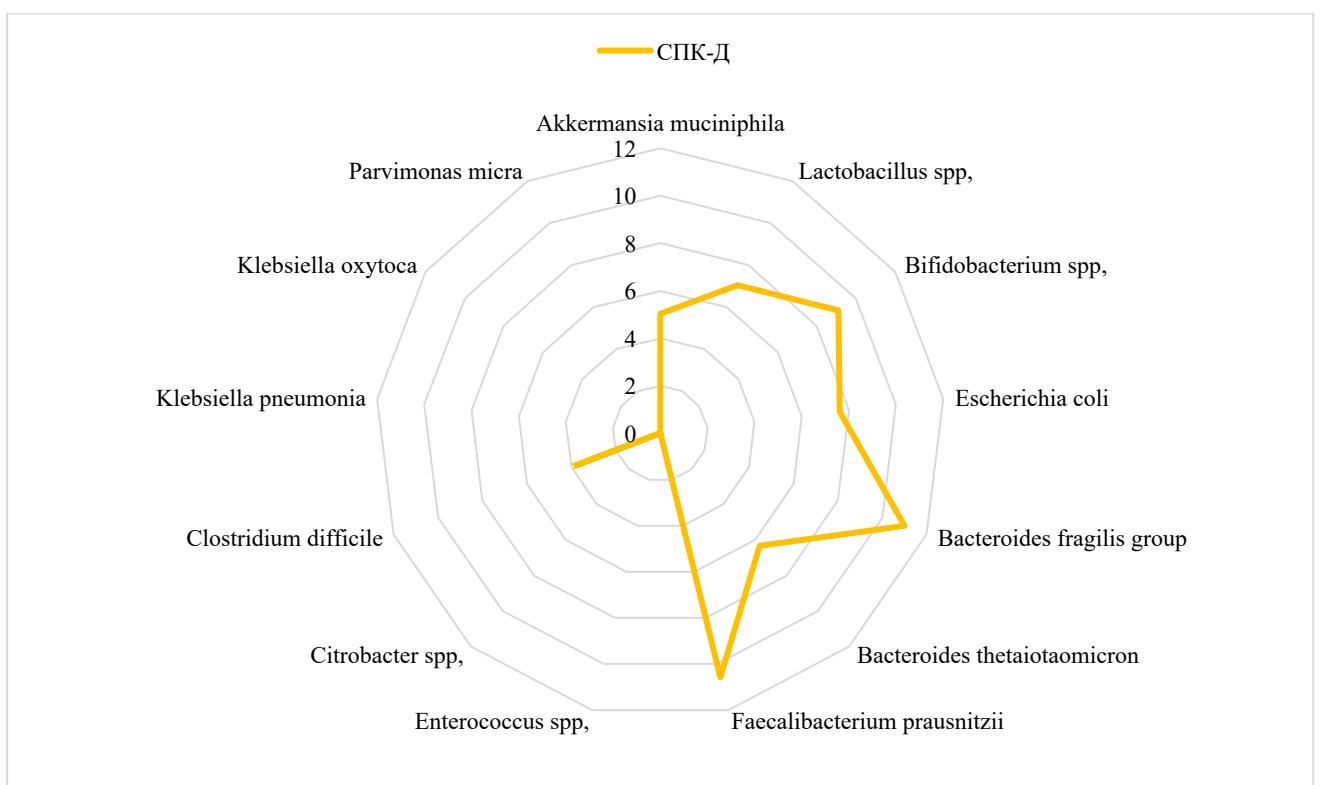
Порівняння мікробіому пацієнтів з різними підтипами СПК дозволить вивести загальні патерни та тенденції, які в майбутньому допоможуть персоналізувати терапію цих розладів та визначити точку впливу на корекцію постковідних функціональних кишкових розладів. На рис. 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3 представлений мікробіологічний патерн кожного з досліджуваних нами підтипів постковідного СПК. Ми використали значення медіани абсолютного значення та визначили його десятичний логарифм ( $\lg$ ), для кращої візуалізації.



**Рис. 4.3.1.** Візуалізація складу кишкового мікробіому пацієнтів з СПК-3 після перенесеного COVID-19 ( $\lg$  медіани абсолютного значення).



**Рис. 4.3.2.** Візуалізація складу кишкового мікробіому пацієнтів з СПК-К після перенесеного COVID-19 (Iq медіани абсолютного значення).



**Рис. 4.3.3.** Візуалізація складу кишкового мікробіому пацієнтів з СПК-Д після перенесеного COVID-19 (Iq медіани абсолютного значення).

Таблиця 4.3.1

Порівняння кишкового мікробіому у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника після COVID-19 в залежності від підтипу

Бактерія	p-value (post-COVID-19 СПК-Д та post-COVID-19 СПК-К)	p-value (post-COVID-19 СПК-Д та post-COVID-19 СПК-З)	p-value (post-COVID-19 СПК-К та post-COVID-19 СПК-З)
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (F/B ratio)	0.260	0.863	0.284
<i>Bacteroides fragilis</i> group/ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	<b>0.049</b>	0.194	<b>0.047</b>
<i>Akkermansia muciniphila</i>	1.000	0.346	0.718
<i>Lactobacillus spp,</i>	0.189	0.138	1.000
<i>Bifidobacterium spp,</i>	0.698	0.926	0.857
<i>Akkermansia muciniphila</i>	0.604	0.145	0.284
<i>Bacteroides fragilis</i> group	0.698	0.458	0.854
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	<b>0.016</b>	0.307	0.207
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0.163	1.000	1.000
<i>Clostridium difficile</i>	1.000	0.226	0.435

Бактерія	p-value (post-COVID-19 СПК-Д та post-COVID-19 СПК-К)	p-value (post-COVID-19 СПК-Д та post-COVID-19 СПК-3)	p-value (post-COVID-19 СПК-К та post-COVID-19 СПК-3)
<i>Clostridium perfringens</i>	1.000	1.000	1.000
<i>Klebsiella pneumonia</i>	0.724	<b>0.045</b>	<b>0.046</b>
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0.712	0.145	0.324
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1.000	1.000	1.000
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	0.390	0.477	1.000
<i>Enterococcus spp.</i>	0.801	0.277	0.458
<i>Shigella spp.</i>	1.000	1.000	1.000
<i>Proteus spp.</i>	1.000	1.000	1.000
<i>Citrobacter spp.</i>	0.251	0.145	0.851
<i>Parvimonas micra</i>	0.834	<b>0.048</b>	0.324
<i>Candida spp.</i>	0.182	0.123	1.000

Оцінка різниці між підтипами СПК у пацієнтів, що перехворіли на COVID-19 (таб. 4.3.1) показує достовірну різницю по кількості *Bacteroides thetaiotaomicron* у пацієнтів в групі СПК-Д та СПК-К ( $p=0,016$ ) з переважанням кількості у перших.

*Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii* відрізнялось у групі post-COVID-19 СПК-К в порівнянні з post-COVID-19 СПК-3 ( $p=0.047$ ) та post-COVID-19 СПК-Д ( $p=0.049$ ), воно було достовірно вищим.

*Bacteroides thetaiotaomicron* був достовірно вищий у групі post-COVID-19 СПК-К в порівнянні з post-COVID-19 СПК-Д ( $p=0.016$ ).

*Klebsiella pneumonia* була нижчою в групі post-COVID-19 СПК-З в порівнянні з post-COVID-19 СПК-К ( $p=0.046$ ) та post-COVID-19 СПК-Д ( $p=0,045$ ).

*Parvimonas micra* був достовірно вищий у групі post-COVID-19 СПК-Д в порівнянні з post-COVID-19 СПК-З ( $p=0.048$ ).

### **Висновки до розділу:**

1. Встановлено, що загальна бактеріальна маса у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СПК), які перенесли COVID-19, залишається стабільною порівняно зі здоровими добровольцями. Натомість у групі пацієнтів з СПК, які не хворіли на коронавірусну хворобу, спостерігається достовірне зниження загальної кількості бактерій порівняно з усіма іншими групами ( $p<0,05$ ).

2. Характерною особливістю постковідного СПК є значне зростання різноманіття та кількості умовно-патогенних мікроорганізмів. Зокрема, у групі post-COVID-19 СПК виявлено статистично вищий рівень непатогенної *Escherichia coli* порівняно зі здоровими особами ( $p=0,002$ ) та пацієнтами з класичним СПК ( $p=0,008$ ). Також зафіксовано достовірне підвищення рівнів *Klebsiella pneumonia*, *Parvimonas micra* та частіше виявлення *Clostridium difficile*, *Enterococcus spp.* та *Citrobacter spp.* порівняно з іншими групами.

3. У пацієнтів із постковідним СПК спостерігається зменшення облигатної флори: рівень *Bifidobacterium spp.* та *Lactobacillus spp.* є низьким, хоча статистично він був вищим, ніж у пацієнтів з СПК без COVID-19. Крім того, виявлено дисбаланс бутират-продукуючих бактерій, зокрема зниження *Faecalibacterium prausnitzii* у частини пацієнтів, та зміну співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* у бік зменшення порівняно зі здоровими добровольцями.

4. Комбінований підтип СПК після COVID-19 відзначається значним збільшенням співвідношення *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii* ( $p=0,045$ ) та вищим рівнем *Bacteroides fragilis group* порівняно з пацієнтами, що не хворіли на COVID-19 та мають СПК.

5. СПК з діареєю після COVID-19 Характеризується збереженням загальної бактеріальної маси, але специфічним зростанням рівня *Bacteroides thetaiotaomicron* та порівняно з іншими підтипами.

6. У постковідних пацієнтів СПК з закрепом характеризується найбільшим дисбіозом через високу виявленість умовно-патогенних бактерій (*K. pneumonia*, *P. micra*), тоді як у пацієнтів з СПК без COVID-19 закрепи супроводжувалися відсутністю умовно-патогенної флори та зниженням бактеріального різноманіття.

## **РОЗІЛ 5. ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТІНКИ КИШЕЧНИКА ПАЦІЄНТІВ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА**

Для комплексного розуміння патофізіологічних процесів, які відбуваються в слизовій оболонці товстого кишечника пацієнтів з постковідним СПК нами був проведений патоморфологічний аналіз її біоптатів. Дослідження включало як оцінку архітектоніки при стандартному методі фарбування гематоксиліном та еозином, визначення слизоутворення за допомогою PAS-реакції та імуногістохімічне дослідження для визначення рівня експресії муцинів 2 та 4, клаудинів 1 та 7 та ангіотензин перетворюючого ферменту-2.

### **5.1. Морфологічні особливості слизової оболонки кишечника у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника**

Ми порівняли патоморфологічні зміни слизової оболонки кишечника пацієнтів з синдромом подразненого кишечника, який виник після COVID-19 (n=30) з патоморфологічними висновками пацієнтів з СПК, які не хворіли на COVID-19 (n=7).

Загальна патоморфологічна картина при фарбуванні гематоксиліном та еозином принципово не відрізнялась та, в загальному, характеризувалось збереженням загальної архітектоніки будови слизової оболонки. У всіх пацієнтів спостерігалися ділянки десквамації поверхневих шарів епітелію різної протяжності, які досягали 4-5 крипт в довжину. У всіх біоптатах є ознаки субатрофії та атрофії частини залоз епітелію. В стромі – ознаки мікрозапалення – помірна лімфо-гістіо-плазмоцитарна з домішкою еозинофільних лейкоцитів клітинна інфільтрація у всіх біоптатах, лімфоїдні фолікули гіперплазовані, в судинах мікроциркуляторного русла повнокрів'я та вогнищево дрібні крововиливи, вогнищевий дисмукоїдоз. У зоні власної пластинки ознаки вогнищевого склерозу.

Секреція слизу переважно збережена (за результатами PAS-реакції), в частині клітин епітелію залоз нерівномірне зниження інтенсивності секреції, кількість та розподіл келихоподібних клітин переважно збережений, на поверхневих ділянках епітелію зони розподіл клітин нерівномірний в обох групах порівняння, достовірної різниці у групах порівняння не виявлено ( $p>0,05$ ). Експресія муцину-1 та муцину-2 також не показала достовірної різниці між групами порівняння ( $p>0,05$ ). Різниця була виявлена лише в експресії клаудину-1 та клаудину-7 (табл.5.1.1).

**Таблиця 5.1.1**

Рівень експресії білків щільних контактів клаудину-1 та клаудину-7 у слизовій оболонці пацієнтів з СПК та з СПК, який виник після COVID-19

	Пацієнти з post-COVID-19 СПК (n=30)	Пацієнти з СПК (n=7)	p-value
Claudin-1, бали	8±0,63	7,4±0,45	0.049
Claudin-7, бали	7,8±0,47	7,2±0,86	0.12

Такі зміни можуть бути пов'язані з давністю хвороби, оскільки пацієнти з СПК, які не хворіли на COVID-19 мали довший анамнез захворювання.

## **5.2. Зміни слизової оболонки кишечника пацієнтів з різними підтипами постковідного синдрому подразненого кишечника**

Враховуючи, що гістологічні зміни слизової оболонки товстого кишечника може відрізнятися в залежності від підтипу СПК, ми детально порівняли патоморфологічні заключення у групах пацієнтів, які мали СПК-Д, СПК-З та СПК-К в постковідному періоді (табл. 5.2.1).

Таблиця 5.2.1

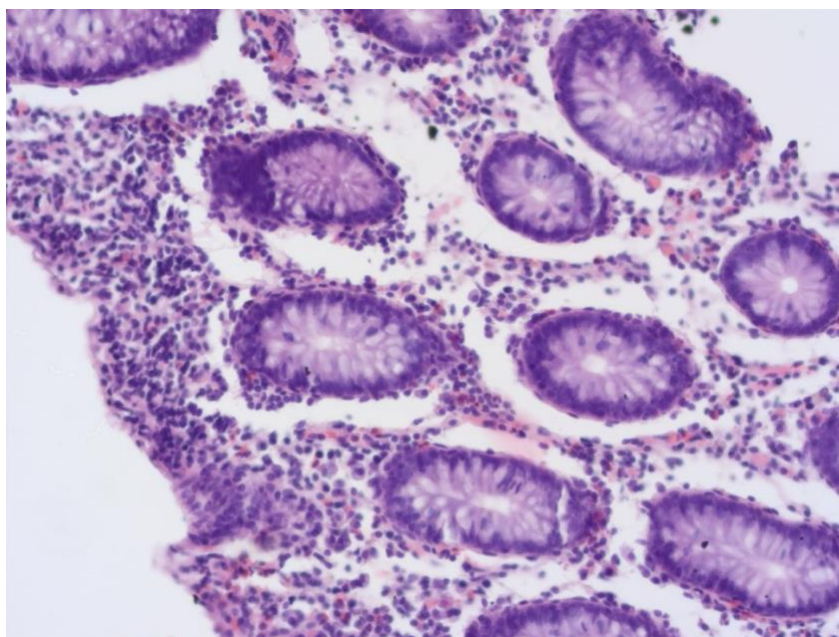
Патоморфологічні зміни слизової оболонки товстого кишечника в залежності від підтипу СПК в постковідному періоді

	post- COVID- 19 СПК- Д (n=16)	post- COVID- 19 СПК-3 (n=8)	post- COVID- 19 СПК- К (n=6)	p- value (СПК- Д та СПК- 3)	p- value (СПК- Д та СПК- К)	p- value (СПК- 3 та СПК- К)
Збережена загальна архітектоніка	16 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	1	1	1
Десквамація верхніх шарів епітелію	16 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	1	1	1
Ділянки поверхневого ерозування	16 (100%)	1 (12,5%)	6 (100%)	<0,001	1	0,005
Крововиливи	7 (43,75%)	7 (87,5%)	0	0,079	0,121	0,005
Часткова субатрофія та атрофія залоз	16 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	1	1	1
Набряк строми	16 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	1	1	1
Лімфо-гістіо-плазмочитарна інфільтрація	16 (100%)	6 (75%)	6 (100%)	0,101	1	0,473
• З еозинофілами	16 (100%)	6 (75%)	6 (100%)	0,101	1	0,473
• З нейтрофілами	0	5 (62,5%)	0	0,001	1	0,031
• З моноцитами	0	0	2 (33,3%)	1	0,065	0,165
Дисмукоїдоз в судинах мікроциркуляторного русла	16 (100%)	5 (62,5%)	6 (100%)	0,028	1	0,209
Гіперплазовані лімфоїдні фолікули	14 (87,5%)	5 (62,5%)	5 (83,3%)	0,289	1	0,58
Вогнищевий склероз	9 (56,25%)	7 (87,5%)	5 (83,3%)	0,189	0,351	1

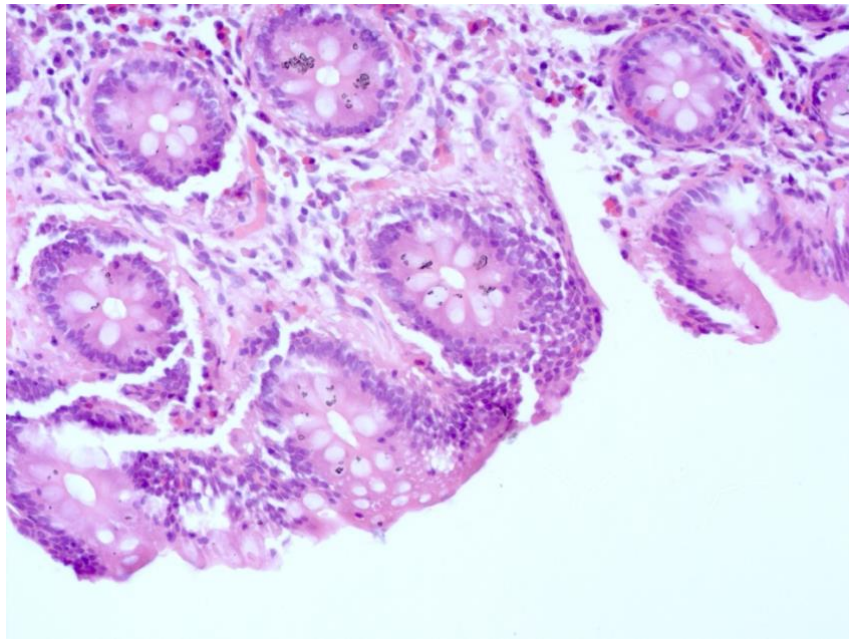
При забарвленні гематоксиліном та еозином спостерігались фрагменти слизової оболонки товстокишкового типу із збереженою загальною архітектонікою у пацієнтів з усіма підтипами СПК – 100% пацієнтів в усіх групах порівняння, з різного розміру/протяжності ділянками десквамації поверхневих зон епітелію також у всіх пацієнтів (рис. 5.2.1)

Ділянки поверхневого ерозування мали усі пацієнти з груп СПК-Д та СПК-К, проте лише один пацієнт (12,5%) з групи з СПК-З ( $p < 0,001$  та  $p = 0,005$  в порівнянні з вищезазначеними групами відповідно) (рис 5.2.2).

