

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЛЕВЧЕНКО АНАСТАСІЯ РОМАНІВНА

УДК: 616.345-008.6-07-085-06:616-021.5-056.43

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ
ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ У ХВОРИХ З СУПУТНИМИ АЛЕРГІЧНИМИ
ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

14.01.02- Внутрішні хвороби
22 Охорона здоров'я 222 - Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

А. Р. Левченко

(підпис)

Науковий керівник: Шипулін Вадим Петрович, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Левченко А. Р. Оптимізація діагностики та лікування синдрому подразненої кишки у хворих з супутніми алергічними захворюваннями. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ 2020, – ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України, Ужгород, 2020.

Синдром подразненої кишки (СПК) є одним з найбільш поширених порушень з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), на який страждає у середньому 10 – 15 % усієї дорослої популяції.

Незважаючи на те, що СПК не пов'язаний з розвитком серйозних захворювань або високою смертністю, він значно знижує якість життя пацієнтів, перешкоджаючи повсякденній діяльності.

Точні причини СПК до кінця не відомі, у зв'язку з чим, етіологічне лікування відсутнє. Щодо патогенезу, то останнім часом в області вивчення патофізіології СПК досягнуто суттєвого прогресу. На сьогоднішній день встановлено, що у патогенезі СПК відіграють роль генетичні фактори, порушення моторики та вісцеральної чутливості, дисрегуляція центральної нервової системи (ЦНС), психологічні розлади та психосоціальні фактори, порушення бар'єрної функції кишечника та зміни кишкової мікробіоти, постінфекційне запалення та імунна дисфункція, харчова алергія (ХА) та харчова непереносимість (ХН).

Останні два фактора викликають підвищений інтерес. Кількість публікацій для «побічних харчових реакцій» та «харчової алергії» при СПК за останні 5 років збільшилось більше, ніж удвічі. Досліджень, присвячених взаємозв'язку між симптомами СПК і особливостями дієти, поки що недостатньо, у зв'язку з чим, це питання залишається суперечним.

Завдяки вдосконаленню лабораторної діагностики, активну увагу почали приділяти такому виду ХН як синдром низької толерантності до

гістаміну (СНТГ) – патологічному процесу, що виникає внаслідок дисбалансу між споживанням гістаміну та здібністю організму елімінувати його, на який страждає не менше 3% представників загальної популяції (в основному жінки середнього віку – до 80% усіх випадків. Порушення толерантності до гістаміну (ПТГ), тобто підвищення рівня гістаміну у плазмі, може виникати в умовах недостатності або інгібіції ферментна діамінооксидази (ДАО), який відповідає за позаклітинний катаболізм гістаміну, рівень якого може підвищуватись або після вживання їжі, багатой на гістамін, або при активації опасистих клітин. Типові симптоми ПТГ включають гастроінтестинальні розлади, чхання, ринорею, закладеність носа, головний біль, дисменорею, гіпотонію, аритмію, кропив'янку, приливи тощо. У більшості випадків на ймовірність СНТГ вказує наявність двох та більше типових симптомів.

Для уточнення діагностики СПК і стратегій лікування необхідні додаткові дослідження у тому числі ті, які дають відповідь на питання ролі імунних механізмів у патогенезі СПК, зокрема IgE-опосередкованих і не IgE-опосередкованих харчових реакцій, а також ролі непереносимості гістаміну. наслідком неповної визначеності щодо етіології та патогенезу СПК є відсутність етіотропного лікування та недостатня ефективність патогенетичної терапії, а основою лікування у цей час залишається симптоматична терапія. Невідповідність сучасної медикаментозної терапії очікуванню як пацієнтів, так і лікарів, призводять до незадоволеності результатами лікування, спонукаючи до пошуку нових альтернативних терапевтичних засобів.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації діагностики та лікування пацієнтів з синдромом подразненої кишки (СПК) та супутніми алергічними захворюваннями (АЗ) шляхом вивчення частоти, ролі, особливостей перебігу поєднаної патології, порушення толерантності до гістаміну, розробки алгоритму ведення відповідної категорії пацієнтів.

Було відібрано 150 хворих гастроентерологічного профілю, що знаходились на обстеженні та лікуванні у лікаря-гастроентеролога. З них було 94 жінки (62,6 %) та 56 чоловіків (37,3 %) у віці 18-60 років (середній вік $40,8 \pm 2,1$ роки). Контрольну групу склали 30 здорових добровольців (18 жінок, 12 чоловіків), які відповідали за віковими та статевими характеристиками особам основної групи. Після проведення клініко-анамнестичного обстеження пацієнти пройшли повне клініко-імунологічне, біохімічне, спеціальне алергологічне та інструментальне обстеження.

Діагноз алергологічної патології первинно виставлявся та верифікувався кваліфікованим лікарем-алергологом згідно існуючим стандартам щодо діагностики АЗ. Діагноз СПК встановлювався згідно з Римськими критеріями IV. У залежності від характеру симптоматики та змін випорожнень, згідно Брістольської шкали виділяли СПК з діареєю (СПК-Д), СПК з закрепом (СПК-З), змішаний тип СПК (СПК-Зм) та невизначений СПК (СПК-Н). У хворих на СПК не було клінічних ознак лактазної недостатності, а целиакія виключалась на підставі негативних результатів на антигліадинові та антитрансглютаміназні антитіла. У 84 (56%) пацієнтів з СПК при їх дообстеженні були виявлені клінічні ознаки супутньої алергічної патології. Відповідно, ці хворі на СПК з алергією (84 пацієнти) склали 1 групу, а хворі на СПК без алергії (66 пацієнтів) – 2 групу обстежених.

Всім пацієнтам, що були включені у дослідження, окрім клініко-анамнестичних досліджень (ретельний збір скарг, анамнезу, фізикальне обстеження), проводились лабораторні дослідження (аналіз крові клінічний, біохімічний аналіз крові (загальний білок, білкові фракції, С-реактивний білок, білірубін, АЛТ, АСТ, креатинін, сечовина тощо), загальні аналіз сечі. У хворих на СПК-Д проводили визначення антигліадинових та антитрансглютаміназних антитіл для виключення целиакії, аналіз калу на кальпротектин для виключення запальних захворювань кишечника, за потреби – визначення рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові. Серед інструментальних методів для об'єктивного підтвердження СПК та

виключення структурної патології кишечника проводилась відеоколоноскопія з біопсією та морфологічним дослідженням біоптатів. За потреби при наявності диспепсичних симптомів хворим виконувалась відеогастродуоденоскопія.

Окрім загальноклінічних та біохімічних аналізів, усім хворим основної та особам контрольної групи проводилось комплексне імунологічне обстеження, яке включало визначення рівня фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), загального IgE, інтерлейкінів (ІЛ)- 1β , ІЛ-4, інтерферону (ІФН)- γ , загального гістаміну у плазмі крові, а також проведена специфічна алергодіагностика з різними алергенами.

У залежності від характеру отриманого лікування, усі хворі були рандомізовані простим методом на дві підгрупи. Основну підгрупу (підгрупа А) склали 44 пацієнти з СПК, які впродовж 4 тижнів у залежності від субтипу СПК отримували стандартну базисну терапію: дієту та спазмолітик (мебеверін), при СПК з закрепом додатково - клітковину та/або послаблюючий засіб (псиліум), при СПК з діареєю – лоперамід. До дослідної підгрупи В увійшло 40 хворих, яким до базисної терапії було додано антигістамінний препарат хіфенадин та блокатор лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст натрію) у дозі 10 мг один раз на добу. Хворі з встановленою сенсibiliзацією до харчових алергенів (44 особи) дотримувались елімінаційної дієти, а 12 обстежених з встановленим СНТГ дотримувались рекомендацій щодо дієти, яка виключала продукти, багаті на гістамін або ті, що викликають його ендогенне вивільнення (гістамінолібератори). Ця дієта була розроблена науковою групою з Швейцарії (SIGHI), яка займається вивченням непереносимості гістаміну.

За допомогою результатів обстеження 150 осіб із СПК встановлено, що частота АЗ у пацієнтів з СПК складає 56%, а серед АЗ переважають алергічний риніт (51,2%), медикаментозна алергія (42,9%) та поліноз (40,5%). При цьому у хворих на СПК та АЗ частіше (57,1% спостережень)

зустрічається субтип СПК з діареєю та значно рідше (16,6% випадків) змішаний субтип СПК.

У хворих на СПК з супутньою алергією у порівнянні зі здоровими особами відзначаються зміни характеру імунної відповіді у вигляді зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів, підвищеного рівня IgM, IgE та IgG4, циркулюючих імунних комплексів (ЦК) та фактору некрозу пухлини (ФНП)- α . У хворих на СПК та АЗ вірогідно частіше, ніж серед здорових осіб зустрічається сенсibilізація до кліщів *D. pteronyssinus* та *D. farinae*, що дозволяє розглядати їх в якості можливого тригерного фактору розвитку СПК у сенсibilізованих до кліщових алергенів пацієнтів. Встановлено, що у 51,4% хворих на СПК та АЗ виявляється низький рівень діаміноксидази та високий рівень гістаміну, що у сукупності з підвищенням рівня загального IgE, наявністю алергенспецифічних IgE, підвищує ймовірність розвитку як алергопатології, так і синдрому низької толерантності до гістаміну. Доведено, що включення до базисної терапії хворих на СПК і АЗ гіпогістамінної дієти, антигістамінних, антилейкотрієнових засобів підвищує ефективність лікування відповідних категорій хворих, особливо при субтипі СПК з діареєю. Розроблений алгоритм діагностики та лікування СПК у хворих з супутньої алергічною патологією, що дозволяє оптимізувати ведення даної категорії пацієнтів і підвищити ефективність їх лікування.