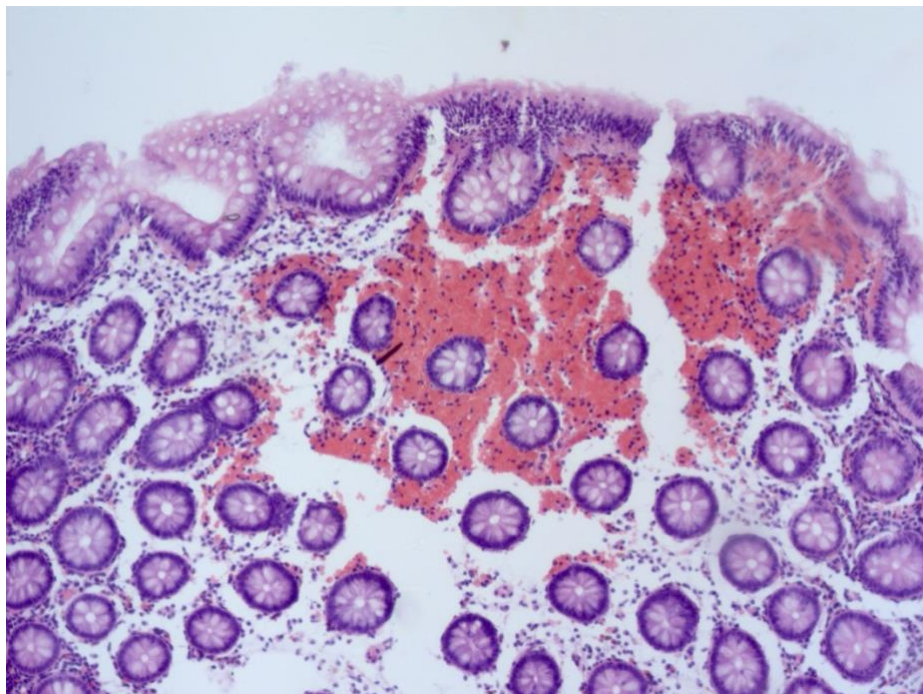
Ознаки субатрофії та атрофії частини залоз спостерігали у всіх пацієнтів в дослідженні. Вогнищево дрібні крововиливи найчастіше виявлялись у пацієнтів з СПК з закрепом - 7 (87,5%) пацієнтів, в той час як у групі пацієнтів з комбінованим СПК вони не були виявлені, у пацієнтів з СПК з діареєю - 7 (43,75%) пацієнтів (статистично значуща різниця була між групою СПК-З та СПК-К –  $p = 0,005$ ).



**Рис. 5.2.1.** Десквамація верхніх шарів епітелію та клітинна інфільтрація еозинофілами та нейтрофілами. Фрагмент слизової оболонки товстої кишки пацієнта з підтипом синдрому подразненого кишечника з закрепом. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

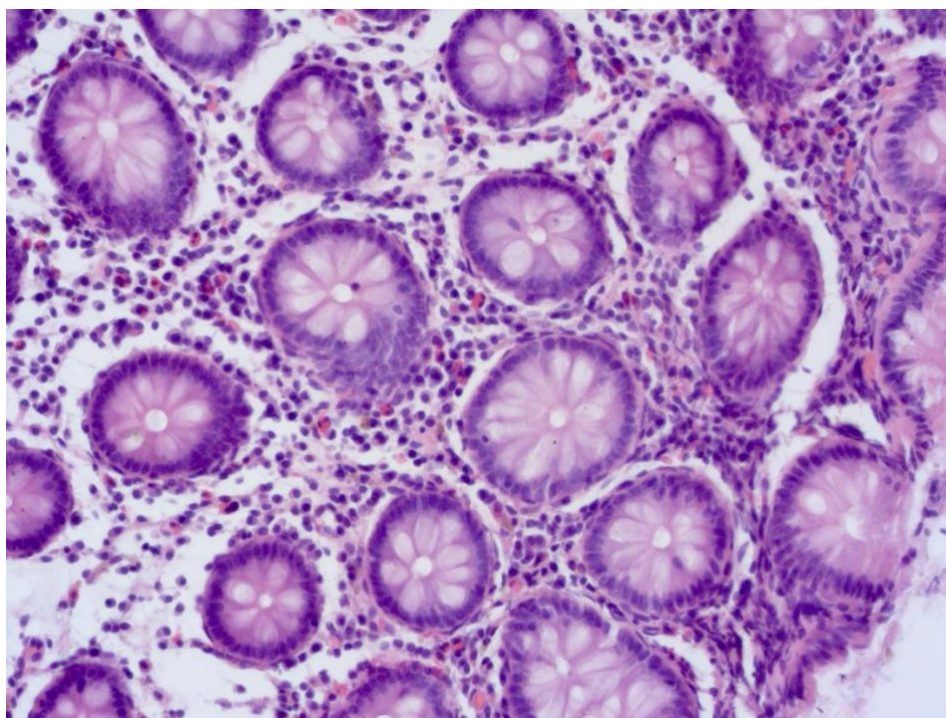


**Рис. 5.2.2** Ділянка ерозування. Фрагмент слизової оболонки товстої кишки пацієнта з комбінованим підтипом синдрому подразненого кишечника. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х200.



**Рис. 5.2.3** Ділянка крововиливу. Фрагмент слизової оболонки товстої кишки пацієнта з підтипом синдрому подразненого кишечника з закретом. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. Х100.

В стромі був виявлений набряк, нерівномірна помірно виражена лімфо-гістіо-плазмоцитарна у всіх пацієнтів з СПК-Д та СПК-К та у більшості пацієнтів з СПК-З - 6 (75%) пацієнтів (статистично значущої різниці між групами не було виявлено  $p=0,101$  та  $p=0,473$  у порівнянні з вищезазначеними групами відповідно). Склад лімфо-гістіо-плазмоцитарна інфільтрації був представлений еозинофілами (табл. 5.2.1) у всіх пацієнтів, тобто розподіл по групах і результати статистичного дослідження не відрізнялися від результатів наявності лімфо-гістіо-плазмоцитарної інфільтрації, а також додатково нейтрофілами у пацієнтів з СПК-З - 5 (62,5%) пацієнтів та моноцитами у пацієнтів з СПК-К - 2 (33,3%) пацієнтів ( $p=0,001$  та  $p=0,031$  для нейтрофілів та  $p=0,065$  та  $p=0,165$  для моноцитів).

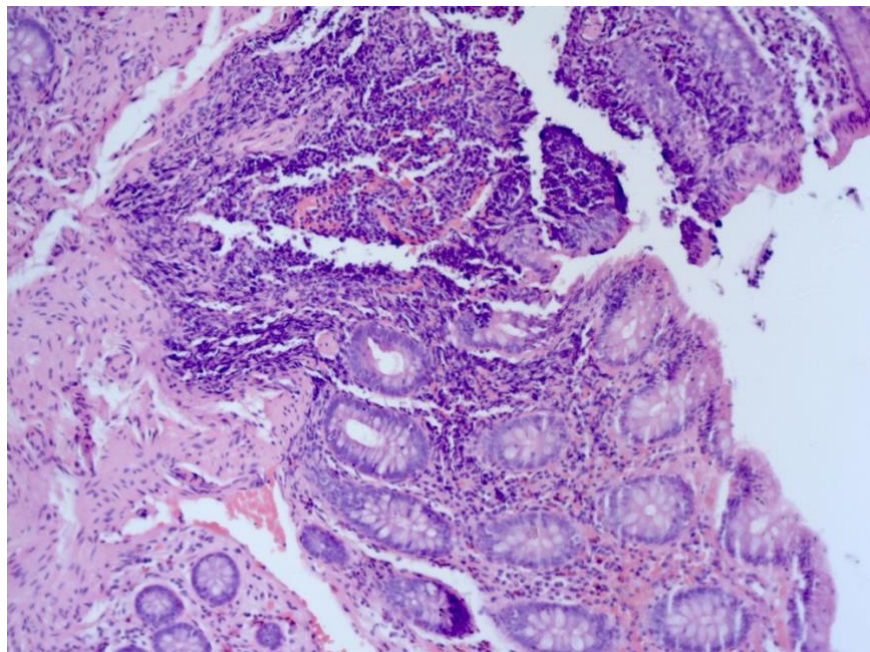


**Рис. 5.2.4** Ділянка лімфо-гістіо-плазмоцитарна інфільтрації. Фрагмент слизової оболонки товстої кишки пацієнта з підтипом синдрому подразненого кишечника з закрепом. Зabarвлення гематоксилином та еозином. Зб. X100.

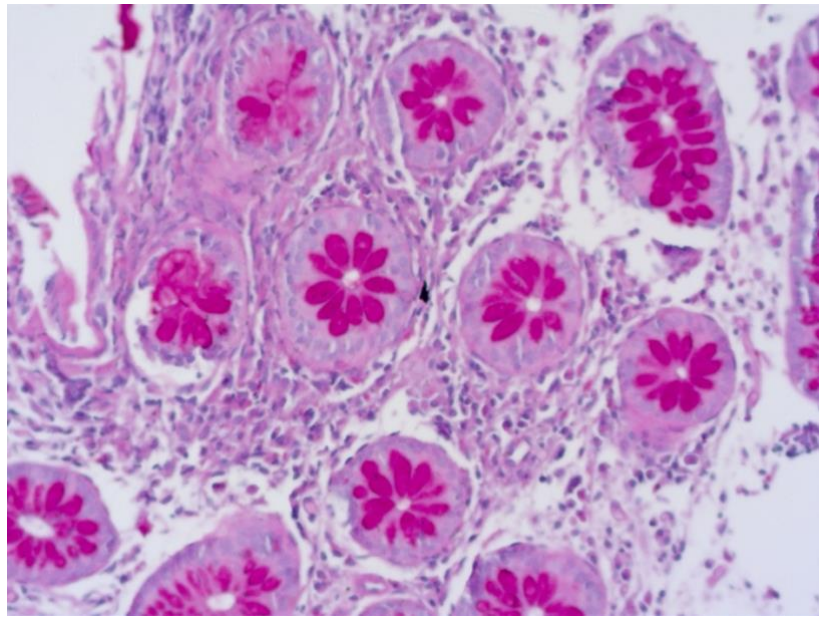
Вогнищевий дисмукоїдоз виявлений у всіх пацієнтів в групах СПК-Д та СПК-К та у 5 (62,5%) пацієнтів з СПК-З ( $p=0,028$  та  $p=0,209$  відповідно). Гіперплазовані

лімфоїдні фолікули були виявлені у 14 (87,5%) пацієнтів в групі СПК-Д, у 5 (62,5%) пацієнтів в групі СПК-З та у 5 (83,3%) пацієнтів групи СПК-К (статистично значущої різниці між групами не виявлено). Ознаки вогнищового склерозу виявлені у 9 (56,25%) пацієнтів в групі СПК-Д, у 7 (87,5%) пацієнтів в групі СПК-З та у 5 (83,3%) пацієнтів групи СПК-К (статистично значущої різниці між групами також не виявлено).

Що стосується PAS-реакції, то у всіх пацієнтів в усіх групах секреція слизу збережена, відмічається нерівномірне зниження секреції в окремих клітинах епітелію залоз, кількість та розподіл келихоподібних клітин також збережений, що свідчить про нормальну слизоутворюючу функцію стінки кишечника, незважаючи на інші зміни (рис. 5.2.6).



**Рис. 5.2.5** Лімфоїдний фолікул. Фрагмент слизової оболонки товстої кишки пацієнта з підтипом синдрому подразненого кишечника з закрепом. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. X100.



**Рис. 5.2.6** Фрагмент слизової оболонки товстої кишки пацієнта з комбінованим підтипом синдрому подразненого кишечника. PAS-реакція 3б. X200.

### 5.3. Імуногістохімічне дослідження біоптатів товстого кишечника пацієнтів з синдромом подразненого кишечника в постковідному періоді

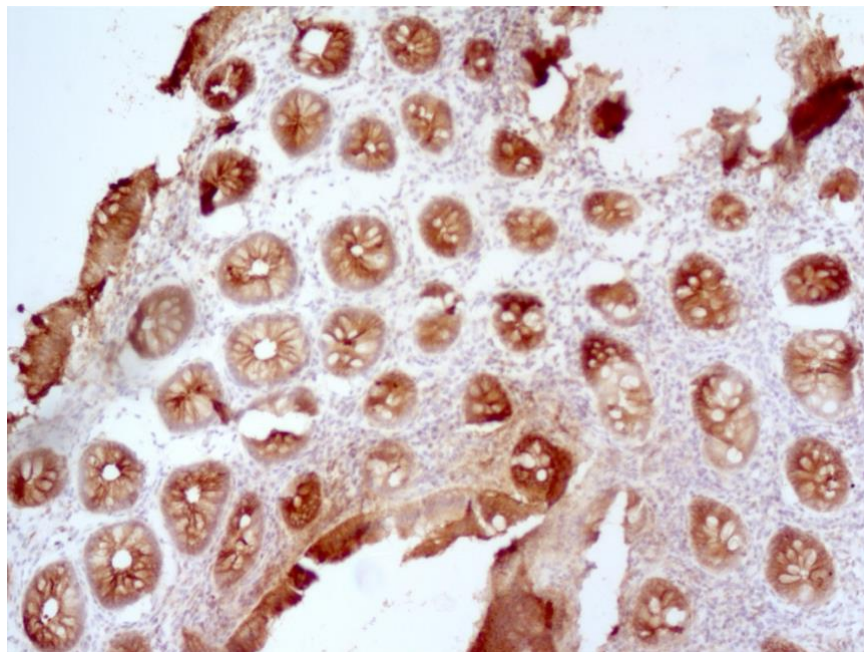
Для оцінки стану щільних контактів клітин слизової оболонки кишечника нами було виконано ІГХД з використанням маркера клаудину-1 та клаудину-7.

**Таблиця 5.3.1**

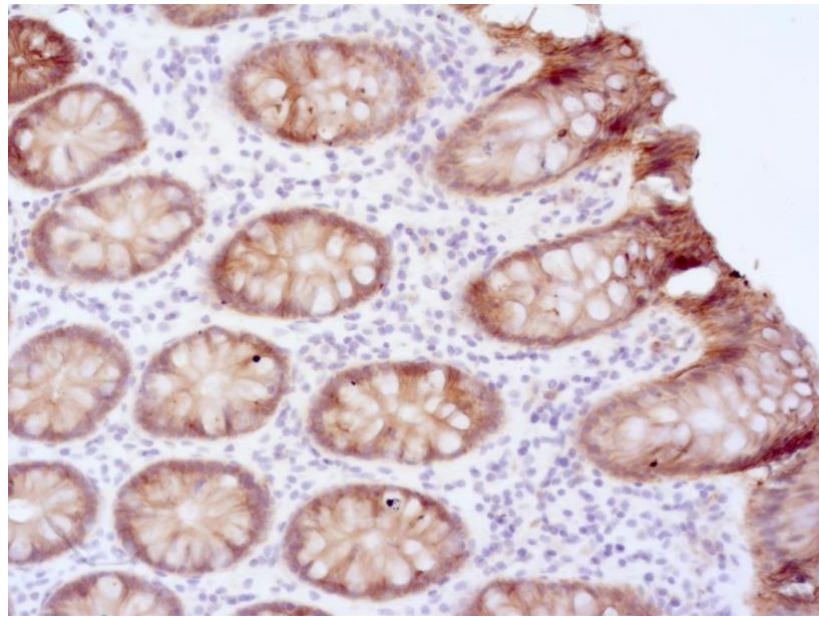
Порівняння експресії Claudin-1 та Claudin-7 у пацієнтів з постковідним СПК

Маркер	post-COVID-19 СПК-Д (n=16)	post-COVID-19 СПК-3 (n=8)	post-COVID-19 СПК-К (n=6)	p-value (СПК-Д та СПК-3)	p-value (СПК-Д та СПК-К)	p-value (СПК-3 та СПК-К)
Claudin-1, бали	8,2±0,21	8,0±0,41	8,1±0,25	0,29	0,59	0,66
Claudin-7, бали	8,4±0,22	7,6±0,24	8,0±0,43	0,038	0,45	0,57

Як видно із таблиці 5.3.1, загальний рівень і клаудину-7 і клаудину-1 був у всіх групах на високому рівні, що свідчить про збереження щільних контактів, що є характерним для СПК, як функціонального порушення. Проте, ми бачимо деякі коливання його експресії в групах порівняння. Рівень експресії Claudin-1 був вищий за рівень експресії Claudin-7, він був майже максимальний у групах з СПК-Д та СПК-К і дещо нижче в групі СПК-З, проте різниця між ними не була достовірно значущою. Що стосується рівню експресії Claudin-7, то ми спостерігаємо його найнижчу експресію у групі СПК-З, та найвищу у групі СПК-Д, різниця є статистично значущою ( $p=0,038$ ), в той час як при порівнянні цих обох груп з групою СПК-К достовірної різниці виявлено не було.