Ключові слова: синдром подразненої кишки, алергічні захворювання, порушення толерантності до гістаміну, фермент діамінооксидази, частота, клініка, діагностика, лікування.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Левченко А. Р. Патогенетическая роль пищевой аллергии и пищевой непереносимости при синдроме раздраженной кишки /А. Р. Левченко // Сучасна гастроентерологія. – 2017. – № 4 (96). – С. 12–20. *(Здобувачка особисто підбрала та обстежила тематичних хворих, самотійно визначила проблему, провела статистичний аналіз отриманих результатів, обґрунтувала висновки)*
2. Левченко А. Р. Алергічні захворювання у хворих на синдром подразненого кишечника /А. Р. Левченко //Астма та алергія. – 2018. – № 4. – С. 19–24. *(Здобувачка особисто підбрала та обстежила тематичних хворих, самотійно визначила проблему, провела статистичний аналіз отриманих результатів, обґрунтувала висновки)*
3. Левченко А. Р. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных с синдромом раздраженного кишечника до и после комбинированной терапии / А. Р.Левченко //Науково-практичний журнал «Імунологія та алергологія: наука і практика». – 2019. – № 1–2. – С. 53–59. *(Здобувачка особисто підбрала та обстежила тематичних хворих, самотійно визначила проблему, провела статистичний аналіз отриманих результатів, обґрунтувала висновки)*
4. Левченко А. Р. Содержание еозинофильного катионного белка в сыворотке крови больных с синдромом раздраженного кишечника до и после комбинированной антимедиаторной терапии /А. Р. Левченко //Науково-практичний журнал «Імунологія та алергологія: наука і практика». – 2019. – № 3. – С. 68–72. *(Здобувачка особисто підбрала та обстежила тематичних хворих, самотійно визначила проблему, провела статистичний аналіз*

отриманих результатів, обґрунтувала висновки)

5. Левченко А. Р. Роль запалення та протизапальної терапії при синдромі подразненого кишечника (огляд та результати власного дослідження) /А. Р. Левченко //Сучасна гастроентерологія. – 2019. – № 1 (105). – С. 113 –118. *(Здобувачка особисто підбрала та обстежила тематичних хворих, самостійно визначила проблему, провела статистичний аналіз отриманих результатів, обґрунтувала висновки)*

6. Левченко А. Р. Ефективність антигістамінних і антилейкотрієнових препаратів у лікуванні синдрому подразненої кишки у хворих із супутніми алергійними захворюваннями /А. Р. Левченко //Сучасна гастроентерологія. – 2019. – № 2 (106). – С. 22–28. *(Здобувачка особисто підбрала та обстежила тематичних хворих, самостійно визначила проблему, провела статистичний аналіз отриманих результатів, обґрунтувала висновки)*

7. Пилецкий А. М. Современная диагностика и иммуномодулирующая терапия у пациентов, болеющих пищевой аллергией с синдромом раздраженной кишки /А. М. Пилецкий, А. Р. Левченко, Л. И. Романюк //Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2017. – Том 6. – № 1. – С. 34–42. *(Дисертантці належить збір, статистична обробка даних та їх аналіз, узагальнення результатів, написання висновків).*

8. Левченко А. Р. Состояние иммунной системы у пациентов с синдромом раздраженного кишечника /А. Р. Левченко, Т. И. Гавриленко, Л. В. Кузнецова, Н. А. Рыжкова //Лабораторная диагностика. Восточная Европа. –2018. – Том 7. – № 2. – С. 180–186. *(Дисертантці належить збір, статистична обробка даних та їх аналіз, узагальнення результатів, написання висновків).*

9. Левченко А. Р., Гавриленко Т. И., Кузнецова Л. В., Рыжкова Н. А. Состояние системы гистамин – диаминооксидаза у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / А. Р. Левченко, Т. И. Гавриленко, Л. В. Кузнецова, Н. А. Рыжкова // Лабораторная диагностика. Восточная

Европа. – 2018. – Том 7. – № 3. – С. 360–367. *(Дисертантці належить збір, статистична обробка даних та їх аналіз, узагальнення результатів, написання висновків).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Levchenko A. Sensitization to House Dust Mite sin Patients with Irritable Bowel Syndrome / A. Levchenko, L. Romaniuk, I. DuBuske, L. DuBuske //Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2018. – Vol. 141. – N 2. – AB233 *(Особисто дисертанткою був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

11. Левченко А. Р. Показатели эозинофильного катионного белка при лечении больных с синдромом раздраженного кишечника / А. Р. Левченко //Матеріали наук.-практ. конф. «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій», (23–24 лист. 2016 р., Київ). – К., 2016. – С. 30–31. *(Здобувачка особисто підбрала та обстежила тематичних хворих, самостійно визначила проблему, провела статистичний аналіз отриманих результатів, обґрунтувала висновки)*

12. Пилецкий А. М. Состояние клеточного иммунитета у больных с круглогодичным аллергическим ринитом, осложненным синдромом раздраженного кишечника /А. М. Пилецкий, Л. И. Романюк, А. Р. Левченко //Матеріали наук.-практ. конф. «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій», (23–24 лист. 2016 р., Київ). – К., 2016. – С. 28–29. *(Дисертанткою виконано підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка тез до друку).*

13. Пилецкий А. М. Лечение больных поллинозом, протекающего на фоне функциональных нарушений ЖКТ и кишечного микробиоценоза

/А. М. Пилецкий, Л. И. Романюк, А. Р. Левченко // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Нові досягнення в імунології та алергології», (15–16 вер. 2017 р., Київ). – «Імунологія та алергологія» наука та практика, 2017. – Додаток № 1. – С. 29–30. *(Вклад дисертантки: підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка тез до друку).*

ANNOTATION

Levchenko A. R. Optimization of diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome in patients with concomitant allergic diseases. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript copyright.

The dissertation on competition of a scientific degree of candidate of medical Sciences in speciality 14.01.02-Internal diseases. – National medical university name after O.O. Bohomolets of the Ministry of health of Ukraine, Kyiv, 2020, – Public higher education institution "Uzhhorod national University" of the Ministry of education of Ukraine, Uzhgorod, 2020.

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common disorders of the gastrointestinal tract (GT), which affects an average of 10-15% of the entire adult population.

Although IBS is not associated with the development of serious diseases or high mortality, it significantly reduces the quality of life of patients by interfering with daily activities.

The exact causes of IBS are not fully known, and therefore, there is no etiological treatment. With regard to pathogenesis, significant progress has been made recently in the study of the pathophysiology of IBS. To date, it has been established that genetic factors, disorders of motility and visceral sensitivity, dysregulation of the central nervous system (CNS), psychological disorders and psychosocial factors, violation of the intestinal barrier function and changes in the intestinal microbiota, postinfection inflammation and immune dysfunction, food allergy (FA) and food intolerance (FI) play a role in the pathogenesis of IBS.

The last two factors are of great interest. The number of publications for "adverse food reactions" and "food allergies" in IBS has more than doubled over the past 5 years. Studies devoted to the relationship between IBS symptoms and diet characteristics are still insufficient, and therefore, this issue remains controversial.

Due to the improvement of laboratory diagnostics, active attention was paid to this type of FI as low histamine tolerance syndrome (LHTS) - a pathological process that occurs due to an imbalance between the consumption of histamine and the body's ability to eliminate it, which affects at least 3% of the general population (mainly middle – aged women-up to 80% of all cases. Histamine intolerance (HI), that is, an increase in the level of histamine in plasma, can occur in conditions of insufficiency or inhibition of the enzyme diamine oxidase (DAO), which is responsible for extracellular catabolism of histamine, the level of which can be increased either after having food rich in histamine, or when mast cells are activated. Typical symptoms of HI include gastrointestinal disorders, sneezing, rhinorrhea, nasal congestion, headache, dysmenorrhea, hypotension, arrhythmia, hives, hot flashes, and the like. In most cases, the likelihood of LHTS is indicated by the presence of two or more typical symptoms.

To clarify the diagnosis of IBS and treatment strategies, additional studies are needed, including those that answer the question of the role of immune mechanisms in the pathogenesis of IBS, in particular IgE-mediated and non-IgE-mediated food reactions, as well as the role of histamine intolerance. The consequence of incomplete certainty about the etiology and pathogenesis of IBS is the lack of etiotropic treatment and insufficient effectiveness of pathogenetic therapy, and symptomatic therapy remains the basis of treatment at this time. The discrepancy of modern drug therapy to the expectations of both patients and doctors leads to dissatisfaction with the results of treatment, prompting the search for new alternative therapies.

The dissertation work is devoted to the optimization of diagnostics and treatment of patients with irritable bowel syndrome (IBS) and concomitant allergic diseases (AD) by studying the frequency, role, features of the course of combined pathology, histamine intolerance, development of an algorithm of management of this category of patients.

150 patients of gastroenterological profile who were on examination and treatment at the doctor-gastroenterologist were selected. There were 94 females

(62.6 %) and 56 males (37.3%) aged 18-60 years (average age 40.8±2.1 years) among them. The control group consisted of 30 healthy volunteers (18 women, 12 men), who fell in line with the age and sex characteristics of the persons of the treatment group. After the physical and anamnestic examination, the patients underwent a complete clinical and immunological, biochemical, special allergological and instrumental examination.

The diagnosis of allergic pathology was initially exposed and verified by a qualified allergist according to the existing standards of AD diagnosis. The IBS diagnosis was made according to Roman criteria IV. Depending on the nature of symptoms and changes in bowel movements, according to the Bristol scale, IBS with diarrhea (IBS -D), IBS with constipation (IBS -C), mixed type of IBS (IBS -MT) and indeterminate IBS (IBS -I) were isolated. Patients with the IBS had no clinical signs of lactase deficiency, and celiac disease was excluded on the basis of negative results for antigliadin and antitransglutaminase antibodies. Clinical signs of concomitant allergic pathology were found in 84 (56%) patients with IBS during their follow-up examination. Accordingly, these IBS patients with allergies (84 patients) made up the 1 group, and IBS patients without allergies (66 patients) - 2nd group of examined.

All patients who were included in the study, except for clinical and anamnestic studies (thorough collection of complaints, anamnesis, physical examination), laboratory studies (clinical blood test, biochemical blood analysis (total protein, protein fractions, C-reactive protein, bilirubin, ALT, AST, creatinine, urea, etc.), common urine examination were carried out. In patients with IBS - D, antigliadin and antitransglutaminase antibodies were determined to exclude celiac disease, fecal analysis for calprotectin to exclude inflammatory bowel diseases, if necessary, the level of thyroid hormones in the blood serum was determined. Among the instrumental methods for objective confirmation of IBS and exclusion of structural pathology of the intestine, a videocolonoscopy with biopsy and morphological examination of biopsies was carried out. If necessary, in

the presence of dyspeptic symptoms, patients underwent video gastroduodenoscopy.

In addition to the common clinical and biochemical analyses, all patients of the treatment and control group underwent a comprehensive immunological examination, which included the determination of the level of tumor necrosis factor- α (TNF- α), total IgE, interleukins (IL)-1 β , IL-4, interferon (IFN)- γ , total histamine in the blood plasma, as well as specific allergodiagnosics with various allergens.

Depending on the nature of the treatment received, all patients were randomized by a simple method into two subgroups. The main subgroup (subgroup a) consisted of 44 patients with IBS who were administered standard basic therapy for 4 weeks, depending on the subtype of IBS: diet and antispasmodic (Mebeverin), for IBS with constipation additionally - fiber and/or laxative (Psilium), for IBS with diarrhea – Loperamide. The experimental subgroup included 40 patients who were added the antihistamine drug hifenadine and a leukotrienic receptor blocker (sodium montelukast) at a dose of 10 mg once a day to the basic therapy. Patients with determined sensitization to food allergens (44 people) kept to the elimination diet, and 12 examined with determined LHTS kept to the recommendations for a diet that excluded foods rich in histamine or causing its endogenous release (histamine liberators). This diet was developed by a scientific team from Switzerland (SIGHI), which is engaged in the study of histamine intolerance.

Using the results of a survey of 150 people with IBS, it was found that the frequency of AD in patients with IBS is 56%, and among AD allergic rhinitis (51.2%), drug allergy (42.9%) and pollinosis (40.5%) prevail. At the same time, patients with IBS and AD are more likely (57.1% of cases) to have IBS subtype with diarrhea and much less likely (16.6% of cases) to have mixed or constipation subtype of IBS.

In patients with IBS with concomitant allergies compared with healthy individuals, changes in the nature of the immune response are noted in the form of

a decrease in the absolute number of T-lymphocytes, increased levels of IgM, IgE and IgG4, circulating immune complexes (CEC) and tumor necrosis factor (TNF)- α . Sensitization to *D. pteronyssinus* and *D. farinae* ticks in patients with IBS and AD is probably more common than among healthy individuals, which allows us to consider them as a possible trigger factor for the development of IBS in patients sensitized to house dust mite allergens. It was found that 51.4% of patients with IBS and AD have a low level of diamine oxidase and a high level of histamine, which together with an increase in the level of total IgE, the presence of allergen-specific IgE, increases the likelihood of developing both allergopathology and low histamine tolerance syndrome. It is proved that the inclusion of hypohistamine diet, antihistamines, anti-leukotriene agents in the basic therapy of patients with IBS and AD increases the effectiveness of treatment of relevant categories of patients, especially in the subtype of IBS with diarrhea. The developed algorithm for the diagnosis and treatment of IBS in patients with concomitant allergic pathology allows optimizing the management of this category of patients and increasing the effectiveness of their treatment.

Keywords: irritable bowel syndrome, allergic diseases, histamine intolerance, diamine oxidase enzyme, frequency, clinical picture, diagnosis, treatment.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ, ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНІ ТА ДІЄТИЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ (огляд літератури)	29
1.1. Визначення, класифікація, критерії діагностики та епідеміологія СПК	29
1.2. Сучасні погляди на етіологію та патогенез СПК	31
1.3. Роль запалення у патогенезі СПК	33
1.4. Харчова непереносимість та харчова алергія як фактори ризику СПК	37
1.5. Сучасні підходи до лікування СПК	44
1.6. Модифікація дієти як метод лікування СПК	48
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	57
2.1. Загальна клінічна характеристика хворих	57
2.2. Клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження	60
2.3. Методи лікування та оцінка їх ефективності	66
2.4. Методи статистичного аналізу.....	67
РОЗДІЛ 3. ЧАСТОТА РОЗВИТКУ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ У ХВОРИХ З АЛЕРГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ.....	73
3.1. Частота та клінічні особливості перебігу СПК у хворих з алергічними захворюваннями	73

3.2.	Частота, характер та особливості супутньої алергічної патології у хворих на СПК	74
3.3.	Особливості імунного статусу у хворих на СПК та СПК з супутніми алергічними станами	81
3.4.	Рівень гістаміну та діаміноксидази у хворих на СПК та СПК з супутніми алергічними станами	88
3.5.	Частота сенсibiliзації до харчових та пилкових алергенів у хворих на с СПК.....	98
3.6.	Частота сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу у хворих на СПК із супутньою алергією.....	103

РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИГІСТАМІННИХ ТА АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ.....

4.1.	Клінічна ефективність антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів у лікуванні синдрому подразненої кишки.....	107
4.2.	Лабораторні критерії ефективності антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів у лікуванні синдрому подразненої кишки.....	115

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....

ВИСНОВКИ.....	142
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	142
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	145
ДОДАТКИ.....	168

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

АД	Атопічний дерматит
АМТ	Антимедіаторна терапія
АР	Алергічний риніт
БА	Бронхіальна астма
БКМ	Білок коров'ячого молока
ВАШ	Візуально – аналогова шкала
ВЕГДС	Відеоезофагодуоденоскопія
ВКС	Відеоколоноскопія
ВТГ	Відсутність толерантності до гістаміну
ДАО	Діаміноксидаза
ЕКБ	Еозинофільний катіонний білок
ЕНС	Ентеральна нервова система
ЗЗК	Запальні захворювання кишечника
ІФ	Інтерферон
КБЕ	Катіонний білок еозинофілів
КДП	Кліщі домашнього пилу
КМ	Кишечна мікробіота
Кр	Кропив'янка
МА	Медикаментозна алергія
НГБЦ	Непереносимість глютену без целиакії
НПЗП	Нестероїдні протизапальні препарати
ПСПКХП	Подвійна сліпа плацебо-контрольована харчова провокація
ПТГ	Порушення толерантності до гістаміну
РАСТ	Радіоалергосорбентний тест
СПК	Синдром подразненої кишки
СНТГ	Синдром низької толерантності до гістаміну

СО	Слизова оболонка
УЗД ОЧП	Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини
ФНП- α	Фактор некрозу пухлини-альфа
ФД	Функціональна диспепсія
ХА	Харчова алергія
ХГ	Хронічний гастрит
ХН	Харчова непереносимість
ЦНС	Центральна нервова система
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт
ШПТ	Шкірний прик-тест
IgE	Імуноглобулін E
IL	Інтерлейкіни

ВСТУП

Актуальність теми

Синдром подразненої кишки (СПК) є одним з найбільш поширених порушень з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), на який страждає у середньому 10 – 15% усієї дорослої популяції [4, 24, 50, 57, 61, 68, 70, 72, 85, 125].

СПК – це найбільш частий прояв функціональної гастроінтестинальної патології, що після свого дебюту у більшості випадків залишається тривалий час, нерідко – на все життя [1, 24, 51, 57]. Захворювання частіше зустрічається серед пацієнтів молодого та середнього віку (до 50 років) та осіб жіночої статі [4, 44, 48, 50, 61, 63]. Незважаючи на те, що СПК не пов'язаний з розвитком серйозних захворювань або високою смертністю, він значно знижує якість життя пацієнтів, перешкоджаючи повсякденній діяльності [63, 74]. Окрім того, СПК представляє собою економічний тягар для суспільства внаслідок низької працездатності хворих на СПК та надлишкового використання ресурсів охорони здоров'я [72, 95]. Але більша частина пацієнтів з СПК за медичною допомогою не звертається, їх ведення пов'язано із суттєвими економічними витратами, оскільки пацієнти з СПК використовують на 50% більше різних медичних ресурсів, ніж пацієнти з іншою патологією. Суттєва частина витрат пов'язана з частими повторними лікарськими консультаціями, проведенням непотрібних діагностичних тестів, інвазивних процедур або необґрунтованих оперативних втручань, таких як холецистектомія, апендектомія або гістеректомія [24, 73]. Так, у США, у 2013 році, прямі витрати на одного пацієнта з СПК були оцінені від \$1562 до \$7547, а однорічні витрати – у мільярди доларів [102].

Точні причини СПК до кінця не відомі, у зв'язку з чим, етіологічне лікування відсутнє. Щодо патогенезу, то останнім часом в області вивчення патофізіології СПК досягнуто суттєвого прогресу. На сьогоднішній день

встановлено, що у патогенезі СПК відіграють роль генетичні фактори, порушення моторики та вісцеральної чутливості, дисрегуляція центральної нервової системи (ЦНС), психологічні розлади та психосоціальні фактори, порушення бар'єрної функції кишечника та зміни кишкової мікробіоти, постінфекційне запалення та імунна дисфункція, харчова алергія (ХА) та харчова непереносимість (ХН) [4, 30, 34, 39, 40, 55, 57, 64, 155, 162, 182]. Останні два фактора, останнім часом, викликають підвищений інтерес [34, 57, 162, 182]. Так, кількість публікацій для «побічних харчових реакцій» та «харчової алергії» при СПК за останні 5 років збільшилось більше, ніж удвічі [126]. Проте, досліджень, присвячених взаємозв'язку між симптомами СПК і особливостями дієти, поки що недостатньо, у зв'язку з чим, це питання залишається суперечним.

Останнім часом, при вивченні патогенезу СПК, великий інтерес дослідників викликає малоінтенсивне запалення слизової оболонки кишечника [1,41]. Незважаючи на те, що СПК є функціональним захворюванням ШКТ без будь-яких структурних або біохімічних аномалій, при деяких субтипах, зокрема, при постінфекційному СПК, запалення може відігравати ключову роль у формуванні слабкої запальної реакції та спектру симптомів, які іноді схожі до симптомів запальних захворювань кишечника під час ремісії [56,74,209]. Існує припущення, що СПК і пов'язане з ним малоінтенсивне запалення слизової оболонки кишечника може бути проявом не тільки постінфекційного процесу, але і системної алергічної(або «атопічної») відповіді, викликаної ХА, тобто гіперчутливістю до харчових алергенів [47,93,126,162,195,202].

У деяких дослідженнях оцінювали наявність та/або роль опасистих клітин та/або їх медіаторів клітин при СПК. Зокрема, були досліджені частота атопії та рівні імуноглобуліну Е (IgE), який індукує дегрануляцію опасистих клітин і вивільняє медіатори запалення, такі як гістамін [34, 64, 172, 200]. У деяких дослідженнях було виявлено більш високий рівень IgE при СПК у порівнянні зі здоровим контролем [64,172, 200]. Про можливий

патогенетичний взаємозв'язок між АЗ і СПК свідчать декілька досліджень, що продемонстрували позитивну реакцію у частини хворих на СПК на низькоалергенні дієти і динатрію кромоглікат, припускаючи, що у деяких підгрупах пацієнтів із СПК симптоми можуть бути пов'язані з алергією або непереносимістю харчових продуктів [4, 30, 34, 39, 40, 55, 57, 64, 162, 182].

Окрім того, аналіз літературних джерел показав, що пацієнти з бронхіальною астмою і алергічним ринітом (або іншим атопічним захворюванням) мають більш високий показник поширення СПК у порівнянні з пацієнтами, що страждають від інших легеневих захворювань, і здоровими пацієнтами [2, 7, 11, 16, 30, 34, 39, 40, 55, 174]. Так, дослідження Powell N., Huntley B., проведене у 2007 році, продемонструвало, що відносний ризик для розвитку СПК серед пацієнтів з бронхіальною астмою був удвічі більший, ніж у представників контрольної групи, що вказує на істотний зв'язок між цими станами [173, 174].