**Рис. 5.3.1.** Позитивна експресія Claudin-1. Фрагмент слизової оболонки товстої кишки пацієнта з підтипом синдрому подразненого кишечника з діареєю. ІГХД із поліклональним антитілом до Claudin-1. Зб. X100.

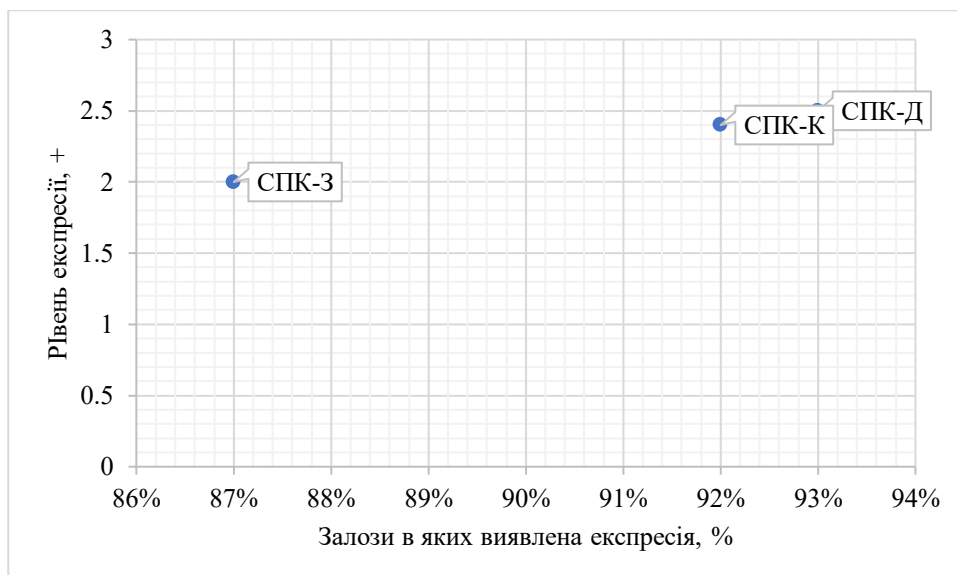


**Рис. 5.3.2.** Позитивна експресія Claudin-7. Фрагмент слизової оболонки товстої кишки пацієнта з підтипом синдрому подразненого кишечника з закрепом. ІГХД із поліклональним антитілом до Claudin-7. Зб. X200.

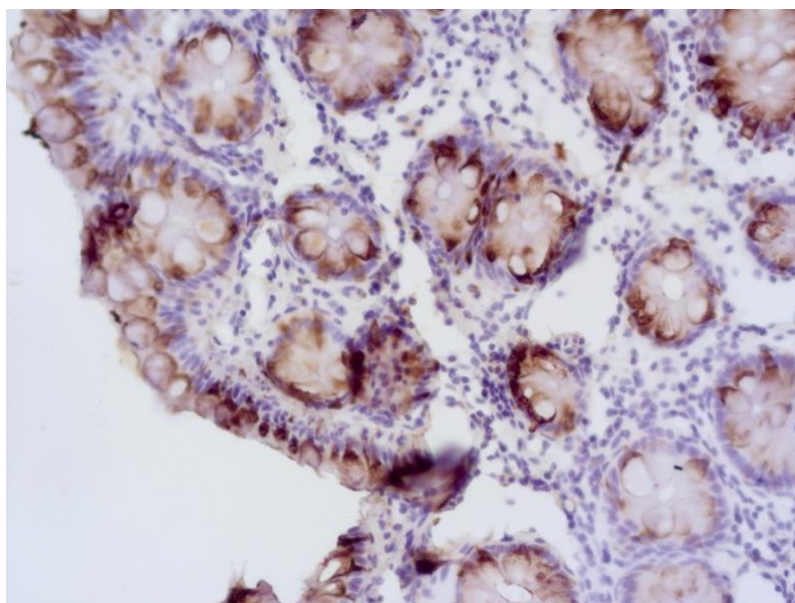
Що стосується експресії муцинів 2 і 4, то у всіх пацієнтів була виражена його експресія, проте спостерігався дещо нижчий рівень його експресії у пацієнтів в групі СПК-З, в порівнянні з рівнями експресії в групах СПК-Д та СПК-К, між якими не було значущої різниці (рис. 5.3.3 та рис 5.3.4).



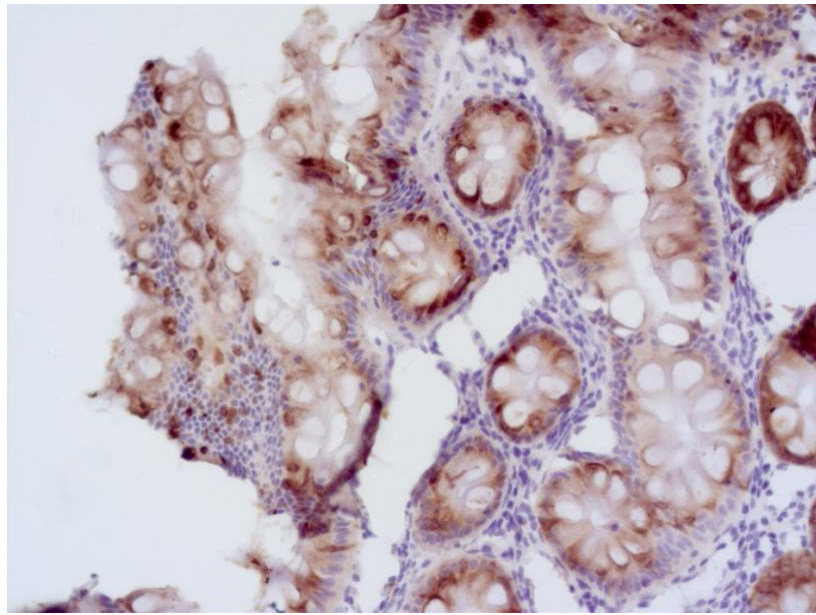
**Рис. 5.3.3.** Рівень експресії MUC2 у пацієнтів з постковідним СПК в групах порівняння



**Рис. 5.3.4.** Рівень експресії MUC4 у пацієнтів з постковідним СПК в групах порівняння

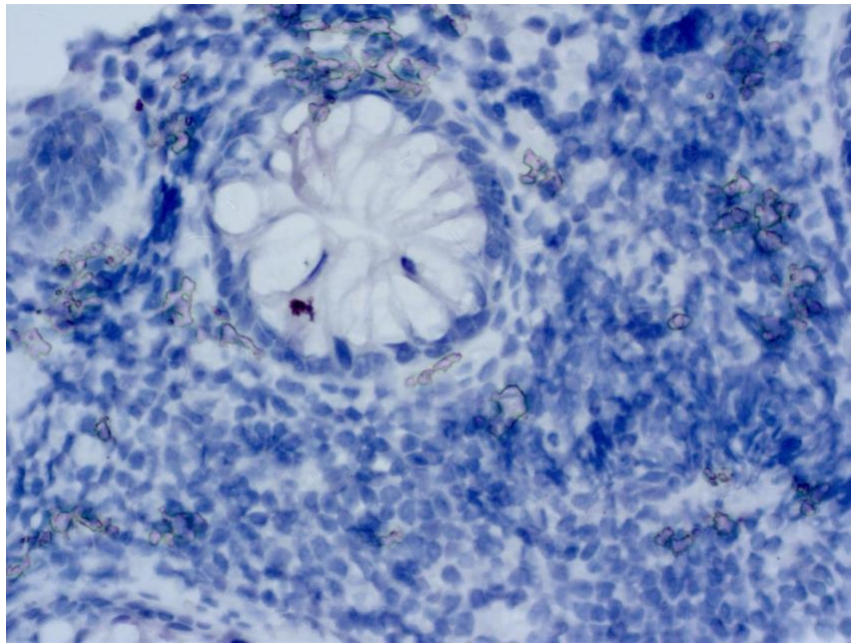


**Рис. 5.3.5.** Позитивна експресія MUC2. Фрагмент слизової оболонки товстої кишки пацієнта з підтипом синдрому подразненого кишечника з закрепом. ІГХД із поліклональним антитілом до MUC2. 3б. X200.



**Рис. 5.3.6.** Позитивна експресія MUC4. Фрагмент слизової оболонки товстої кишки пацієнта з підтипом синдрому подразненого кишечника з закрепом. ІГХД із поліклональним антитілом до MUC4. Зб. X200.

Враховуючи, що основним нашим вектором інтересу були саме постковідні зміни, усім пацієнтам ми виконували ІГХД з антитілами до ангіотензин-перетворюючого ферменту-2, оскільки, доведений шлях потрапляння SARS-CoV-2 до клітини через дані рецептори. У нашому дослідженні була виявлена лише одна пацієнтка, у якої зберігалась експресія АПФ у клітинах слизової оболонки кишечника, вона належала до групи пацієнтів з комбінованим СПК. Це може бути ознакою персистенції вірусу в клітинах кишечника, тобто стан long-COVID-19.



**Рис. 5.3.7.** Позитивна експресія ACE2. Фрагмент слизової оболонки товстої кишки пацієнта з комбінованим підтипом синдрому подразненого кишечника. ІГХД із поліклональним антитілом до ACE2. Зб. Х400.

Таким чином, у пацієнтів із постковідним СПК, незалежно від клінічного субтипу, виявляються спільні ознаки запалення низької активності та структурні зміни слизової оболонки. У 100% (30) випадків спостерігається збережена загальна архітектоніка, десквамація верхніх шарів епітелію, часткова субатрофія та атрофія залоз, а також набряк стріми. Клітинний інфільтрат у всіх групах характеризується наявністю еозинофілів.

Проте, деякі за деякими параметрами патоморфологічних змін нами знайдені відмінності.

СПК-Д та СПК-К характеризуються високою частотою поверхневого ерозування (100% пацієнтів), що достовірно відрізняє їх від групи пацієнтів СПК-З ( $p < 0,001$  та  $p = 0,005$  відповідно). Також, для цих груп характерний виражений дисмукоїдоз судин мікроциркуляторного русла у всіх досліджених пацієнтів.

СПК-З вирізняється найвищою частотою дрібних крововиливів (87,5%), що є достовірно вищим показником порівняно з СПК-К ( $p = 0,005$ ). Специфічною

ознакою запального інфільтрату при цьому підтипі є наявність нейтрофілів (62,5% випадків), що статистично значимо відрізняє цю групу від СПК-Д ( $p=0,001$ ).

Імуногістохімічний аналіз білків щільних контактів (Claudin-1 та Claudin-7) продемонстрував їх високий рівень експресії у всіх групах, що підтверджує функціональний характер розладів при СПК без грубого порушення цілісності слизового бар'єру. Найнижчий рівень експресії Claudin-7 зафіксовано у групі СПК-З, а найвищий — у групі СПК-Д, ця різниця є статистично значущою ( $p=0,038$ ).

Функціональна активність келихоподібних клітин у пацієнтів з постковідним СПК залишається високою. За даними PAS-реакції та експресії муцинів (MUC2, MUC4), суттєвих порушень синтезу слизу не виявлено, хоча спостерігається тенденція до дещо нижчої експресії муцинів у групі СПК-З.

Дослідження експресії АПФ-2 показало позитивну реакцію а лише у однієї пацієнтки (група СПК-К).

Отже, патоморфологічна картина постковідного СПК характеризується поєднанням ознак хронічного неспецифічного запалення низької активності з певними особливостями, які притаманні конкретним підтипам СПК. Збереження білків щільних контактів підтверджує, що вищезазначені зміни не призводять до критичної втрати бар'єрної функції слизової оболонки кишечника та підтверджують функціональний генез даного захворювання.

### **Висновки до розділу:**

1. Слизова оболонка пацієнтів із постковідним СПК характеризується збереженням загальної архітектоніки при наявності ознак хронічного неспецифічного запалення низької активності. У 100% випадків виявляються ділянки десквамації поверхневого епітелію, часткова субатрофія та атрофія залоз, а також набряк строми.

2. Достовірна різниця в порівнянні з «класичним» СПК знайдена тільки в експресії білку щільних контактів – клаудину-1, що був достовірно вищий у групі постковідного СПК ( $8\pm 0,63$  та  $7,4\pm 0,45$ ;  $p=0.049$ ).

3. Постковідний СПК з діареєю та комбінований підтип відрізняються високою частотою поверхневого ерозування слизової оболонки (100% випадків) та вираженим дисмукоїдозом судин мікроциркуляторного русла.

4. Постковідний СПК із закрепом характеризується найвищою частотою дрібних крововиливів (87,5%) та специфічною наявністю нейтрофілів у складі запального інфільтрату (62,5%), що статистично значущо відрізняє цей підтип від інших.

5. Імуногістохімічне дослідження білків щільних контактів (клаудин-1 та клаудин-7) показало їх високий рівень експресії в усіх групах. Це свідчить про те, що при постковідному СПК не відбувається критичної втрати бар'єрної функції, а виявлені зміни мають функціональний характер. При цьому найнижчий рівень експресії клаудину-7 зафіксовано при підтипі СПК-3 ( $p=0,038$  порівняно з СПК-Д).

6. Секреторна активність келихоподібних клітин залишається переважно збереженою. Дані PAS-реакції та експресії муцинів MUC2 і MUC4 не виявили суттєвих порушень синтезу слизу, хоча спостерігається тенденція до нижчих показників у пацієнтів із закрепами.

7. Незважаючи на те, що рецептор ангіотензинперетворювального ферменту-2 є вхідними воротами для вірусу SARS-CoV-2, його експресія в слизовій оболонці кишечника в постковідному періоді була зафіксована лише в одному випадку (3,3%), що вказує на відсутність тривалої персистенції вірусу в епітелії у більшості пацієнтів на момент обстеження.

## РОЗДІЛ 6. КЛІНІКО-МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19

Усі пацієнти в дослідженні отримували терапію у відповідності до рекомендацій Настанови Міністерства охорони здоров'я України: «Функціональні захворювання кишечника та синдром подразненого кишечника (СПК)» та рекомендацій Української гастроентерологічної асоціації з ведення хворих на СПК [9,10]. Первинно, з пацієнтами була проведена бесіда про їх стан, та роз'яснено, що він є функціональним і багатофакторним, потребує комплексного підходу у корекції та злагодженої роботи лікаря і пацієнта. Усім пацієнтам була рекомендована дієта в залежності від переважаючих симптомів: пацієнтам з діареєю було виключено продукти high-FODMAP з поступовим поверненням їх в раціон з контролем симптомів, пацієнтам з закрепами було рекомендовано вживання продуктів з високим вмістом харчових волокон, а також контроль над кількістю спожитої рідини. Пацієнти, які мали високі показники тривожності та депресії за шкалою HADS, були направлені на консультацію до психотерапевта або психіатра для подальшого розгляду доцільності застосування антидепресантів або протитривожних засобів.

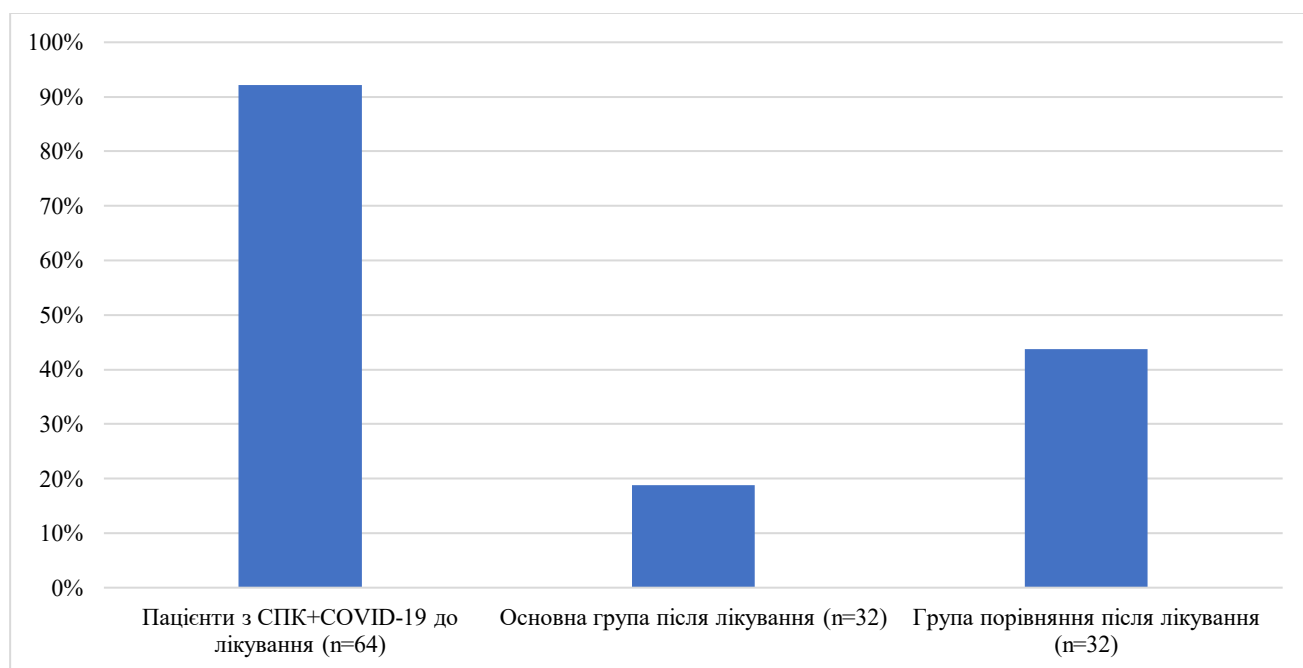
Також було призначено медикаментозна терапія, вона також залежала від превалюючих симптомів. Для корекції абдомінального болю пацієнта було призначено мебеверину гідрохлориду 200 мг «за вимогою». Пацієнтам з діареєю було рекомендовано лопераміду гідрохлорид 2 мг для її корекції при необхідності. Пацієнтів було рандомізовано методом випадкових чисел на 2 групи які були репрезентативними за віком, статтю та проявами СПК по 32 пацієнти в кожній.