Останніми роками, завдяки вдосконаленню лабораторної діагностики, активну увагу почали приділяти такому виду ХН як синдром низької толерантності до гістаміну (СНТГ) – патологічному процесу, що виникає внаслідок дисбалансу між споживанням гістаміну та здібністю організму елімінувати його, на який страждає не менше 3% представників загальної популяції (в основному жінки середнього віку – до 80% усіх випадків) [12, 13, 14, 25, 27, 49, 52, 71]. Порушення толерантності до гістаміну (ПТГ), тобто підвищення рівня гістаміну у плазмі, може виникати в умовах недостатності або інгібіції фермента діаміноксидази (ДАО), який відповідає за позаклітинний катаболізм гістаміну, рівень якого може підвищуватись або після вживання їжі, багатой на гістамін, або при активації опасистих клітин [7, 8, 21, 26, 31, 34, 59, 64, 65, 69, 77, 150, 151, 178, 179, 181]. Надлишкове накопичення гістаміну призводить до розвитку симптоматики, що виникає за рахунок його зв'язування з H_1 -, H_2 - чи H_3 -гістамінорецепторами. У здорових людей ферментативний бар'єр епітеліальних клітин ШКТ забезпечує достатню продукцію ДАО, що

протидіє надлишковому всмоктуванню у кров гістаміну зовнішнього походження. У хворих на СНТГ розвиток симптомів можливий навіть при поступленні невеликої кількості гістаміну (наприклад, з харчовими продуктами), що звичайно добре переноситься здоровими особами, але дуже часто зустрічається при СПК [49, 132].

Типові симптоми ПТГ включають гастроінтестинальні розлади, чхання, ринорею, закладеність носа, головний біль, дисменорею, гіпотонію, аритмію, кропив'янку, приливи тощо. У більшості випадків на ймовірність СНТГ вказує наявність двох та більше типових симптомів [49].

Для уточнення діагностики СПК і стратегій лікування необхідні додаткові дослідження у тому числі ті, які дають відповідь на питання ролі імунних механізмів у патогенезі СПК, зокрема IgE-опосередкованих і не IgE-опосередкованих харчових реакцій, а також ролі непереносимості гістаміну.

Як вже вказувалось вище, наслідком неповної визначеності щодо етіології та патогенезу СПК є відсутність етіотропного лікування та недостатня ефективність патогенетичної терапії, а основою лікування у цей час залишається симптоматична терапія. Невідповідність сучасної медикаментозної терапії очікуванню як пацієнтів, так і лікарів, призводять до незадоволеності результатами лікування, спонукаючи до пошуку нових альтернативних терапевтичних засобів. Саме це і визначило доцільність виконання даної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є частиною планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на тему «Роль персоніфікованої геномної медицини і кишкового мікробіому при захворюваннях шлунково-кишкового тракту» (№ держреєстрації 0116U004906).

Мета і завдання дослідження

Мета - оптимізація діагностики та лікування СПК у хворих із супутніми алергічними захворюваннями (АЗ) та порушенням толерантності до гістаміну, шляхом вивчення частоти, особливостей клінічного перебігу патологічних станів.

У відповідності з поставленою метою визначені основні **завдання дослідження**:

1. Визначення частоти, характеру та особливостей перебігу супутньої алергічної патології у хворих на СПК.
2. Вивчення особливостей клітинного і гуморального імунітету, цитокінового профілю, факторів неспецифічної резистентності та спектру сенсibiliзації до різних алергенів у пацієнтів із СПК та СПК у поєднанні з АЗ.
3. Встановлення частоти СНТГ у хворих на СПК та алергічні захворювання шляхом визначення рівнів ферменту ДАО та загального гістаміну крові.
4. Вивчення ефективності комплексного патогенетичного лікування хворих на СПК та АЗ з використанням антимедіаторної терапії (АМТ).
5. Розробка алгоритму ведення пацієнтів із СПК та АЗ.

Об'єкт дослідження: пацієнти із СПК та супутніми АЗ, що отримують різні види лікування в залежності від наявності АЗ або низької толерантності до гістаміну.

Предмет дослідження: частота алергічних захворювань та харчової непереносимості, синдрому низької толерантності до гістаміну у хворих на СПК, особливості клінічного перебігу та імунологічних показників, вплив різних видів дієти, ефективність антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, ретроспективний аналіз перебігу хвороби і анкетування хворих, загальноклінічні та біохімічні лабораторні методи, імунологічні та імуноферментні дослідження,

колоноскопія з біопсією і гістологічним дослідженням матеріалу, статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше вивчено поширеність та особливості клінічного перебігу СПК на тлі супутніх АЗ, а також характер та особливості перебігу АЗ у хворих на СПК. Встановлено, що супутня алергічна патологія зустрічається у 56 % хворих на СПК, а в структурі АЗ у осіб з СПК переважають алергічний риніт – 51,2 %, медикаментозна алергія – 42,9 % та поліноз – 40,5 %. У хворих на СПК та АЗ частіше зустрічається субтип СПК-Д – 57,1 % та значно рідше СПК-Зм – 16,6 % усіх випадків.

Вперше вивчені особливості стану клітинного і гуморального імунітету, цитокінового профілю, неспецифічної резистентності та спектру сенсibilізації до різних алергенів у пацієнтів із СПК та супутніми АЗ, які полягають в тому, що у них відзначаються зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів, підвищення рівня IgM, IgE та IgG4, ЦІК та ФНП- α , ЕКБ, а також формування сенсibilізації до кліщів *D. pteronyssinus* та *D. farinae*.

Вперше вивчено рівень сироваткового гістаміну та ДАО у хворих на СПК, визначена частота СНТГ у хворих на СПК та АЗ, відзначена роль СНТГ у патогенезі СПК. Встановлено, що у 51,4 % хворих на СПК та АЗ виявляється низький рівень ДАО та високий рівень гістаміну, що у сукупності з підвищенням рівня загального IgE, наявністю алергенспецифічних IgE, підвищує ймовірність розвитку як алергопатології, так і СНТГ.

Вперше вивчено вплив персоніфікованої дієтотерапії з низьким вмістом гістаміну на клінічний перебіг СПК та доведена ефективність додаткового призначення антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів в якості АМТ пацієнтам з СПК. Встановлено, що такий комплексний підхід до терапії хворих на СПК і АЗ підвищує ефективність лікування пацієнтів, особливо при субтипі СПК-Д, дозволяє знизити рівень ЕКБ з $56,7 \pm 0,11$ до

$7,1 \pm 0,02$, гістаміну з $1,4 \pm 0,3$ до $0,80 \pm 0,07$ нг/мл, підвищити рівень ДАО з $8,5 \pm 0,8$ до $11,1 \pm 0,7$ МО/мл, а також достовірно знижує частоту виникнення рецидивів СПК через 8 та 16 тижнів після завершення лікування.

Практичне значення отриманих результатів

На основі отриманих результатів внесено доповнення до діагностичних та лікувальних підходів у хворих з поєднаним перебігом СПК та алергічних захворювань, створений відповідний алгоритм. Зроблено висновок, що при обстеженні хворих із СПК слід активно виявляти симптоми алергії та харчової непереносимості, а у комплекс лабораторної діагностики у хворих на СПК з супутніми алергічними станами включати вивчення імунного статусу та комплексну алергодіагностику з визначенням одночасно специфічних і загальних IgE. У хворих із СПК та непереносимістю харчових продуктів з метою виявлення СНТГ доцільно додатково визначати рівень гістаміну та ДАО у сироватці крові, що можуть виступати у якості додаткових діагностичних маркерів, особливо при неефективності стандартної базисної терапії СПК. За результатами роботи запропоновано нові підходи до лікування хворих на СПК та алергічними захворюваннями за допомогою дієти з низьким вмістом гістаміну і призначення антигістамінних та антилейкотрієнових засобів.

Особистий внесок здобувача

Автором самостійно здійснено інформаційно-патентний пошук, обґрунтовано актуальність і необхідність дослідження, мету і завдання роботи. Особисто розроблено програму дослідження, обґрунтовано і відібрано методи дослідження, створено форму протоколу результатів обстеження та внесення їх до електронної бази даних. Клінічний матеріал автором зібрано на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та Київського міського алергологічного центру (клінічна лікарня № 8 м. Києва). Автор

самостійно провів клінічне обстеження хворих на СПК та алергічні захворювання, виконав аналіз результатів досліджень та їх статистичну обробку, здійснив узагальнення та аналіз отриманих даних, їх оформлення. Здобувачем самостійно написані всі розділи дисертації, підготовлені до друку наукові статті, створені ілюстрації та разом з науковим керівником сформульовані висновки і практичні рекомендації. Запозичення досліджень інших авторів відсутні.

Апробація результатів дисертації

Результати проведеного дослідження, які включено до дисертаційної роботи, були оприлюднені та апробовані на наукових конференціях, з'їздах та симпозіумах в Україні, а також на міжнародних, у тому числі зарубіжних, конференціях, зокрема на: XVIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 20 - 22 вересня 2017 року); Thirty-Second Conference on Artificial intelligence (AAAI-18) (New Orleans, Louisiana, USA, February, 2 – 7, 2018); науково – практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, клінічна та лабораторна імунологія – сьогодення та перспектива» (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика) (Київ, 29 – 30 березня 2018 року).

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, у тому числі 9 статей (з них - 3 у моноавторстві) у фахових виданнях, затверджених ДАК МОН України та у міжнародних виданнях, 4 тез, в тому числі 1 теза-доповідь на міжнародній конференції.

Структура та обсяг дисертації

Робота викладена за загальноприйнятою формою на 185 сторінках машинописного тексту, включає анотацію, вступ, огляд літератури, три розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів досліджень,

висновки та практичні рекомендації, список використаних джерел, що містить 210 посилань (кирилицею – 78, латиницею – 132), додатки. Дисертація ілюстрована 29 таблицями і 21 рисунком.

РОЗДІЛ 1
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ,
ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ, ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНІ ТА
ДІЄТИЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СИНДРОМ
ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ (огляд літератури)

1.1. Визначення, класифікація, критерії діагностики та епідеміологія СПК

Синдром подразненої кишки (СПК) є одним із найбільш поширених гастроентерологічних захворювань, на який страждає, у середньому, 10 – 15 % всієї дорослої популяції. СПК - це найбільш частий прояв функціональної гастроінтестинальної патології, яка, після свого дебюту, у більшості випадків зберігається тривалий час, нерідко – все життя [1, 4, 24, 50, 51, 57, 61, 63, 68, 70, 72, 85, 125].

СПК не є небезпечним для життя захворюванням, проте, являючись хронічним станом, значно погіршує якість життя численних хворих [63, 74]. Але більша частина пацієнтів із СПК за медичною допомогою не звертаються, їх ведення пов'язано з істотними економічними витратами, так як пацієнти з СПК використовують на 50% більше різноманітних медичних ресурсів, ніж пацієнти з іншою патологією. Істотна частина витрат пов'язана з частими повторними лікарськими консультаціями, проведенням діагностичних тестів, інвазивних процедур або необґрунтованих оперативних втручань, таких як холецистектомія, апендектомія або гістеректомія [24, 73].