Пацієнтам основної групи додатково до вищезазначеного лікування було призначено пробіотик, який включав комбінацію пробіотичних бактерій (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*) - не менше  $5 \times 10^9$  КУО, дріжджі (*Saccharomyces boulardii*) – 125 мг по 1 капсулі 2 рази на добу під час прийому їжі строком на 4 тижні. Усім пацієнтам після лікування

було проведено повторне обстеження з оцінкою клінічних симптомів, взяття матеріалу для ПЛР дослідження, а також, частині пацієнтів була виконана повторна колоноскопія з взяттям біоптату для морфологічної оцінки слизової оболонки кишечника (важливо зазначити, що дане дослідження повторно проводилось лише у тих пацієнтів, хто сам виявив бажання на його повторне проведення після лікування).

### 6.1. Клінічна ефективність лікування пацієнтів з постковідним СПК.

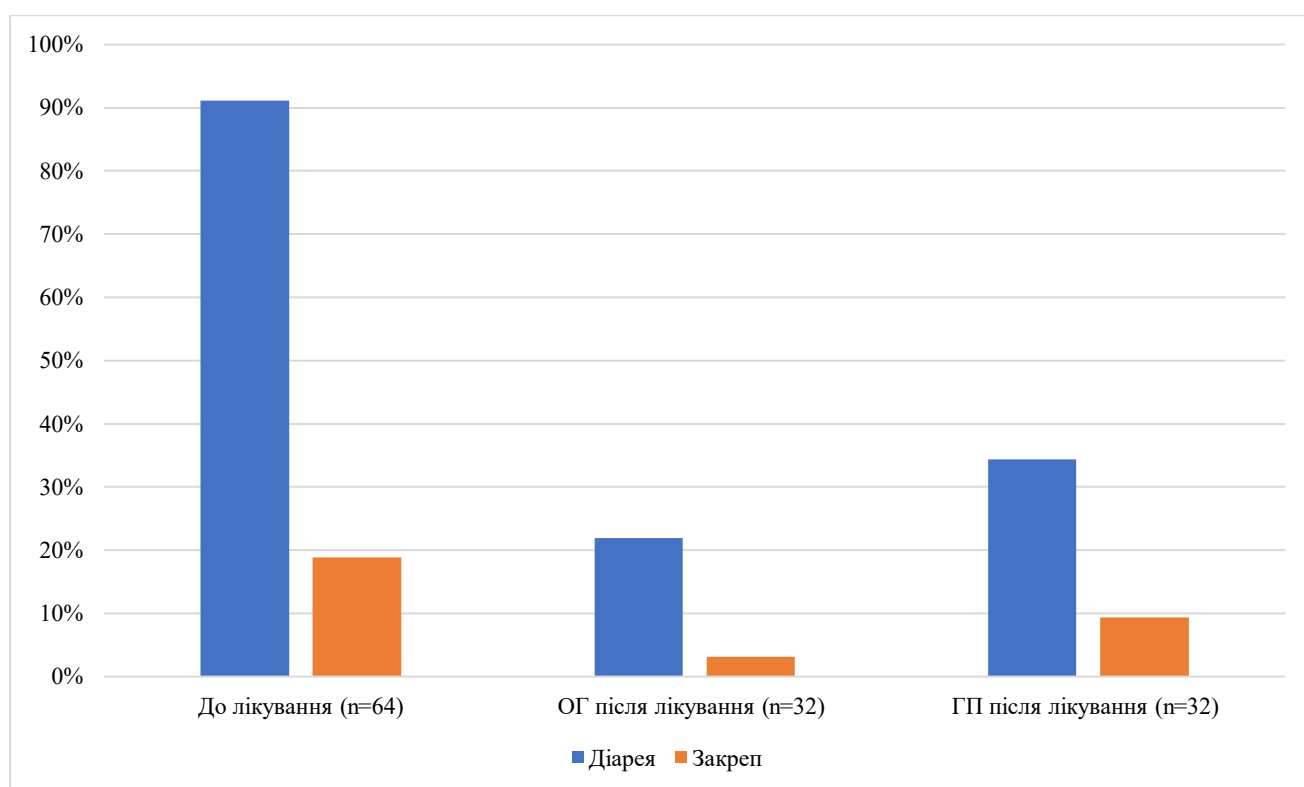
Враховуючи, що абдомінальний біль є головним критерієм синдрому подразненого кишечника, ми оцінили його виявляємість у групах порівняння після лікування (рис. XX). У групі пацієнтів, що використовували мультиштамовий пробіотик, скарги на абдомінальний біль залишилися тільки у 6 (18,8%) пацієнтів, а у групі стандартного лікування - у 14 (43,8%), у порівнянні з групою до лікування – 59 (92,2%) ( $p < 0,001$  у обох груп після лікування в порівнянні з групою до, та  $p = 0,03$  між собою).



**Рис. 6.1.1.** Виявляємість абдомінального болю у пацієнтів з постковідним СПК до та після лікування

Що стосується діареї та закрепів, як одних з провідних симптомів СПК, то після лікування ми бачимо такий результат (рис. 6.1.2) – як до лікування, так і після нього діарея переважала над закрепом. Ми бачимо достовірне зменшення виявляємості діареї в обох групах після лікування – з 53 (91,1%) пацієнтів до лікування до 7 (21,9%) пацієнтів в групі, що застосовувала мультиштамовий пробіотик, та 11 (34,4%) у пацієнтів, що отримували стандартну терапію ( $p < 0,001$  у обох груп в порівнянні з групою до лікування та  $p = 0,398$  між собою).

Що стосуються закрепів, то у пацієнтів з постковідним СПК їх рівень виявляємості не був високим у жодній групі – 11 (18,9%) у групі до лікування, 1 (3,1%) пацієнтів в основній групі лікування та 3 (9,4%) у групі порівняння ( $p = 0,05$  для ОГ,  $p = 0,373$  для ГП та  $p = 0,613$  між ОГ та ГП).



**Рис. 6.1.2.** Виявляємість діареї та закрепів у пацієнтів з постковідним СПК до та після лікування.

Щодо інших симптомів (метеоризм, відчуття розпирання у животі, відчуття неповного випорожнення кишечника, хибні позиви до дефекації, відчуття тривоги,

ургентні дефекації, головний біль, запаморочення, нудота, втрата апетиту, зміна харчових уподобань, страх перед новою їжею), то ми бачимо зниження інтенсивності усіх симптомів в обох групах після лікування, у порівнянні з групою до лікування (табл. 6.1.1), що є статистично значущим по всім критеріям, окрім головного болю та запаморочення, які, враховуючи стан post-COVID-19, можуть бути пов'язані з впливом вірусу на нервову систему.

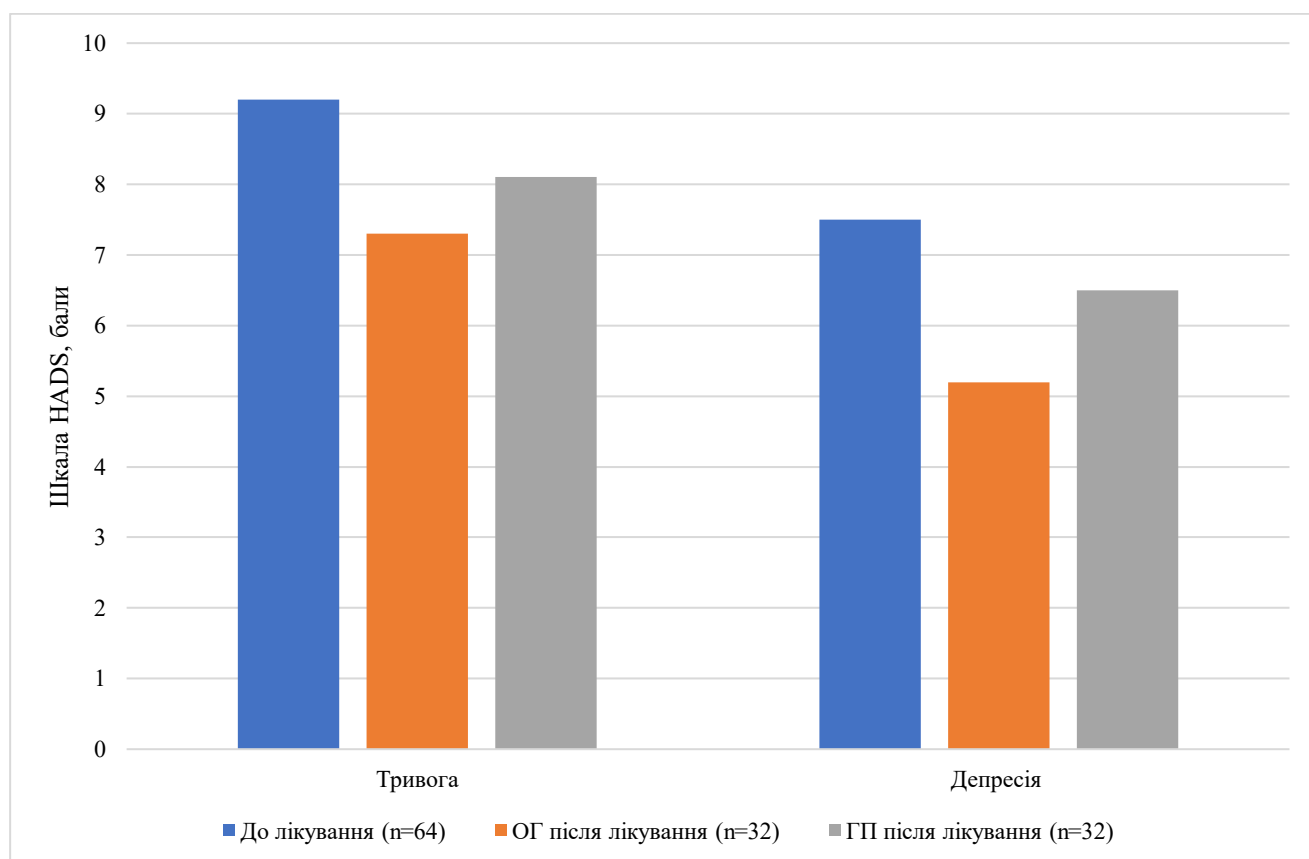
**Таблиця 6.1.1**

Виявляємість симптомів синдрому подразненого кишечника у пацієнтів після COVID-19 до та після лікування в групах порівняння

Симптом	До лікування (n=64), n (%)	ОГ після лікування (n=32), n (%)	ГП після лікування (n=32), n (%)	p (ОГ vs ГП)	p (До vs ОГ)	p (До vs ГП)
Метеоризм	57 (89.1%)	9 (28.1%)	18 (56.2%)	0.04	< 0.001	0.0005
Відчуття розпирання у животі	51 (79.7%)	8 (31.2%)	17 (53.1%)	0.04	< 0.001	0.0093
Відчуття неповного випорожнення кишечника	52 (81.2%)	11 (34.4%)	19 (59.4%)	0.08	< 0.001	0.0276
Хибні позиви до дефекації	32 (50.0%)	9 (28.1%)	13 (40.6%)	0.43	0.05	0.52
Відчуття тривоги	41 (64.1%)	9 (28.1%)	13 (40.6%)	0.43	0.0011	0.04
Ургентні дефекації	43 (67.2%)	2 (6.2%)	6 (18.8%)	0.15	< 0.001	< 0.001
Головний біль	31 (48.4%)	12 (37.5%)	14 (43.8%)	0.80	0.39	0.83
Запаморочення	37 (57.8%)	14 (43.8%)	17 (53.1%)	0.62	0.21	0.66
Нудота	19 (29.7%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	1.0000	0.0026	0.0026
Втрата апетиту	56 (87.5%)	4 (12.5%)	7 (21.9%)	0.51	< 0.001	< 0.001
Зміна харчових уподобань	59 (92.2%)	6 (18.8%)	16 (50.0%)	0.02	< 0.001	< 0.001
Страх перед новою їжею	57 (89.1%)	4 (12.5%)	11 (34.4%)	0.04	< 0.001	< 0.001

Що стосується порівняння груп після лікування, то ми бачимо нижчу виявляємість усіх симптомів у пацієнтів, що використовували мультиштамовий пробіотик у порівнянні з групою, якій прописували стандартне лікування. Достовірна різниця була виявлена по таким симптомам: метеоризм - 9 (28.1%) пацієнтів у ОГ та 18 (56.2%) пацієнтів у ГП ( $p=0,04$ ), відчуття розпирання у животі - 8 (31.2%) пацієнтів ОГ та 17 (53.1%) пацієнтів ГП ( $p=0,04$ ), зміна харчових уподобань - 6 (18.8%) пацієнтів ОГ та 16 (50.0%) пацієнтів ГП ( $p=0,02$ ) та наявність страху перед новою їжею - 4 (12.5%) та 11 (34.4%) пацієнтів відповідно ( $p=0,04$ ).

Рівень тривоги та депресії у групах порівняння до та після лікування був достовірно нижчий в порівнянні з первинним тестуванням ( $p<0,001$  в порівнянні з обома групами після) на рис. 6.1.3.



**Рис. 3.1.3.** Рівень тривоги та депресії за шкалою HADS у пацієнтів до та після лікування.

У пацієнтів обох груп ми бачимо зниження рівнів депресії та тривоги, по результатам шкали HADS результати опитування по депресії показували зниження її рівня до нормального -  $5,2 \pm 1,1$  та  $6,5 \pm 1,3$  бали у ОГ та ГП відповідно ( $p < 0.001$ ). Рівень тривоги ж зберігався в субклінічних рівнях в обох групах, проте з нижчим показником в ОГ -  $7,3 \pm 1,8$  бали та  $8,1 \pm 1,7$  бали у ГП ( $p = 0.07$ ).

## **6.2. Склад кишкового мікробіому у пацієнтів з постковідним СПК після лікування.**

Що стосується складу кишкового мікробіому, то для об'єктивної оцінки її складу до та після лікування ми порівнювали не абсолютну кількість, а відсоткове співвідношення кількості мікроорганізмів, за еталонне ми прийняли таке у здорових добровольців, які не мали жодних скарг з боку шлунково-кишкового тракту. Оскільки загальна бактеріальна маса в жодній груп порівняння не виходила за референтні значення лабораторії, на нашу думку, більш показовим для оцінки результату лікування є відсоткове співвідношення мікроорганізмів. Як видно з табл. 6.2.1, найвищий рівень бактеріальної маси умовно патогенної мікрофлори спостерігається у пацієнтів з post-COVID-19 СПК до лікування – 1,9% від загальної бактеріальної маси, в той час, як у здорових добровольців вона складала всього 0,01%. Після лікування вона складала 0,007% у пацієнтів що використовували в терапії мультиштамовий пробіотик та 0,9% у пацієнтів, що застосовували стандартну терапію ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, ми отримали найбільш наближений результат до групи здорових добровольців ми отримали у основній групі лікування.

Таблиця 6.2.1

Співвідношення бактеріальної маси облигатної та умовно-патогенної мікрофлори у пацієнтів з post-COVID-19 синдромом подразненого кишечника до та після лікування

	post-COVID-19 СПК до лікування (n=64)	Основна група після лікування (n=32)	Група порівняння після лікування (n=32)	Здорові добровольці (n=30)
Бактеріальна маса облигатної мікрофлори, %	98,1%	99,993%	99,1%	99,99%
Бактеріальна маса умовно-патогенної мікрофлори, %	1,9%	0,007%	0,9%	0,01%

Після лікування ми спостерігали зміни у складі як облигатної, так і умовно-патогенної мікрофлори, що важливо, покращення показників та наближення співвідношення мікроорганізмів спостерігалось в обох групах після лікування, що свідчить про адекватно підібрану терапію для кожного з пацієнтів. Проте, все таки, у групі, яка застосовувала мультиштамовий пробіотик були отримані кращі результати по деяким мікробіологічним критеріям.

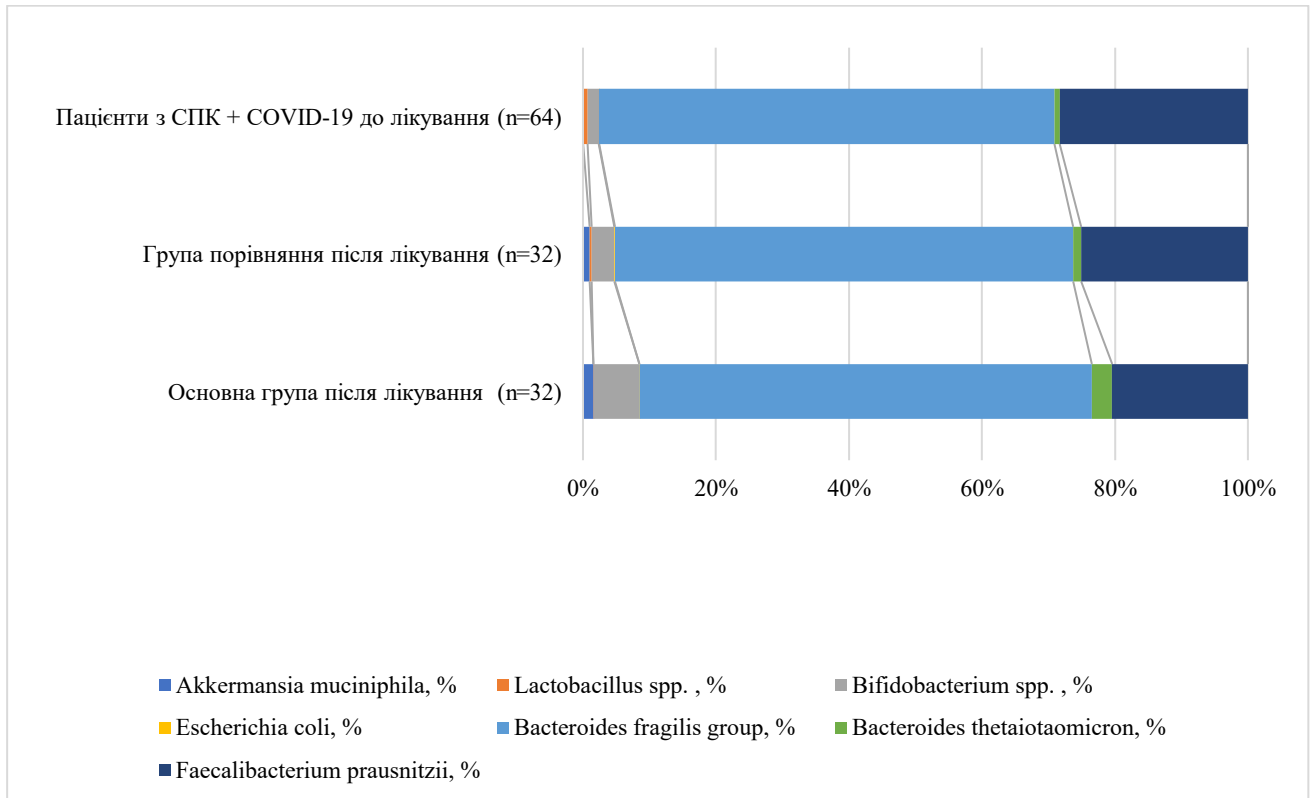
Зміни облигатної мікрофлори характеризувалися збільшенням рівня *Bifidobacterium spp*, у основній групі та у групі порівняння з показниками до лікування ( $p < 0.001$  та  $p = 0,098$  відповідно), у ОГ воно дорівнювало такому у групі здорових добровольців ( $p = 0.955$ ), в той час як в групі порівняння не відмічалось підвищення *Bifidobacterium spp* до цільового рівня, проте статистично значущої різниці між цими групами також виявлено не було ( $p = 0.083$ ). Окрім цього, зафіксовано підвищення рівня *Akkermansia muciniphila* в обох групах після лікування ( $p < 0.001$  в обох групах після лікування у порівнянні з групою до лікування, та, за нашими даними, з групою здорових добровольців). Відносно стабільним залишився рівень представників *Bacteroides fragilis group*, це був найпоширеніший вид мікроорганізмів в усіх групах порівняння. Відмічено

зниження рівня непатогенного штаму *Escherichia coli* та підвищення рівня *Bacteroides thetaiotaomicron* у порівнянні з групою до лікування ( $p < 0.001$  для ОГ,  $p = 0.021$  для ГП та  $p = 0.012$  для ОГ,  $p = 0.292$  для ГП відповідно) (табл. 6.2.2).

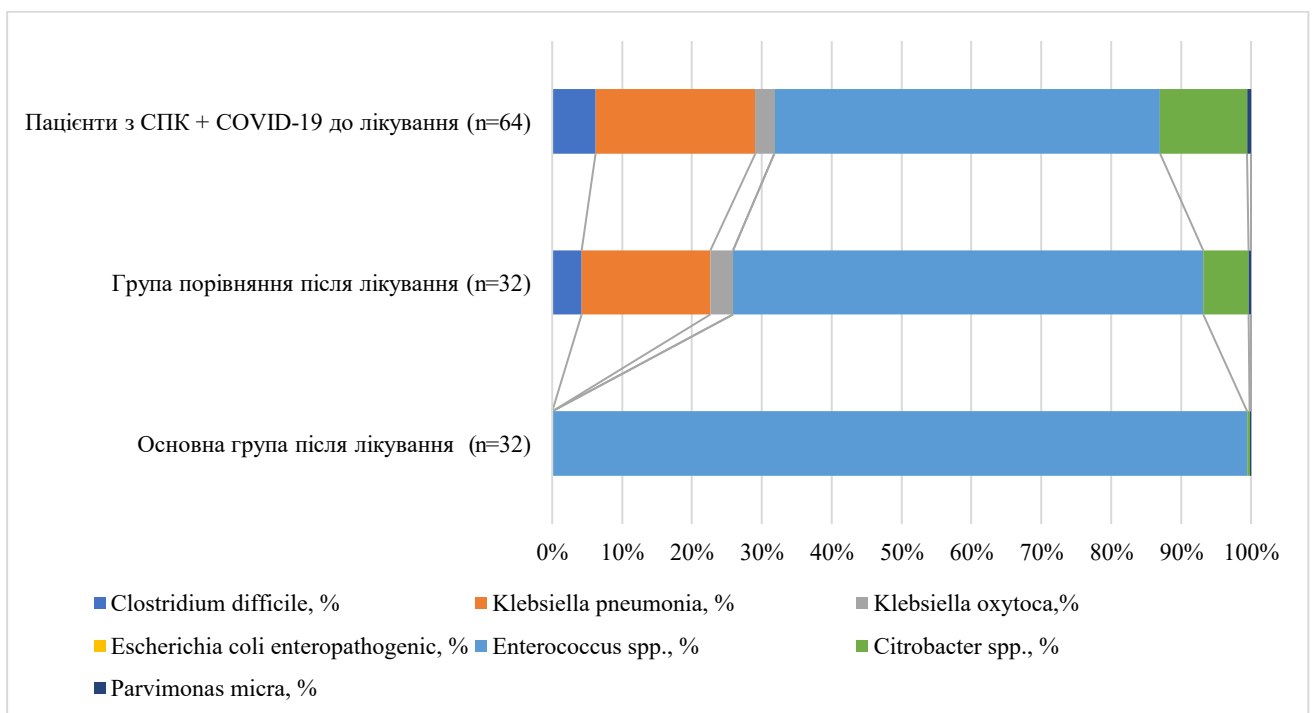
Що стосується представників умовно-патогенної мікрофлори, то і у частини здорових пацієнтів були виявлені у незначній кількості *Citrobacter spp.* та *Parvimonas micra*. В той час як у групі до лікування, при такому методі представлення даних, ми можемо відмітити наявність усіх визначаємих в дослідженні умовно-патогенних мікроорганізмів (табл 6.2.3).

У складі умовно-патогенної мікрофлори у пацієнтів основної групи, було виявлено лише трьох представників *Enterococcus spp.*, *Citrobacter spp.* та *Parvimonas micra*, при цьому рівень останніх двох відповідав їх рівню у здорових добровольців ( $p = 0.124$ ,  $p = 0.010$  та  $p = 0.944$  відповідно). Рівень *Enterococcus spp.* був вищий як у порівнянні з тими ж пацієнтами до лікування ( $p < 0.001$ ), так і з групою здорових пацієнтів ( $p = 0.124$ ) та був основним представником умовно-патогенної мікрофлори в цій групі, витісняючи інші штами. *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumonia* та *Klebsiella oxytoca* не було виявлено у пацієнтів основної групи. Проте, при загальній тенденції до зниження кількості умовно-патогенної мікрофлори, їх рівень міг досягнути нижньої межі чутливості методу детекції, яким досліджувався мікробіом, що не дозволило зафіксувати їх наявність в зразках калу. У групі порівняння були виявлені ті ж представники умовно-патогенної мікрофлори, що і у пацієнтів до лікування, було зафіксовано зменшення кількості *Clostridium difficile* ( $p = 0.089$ ), *Klebsiella pneumonia* ( $p = 0.149$ ), *Citrobacter spp.* ( $p = 0.004$ ) та підвищення кількості *Enterococcus spp.* (0.133), який переважає у всіх групах дослідження. Підсумовуючи, можна стверджувати, що менша кількість виявлених умовно-патогенних мікроорганізмів в групі, що застосовувала мультиштамовий пробіотик, в порівнянні з групою, яка отримувала стандартну терапію, свідчить про ефективність використання пробіотиків у пацієнтів с постковідним СПК.

На рис. 6.2.1 та 6.2.2 візуально представлено склад кишкового мікробіому у пацієнтів до та після лікування.



**Рис. 6.2.1.** Склад облігатної мікрофлори у пацієнтів з постковідним СПК до та після лікування.



**Рис. 6.2.2.** Склад умовно-патогенної мікрофлори у пацієнтів з постковідним СПК до та після лікування

Таблиця 6.2.2

Якісний склад облигатної мікрофлори у пацієнтів з СПК після перенесеного COVID-19 до та після лікування та у здорових добровольців

Бактерії	Здорові добровольці (ЗД) (n=30)	Пацієнти з post-COVID-19 СПК до лікування (n=64)	Основна група після лікування (ОГ) (n=32)	Група порівняння після лікування (ГП) (n=32)	ЗД vs post-COVID-19 СПК	ЗД vs ОГ	ЗД vs ГП	post-COVID-19 СПК vs ОГ	post-COVID-19 СПК vs ГП	ОГ vs ГП
Akkermansi a muciniphila, %	0,02±0,001	0,03±0,004	1,56±0,03	0,97±0,01	0.018	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Lactobacillus spp., %	0,1±0,02	0,66±0,07	0,01±0,004	0,35±0,06	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
Bifidobacterium spp. , %	6,8±1,63	1,68±0,09	6,91±1,02	3,41±1,01	0.004	0.955	0.083	<0.001	0.098	0.018
Escherichia coli, %	0,02±0,001	0,07±0,01	0,01±0,003	0,04±0,008	<0.001	0.003	0.019	<0.001	0.021	0.001
Bacteroides fragilis group, %	60,83±4,73	68,46±3,45	68,04±5,14	68,99±3,66	0.197	0.306	0.178	0.946	0.916	0.881
Bacteroides thetaiotaomicron, %	2,72±0,002	0,79±0,07	3,06±0,85	1,12±0,3	<0.001	0.692	<0.001	0.012	0.292	0.038
Faecalibacterium prausnitzii, %	29,51±2,71	28,31±1,92	20,41±1,97	25,12±3,41	0.719	0.009	0.318	0.005	0.419	0.237

Таблиця 6.2.3

Якісний склад умовно-патогенної мікрофлори у пацієнтів з СПК після перенесеного COVID-19 до та після лікування та у здорових добровольців

Бактерії	Здорові добровольці (ЗД) (n=30)	Пацієнти з post-COVID-19 СПК до лікування (n=64)	Основна група після лікування (ОГ) (n=32)	Група порівняння після лікування (ГП) (n=32)	ЗД vs post-COVID-19 СПК	ЗД vs ОГ	ЗД vs ГП	post-COVID-19 СПК vs ОГ	post-COVID-19 СПК vs ГП	ОГ vs ГП
<i>Clostridium difficile</i> , %	0	6,21±0,96	0	4,2±0,67	<0.001	1.000	<0.001	<0.001	0.089	<0.001
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , %	16,05±2,35	22,86±2,71	0	18,43±1,39	0.061	<0.001	0.388	<0.001	0.149	<0.001
<i>Klebsiella oxytoca</i> , %	4,97±0,64	2,71±0,19	0	3,27±0,14	0.002	<0.001	0.014	<0.001	0.020	<0.001
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i> , %	0	0,01±0,006	0	0,01±0,001	0.101	1.000	<0.001	0.101	1.000	<0.001
<i>Enterococcus spp.</i> , %	78,37±8,19	55,21±5,42	99,45±10,74	67,21±5,75	0.022	0.124	0.270	<0.001	0.133	0.011
<i>Citrobacter spp.</i> , %	0,02±0,003	12,43±1,78	0,35±0,12	6,57±0,93	<0.001	0.010	<0.001	<0.001	0.004	<0.001
<i>Parvimonas micra</i> , %	0,21±0,11	0,57±0,16	0,2±0,09	0,31±0,07	0.067	0.944	0.447	0.047	0.140	0.339

### 6.3. Патоморфологічна характеристика слизової оболонки кишечника у пацієнтів з постковідним СПК після проведеного лікування

У обох групах після лікування спостерігається зменшення вираженості ознак мікрозарпалення, ознак ерозування не виявлено у жодного пацієнта. Залишаються ознаки субатрофії частини залоз. Активність лімфо-гістіо-плазмоцитарної інфільтрації строми знизилась з помірної до легкої у 7 (87,5%) пацієнтів основної групи та у 6 (66,7%) пацієнтів групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Крововиливи в судинах мікроцитарного русла не виявлені в жодній з груп після лікування. Після лікування в обох групах спостерігається зменшення частки клітин зі зниженою інтенсивністю секреції (PAS-реакція), проте її рівень і так був на достатньому рівні, тому статистичної різниці не виявлено. Середній рівень експресії MUC1 та MUC2 в обох групах порівняння піднявся до рівня 2,5 бали в 95% клітин.

Рівень експресії клаудину-1 та клаудину-7 статистично значуще відрізнявся у групах досліджень, до того ж рівень експресії клаудину-1 був вищий ніж рівень клаудину-7 до лікування та в групі порівняння, в той час як в основній групі їх рівень зрівнявся та досяг максимуму (табл 6.3.1).

**Таблиця 6.3.1**

Рівень експресії білків щільних контактів клаудину-1 та клаудину-7 у слизовій оболонці пацієнтів з постковідним синдромом подразненого кишечника

	Пацієнти з post-COVID-19 СПК до лікування (n=30)	Основна група після лікування (n=8)	Група порівняння після лікування (n=9)	p-value До лікування та ОГ	p-value До лікування та ГП	p-value ОГ та ГП
Claudin-1, бали	8±0,63	8,8±0,20	8,2±0,51	0,00001	0,3443	0,0087
Claudin-7, бали	7,8±0,47	8,4±0,43	8,1±0,35	0,005	0,0533	0,1405

Незважаючи на різницю в експресії і клаудинів, і муцинів, тобто порушення структури щільних контактів, рівень їх експресії в усіх групах був достатньо високий. Оскільки СПК не є органічною патологією, то, на відміну від порушень при запальних захворювань кишечника, зміни слизової оболонки при СПК є мінімальними, тому після лікування ми відмічаємо незначні покращення в цілісності слизової оболонки.

### **Висновки до розділу:**

1. Застосування мультиштамового пробіотика у складі комплексної терапії пацієнтів з постковідним СПК продемонструвало вищу ефективність порівняно зі стандартним лікуванням. У групі, що його застосовувала скарги на абдомінальний біль залишилися лише у 18,8% пацієнтів проти 43,8% у групі порівняння ( $p=0,03$ ). Пацієнти, які отримували пробіотик, мали нижчу виявляємість метеоризму (28,1% в ОГ проти 56,2% у ГП,  $p=0,04$ ), відчуття розпирання у животі (31,2% проти 53,1%,  $p=0,04$ ), зміна харчових уподобань (18,8% проти 50,0%,  $p=0,02$ ) та страх перед новою їжею (12,5% проти 34,4%,  $p=0,04$ ). Зниження виявляємості закрепів та діарей зафіксовано в обох групах.

2. У всіх пацієнтів після лікування спостерігався нижчий рівень тривоги та депресії за шкалою HADS у порівнянні з первинним ( $p<0,001$ ), а також виявлено достовірно нижчий результат по тривозі у пацієнтів, що використовували пробіотик, в порівнянні з групою стандартного лікування ( $p<0,001$ ).

3. Додавання пробіотика до схеми лікування сприяло більш ефективній нормалізації мікрофлори. У пацієнтів, що його застосовували частка умовно-патогенної мікрофлори знизилася до 0,007%, що максимально наблизило її до показників здорових добровольців - 0,01%, тоді як у групі стандартного лікування цей показник склав 0,9% ( $p<0,01$ ). У пацієнтів, що застосовували мультиштамовий пробіотик рівень *Bifidobacterium spp.* досяг цільових значень, аналогічних групі здорових добровольців.

4. У пацієнтів, що застосовували мультиштамовий пробіотик після лікування не виявлялися такі мікроорганізми, як *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae* та *Klebsiella oxytoca*, які були присутні до початку терапії та частково зберігалися у групі стандартного лікування.

5. В обох групах зафіксовано зменшення вираженості мікрозапалення та нормалізацію секреції муцинів MUC1 та MUC2. Проте в ОГ спостерігалася краща динаміка зниження активності лімфо-гістіо-плазмоцитарної інфільтрації.

6. Терапія з використанням мультиштамового пробіотика призвела до достовірного підвищення експресії білків щільних контактів. Рівень експресії клаудину-1 в основній групі ( $8,8 \pm 0,20$  балів) був статистично вищим, ніж у групі стандартного лікування ( $8,2 \pm 0,51$  балів,  $p=0,0087$ ).