У переважній більшості випадків у осіб до 50 років за відсутності «тривожних» симптомів первинний діагноз СПК із ймовірністю 93 – 97 % встановлюється на підставі характерних симптомів, які відомі як Римські критерії IV. Відповідно до останніх, СПК розглядається як функціональний кишковий розлад, при якому рецидивуючий абдомінальний біль асоціюється з дефекацією або змінами стільця, які визначені протягом останніх 3-х

місяців від початку симптоматики не менше ніж за 6 місяців до встановлення діагнозу. Крім таких порушень стільця як діарея, закріп або їх поєднання, часто присутнє здуття і відчуття розтягнення живота, які, тим не менш, не є специфічними. Початок симптоматики повинен відзначатися не менш ніж за 6 місяців до встановлення діагнозу, причому симптоми повинні спостерігатися протягом останніх 3 місяців [1, 20, 44, 50, 56, 62, 85, 125]. У залежності від характеру симптоматики, виділяють СПК з діареєю (СПК-Д), СПК з закріпом (СПК-З), змішаний тип СПК (СПК-Зм) та невизначений СПК (СПК-Н) [167, 201].

СПК відноситься до найбільш поширених захворювань. Точна частота даної патології не відома, однак вважається, що у західних країнах поширеність СПК у дорослій популяції становить 15 – 20 %. Зокрема, у США на СПК страждають від 5 до 10% всього дорослого населення, а прямі і непрямі витрати на лікування пацієнтів із цією патологією у 2004 р. перевищили 1 млрд доларів [85, 102, 128]. У США, у 2013 році, прямі витрати на одного пацієнта із СПК були оцінені від \$1562 до \$ 7547, а однорічні витрати - у мільярди доларів [102].

Епідеміологічні дані про поширеність СПК у світі часто відрізняються один від одного, так як використовуються різні критерії визначення та діагностики навіть у межах однієї країни. Наприклад, у різних дослідженнях, що проводились у Данії, показана поширеність СПК від 5 до 65%. У Китаї цей показник знаходиться на рівні західних країн - до 22% населення. В Африці (Нігерія) поширеність СПК сягає 27 %, у той же час у Південно-Східній Азії і на Середньому Сході - значно нижча (у Сінгапурі - 2,3%, в Ірані - 3,1-3,6%). Поширеність СПК в європейських країнах серед дорослого населення коливається від 3 до 22% [48, 88, 178, 183, 191, 199]. Хворі з цим діагнозом складають 20 – 50% всіх звернень до гастроентерологів. При цьому захворюваність СПК істотно нижча, ніж його поширеність: згідно з даними деяких досліджень, у середньому вона оцінюється у 9%. Дані про поширеність різних варіантів СПК дуже мізерні.

У дослідженні, проведеному у графстві Олмстед (штат Міннесота, США), рівень поширеності чотирьох основних форм СПК виявився практично однаковим - біля 5% [102].

Крім того, слід зазначити, що якщо до сімейних лікарів звертаються приблизно 20 – 28% пацієнтів із СПК, то до гастроентерологів - тільки 1-2%. Близько 70 – 80% хворих на СПК взагалі не звертаються за допомогою до лікаря і випадають з поля зору фахівців [4, 24, 48, 57, 62].

На підставі мета-аналізу 80 досліджень, в які були включені 260 960 суб'єктів, середня світова поширеність СПК складає 11,2% (довірчий інтервал (ДІ): 9,8 - 12,8 %) [48]. Захворюваність СПК за останні 10 – 15 років за даними двох останніх популяційних досліджень оцінюється у 1,35 -1,5 % на рік [48]. Поширеність СПК серед жінок вища, ніж серед чоловіків, а серед молодих - вища, ніж серед осіб після 50 років [4, 48].

У всьому світі симптоми СПК частіше зустрічаються у жінок; винятком є Індія, що, можливо, пов'язано із культурологічними особливостями. СПК спостерігається у всіх вікових групах, причому, пік захворюваності припадає на працездатний вік (45 – 65 років), що надає своєчасній діагностиці та відповідному лікуванню СПК величезне медико-соціальне значення. У більш старшому віці поширеність СПК знижується.

1.2. Сучасні погляди на етіологію та патогенез СПК

Точні причини і патогенез СПК до кінця не з'ясовані, так як при цьому захворюванні відсутні будь-які специфічні структурні і біохімічні зміни. Однак, розвиток технологій, застосування яких дає можливість прямо або побічно вивчати функції кишечника, дозволило краще зрозуміти механізми, що лежать в основі розвитку СПК та інших функціональних порушень.

Вважається, що на захворюваність та поширеність СПК у популяції впливають культура, рівень освіти, стиль життя, економічні умови. На відміну від багатьох інших хвороб, гарні соціально-економічні умови

підвищують ризик виникнення СПК. Також цей ризик зростає відповідно до підвищення освітнього рівня. Так, дослідження, що проведені у США, показали, що серед випускників середніх шкіл поширеність СПК склала 7-9 %, у той час як серед випускників коледжів і університетів – 15 – 18% [128].

До соціальних факторів ризику СПК відносяться сімейний стан, рівень освіти, структура сім'ї, рівень доходів, шкідливі звички в анамнезі, місце проживання (географічне розташування) і професія. Є також деякі етнічні особливості у поширеності СПК. Так, наприклад, у США його частота серед представників європеїдної раси значно вища, ніж серед афроамериканців [102, 128].

Незважаючи на те, що етіологія СПК до кінця не відома, даний стан, як правило, розглядається як багатфакторний розлад, пов'язаний із особливостями взаємодії організму з оточуючими факторами, включаючи дієту. Ендогенні фактори включають в себе як центральні (патологічна реакція на стрес, супутні психічні розлади і когнітивні дисфункції), так і кишкові (порушення моторики, вісцеральна гіперчутливість, уповільнена активація імунної системи, порушення бар'єрних функцій і мікробіоти кишечника)[1, 34, 57, 67, 76, 114, 123, 141, 154, 161, 180, 187].

У патогенезі СПК відіграють роль генетичні фактори, розлади моторики, порушення вісцеральної чутливості, дисрегуляція ЦНС, психологічні розлади і психосоціальні чинники, порушення бар'єрної функції кишечника і зміни кишкової мікробіоти, постінфекційне запалення і імунна дисфункція, харчова алергія і харчова непереносимість, інші зовнішні і внутрішні тригерні чинники. У деяких пацієнтів встановити точний патофізіологічний механізм СПК не є можливим[4, 30, 34, 39, 40, 55, 57, 64, 155, 162, 182].

Гіпотеза про те, що причиною функціональних скарг може бути знижений поріг чутливості, існує понад 30 років.

Хронічні шлунково-кишкові симптоми є результатом інтеграції вісцеральних аферентних відчуттів і рухової функції, які модифікуються

активністю кори головного мозку. Це відбувається обопільно у двох напрямках - від ЦНС до кишечника і назад, таким чином створюючи своєрідну систему «головний мозок - кишечник». Дисрегуляція та гіперчутливість ЦНС у вигляді порушення взаємодії осі «головний мозок - кишечник» може відігравати суттєву роль у хворих на СПК [76].

В останні роки з патофізіологією СПК все частіше асоціюються зміни кишкової мікробіоти (КМ). Важливу роль мікробіоти кишечника при СПК підтримують підвищений ризик виникнення СПК після перенесеного гострого гастроентериту і зв'язок із попереднім застосуванням антибіотиків [73]. Чисельні дослідження показали різноманітні порушення мікробного профілю у пацієнтів із СПК у порівнянні зі здоровими особами [1, 32, 67, 75, 78, 94, 108, 110, 113, 141, 154, 184, 187]. Мікробіота кишечника активно взаємодіє із зовнішніми факторами, зокрема, із харчуванням, яке може прямо або опосередковано провокувати симптоми захворювання [110, 114, 119, 123, 161, 175, 180].

1.3. Роль запалення у патогенезі СПК

Незважаючи на те, що СПК є функціональним захворюванням ШКТ без будь-яких структурних або біохімічних аномалій, при деяких субтипах СПК запалення може відігравати ключову роль у формуванні слабкої запальної реакції та спектру симптомів, які іноді схожі до симптомів запальних захворювань кишечника під час ремісії, що призводить до труднощів у встановленні діагнозу в клінічній практиці [51, 54, 57, 62, 63, 72].

Слід вказати, що запалення було одним з перших запропонованих патогенетичних механізмів при СПК. Ще у 1960-х роках Niatt et al. описав опасистіклітини у зовнішньому м'язовому шарі термінального відділу клубової кишки та сліпій кишці, а також висунув гіпотезу, що запалення кишечника є потенційним механізмом, яке впливає на патогенез СПК.

Завдяки різноманітності функцій, опасисті клітини, являються попередниками гематопоетичних стовбурових клітин CD34⁺, і є наріжним каменем при вивченні багатьох станів, що активно досліджуються в останні десятиліття. Вони мають багато функцій, деякі з них пов'язані з кишечником, зокрема, нейроімунні взаємодії, епітеліальна секреція та кишкова проникність, а також вісцеральна чутливість [7, 8, 21, 22, 26, 31, 34, 52, 54, 59, 64, 69, 71, 77]. Крім того, вони можуть експресувати рецептори для декількох цитокінів, які беруть участь в імунітеті або вивільняють ключові посередники [8, 26, 31, 34, 43, 64, 84, 118]. У численних дослідженнях оцінювали наявність та/або роль опасистих клітин та/або медіаторів опасистих клітин при СПК [4, 28, 34]. Зокрема, були досліджені частота atopії та рівні імуноглобуліну E (IgE), який індукує дегрануляцію опасистих клітин і вивільняє медіатори запалення. У деяких дослідженнях було виявлено більш високий рівень IgE при СПК у порівнянні зі здоровим контролем [64, 172, 200].

Окрім опасистих, у біоптатах слизової оболонки кишечника хворих на СПК, присутні і інші запальні клітини, такі як нейтрофіли і Т-лімфоцити, які можуть підтримувати роль імунної системи в етіопатогенезі СПК [34, 38, 64, 193]. Існує комплексна локальна відповідь на дію тригерів, що залежить від балансу прозапальних та протизапальних реакцій та медіаторів, які беруть участь у численних складних взаємодіях. Численні дослідження, в ході яких виявляли низькі або високі рівні протизапальних цитокінів, або дисбаланс частки прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих на СПК, свідчать про стійке малоінтенсивне запалення слизової кишечника [34, 43]. При СПК існують складні взаємовідносини між структурами, що підтримують гомеостаз, включаючи центральну та ентеральну нервові системи, імунну та ендокринну системи, де основним елементом є головний мозок, який керує гуморальними та нервовими системами [4, 34, 44, 47, 50, 64, 76]. Запалення у кишечнику може також бути причиною гіпералгезії, яка спостерігається у деяких пацієнтів із СПК та сприяє збереженню скарг [71].

Останнім часом стали окремо виділяти постінфекційний СПК, що вперше був описаний у 1962 році Chaudhary та Truelove як перша маніфестація СПК після перенесеного гострого гастроентериту. Розповсюдженість постінфекційного СПК варіює між 4 та 32 % [32, 67, 78].

У якості патогенів, після яких виникає постінфекційний СПК, найчастіше розглядають бактерії *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, віруси *Norovirus*, паразити *Giardia lamblia*, *Blastocystis* spp., *Dientamoeba fragilis* [67, 78].