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Коронавірусна хвороба-19 (COVID-19) – це системне інфекційне захворювання, спричинене Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2), який виник в Ухані, Китай, у грудні 2019 року та поширився по всьому світу, що призвело до пандемії [45, 89] і, хоча в травні 2023 року вона офіційно закінчилась, її наслідки супроводжуватимуть медичну систему ще не одне десятиліття. Клінічні прояви COVID-19 варіюються від безсимптомних до тяжких або навіть смертельних випадків [63]. Тяжка інфекція визначається гіпоксемією, дихальною недостатністю та поліорганною недостатністю [116]. SARS-CoV-2 – це РНК-вірус, який проникає в клітини через рецептор ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2) та шипоподібний білок [29]. Рецептори АПФ2 переважно експресуються в паренхімі легень, але вони також присутні в багатьох інших типах клітин, таких як слизова оболонка рота та носа, шлунково-кишковий тракт, підшлункова залоза, печінка, нирки, серце, селезінка, мозок та ендотеліальні клітини кровоносних судин [126]. Після того, як SARS-CoV-2 проникає в ці клітини, він провокує запальну реакцію, яка включає активацію імунних клітин [45]. У важких випадках вірусна інфекція викликає посилену запальну реакцію та вивільнення прозапальних цитокінів, що призводить до гіперцитокінемії - цитокінового шторму [29].

Більшість пацієнтів з COVID-19 повністю одужують. Однак, значна кількість пацієнтів продовжує відчувати різноманітний набір симптомів протягом кількох тижнів або навіть місяців після одужання від гострої інфекції. За даними Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги (NICE), термін «гострий COVID-19» використовується для опису ознак та симптомів COVID-19, які тривають до 4 тижнів. NICE також визначає «long COVID» як стан, при якому ознаки та симптоми тривають або розвиваються після гострого COVID-19. Цей термін включає як поточний симптоматичний COVID-19 (збереження ознак та симптомів від 4 до 12 тижнів), так і постковідний синдром -

збереження ознак та симптомів протягом 12 тижнів або більше. При post-COVID-19 симптоми не повинні пояснюватися жодним іншим діагнозом [147].

Під час гострої інфекції COVID-19 підвищена експресія рецепторів АПФ2 в епітеліальних клітинах тонкої кишки може сприяти приєднанню опортуністичної кишкової інфекції. Крім того, стійке виділення віріонів зі шлунково-кишкового тракту може викликати деякі постковідні прояви з боку ШКТ [43]. Інфекція SARS-CoV-2 може спричинити зміни в кишковій мікробіоті з розвитком дисбактеріозу, що може призвести до системного запалення та легеневої дисфункції, діючи через вісь «легені-кишечник». Інші запропоновані механізми підтверджують залучення клітинного пошкодження, дисфункції кишкової нервової системи та протромботичного стану, спричинених вірусною інфекцією.

Тривалі шлунково-кишкові прояви COVID-19 нагадують за своїми проявами постінфекційний СПК. СПК є мультифакторним захворюванням, в патогенезі якого задіяні зміни кишкової мікробіоти, порушення щільних контактів ентероцитів та хронічне запалення низького ступеня активності, порушення в осі мозок-кишківник.

Метою нашого дослідження було виявлення клінічних особливостей постковідного синдрому подразненого кишечника та виявлення особливостей його патогенезу через комплексне дослідження мікробіому та мікрозмін слизової оболонки товстого кишечника.

Для проведення дослідження нами було виділено чотири групи пацієнтів. 64 пацієнти з синдромом подразненого кишечника, який виник впродовж 12 місяців після перенесеного лабораторно-підтвердженого COVID-19 віком від 18 до 70 років, середній вік  $48,5 \pm 17,7$  років, ці пацієнти склали групу post-COVID-19 СПК. Жінок було 42 та чоловіків – 22, така невідповідність пов'язана з переважанням поширеності синдрому подразненого кишечника в жіночій популяції і відповідає загальному розподіленню по статі у пацієнтів з СПК [90]. Середня тривалість захворювання складала  $7 \pm 2$  місяці. СПК-Д був виявлений у 38 (59%) пацієнтів, СПК-К – 15 (24%) пацієнтів та СПК-З – 11 (17%) пацієнтів. 36 пацієнтів з підтвердженим діагнозом СПК, які не хворіли на COVID-19, віком від 29 до 80

років, середній вік  $45,7 \pm 17,5$  років, ці пацієнти склали групу СПК. Жінок було 22, чоловіків – 14, що репрезентативно до групи post-COVID-19 СПК. Середня тривалість СПК в цій групі становила  $5,5 \pm 3$  роки. СПК-Д був виявлений у 5 (14%) пацієнтів, СПК-К – 13 (36%) пацієнтів та СПК-З – 18 (50%) пацієнтів. 32 пацієнти віком від 23 до 83 років, середній вік –  $46,7 \pm 15,8$  років перенесли COVID-19, проте не мали жодних ознак СПК та склали групу COVID-19. Окремо було обстежено 30 практично здорових добровольців, які не мали жодних скарг зі сторони ШКТ та в їх анамнезі не було зафіксовано перенесеного COVID-19, віком від 18 до 66 років, середній вік  $41,3 \pm 12,4$  роки.

Пацієнтів було первинно обстежено на наявність перенесеного COVID-19, наявність синдрому подразненого кишечника, у відповідності до Римських критеріїв (IV перегляду): наявність абдомінального болю, щонайменше, 1 раз на тиждень впродовж 3 місяців, за 6 місяців до підтвердження діагнозу, асоційованого з  $\geq 2$  симптомами: зв'язок болю з дефекацією; зміна частоти випорожнень; зміна консистенції стулу.

Підтип СПК визначався залежно від переважання скарг: СПК-Д – діарея у  $\geq 25\%$  і закреп у  $<25\%$ , СПК-З - закреп у  $\geq 25\%$  і діарея у  $<25\%$ , СПК-К - діарея у  $\geq 25\%$  і закреп у  $\geq 25\%$ , СПК-Н – не відповідає жодним з критеріїв.

Пацієнтів з СПК опитано за шкалою оцінки тривоги та депресії, рівень болю оцінено за візуально-аналоговою шкалою.

Для оцінки факторів ризику виникнення СПК після COVID-19, ми оцінили тяжкість перебігу та використання антибіотиків в гострому періоді захворювання. Тяжкість перебігу гострої фази COVID-19 безпосередньо корелює з ризиком розвитку функціональних розладів кишечника. У групі пацієнтів з постковідним СПК вірогідно частіше зустрічалися випадки тяжкого перебігу коронавірусної хвороби порівняно з групою без ознак СПК ( $p < 0,05$ ) та частіший факт застосування антибактеріальних засобів ( $p < 0,05$ ).

Рівень тривоги та депресії у пацієнтів з постковідним СПК був вищий у порівнянні з пацієнтами, які не мали СПК -  $9,2 \pm 0,75$  та  $7,3 \pm 0,85$  бали тривоги та  $7,5 \pm 1,55$  та  $5,6 \pm 1,75$  бали депресії ( $p < 0,001$ ). Проте, ми змогли отримати ці дані уже

під час розвитку СПК, тобто підвищення рівня тривоги та депресії у групі post-COVID-19 СПК може бути пов'язаний з наявністю проявів з боку ШКТ.

Хоча локалізація та характер абдомінального болю (переважно нелокалізований, спастичний) принципово не відрізняються у пацієнтів з групи post-COVID-19 СПК та СПК, інтенсивність болю за візуально-аналоговою шкалою у групі після COVID-19 є достовірно вищою ( $5,1 \pm 1,26$  балів проти  $3,8 \pm 1,20$  балів;  $p < 0,0001$ ). Постковідний СПК характеризується вищою частотою діареї, порівняно з групою класичного СПК (83% та 50% пацієнтів;  $p = 0,001$ ). Даний факт підтверджує, що постковідний СПК скоріше за все розвивається по шляху постінфекційного СПК. У пацієнтів з post-COVID-19 СПК спостерігається критично висока частота втрати апетиту (87,5% проти 32,2%;  $p < 0,0001$ ), зміни харчових уподобань (92,2% проти 38,7%;  $p < 0,0001$ ) та страху перед новою їжею (89% проти 25,8%;  $p < 0,0001$ ).

Це може бути пов'язано з невеликою тривалістю СПК в цій групі пацієнтів та високим рівнем діареї, пацієнти ще не встигли сформувати харчові звички і виникає страх виникнення симптомів від будь-якого продукту.

З метою визначення патерну мікробіоти характерного безпосередньо для постковідного СПК ми порівняли результати мікробіологічного дослідження калу пацієнтів в усіх групах дослідження.

Визначення якісного та кількісного складу мікробіому проводився за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Метод заснований на повторюваних циклах температурної денатурації ДНК, відпалу олігонуклеотидних праймерів з комплементарними ділянками ДНК та наступною добудовою полінуклеотидних ланцюгів Taq-полімеразою.

Якщо оцінювати різницю по групах, то ми спостерігаємо достовірну різницю по кількості загальної бактеріальної маси між групою СПК, де вона менша, та усіма іншими - post-COVID-19 СПК ( $p = 0,039$ ), COVID-19 ( $p = 0,028$ ) та здорових добровольців ( $p = 0,040$ ). Достовірна різниця між співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes* спостерігалась між post-COVID-19 СПК та здорових добровольців ( $p = 0,045$ ), у здорових добровольців це співвідношення було нижче.

По *Bifidobacterium spp*, також спостерігається різниця у СПК, де її кількості нижча та іншими групами post-COVID-19 СПК ( $p=0,018$ ), COVID-19 ( $p=0,012$ ) та здорових добровольців ( $p=0,048$ ).

Зафіксована різниця у кількості *Escherichia coli* у post-COVID-19 СПК, де він вищий з СПК ( $p=0,007$ ), COVID-19 ( $p=0,002$ ) та здорових добровольців ( $p=0,040$ ).

Різниця у кількості *Bacteroides fragilis group* відмічається між СПК, де вона нижча та post-COVID-19 СПК ( $p=0,049$ ) і COVID-19 ( $p=0,044$ ) та між COVID-19 і ЗД, де вона нижча у останніх ( $p=0,046$ ).

Рівень *Bacteroides thetaiotaomicron* нижчий у здорових добровольців в порівнянні з post-COVID-19 СПК ( $p=0,027$ ) і COVID-19 ( $p=0,007$ ), а також вищий у пацієнтів з COVID-19 в порівнянні з СПК ( $p=0,049$ ).

*Faecalibacterium prausnitzii* вищий у COVID-19 в порівнянні із здоровими добровольцями ( $p=0,043$ ).

*Clostridium difficile* вищий у post-COVID-19 СПК в порівнянні з здоровими добровольцями ( $p=0,049$ ).

*Klebsiella pneumonia* нижча у здорових добровольців в порівнянні з post-COVID-19 СПК ( $p=0,007$ ) і COVID-19 ( $p=0,007$ ).

*Citrobacter spp.* вищий у post-COVID-19 СПК в порівнянні з COVID-19 ( $p=0,043$ ).

*Parvimonas micra* нижча у здорових добровольців в порівнянні post-COVID-19 СПК ( $p=0,049$ ) і COVID-19 ( $p=0,002$ ) та вища у COVID-19 в порівнянні з СПК ( $p=0,019$ ).

Окрім цього, ми порівняли якісний та кількісний склад мікробіому пацієнтів групи СПК та post-COVID-19 СПК залежно від підтипів: з закрепом, з діареєю та комбінований. Загальні тенденції в змінах мікробіому подібні, проте, ми спостерігаємо вищий, хоч і не достовірно, рівень *Bifidobacterium spp*, у всіх пацієнтів в групі post-COVID-19 СПК. Також у підтипі СПК-К вищий рівень *Bacteroides fragilis group* post-COVID-19 СПК ніж в СПК ( $p=0,049$ ). Що викликає цікавість, то це те, що у пацієнтів з СПК найбільшу виявляємість умовно-патогенних мікроорганізмів було продемонстровано у пацієнтів з СПК-Д, в той час

як у групі post-COVID-19 СПК, навпаки, вищий рівень був у пацієнтів з комбінованим підтипом та підтипом з закрепами.

Оцінка різниці між підтипами СПК у пацієнтів в групі post-COVID-19 СПК показує достовірну різницю по кількості *Bacteroides thetaiotaomicron* у пацієнтів в групі СПК-Д та СПК-К ( $p=0,016$ ) з переважанням кількості у перших.

*Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii* відрізнялось у групі post-COVID-19 СПК-К в порівнянні з post-COVID-19 СПК-З ( $p=0.047$ ) та post-COVID-19 СПК-Д ( $p=0.049$ ), воно було достовірно вищим.

*Bacteroides thetaiotaomicron* був достовірно вищий у групі post-COVID-19 СПК-К в порівнянні з post-COVID-19 СПК-Д ( $p=0.016$ ).

*Klebsiella pneumonia* була нижчою в групі post-COVID-19 СПК-З в порівнянні з post-COVID-19 СПК-К ( $p=0.046$ ) та post-COVID-19 СПК-Д ( $p=0,045$ ).

*Parvimonas micra* був достовірно вищий у групі post-COVID-19 СПК-Д в порівнянні з post-COVID-19 СПК-З ( $p=0.048$ ).

Патоморфологічне дослідження включало забарвлення зрізів гематоксиліном та еозином, для визначення рівня слизоутворення в клітинах слизової оболонки кишечника використовувалась PAS-реакція. Для визначення стану щільних контактів/з'єднань проміж клітинами епітелію було проведено імуногістохімічне дослідження із білками сімейства щільних контактів клаудином 1 та клаудином 7. Для оцінки експресії муцину-2 та муцину-4 та ангіотензин перетворюючого ферменту 2 використовувалися моноклональні антитіла.

Патоморфологічна оцінка біоптатів усіх пацієнтів з СПК демонструє наявність хронічного запалення з низьким ступенем активності. Збереження загальної архітектоніки та переважно збережене слизоутворення підтверджує функціональний характер даного захворювання, а незначні патологічні зміни слизової оболонки, вірогідніше, є вторинними.

Загальні зміни слизової оболонки характеризуються наявністю ділянки десквамації поверхневих шарів епітелію різної протяжності, які досягали 4-5 крипт в довжину, ознаками субатрофії та атрофії частини залоз епітелію. В стромі – ознаки мікрозапалення – помірна лімфо-гістіо-плазмочитарна з домішкою

еозинофільних лейкоцитів клітинна інфільтрація у всіх біоптатах, лімфоїдні фолікули гіперплазовані, в судинах мікроциркуляторного русла повнокрів'я та вогнищево дрібні крововиливи, вогнищевий дисмукоїдоз. У зоні власної пластинки ознаки вогнищевого склерозу.

Достовірна різниця в порівнянні з групою СПК у групи post-COVID-19 СПК знайдена тільки в експресії білку щільних контактів – клаудину-1, що був достовірно вищий у групі постковідного СПК ( $8\pm 0,63$  та  $7,4\pm 0,45$ ;  $p=0.049$ ), що можна пояснити довшим «стажем» СПК в першій групі, тобто довшим впливом інших патологічних факторів. Постковідний СПК з діареєю та комбінований підтип відрізняються високою частотою поверхневого ерозування слизової оболонки (100% випадків) та вираженим дисмукоїдозом судин мікроциркуляторного русла. Постковідний СПК із закріпом характеризується найвищою частотою дрібних крововиливів (87,5%) та специфічною наявністю нейтрофілів у складі запального інфільтрату (62,5%), що статистично значущо відрізняє цей підтип від інших. найнижчий рівень експресії клаудину-7 зафіксовано при підтипі СПК-3 ( $p=0,038$  порівняно з СПК-Д), також в цій же групі виявлена найбільша кількість умовно-патогенної мікрофлори, яка на ці контакти впливає. Незважаючи на те, що рецептор ангіотензинперетворювального ферменту-2 є вхідними воротами для вірусу SARS-CoV-2, його експресія в слизовій оболонці кишечника в постковідному періоді була зафіксована лише в одному випадку (3,3%), це свідчить про те, що постковідний СПК, в більшості випадків не асоційований з персистенцією вірусу в ентероцитах, а має комплексний патогенез.

Для оцінки ефективності застосування мультиштамових пробіотиків ми розділили пацієнтів з групи post-COVID-19 СПК на дві репрезентативні підгрупи, одні отримували стандартне лікування, що включало модифікацію способу життя, рекомендації по дієті, спазмолітики за потреби та протипроносні засоби, друга група в додаток до цього отримала пробіотик, що містив *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii* строком на 4 тижні.

У групі, що його застосовувала скарги на абдомінальний біль залишилися лише у 18,8% пацієнтів проти 43,8% у групі порівняння ( $p=0,03$ ). Пацієнти, які отримували пробіотик, мали нижчу виявляємість метеоризму (28,1% в ОГ проти 56,2% у ГП,  $p=0,04$ ), відчуття розпирання у животі (31,2% проти 53,1%,  $p=0,04$ ), зміна харчових уподобань (18,8% проти 50,0%,  $p=0,02$ ) та страх перед новою їжею (12,5% проти 34,4%,  $p=0,04$ ). Зниження виявляємості закрепів та діареї зафіксовано в обох групах. У всіх пацієнтів після лікування спостерігався нижчий рівень тривоги та депресії за шкалою HADS у порівнянні з первинним ( $p<0,001$ ), а також виявлено достовірно нижчий результат по тривозі у пацієнтів, що використовували пробіотик, в порівнянні з групою стандартного лікування ( $p<0,001$ ). Це може вказувати на те, що підвищений рівень тривоги при первинному огляді у пацієнтів в групі post-COVID-19 СПК вторинний, та асоційований з виникненням у них СПК.

У пацієнтів, що його застосовували частка умовно-патогенної мікрофлори знизилася до 0,007%, що максимально наблизило її до показників здорових добровольців - 0,01%, тоді як у групі стандартного лікування цей показник склав 0,9% ( $p<0,01$ ). У пацієнтів, що застосовували мультиштамовий пробіотик рівень *Bifidobacterium spp.* досяг цільових значень ( $6,91\pm 1,02\%$ ), аналогічних групі здорових добровольців ( $6,8\pm 1,63\%$ ). Зниження цього роду бактерій в багатьох дослідженнях асоціюють з виникненням СПК, а його корекцію з підвищенням якості життя та зниженням симптомів СПК [18, 99, 140].