Дуже важливою для модуляції запалення кишечника є його бар'єрна функція. Цілісність кишечного бар'єру необхідна для нормального функціонування травної системи, а його пошкодження може полегшити проходження тригерних агентів, що ініціюють запальні процеси та викликають патологічні зміни у кишечнику. Збільшена проникність кишечного бар'єру може піддавати різні структури підвищеному контакту з антигеном [9, 10, 12, 13, 14, 15, 25, 27, 34, 46, 52, 54, 64, 71].

У складному явищі запалення існує ще один важливий елемент – так званий «холінергічний протизапальний шлях». Dinan T. G. et al. (2008) [118] досліджували декілька цитокінів, таких як інтерлейкіни (IL): IL-6, IL-8, IL-10 та гормон росту у різних групах пацієнтів з СПК. Вони виявили, що лише IL-6 і гормон росту у групі пацієнтів із СПК вироблялися у надмірній кількості у порівнянні з контролем після введення піридостигміну, що може свідчити про вплив холінергічної системи [34, 43, 64, 84, 118, 171, 183].

Все більше і більше даних підтверджують гіпотезу щодо неспецифічного запалення при СПК [34, 41]. У багатьох дослідженнях досліджувалися зразки тканин, крові або калу для виявлення та визначення стану запалення у пацієнтів з СПК, такі як швидкість седиментації еритроцитів, С-реактивний білок (ЦРБ), фекальний калпротектин та/або лактоферин для виявлення їх присутності при СПК і/або для обчислення їх прогностичних значень [4, 28, 34]. Цінна інформація була отримана у результаті мета-аналізу, хоча у ньому оцінювали їхні граничні значення, щоб

виключити запальні захворювання кишечника. Встановлено, зокрема, що у порівнянні зі здоровими суб'єктами, рівні ЦРБ у хворих на СПК, хоча були у межах норми, статистично значно вищі ($p < 0,001$) [48, 165]. Аналогічна ситуація спостерігається і для калпротектину, який, у першу чергу, використовується для диференціальної діагностики запальних захворювань кишечника. Тим не менш, існують дослідження, які показують підвищений рівень калпротектину у хворих на СПК, коли порівнюють ці значення у групах здорових суб'єктів. У пошуках кількісного визначення рівня запалення багато авторів запропонували як різні окремі, так і множинні біомаркери, групи або набори біомаркерів [28, 103, 142].

Існують також обґрунтовані підозри того, що у процес запалення при СПК залучені генетичні чинники. Зокрема, є декілька досліджень, в ході яких оцінювали поліморфізм генів, що кодують продукцію ІЛ-10 та ФНП- α [183]. Результати цих досліджень є суперечливими, оскільки дослідження, які оцінювали генотипи ІЛ-10 у пацієнтів з СПК порівняно із контролем, показали, що високопродуктивний генотип для ІЛ-10 мав статистично значущу меншу частоту виникнення при СПК, ніж у контролі ($p = 0,003$), а інші дослідження не виявили статистично значущої різниці поліморфізму ІЛ-10 у хворих на СПК. Schmulson M. et al. (2013) оцінили два поліморфізми: ІЛ-10 (-1082G/A) та фактор некрозу пухлини (-308G/A) у пацієнтів із СПК та порівняли їх із контролем [183]. Дослідники не виявили статистично значущих відмінностей між групою СПК та контролем щодо цих поліморфізмів. Крім того, існують і інші дослідження, в ході яких оцінювали поліморфізм як одиночного нуклеотиду, так і більш складні дослідження, наприклад, повногеномний пошук асоціацій.

1.4. Харчова алергія та харчова непереносимість як фактори ризику СПК

Останнім часом при розгляді етіології та патогенезу СПК підвищений інтерес викликають харчова алергія та харчова непереносимість [4, 30, 34, 39, 40, 55, 57, 64, 155, 162, 182]. Так, кількість публікацій для «побічних харчових реакцій» та «харчової алергії» при СПК за останні 5 років збільшилась більше, ніж удвічі [126].

Морфологічне підтвердження алергічного запалення при СПК.

Ключем до розгадки ролі ХА у певній підгрупі пацієнтів СПК може бути слабо виражене запалення слизової оболонки, що дало підставу запропонувати загальну "запальну гіпотезу" для СПК [39, 40, 55]. За даними багатьох досліджень, результати гістологічного дослідження при СПК характеризуються збільшеною кількістю мастоцитів, еозинофілів, Т-лімфоцитів (Т-хелперів (ТХ) 2 і ТХ17), В-лімфоцитів і плазмоцитів у тонкій кишці та термінальному відділі клубової кишки [23, 28, 34, 38, 64, 120]. Цей запальний інфільтрат викликає типові зміни в інтестинальному нервовому сплетінні і ноцицептивних структурах. У частини хворих імуногістохімічні дослідження виявили у тканинах підвищену концентрацію гістаміну, серотоніну, речовини Р, вазоактивного кишечного поліпептиду, індукцибельної синтази оксиду азоту, прозапальних цитокінів (інтерферон (ІФН) гамма-, інтерлейкін (ІЛ) -1 β , фактору некрозу пухлини (ФНП)- α , ІЛ-4 і ІЛ-13), хемотаксичних хемокінів, макрофагального білка запалення-1 β [6, 23, 34, 64, 84, 118, 183, 190]. Також виявлено збільшений фекальний рівень імуноглобуліну Е, триптази, катіонного білка еозинофілів (КБЕ) і білка еозинофілів Х, що свідчить про можливе алергічне запалення [172]. Активація імунних клітин слизової призводить до змін функції кишкових нейронів у підслизовому і м'язовому шарі, що може впливати на кишкову проникність, секрецію, всмоктування, вісцеральну чутливість і моторику.

СПК та атопічні стани. Існує обґрунтоване припущення, що СПК і пов'язане з ним слабе запалення слизової оболонки кишечника, може бути

вираженням системного алергічного (або «атопічного») процесу, викликаного харчовими продуктами із подальшим розвитком ХА або ХН. Ці припущення ґрунтуються на результатах проведених досліджень. Так, підвищена гіперреактивність бронхів була виявлена у пацієнтів із СПК без клінічних проявів астми або інших atopічних захворювань у порівнянні з представниками контрольних груп. Пацієнти із бронхіальною астмою і алергічним ринітом (або іншим atopічним захворюванням) мають більш високий показник поширеності СПК у порівнянні із пацієнтами, що страждають від інших легеневих захворювань, і здоровими людьми [2, 7, 11, 16, 30, 34, 39, 40, 55]. Так, Powell N. et al. (2008) у ретроспективному дослідженні більш ніж 7000 пацієнтів, що спостерігалися лікарями загальної практики у Сполученому Королівстві, виявив підвищення частоти СПК серед пацієнтів з алергопатологією (бронхіальна астма і алергічний риніт). Відношення шансів для СПК серед пацієнтів із бронхіальною астмою було удвічі більше, ніж у представників контрольної групи, вказуючи на істотний зв'язок між цими станами [174].

У 2008 році проспективне дослідження Tobin M. C. et al. [195] показало значно вищий рівень СПК у клініці алергії/імунології, ніж у клініці загальної медицини, і дивно схожий із рівнем СПК у відділенні гастроентерології. Пацієнти, які повідомили про atopічні симптоми (сезонний алергійний риніт, астма і алергічна екзема), у 3,2 рази (95% ДІ 1.20-8.50; $p = 0,02$) частіше відповідали діагностичним критеріям для СПК. Автори навіть виділили підгрупу пацієнтів із «атопічним СПК», які мають типові симптоми СПК та алергопатології. В іншому дослідженні Jones M. P. et al. (2014) проаналізували матеріали 23471 амбулаторних карт пацієнтів у Великобританії, для встановлення зв'язку СПК, функціональної диспепсії і хронічного ідіопатичного закрепку з 4 atopічними захворюваннями (алергічний риніт/сінна лихоманка, кон'юнктивіт, екзема і бронхіальна астма) [143].

У результаті всі ці atopічні захворювання були знайдені серед всіх груп із функціональними порушеннями ШКТ у порівнянні з представниками контрольної групи [158, 195, 202].

СПК та харчова алергія. Алергічні IgE-опосередковані харчові реакції. Для оцінки можливого взаємозв'язку між IgE-опосередкованою алергічною патологією та СПК в одному із досліджень обстежили 24 пацієнтів з СПК, включаючи 12 осіб із atopією та 12 без неї, за допомогою визначення рівня сироваткового IgE, шкірних прик-тестів (ШПТ), радіоалергосорбентного тесту (РАСТ) із різними харчовими алергенами. Обстежені 3 тижні перебували на гіпоалергенній дієті із подальшою сліпою провокацією харчовими продуктами. У результаті у 14 пацієнтів один або більше продуктів харчування або харчових добавок призводив до типових симптомів СПК, у 9 із них (всі з групи осіб із atopією) підвищився рівень сироваткового IgE і були позитивними результати шкірних прик-тестів, що дозволило встановити у них наявність системної IgE-опосередкованої ХА [39]. В інше дослідження були включені 10 пацієнтів із СПК і atopією, у якому ХА за допомогою шкірних прик-тестів була виявлена у 6 осіб, причому в умовах відкритої безалергенної дієти симптоматика у них покращилася, а подальша провокаційна проба із провокуючими харчовими алергенами симптомів СПК не виявила. Andreetal. показали підвищену кількість Fc-фрагментів IgE, що кристалізуються, у фекальних екстрактах 236 з 312 пацієнтів із ХА (73%), діагностика якої була заснована на анамнезі, позитивних шкірних прик-тестів (ШПТ) і РАСТ[189]. При цьому у всіх 95 здорових пацієнтів фекальні фрагменти IgE не виявлялись, а при аналізі підгрупи пацієнтів із СПК було встановлено, що 22 із 32 (68,8%) обстежених мали Fc-фрагменти IgE у фекаліях.

Бразильське дослідження, проведене SoaresR. L.etal. (2004), визначило шкірну відповідь на 9 харчових алергенів у 43 добровольців [189]. Учасники були розділені на 3 групи відповідно до Римських критеріїв III: група I

(СПК), група II (функціональна диспепсія) і група III (здорові представники контрольної групи). Шкірні прик-тести були позитивними у 19,4 % представників групи I, у 2,3% осіб із групи II і у 4% обстежених із групи III із суттєвою різницею між частотою позитивних відповідей, отриманих у групі I (СПК) та інших групах. Проте, жоден із добровольців із СПК не повідомляв про наявність у нього алергії на будь-яку окрему їжу. Автори прийшли до висновку, що більш висока реактивність на харчові антигени у групі I передбачає, що кишкова проникність у пацієнтів із СПК може бути більшою [145, 189, 209].