У пацієнтів, що застосовували мультиштамовий пробіотик після лікування не виявлялися такі мікроорганізми, як *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumonia* та *Klebsiella oxytoca*, які були присутні до початку терапії та частково зберігалися у групі стандартного лікування і, які самостійно, асоційовані з виникненням діареї [46].

Терапія з використанням мультиштамового пробіотика призвела до достовірного підвищення експресії білків цільних контактів. Рівень експресії клаудину-1 та клаудину-7 в обох групах порівняння був статистично вищим за вихідні значення.  $8,0\pm 0,21$  балів до лікування та  $8,8\pm 0,20$  і  $8,2\pm 0,51$  бали після

лікування для клаудину-1.  $7,8 \pm 0,47$  балів до лікування та  $8,4 \pm 0,43$  і  $8,1 \pm 0,35$  балів після лікування для клаудину-7.

Рівень експресії клаудину-1 в основній групі ( $8,8 \pm 0,20$  балів) був статистично вищим, ніж у групі стандартного лікування ( $8,2 \pm 0,51$  балів,  $p=0,0087$ ), що є маркером відновлення цілісності слизової оболонки кишечника.

Отже, синдром подразненого кишечника у пацієнтів в постковідному періоді має деякі особливості перебігу, які дещо відрізняють його від класичного синдрому подразненого кишечника та потребують контролю і терапії зі сторони медичного персоналу. Але в будь-якому випадку, ми бачимо спільні ланки патогенезу та мікробіологічних і морфологічних змін з «класичним» синдромом подразненого кишечника і, найголовніше, спільні методи корекції. Незважаючи на покращення після проведеної терапії у пацієнтів в нашому дослідженні, СПК є хронічним станом та потребує контролю, постійного моніторингу медичного персоналу, вироблення особливих харчових звичок та медикаментозної терапії.

Стрес є одним з факторів, які можуть бути тригерними для виникнення СПК, пацієнти, які брали участі в нашому дослідженні перебувають в постійному хронічному стресі через війну. Цей фактор на даний момент може мати критичне значення в розвитку як постінфекційних, так і не постінфекційного СПК і, якщо ми в нашій терапії стараємося мінімізувати та вплинути на інші ланки, то цей залишається поза межами нашого терапевтичного впливу.

Використання пробіотиків для корекції постковідних функціональних порушень кишечника показало свою ефективність та безпечність та може бути рекомендовано для використання у медичній практиці пацієнтів з такими порушеннями.

## ВИСНОВКИ

1. Ризик виникнення функціональних розладів кишечника в постковідному періоді вищий у пацієнтів з середньотяжким та тяжким перебігом COVID-19 та у тих, хто застосовував антибіотикотерапію в гострому періоді.

2. Домінуючим симптомом у пацієнтів з постковідним СПК був абдомінальний біль (92,2% пацієнтів), переважно нелокалізований, спастичного характеру, оцінений за шкалою ВАШ на  $5,1 \pm 1,26$  балів. Діарея виявлялась у 59% пацієнтів, закреп – у 17% та їх комбінація у 24% пацієнтів. У цих пацієнтів спостерігається висока частота виявлення скарг на втрату апетиту (87,5%), зміну харчових уподобань (92,2%) та страху перед новою їжею (89%) та субклінічні рівні тривоги та депресії за шкалою HADS.

3. Характерною особливістю постковідного СПК є значне зростання різноманіття та кількості умовно-патогенних мікроорганізмів. У пацієнтів з СПК з закрепом зафіксована найвища виявляємість *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus spp*, *Citrobacter spp*. СПК-К характеризується найвищим рівнем співвідношення *Bacteroides fragilis group*/*Faecalibacterium prausnitzii* ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з СПК-Д зафіксовано найвищий рівень *Parvimonas micra* ( $p < 0,05$ ).

4. Слизова оболонка товстого кишечника пацієнтів із post-COVID-19 СПК характеризується збереженням загальної архітектоніки та переважним збереженням слизоутворюючої функції при наявності ознак хронічного неспецифічного запалення низької активності. Підтипи СПК-Д та СПК-К відрізняються високою частотою поверхневого ерозування слизової оболонки та вираженим дисмукоїдозом судин мікроциркуляторного русла, а СПК-З найвищою частотою дрібних крововиливів. Проникність слизового бар'єру була найвищою у пацієнтів з СПК-З з найнижчими рівнями клаудин-1 та клаудин-7.

5. Експресія рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту-2 в слизовій оболонці кишечника в постковідному періоді була зафіксована лише в одному випадку (3,3%), що вказує на відсутність тривалої персистенції вірусу в

епітелії у більшості пацієнтів на момент обстеження та підтверджує його елімінацію з організму після гострого періоду.

6. Застосування мультиштамового пробіотика у складі комплексної терапії пацієнтів з постковідним СПК сприяло достовірному зменшенню частоти та вираженості всіх симптомів, зокрема абдомінального болю, діареї, закрепу, симптомів пов'язаних зі зміною харчових уподобань, рівню тривоги та депресії. Використання пробіотика також сприяло відновленню цілісності слизового бар'єру товстого кишечника з підвищенням експресії клаудину-1 та клаудину-7 та нормалізації складу мікробіому, з підвищенням рівня *Bifidobacterium spp.* та елімінацією умовно-патогенних мікроорганізмів - *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumonia* та *Klebsiella oxytoca*.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнти з перебігом середньої тяжкості або тяжким гострого періоду COVID-19, а також ті, хто мав потребу в антибіотикотерапії потребують ретельнішого контролю в постковідному періоді на предмет виникнення скарг з боку шлунково-кишкового тракту.

2. Пацієнти з постковідним СПК рекомендовано заповнення госпітальної шкали тривоги та депресії на предмет виявлення субклінічних їх рівнів.

3. Детальна консультація з приводу змін в дієті рекомендована всім пацієнтам з постковідним СПК через високу частоту виявлення у цих пацієнтів втрати апетиту, зміну харчових уподобань та страху перед новою їжею.

4. Додавання курсів мультиштамових пробіотиків строком на 4 тижні до стандартної терапії постковідного СПК всіх підтипів сприяє нормалізації родового співвідношення облигатної мікрофлори, елімінації умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема *Clostridium difficile*, відновленню слизового бар'єру слизової оболонки товстого кишечника та зменшенню інтенсивності клінічних проявів СПК.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Доготар ВБ, Гуркало ЮЗ, Жигаль ЮВ, Приходько ВМ. Перехрест дисфункції жовчного міхура та синдрому подразненого кишечника: клініко-мікробіологічні особливості й терапевтичні можливості. Сучасна гастроентерологія. 2024;3:99-107. doi: 10.30978/MG-2024-3-99.
2. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Дядик ОО, Приходько ВМ. Зміни слизового бар'єру у хворих з синдромом подразненого кишечника. Медична інформатика та інженерія. 2022;3(59):24-29. doi: 10.11603/mie.1996-1960.2022.3.13370.
3. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Дядик ОО, Приходько ВМ. Особливості слизового бар'єру при функціональних та запальних захворюваннях кишечника. Gastroenterologia. 2022;56(2):89-94. doi: 10.22141/2308-2097.56.2.2022.493.
4. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Приходько ВМ, Гуркало ЮЗ, Жигаль ЮВ, Криворук ОМ. Зміни кишкового мікробіому у пацієнтів із постінфекційним синдромом подразненого кишечника та сучасні можливості їхньої корекції. Сучасна гастроентерологія. 2024;1:25-35. doi: 10.30978/MG-2024-1-25.
5. 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.
6. Кузенко ЮГ. Порівняння ефективності різних пробіотиків у разі постінфекційного синдрому подразненої кишки. Здоров'я Укр. 2021;(18):49-50.
7. Майданник ВГ. Римські критерії IV (2016): що нового? Міжнар Журн Педіатр Акушерства Гінекол. 2016;10(1):8-18.
8. Приходько ВМ. Клініко-мікробіологічні особливості хворих із синдромом подразненого кишечника після перенесеного COVID-19. Сучасна гастроентерологія. 2024;2:11-17. doi: 10.30978/MG-2024-2-11.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. Уніфікований клінічний протокол "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)". Затверджено наказом МОЗ України від 02.04.2020 р. № 762.
13. Acter T, Uddin N, Das J, et al. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency. *Sci Total Environ.* 2020;730:138996.
14. Aggeletopoulou I, Papantoniou K, Pastras P, Triantos C. Unraveling the Pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome: Mechanisms and Insights. *Int J Mol Sci.* 2025;26(21):10598. doi: 10.3390/ijms262110598.
15. Aizawa E, Sato Y, Kochiyama T, Saito N, Izumiyama M, Morishita J, et al. Altered cognitive function of prefrontal cortex during error feedback in patients with irritable bowel syndrome, based on fMRI and dynamic causal modeling. *Gastroenterology.* 2012;143:1188–98.
16. Anderson JM, Van Itallie CM. Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellular permeability. *Am J Physiol.* 1995;269(4 Pt 1):G467-75.
17. Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):658–666. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30056-X.
18. Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut.* 2006;55:1512-20.
19. Asha M, Khalil SE. Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A systematic review and meta-

analysis. Sultan Qaboos Univ Med J. 2020;20:e13–24. doi: 10.18295/squmj.2020.20.01.003.

20. Awad RA, Camacho S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyethylene glycol effects on fasting and postprandial rectal sensitivity and symptoms in hypersensitive constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis.* 2010;12:1131-8.

21. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens.* 2021;35(1):4-11.

22. Bajor A, Törnblom H, Rudling M, Ung KA, Simrén M. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut.* 2015;64:84–92.

23. Ballou S, Keefer L. The impact of irritable bowel syndrome on daily functioning: Characterizing and understanding daily consequences of IBS. *Neurogastroenterology and Motility.* 2017;29(4):e12982. doi: 10.1111/nmo.12982.

24. Barbara G, Cremon C, Azpiroz F. Probiotics in irritable bowel syndrome: Where are we? *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30:e13513. doi: 10.1111/nmo.13513.

25. Barbara G, Cremon C, Stanghellini V. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: Similarities and differences. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30:352–8.

26. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016;2016:1305–18.

27. Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation Working Team report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2019;156:46–58.e7.

28. Batiha GE, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Welson NN. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: A new perspective. *Virol J.* 2022;19:158. doi: 10.1186/s12985-022-01891-2.

29. 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:e42777. doi: 10.1371/journal.pone.0042777.

30. Bennet SMP, Ohman L, Simren M. Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome. *Gut Liver*. 2015;9:318–31.

31. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:189.

32. Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a Low FODMAP Diet in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Gut*. 2022;71:1117–26.

33. Bolourani S, Brenner M, Wang P. The interplay of DAMPs, TLR4, and proinflammatory cytokines in pulmonary fibrosis. *Journal of Molecular Medicine*. 2021;99:1373–84. doi: 10.1007/s00109-021-02113-y.

34. Boyer J, Saint-Paul MC, Dadone B, 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).

35. Britton GJ, Chen-Liaw A, Cossarini F, et al. SARS-CoV-2-specific IgA and limited inflammatory cytokines are present in the stool of select patients with acute COVID-19. *medRxiv*. 2020 PREPRINT. doi: 10.1101/2020.09.03.20183947.

36. Canakis A, Haroon M, Weber HC. Irritable bowel syndrome and gut microbiota. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27:28–35. doi: 10.1097/MED.0000000000000523.

37. Carvalho LCLS, Silva PAD, Rocha-Filho PAS. Persistent headache and chronic daily headache after COVID-19: a prospective cohort study. *Korean J Pain*. 2024;37(3):247-255. doi: 10.3344/kjp.24046.

38. Cassar GE, et al. Health-Related Quality of Life in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology nursing*. 2020;43(3):E102-E122. doi: 10.1097/SGA.0000000000000530.

39. Chang WY, Yang YT, She MP, et al. 5-HT7 receptor-dependent intestinal neurite outgrowth contributes to visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Lab Invest.* 2022;102(9):1023-1037. doi: 10.1038/s41374-022-00800-z.
40. Chen B, Farzan M, Choe H. SARS-CoV-2 spike protein: structure, viral entry and variants. *Nat Rev Microbiol.* 2025;23(7):455-468. doi: 10.1038/s41579-025-01185-8.
41. Chen J, Zhao T, Li H, et al. Multi-omics analysis of gut microbiota and host transcriptomics reveal dysregulated immune response and metabolism in young adults with irritable bowel syndrome. *Int J Mol Sci.* 2024;25:3514. doi: 10.3390/ijms25063514.
42. Choudhury A, Tariq R, Jena A, Vesely EK, Singh S, Khanna S, Sharma V. Gastrointestinal manifestations of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022;15:17562848221118403. doi: 10.1177/17562848221118403.
43. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(2):392–400.
44. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.
45. Dayananda P, Wilcox MH. Irritable bowel syndrome following *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(1):1-5. doi: 10.1097/MOG.0000000000000490.
46. Desai M, Oppenheimer J. The Importance of Considering Olfactory Dysfunction During the COVID-19 Pandemic and in Clinical Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):7-12. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.036.
47. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:3072–84. doi: 10.3748/wjg.v21.i10.307.
48. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150:1262-1279.e2.

49. Duan R, Zhu S, Wang B, Duan L. Alterations of Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome Based on 16S rRNA-Targeted Sequencing: A Systematic Review. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10:e00012. doi: 10.14309/ctg.0000000000000012.
50. Dyadyk OO, Snisarevskyi PP, Snisarevska TP. Morphological features of cellular infiltration in the mucosa of large intestine in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Wiad Lek.* 2021;74(1):57–63.
51. Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut.* 2020;69:1543–4.
52. El Ouali S, Achkar JP, Lashner B, Regueiro M. Gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2021. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc049.
53. Elsenbruch S, Schmid J, Bäsler M, Cesko E, Schedlowski M, Benson S. How positive and negative expectations shape the experience of visceral pain: an experimental pilot study in healthy women. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:914–e460.
54. Elsenbruch S. Abdominal pain in Irritable Bowel Syndrome: a review of putative psychological, neural and neuro-immune mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2011;25:386–94.
55. Fanigliulo L, Comparato G, Aragona G, Cavallaro L, Iori V, Maino M, et al. Role of gut microflora and probiotic effects in the irritable bowel syndrome. *Acta Biomed.* 2006;77:85–89.
56. Filidou E, Kandilogiannakis L, Shrewsbury A, Kolios G, Kotzampassi K. Probiotics: shaping the gut immunological responses. *World J Gastroenterol.* 2024;30:2096-108. doi: 10.3748/wjg.v30.i15.2096.
57. Ford A, Quigley E, Lacy B, Lembo A, Saito Y, Schiller L, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1547–62. doi: 10.1038/ajg.2014.202.
58. Fukudo S. Stress and visceral pain: focusing on irritable bowel syndrome. *Pain.* 2013;154(Suppl 1):S63–70.

59. Gedefaw L, Ullah S, Leung PHM, Cai Y, Yip SP, Huang CL. Inflammasome activation-induced hypercoagulopathy: Impact on cardiovascular dysfunction triggered in COVID-19 patients. *Cell*. 2021;10:916. doi: 10.3390/cells10040916.
60. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver*. 2017;11:196. doi: 10.5009/gnl16126.
61. Ghoshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: Meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol*. 2014;20:2482. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2482.
62. Goërtz YMJ, Spruit MA, Van Herck M, Dukers-Muijers N, Lifelines Corona Research Initiative, van der Kallen CJH, et al. Symptoms and quality of life before, during, and after a SARS-CoV-2 PCR positive or negative test: Data from Lifelines. *Sci Rep*. 2023;13:11713. doi: 10.1038/s41598-023-38223-5.
63. Goodoory VC, Khasawneh M, Black CJ, Quigley EM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2023;165:1206-18. doi: 10.1053/j.gastro.2023.07.018.
64. Greene C, Hanley N, Campbell M. Claudin-5: gatekeeper of neurological function. *Fluids Barriers CNS*. 2019;16:3.
65. Gros M, Gros B, Mesonero JE, Latorre E. Neurotransmitter dysfunction in irritable bowel syndrome: emerging approaches for management. *J Clin Med*. 2021;10:3429.
66. Grunst MW, et al. Structure and inhibition of SARS-CoV-2 spike refolding in membranes. *Science*. 2024;385:757–65.
67. Han C, Duan C, Zhang S, et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: Clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:916–23.
68. Harcourt J, Tamin A, Lu X, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from Patient with Coronavirus Disease, United States. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1266-73.

69. Heaton KW, Lewis SJ. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1997;32(9):920-4.
70. Hedberg P, Granath F, Bruchfeld J, et al. Post COVID-19 condition diagnosis: A population-based cohort study of occurrence, associated factors, and healthcare use by severity of acute infection. *J Intern Med*. 2023;293(2):246-58. doi: 10.1111/joim.13584.
71. Hoffmann M, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–80.e278.
72. Horowitz A, Chanez-Paredes SD, Haest X, Turner JR. Paracellular permeability and tight junction regulation in gut health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20:417-32.
73. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
74. Hughes PA, Zola H, Penttila IA, Blackshaw LA, Andrews JM, Krumbiegel D. Immune activation in irritable bowel syndrome: can neuroimmune interactions explain symptoms? *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1066–74.
75. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23:3–20.
76. Jamison DA Jr, Anand Narayanan S, Trovão NS, et al. A comprehensive SARS-CoV-2 and COVID-19 review, Part 1: Intracellular overdrive for SARS-CoV-2 infection. *Eur J Hum Genet*. 2022;30(8):889-98. doi: 10.1038/s41431-022-01108-8.
77. Jeffery IB, Das A, O’herlihy E, Coughlan S, Cisek K, Moore M, et al. Differences in Fecal Microbiomes and Metabolomes of People With vs Without Irritable Bowel Syndrome and Bile Acid Malabsorption. *Gastroenterology*. 2020;158:1016–28.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.301.
78. Kang Y, Chen T, Mui D, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart*. 2020;106(15):1132-41.