Ще в одному дослідженні UzE.etal. (2007) оцінювали ШПТ із 11 алергенами, загальний IgE, КБЕ і відносний вміст еозинофілів у 100 турецьких пацієнтів, які відповідали Римським критеріям для СПК, і 25 здорових представників контрольної групи [199]. Автори виявили, що позитивні дані (ШПТ), високий середній рівень IgE і КБЕ були більш поширені у хворих на СПК, ніж у представників контрольної групи, але статистично значуща різниця між підгрупами СПК виявлена не була. Дані ШПТ були позитивними на продукти, багаті клітковиною (круп, фрукти та овочі), газоутворюючі агенти (зернові і цибулю) або продукти, що містять значну кількість вуглеводів (фруктозу або сорбіт), які можуть бути повністю абсорбовані (яблуко, банан і полуниця).

Не-IgE алергенні харчові реакції при СПК: роль IgG. Хоча загальна точка зору відсутня, вважається, що цей тип реакції гіперчутливості теж може відігравати роль у виникненні симптомів у частини хворих СПК. Різні класи антитіл IgG також можуть відігравати роль при ХА та при СПК. Зокрема, антитіла підкласу IgG4 синтезуються під впливом цитокінів Th2 і можуть викликати вивільнення гістаміну, також, як антитіла IgE [146, 157, 204, 207]. Проте, ця концепція точно не доведена. Хоча деякі дослідження припустили, що продукція IgG і IgG4 може бути частиною нормальної імунної реакції на харчові антигени, в інших дослідженнях повідомлялося,

що рівні IgG і IgG4 сироватки крові вище у пацієнтів із СПК і анамнезом ХА, що, можливо, пов'язано з запальною або «негерметичною» кишкою.

СПК та харчова непереносимість. Останнім часом все більше уваги приділяється ролі їжі при СПК. Багато пацієнтів пов'язують свої симптоми СПК із вживанням певних продуктів, поєднань продуктів, або самою їжею. Наприклад, понад 60% пацієнтів із СПК відмічають погіршення самопочуття після їжі, 28% з них відмічають його протягом 15 хвилин після їжі і 93% - протягом наступних 3 годин [39]. На жаль, відсутність емпіричних даних, які доводять причинно-наслідковий зв'язок симптомів СПК із будь-якими харчовими продуктами або послідовно відображають поліпшення симптомів при виключенні певних продуктів, призвела до того, що серед клініцистів сформувався скептичний погляд на діету як на суттєвий лікувальний фактор при СПК. Навіть сьогодні більшість гастроентерологів та лікарів первинної ланки практично не мають структурованої підготовки з питань дієтотерапії при СПК. Відсутність ентузіазму щодо дієтотерапії з боку лікарів призводить до того, що багато пацієнтів з СПК все частіше самостійно шукають різні дієтичні рішення для лікування своїх симптомів, наприклад, виключають жирну їжу, фрукти, глютен, молоко/молочні продукти або змінюють вміст клітковини в їжі, яку споживають. Такий безсистемний підхід очікувано призводить до суперечливих результатів [18, 19].

Дослідження суб'єктивної ХН показують, що у 64-89 % пацієнтів із СПК симптоматика провокується прийомом їжі або конкретними продуктами [18, 19, 39, 185, 202]. У деяких дослідженнях було виявлено ознаки неадекватного харчування у 12% пацієнтів із СПК, у той час, як інші дослідження вказували на адекватне, а у деяких випадках, - навіть на підвищене вживання певних поживних речовин [18, 19]. У цілому, дані щодо звичного харчового раціону обмежені і можуть залежати від досліджуваної популяції. Асоційоване з їжею посилення симптомів знайшло своє підтвердження у дослідженнях, в яких вивчалася або постпрандіальне

посилення болю (за даними вивчення харчових щоденників протягом 6 тижнів), або зміна ректального тиску [18,19, 51].

Продукти, які часто асоціюються із виникненням симптомів, включають в себе пшеницю/зернові, овочі, молочні продукти, жирні продукти, гостру їжу, каву та алкоголь і частіше пов'язуються із появою абдомінального болю і асоційованою із газами симптоматикою [4, 5, 24, 37, 56, 58, 61, 74, 209].

Вуглеводи, що погано абсорбуються, такі, як лактоза, фруктоза, галакто- або фрукто-олігосахариди (фруктани), можуть призводити до розтягування просвіту кишечника у результаті підвищеного осмотичного навантаження і збільшення газоутворення, як результат мікробної ферментації [86, 89, 97, 112, 168, 205]. Незважаючи на те, що це вважається нормальним фізіологічним феноменом, ці процеси можуть призводити до появи симптомів у осіб із дисбалансом кишкової мікробіоти, вісцеральною гіперчутливістю та/або порушенням зв'язування кишкового газу.

Нещодавні дослідження, проведені Yang J. et al. (2014), виявили збільшення числа опасистих клітин слизової оболонки і підвищення рівня фактору некрозу пухлини- α у сироватці крові, ректальну чутливість і тривожність у пацієнтів з СПК-Д, які не переносять лактозу, що доводить потенційне залучення до патологічного процесу нейроімунної регуляції вісцеральних функцій [205, 206].

Часто повідомляється про індивідуальну непереносимість лактози, фруктози і фруктанів, а неконтрольовані клінічні дослідження вказують на поліпшення симптоматики СПК після виключення продуктів, що містять молоко і злаки [39, 87, 88, 89, 97, 112, 156]. Однак, через велику ймовірність плацебо і ноцебо-ефектів у пацієнтів з СПК, ці дослідження слід інтерпретувати із обережністю. Свідчення про підвищену частоту непереносимості лактози у пацієнтів із СПК були визнані слабкими або помірними для формування клінічних рекомендацій щодо обмеження вживання лактози такими пацієнтами [205, 206].

На підставі проведених досліджень, що присвячені непереносимості лактози і фруктози, був застосований генералізований підхід, що полягає в обмеженні швидко ферментуючих вуглеводів, які погано абсорбуються (FODMAP - оліго-, ди- і моносахариди і близькі за будовою поліоли, що ферментуються). Як ретроспективні, так і проспективні відкриті дослідження показали зменшення симптомів після введення дієти з низьким вмістом FODMAP у хворих із СПК і підозрюваною чи доведеною мальабсорбцією фруктози чи лактози [86, 115, 135, 168].

Залучення процесів газоутворення підтверджується більш високою продукцією водню пацієнтами із СПК у порівнянні зі здоровою контрольною групою і недостатнім збільшенням метанопродукції на фоні дієти із високим вмістом FODMAP у порівнянні із низьким [115, 135, 168]. Проте, слід зазначити, що довгостроковий вплив дієти із низьким вмістом FODMAP у великих рандомізованих групах пацієнтів до кінця не відомий, що пов'язано зі складністю підходу, який вимагає суворого дотримання рекомендацій дієтолога і з потенційним ризиком, наприклад, зниження вживання харчових волокон і зміни складу і активності мікробіоти [110, 114, 119, 123, 141, 154, 161, 187].

Їжа також може провокувати появу симптомів за допомогою імунної активації або порушення нейроімунної регуляції [34, 64]. Харчова алергія або непереносимість, яку асоціюють з IgE-опосередкованою імунною відповіддю, зустрічається рідко, а дані про IgG/IgG4-опосередковану гіперчутливість недостатні [34, 80, 146, 157, 172, 204]. У групах пацієнтів із СПК було виявлено збільшення кількості Т-лімфоцитів, опастистих клітин, еозинофілів і/або гастроінтестинальних ендокринних клітин, але їх точна роль у формуванні харчової непереносимості і генерації симптомів залишається неясною [34, 38, 64, 193].

На сьогоднішній день підвищився інтерес до ролі непереносимості глютену (і можливої користі від безглютенової дієти). За даними системного мета-аналізу, загальна поширеність целиакії серед пацієнтів із СПК становить

близько 4 % [39, 87, 88, 89, 162, 185]. Поширеність підвищеної чутливості до глютену без целиакії серед пацієнтів із СПК невідома, а її вивчення ускладнюється відсутністю чітких діагностичних критеріїв і перехрестом симптоматики. Незважаючи на зменшення вираженості симптомів після безглютенової дієти і подальше їх погіршення на фоні повторного введення у раціон глютену, останнє дослідження Biesiekierski K. et al. (2011) [86] не підтвердило індукцію симптоматики на фоні введення чистого глютену пацієнтам із СПК, які дотримувалися безглютенової дієти і дієти із низьким вмістом FODMAP [115, 135, 136, 168]. Ці дані дозволяють зробити припущення, що ні глютен, а саме фруктани і/або інші складові можуть провокувати симптоми суб'єктивної непереносимості злаків. Крім того, Carroccio A. et al. (2013) виявили, що у більшості пацієнтів із СПК і діагностованою злаковою непереносимістю спостерігалася множинна харчова непереносимість [97, 98].

1.5. Сучасні підходи до лікування СПК

Лікування СПК, як і раніше, для клініцистів представляє собою складну проблему. Оскільки ми не можемо ще визначити головну причину, що призводить до виникнення СПК, етіопатогенетичне лікування поки що є неможливим або знаходиться у процесі розробки. Тому головною метою лікування СПК залишається полегшення симптомів [51, 57, 62]. Хоча існує мало досліджень, які оцінюють класи чи представників різних класів протизапальних препаратів при СПК, проводиться активна науково-дослідницька робота з розкриття нових мішеней та нових методів лікування [42, 53, 73, 85].

Лікування СПК починається із заспокоєння пацієнта і пояснення йому характеру захворювання, доброякісності його перебігу, необхідності проведення додаткових досліджень, їх інформативності та ризику, а також

можливих терапевтичних стратегій. Лікування залежить від субтипу СПК і тяжкості симптоматики [76].

Для лікування СПК доступний цілий ряд різних препаратів (таблиця 1.1). Їх застосування залежить від переважаючого симптому (діарея, закріп або абдомінальний біль) [5, 18, 19, 20, 29, 37, 42, 51, 52, 53, 54, 55, 58, 62, 63, 67, 73, 107, 129, 139, 160, 184, 194, 209].

Серед засобів патогенетичного лікування велику увагу останнім часом приділяють протизапальній терапії. З відкриттям у 1942 році Svartz препаратів 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) та подальшим описом Azadetal. їх активних властивостей, ці препарати активно досліджувалися та використовувалися у клінічній практиці.

Похідні 5-АСК найчастіше застосовували для лікування запальних захворювань кишечника, вони є ефективними та досить безпечними при виразковому коліті та хворобі Крона. Дані літератури свідчать про те, що у деяких групах хворих на СПК, зокрема, при постінфекційному СПК та СПК з діареєю, препарати 5-АСК, такі як месалазин, мають перевагу над іншими класами препаратів, що пов'язано із їх протизапальним ефектом [41, 42, 47, 53, 55, 73]. Необхідні подальші дослідження щодо визначення тривалості лікування, дозування препаратів, виявлення підгруп пацієнтів, найчутливіших до цього лікування.