79. Karamali K, Elliott M, Hopkins C. COVID-19 related olfactory dysfunction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;30(1):19-25. doi: 10.1097/MOO.0000000000000783.
80. Katsumata R, Ishii M, Lee S, et al. Cytokine profile and immunoglobulin E-mediated serological food hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(3):415–21. doi: 10.5056/jnm17114103.
81. Kennedy PJ, Clarke G, O’Neill A, Groeger JA, Quigley EMM, Shanahan F, et al. Cognitive performance in irritable bowel syndrome: evidence of a stress-related impairment in visuospatial memory. *Psychol Med.* 2014;44:1553–66.
82. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, Khan ST. COVID-19: A global challenge with old history, epidemiology and progress so far. *Molecules.* 2020;26(1):39.
83. Lackner JM. The role of psychosocial factors in gastrointestinal disorders. *Gut.* 2014;33:104–16.
84. Lamers MM, et al. SARS-CoV-2 Omicron efficiently infects human airway, but not alveolar epithelium. *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.01.19.476898.
85. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20:270–84. doi: 10.1038/s41579-022-00713-0.
86. Larauche M, Mulak A, Taché Y. Stress and visceral pain: from animal models to clinical therapies. *Exp Neurol.* 2012;233:49–67.
87. Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res.* 2015;13:11-18.
88. Lei Y, Sun X, Ruan T, Lu W, Deng B, Zhou R, Mu D. Effects of Probiotics and Diet Management in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Nutrition Reviews.* 2025;83(9):1743–56. doi: 10.1093/nutrit/nuae217.
89. Lempesis IG, Karlafti E, Papalexis P, Fotakopoulos G, Tarantinos K, Lekakis V, et al. COVID-19 and liver injury in individuals with obesity. *World J Gastroenterol.* 2023;29:908–16. doi: 10.3748/wjg.v29.i6.908.

90. Lenhart A, Naliboff B, Shih W, et al. Postmenopausal women with irritable bowel syndrome (IBS) have more severe symptoms than premenopausal women with IBS. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(10):e13913. doi: 10.1111/nmo.13913.
91. Li C, Ying Y, Zheng Y, Li X, Lan L. Epidemiology of irritable bowel syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Epidemiol Public Health.* 2024;2:1034.
92. 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;49:331–7. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.142.
93. Liu Y, Zhang L, Wang X, Wang Z, Zhang J, Jiang R, et al. Similar Fecal Microbiota Signatures in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome and Patients With Depression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1602–11.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.033.
94. Lombardo L, Vernetto A, Blanco I. Clinical evaluation of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* F19 with gluco-oligosaccharides in the short-term treatment of irritable bowel syndrome. *Microb Ecol Health Dis.* 2009;21:28–32. doi: 10.1080/08910600802610815.
95. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712–21.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
96. Mahmoud IS, Jarrar YB, Alshaer W, et al. SARS-CoV-2 entry in host cells-multiple targets for treatment and prevention. *Biochimie.* 2020;175:93–8.
97. Maldonado Galdeano C, Cazorla SI, Lemme Dumit JM, Vélez E, Perdigón G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann Nutr Metab.* 2019;74:115–24. doi: 10.1159/000496426.
98. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: results of the prospective controlled multinational GI-COVID-19 study. *Am J Gastroenterol.* 2022;117:147–57.

99. Martoni CJ, Srivastava S, Leyer GJ. *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 and *Bifidobacterium lactis* UABla-12 improve abdominal pain severity and symptomology in irritable bowel syndrome: randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020;12(2):12. doi: 10.3390/nu12020363.
100. Matricon J, Meleine M, Gelot A, Piche T, Dapoigny M, Muller E, Ardid D. Review article: Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:1009-31. doi: 10.1111/apt.12080.
101. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions, and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:473–86.
102. Mayer EA, Gupta A, Kilpatrick LA, Hong JY. Imaging brain mechanisms in chronic visceral pain. *Pain*. 2015;156:S50–63.
103. Mayer EA, Labus J, Aziz Q, Tracey I, Kilpatrick L, Elsenbruch S, et al. Role of brain imaging in disorders of brain-gut interaction: a Rome Working Team Report. *Gut*. 2019;68:1701–15.
104. Mayer EA, Ryu HJ, Bhatt RR. The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Mol Psychiatry*. 2023;28(4):1451-65. doi: 10.1038/s41380-023-01972-w.
105. McKernan DP, Gaszner G, Quigley EM, Cryan JF, Dinan TG. Altered peripheral toll-like receptor responses in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(9):1045–52.
106. Miller LJ. Characterization of cholecystinin receptors on human gastric smooth muscle tumors. *Am J Physiol*. 1984;247:G402–10.
107. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clinical Rheumatology*. 2020;39:2055–62. doi: 10.1007/s10067-020-05073-9.
108. Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, et al. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathog*. 2020;16(8):e1008762.

109. Moshiree B. Irritable bowel syndrome. In: Rao SSC, Lee YY, Ghoshal UC. *Clinical and basic neurogastroenterology and motility*. London: Academic Press; 2020. Chapter 30.
110. Napolitano M, Fasulo E, Ungaro F, Massimino L, Sinagra E, Danese S, Mandarino FV. Gut dysbiosis in irritable bowel syndrome: a narrative review on correlation with disease subtypes and novel therapeutic implications. *Microorganisms*. 2023;11:2369. doi: 10.3390/microorganisms11102369.
111. Nikolova V, Zaidi SY, Young AH, Cleare AJ, Stone JM. Gut feeling: Randomized controlled trials of probiotics for the treatment of clinical depression: Systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019;9:204512531985996. doi: 10.1177/2045125319859963.
112. Niu H, Xiao J. The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: Evidence based on 35 randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2020;75:116–27. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.01.142.
113. Ochani R, Asad A, Yasmin F, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021;29(1):20-36.
114. Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:163–73.
115. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, Reid TR. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021:1–9. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3.
116. Paramythiotis D, Karlafti E, Veroplidou K, Fafouti M, Kaiafa G, Netta S, et al. Drug-Induced Acute Pancreatitis in Hospitalized COVID-19 Patients. *Diagnostics*. 2023;13:1398. doi: 10.3390/diagnostics13081398.
117. Peter J, Fournier C, Durdevic M, Knoblich L, Keip B, Dejaco C, et al. A Microbial Signature of Psychological Distress in Irritable Bowel Syndrome. *Psychosom Med*. 2018;80:698–709. doi: 10.1097/PSY.0000000000000630.
118. Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:141-53.

119. Piché M, Arsenault M, Poitras P, Rainville P, Bouin M. Widespread hypersensitivity is related to altered pain inhibition processes in irritable bowel syndrome. *Pain*. 2010;148:49–58.
120. Piche T, Barbara G, Aubert P, et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut*. 2009;58:196-201.
121. Pierce JD, Shen Q, Cintron SA, Hiebert JB. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs Res*. 2022;71(2):164-74. doi: 10.1097/NNR.0000000000000565.
122. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:412–19. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07234.x.
123. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017;153:448–59.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.003.
124. Poon D, Law GR, Major G, Andreyev HJN. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of non-malignant, organic gastrointestinal disorders misdiagnosed as irritable bowel syndrome. *Sci Rep*. 2022;12:1949. doi: 10.1038/s41598-022-05933-1.
125. Porwal A, Bhagwat G, Sawarkar J, Kamble P. The irritable bowel syndrome (IBS): understanding its types, prevalence, and treatment options. *World J Adv Res Rev*. 2024;22:720-8. doi: 10.30574/wjarr.2024.22.1.1130.
126. Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020;75(11):2829-45. doi: 10.1111/all.14429.
127. Ringel Y, Ringel-Kulka T. The intestinal microbiota and Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(Suppl 1):S56–9.

128. Ringel Y. The gut microbiome in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46:91–101.
129. Ruiz-Sánchez C, Escudero-López B, Fernández-Pachón MS. Evaluation of the efficacy of probiotics as treatment in irritable bowel syndrome. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2024;71:19-30. doi: 10.1016/j.endien.2024.01.003.
130. Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol.* 2014;20(22):6759-73. doi: 10.3748/wjg.v20.i22.6759.
131. Schmulson M, Davalos MF, Berumen J. Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19. *Rev Gastroenterol Mex.* 2020;85:282–7.
132. Shah ED, Basseri RJ, Chong K, Pimentel M. Abnormal breath testing in IBS: A meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2441–9. doi: 10.1007/s10620-010-1276-4.
133. Shaikh SD, Sun N, Canakis A, Park WY, Weber HC. Irritable Bowel Syndrome and the Gut Microbiome: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2023;12(7):2558. doi: 10.3390/jcm12072558.
134. Sharma H, Pathak R, Biswas D. Unveiling the therapeutic potential of modern probiotics in addressing neurodegenerative disorders: a comprehensive exploration, review and future perspectives on intervention strategies. *Curr Psychiatry Res Rev.* 2024;20:1-25. doi: 10.2174/0126660822304321240520075036.
135. Shih AR, Misdraji J. COVID-19: gastrointestinal and hepatobiliary manifestations. *Hum Pathol.* 2023;132:39-55. doi: 10.1016/j.humpath.2022.07.006.
136. Singh P, Tuck C, Gibson PR, Chey WD. The Role of Food in the Treatment of Bowel Disorders: Focus on Irritable Bowel Syndrome and Functional Constipation. *Am J Gastroenterol.* 2022;117:947–57.
137. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with metaanalysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharm Ther.* 2015;42:3–11.
138. Spiegel BMR, Chey WD, Chang L. Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: Unifying Hypothesis or a Spurious Consequence of Proton Pump Inhibitors? *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2972. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01992.x.

139. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009;136:1979-88. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.074.
140. Srivastava S, Basak U, Naghibi M, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety and efficacy of live *Bifidobacterium longum* CECT 7347 (ES1) and heat-treated *Bifidobacterium longum* CECT 7347 (HT-ES1) in participants with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2338322. doi: 10.1080/19490976.2024.2338322.
141. Sugaya N. Work-related problems and the psychosocial characteristics of individuals with irritable bowel syndrome: an updated literature review. *Biopsychosoc Med*. 2024;18:12. doi: 10.1186/s13030-024-00309-5.
142. 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.
143. Takeshita E, Matsuura B, Dong M, Miller LJ, Matsui H, Onji M. Molecular characterization and distribution of motilin family receptors in the human gastrointestinal tract. *J Gastroenterol*. 2006;41:223–30.
144. Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17:131–9.
145. Tap J, Derrien M, Törnblom H, Brazeilles R, Cools-Portier S, Doré J, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017;152:111–23.e8.
146. Tap J, Störsrud S, Le Nevé B, et al. Diet and gut microbiome interactions of relevance for symptoms in irritable bowel syndrome. *Microbiome*. 2021;9(1):74. Published 2021 Mar 26. doi:10.1186/s40168-021-01018-9
147. Taribagil P, Creer D, Tahir H. ‘Long COVID’ syndrome. *BMJ Case Rep*. 2021;14:241485. doi: 10.1136/bcr-2020-241485.
148. Tian Y, Rong L, Nian W, et al. Review article: Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:843–51.

149. Uraki R, Korber B, Diamond MS, Kawaoka Y. SARS-CoV-2 variants: biology, pathogenicity, immunity and control. *Nat Rev Microbiol*. 2026;24(1):8-28. doi: 10.1038/s41579-025-01255-x.
150. Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Tito RY, Joossens M, Raes J. Original article: Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut*. 2016;65:57. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309618.
151. Varney J, Barrett J, Scarlata K, Catsos P, Gibson PR, Muir JG. FODMAPs: Food Composition, Defining Cutoff Values and International Application. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:53–61.
152. Vijayvargiya P, Busciglio I, Burton D, Donato L, Lueke A, Camilleri M. Bile acid deficiency in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome with constipation based on biomarkers in serum and fecal samples. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:522–7.
153. Wang L, Alammari N, Singh R, Nanavati J, Song Y, Chaudhary R, Mullin G. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120:565–86. doi: 10.1016/j.jand.2019.05.015.
154. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:587269. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269.
155. Wei W, Wang HF, Zhang Y, Zhang YL, Niu BY, Yao SK. Altered metabolism of bile acids correlates with clinical parameters and the gut microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2020;26:7153–72.
156. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory dysfunction in COVID-19: diagnosis and management. *JAMA*. 2020;323:2512–14. doi: 10.1001/jama.2020.8391.
157. Wilder-Smith CH. The balancing act: endogenous modulation of pain in functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 2011;60:1589–99.

158. Wu J, Li J, Zhu G, et al. Clinical Features of Maintenance Hemodialysis Patients with 2019 Novel Coronavirus Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(8):1139-45.
159. Xiao T, et al. A trimeric human angiotensin-converting enzyme 2 as an anti-SARS-CoV-2 agent. *Nat Struct Mol Biol*. 2021;28:202–9.
160. Xie NN, Zhang WC, Chen J, Tian FB, Song JX. Clinical Characteristics, Diagnosis, and Therapeutics of COVID-19: A Review. *Curr Med Sci*. 2023;43(6):1066-74. doi: 10.1007/s11596-023-2797-3.
161. Yao L, Yi X, Pinto JM, Yuan X, Guo Y, Liu Y. Olfactory cortex and olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious olfactory loss. *Brain Imaging Behav*. 2018;12:1355–62. doi: 10.1007/s11682-017-9807-7.
162. Ye B, Fu Z, Zhou X, Wang S, Ouyang L, Chen Z, Deng G. Low-Grade Inflammation: Pathophysiological Mechanisms and Drug Targets in Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Journal of Inflammation Research*. 2026;19:1–22. doi: 10.2147/JIR.S578822.
163. Zeeshan MH, Vakkalagadda NP, Sree GS, et al. Irritable bowel syndrome in adults: prevalence and risk factors. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020.
164. Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: An analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut Liver*. 2020;69:1010–8.
165. Zhang Y, Li L, Guo C, Mu D, Feng B, Zuo X, Li Y. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: A meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:62. doi: 10.1186/s12876-016-0470-z.
166. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med*. 2020;14(2):126-35.
167. Zhuang X, Xiong L, Li L, Li M, Chen M. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:28–38.
168. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159:944–55.e8.

## ДОДАТОК А

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Дядик ОО, Приходько ВМ. Особливості слизового бар'єру при функціональних та запальних захворюваннях кишечника. *Gastroenterologia*. 2022;56(2):89-94. doi: 10.22141/2308-2097.56.2.2022.493.
2. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Дядик ОО, Приходько ВМ. Зміни слизового бар'єру у хворих з синдромом подразненого кишечника. *Медична інформатика та інженерія*. 2022;3(59):24-29. DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2022.3.13370>.
3. Приходько ВМ. Клініко-мікробіологічні особливості хворих із синдромом подразненого кишечника після перенесеного COVID-19. *Сучасна гастроентерологія*. 2024;2:11-17. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-2-11>. (Scopus)
4. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Приходько ВМ, Гуркало ЮЗ, Жигаль ЮВ, Криворук ОМ. Зміни кишкового мікробіому у пацієнтів із постінфекційним синдромом подразненого кишечника та сучасні можливості їхньої корекції. *Сучасна гастроентерологія*. 2024;1:25-35. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-1-25>. (Scopus)
5. Дорофєєв АЕ, Ткач СМ, Доготар ВБ, Гуркало ЮЗ, Жигаль ЮВ, Приходько ВМ. Перехрест дисфункції жовчного міхура та синдрому подразненого кишечника: клініко-мікробіологічні особливості й терапевтичні можливості. *Сучасна гастроентерологія*. 2024;3:99-107. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-3-99>. (Scopus)

#### *Тези та збірники наукових конференцій*

1. Приходько ВМ. Роль кишкової мікробіоти в розвитку синдрому подразненого кишечника. Тези доповідей. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції «YOUNG SCIENCE 4.0» м.Київ, (31 травня 2022 р.) К., С107-108. DOI: 10.5281/zenodo.6815228.

## ДОДАТОК Б

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

6. «Мікробіологічна реабілітація пацієнтів з функціональною патологією кишечника, які перенесли COVID-19» - виступ на конференції, «Реабілітологія: досягнення, проблеми, перспективи», 19 жовтня 2022 року, Узбекистан, м. Ташкент.

7. «Особливості мікробіому у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника у постковідному періоді» - виступ на конференції «Досягнення та розвиток сімейної медицини в Україні та світі», (Науково-практична конференція з міжнародною участю) 27-28 жовтня 2022 року, м. Київ,

8. «Неалкогольний стеатогепатит і COVID-19» - виступ на конференції Сучасні академічні знання у практиці лікаря загальної практики – сімейного лікаря» (Українська фахова школа з міжнародною участю), 17-18 листопада 2022 року, м.Київ.

9. «Особливості мікробіому кишечника у хворих СПК після COVID-19» - виступ на конференції «Дні гастроентерології в Чернігові» (Щорічний науково-практичний семінар з міжнародною участю), 16-17 лютого 2023 року, м.Чернігів.

10. «Особливості диференційної діагностики запальних і функціональних захворювань кишечника в постковідному періоді» - виступ на медичному форумі «Всесвітній день боротьби з запальними захворюваннями кишечника», 15-16 травня 2025 року, м. Київ.