Стабілізатори опасистих клітин (кромоглікат та кетотіфен) хоча і вивчалися при СПК, але недостатньо даних літератури щодо ефективності даного класу лікарських засобів. Крім того, критерії діагностики СПК були різними; отже, при порівнянні цих досліджень відсутня єдність висновків. Подальші дослідження є обов'язковими для того, щоб отримати відповідь на те, які пацієнти із СПК підходять для лікування стабілізаторами опасистих клітин, яке повинно бути дозування чи придатний режим дозування.

Таблиця 1.1

Терапія СПК залежно від домінуючого симптому

Симптом	Лікування	Препарати та дози
Діарея	Опіюїдні агоністи	Лоперамід 2-4 мг, за необхідності до 16 мг/доба
	Дієта	Аглютенізація, низький вміст глютену, обмеження FODMAPS
	Секвестранти жовчних кислот	Холестирамін (9 г 2-3 р/д), коlestипол (2 г 1-2 р/д)
	Пробіотики	Будь - які варіанти
	Антибіотики	Рифаксимін 550 мг 2-3 р/д 14 днів
	5-НТЗ антагоністи	Алосетрон 0,5-1 мг 1-2 р/д; ондансетрон 4-8 мг 3 р/д; рамосетрон 5 мг 4 р/д
	Змішані опіюїдні агоністи/ антагоністи	Елюксадолин 100 мг 2 р/д
Закреп	Псиліум	До 30 г/день за декілька прийомів
	Поліетиленгліколь (ПЕГ)	17-34 г/д
	Активатори хлоридних каналів	Любіпростон 8 мг 2 р/д
	Агоністи гуанілат-циклази С	Лінаклотид 290 мг 1 р/д
Абдомінальний біль	Спазмолітики	Отілонія бромід 40-80 мг 2-3 р/д, мебеверін 135 мг 2-3 р/д, дицикломін 20-40 мг 2-4 р/д
	М'ятна олія	Кишечно - розчинні капсули 250-750 мг 2-3 р/д
	Трициклічні антидепресанти	Десипрамін 25-100 мг на ніч, амітриптилін 10-50 мг на ніч
	Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну	Пароксетин 10-40 мг 1 р/д, сертралін 25-100 мг 1 р/д, циталопрам 10-40 мг 1 р/д
	Активатори хлоридних каналів	Любіпростон 8 мг 2 р/д
	Агоністи гуанілат-циклази С	Лінаклотид 290 мг 1 р/д
	5-НТЗ антагоністи	Алосетрон 0,5-1 мг 1-2 р/д

Klooker T. K. et al. (2010) досліджували кетотифен і дійшли висновку, що він може зменшувати вісцеральну гіперчутливість та покращувати якість життя [149]. Але існує лише одне дослідження із вивченням кетотифену у хворих на СПК і піднімаються питання щодо його безпечності, отримані результати слід вважати обнадійливими.

Що стосується кромоглікату, є кілька досліджень, в ході яких його оцінювали у хворих на СПК. Дані літератури свідчать, що цей препарат може бути корисним для деяких груп пацієнтів, особливо у тих, хто також страждає на харчову алергію або харчову непереносимість [4, 39, 50, 52, 55]. Оскільки існують зауваження методичного характеру стосовно цих досліджень, для того, щоб уникнути певної упередженості, необхідно провести додаткові ретельні паралельні дослідження.

Деякі автори в якості протизапальних препаратів при СПК навіть пропонували кортикостероїди [4, 50, 52, 55]. Короткий курс (3 тижні) преднізолону (30 мг/доба) призначали пацієнтам із постінфекційним СПК та порівнювали із плацебо. При цьому не було відмічено статистично значущої різниці між кількістю ентерохромафінних клітин у порівнянні із пацієнтами, які отримували плацебо ($p = 0,5$), але спостерігали зменшення кількості Т-лімфоцитів у власній пластинці слизової оболонки [34, 38]. Dunlop S. P. et al. (2003) у своєму дослідженні виявили статистично значущу різницю на користь преднізолону, але не спостерігалось покращень щодо симптомів СПК [122]. Враховуючи відомі побічні ефекти, в одному дослідженні вивчали вплив пероральних стероїдів та показали, що вони не мають підвищеного ризику індукування симптомів СПК у дорослих віком до 40 років [48]. Таким чином, є дослідники, які розглядають кортикостероїди як розумний варіант лікування у певних підгрупах хворих на СПК.

Щодо застосування антитіл до імуноглобуліну Е (омалізумаб), то було проведено лише одне дослідження, присвячене цьому питанню, у якому наведено випадок пацієнта, який одночасно хворів на СПК та астму [172]. Пацієнт одержував IgE і у нього спостерігали суттєве покращення симптомів

СПК. Ці результати дозволяють припустити, що у деяких підгрупах пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як СПК та atopічний статус або позакишковими симптомами, антитіла IgE можуть бути корисними.

Існує також лише один звіт про застосування антилейкотрієнового препарату монтелукасту при СПК, у якому відзначається його позитивний ефект [42]. Враховуючи шляхи, задіяні у патогенезі СПК, вважається доцільним те, що автори запропонували та застосували цей препарат. Цікаво те, що даних щодо цього препарату дуже мало, але існують дані щодо частого супутнього перебігу СПК та алергії [40]. Монтелукаст може бути варіантом для пацієнтів, які страждають на СПК та алергічні захворювання, але для вирішення цього питання поки що недостатньо досліджень. Необхідні ретельні дослідження із застосуванням таких препаратів, щоб можна було зробити висновок про їх застосування для лікування СПК.

Таким чином, на сьогоднішній день, запалення залишається важливим патогенетичним шляхом розвитку СПК, який зараз інтенсивно вивчається. Нові технології дозволяють вивчати різні медіатори, що задіяні у запаленні слизової оболонки кишечника навіть у невеличкій кількості, та визначати нові мішені для фармакологічних агентів. Проведені дослідження дозволяють пояснити ефективність протизапальних препаратів, що вже застосовуються у клінічній практиці, та намітити шляхи удосконалення терапії за допомогою нових лікарських засобів у різних групах хворих на СПК з подальшим розвитком персоніфікованих підходів до лікування та ведення цих пацієнтів.

1.6. Модифікація дієти як метод лікування СПК

Багато дослідників розглядали зміну раціону харчування у якості потенційної стратегії лікування пацієнтів із СПК. У 1982 році Jones M. P. et al. були одними із перших, хто продемонстрував поліпшення симптомів у 2/3 пацієнтів із СПК після застосування елімінаційної дієти [142, 143].

Існує ряд доказів, що підтримують думку про те, що їжа є причиною вісцеральної гіперчутливості. З механістичної точки зору, добре відомо, що рослинні хімічні компоненти можуть стимулювати TRP-канали [25, 41, 47, 52, 57, 70]. З клінічної точки зору, тривале голодування, яке призводить до поліпшення симптомів СПК, призводить до зменшення вісцеральної гіперчутливості [34, 41, 47, 64, 68, 70].

Найбільш значимі докази того, що вживання їжі, саме по собі, дійсно відіграє важливу роль в ініціюванні гастроінтестинальних симптомів при СПК, були отримані під час спостереження за наслідками голодування пацієнтів, результатом якого слугувало помітне поліпшення симптоматики [4, 19, 20, 41, 50, 73]. Але, визначення того, які продукти або харчові компоненти запускають розвиток симптомів, залишається важким завданням. Так, за даними, що отримані з використанням Гарвардського опитувальника частоти вживання продуктів, значних відмінностей у раціоні харчування серед осіб з наявністю або відсутністю функціональних кишкових симптомів виявлено не було [76].

Дані про специфічну непереносимість певних харчових продуктів, зазвичай, виходять із власних спостережень пацієнтів, однак, вони слабо корелюють із результатами спеціальних тестів, таких, як скарифікаційні шкірні проби і визначення циркулюючих специфічних антитіл до продуктів харчування [145, 189]. Навіть у випадках комбінації кишкового провокаційного тесту із елімінаційною дієтою і подальшою повторною антигенною стимуляцією, тільки у невеликої частини пацієнтів були доведені реакції непереносимості на певні продукти [39, 80, 162, 182].

Застосування часткової елімінаційної дієти (для мінімізації симптомів) із подальшим “сліпим” повторним введенням ряду харчових продуктів, за деякими даними, показало досить високу ефективність, але, первинний ентузіазм дослідників був частково затьмарений слабкою відтворюваністю результатів в інших групах, а також високим ступенем обмежень і значною тимчасовою тривалістю даного методу [39, 80, 126, 138].

У той час, як їжа є безсумнівним тригерним фактором, визначення конкретного харчового триггеру, як і раніше, ускладнено, а специфічні тести мають недоведену ефективність або погане прогностичне значення, внаслідок чого дієти часто стають занадто обмеженими, що потенційно позбавляє пацієнта адекватного харчування [39,126].

Але, все-таки існують доведені значущі виключення, що включають рекомендації щодо вживання харчових волокон, обмеження лактози у осіб із лактазною недостатністю, в меншій мірі - зниження споживання фруктози у осіб із порушенням всмоктування цього моносахариду, а також - застосування дієт із дуже низьким вмістом вуглеводів у пацієнтів СПК із діареєю [41, 53, 86, 112, 206].

Крім того, у даний час розглядаються три специфічні групи харчових речовин, які доведено або ймовірно здатні викликати розвиток інтестинальних симптомів у пацієнтів із СПК: 1) харчові оліго-, ди-, моносахариди та поліоли, що ферментуються (так звані FODMAPs), які викликають розтягнення просвіту кишечника; 2) хімічні компоненти їжі, які потенційно стимулюють ентеральну нервову систему; і 3) глютен, який може викликати симптоми у пацієнтів без целиакії із задіянням невідомих допоки механізмів [86, 89, 115, 135, 168, 185, 192]. Відповідно до цього, розглядаються і три дієтичні стратегії ведення хворих із СПК, які більш детально розглянуті нижче.

Перша стратегія – вплив на розтягування кишкового просвіту шляхом обмеження вживання харчових FODMAPs. Розтягування кишкового просвіту є наслідком зміни об'єму його вмісту. Вміст рідини у просвіті залежить від кількості присутніх там осмотично активних частинок, так як осмотичний тиск у просвіті кишечника підтримується у межах фізіологічної норми внутрішнього середовища. Газ у дистальних відділах тонкої і товстої кишки отримується із проковтнутого повітря, а також виникає внаслідок бактеріальної ферментації основних вуглеводів. Компоненти їжі, які досить малі, щоб бути осмотично активними, але здатні

до швидкої бактеріальної ферментації, представлені коротко ланцюговими вуглеводами, які погано та/або повільно всмоктуються у тонкому кишечнику. Такі молекули, зазвичай, присутні у великій кількості в дієті, і отримали групову назву FODMAPs [115, 135, 168, 192].

У нашому раціоні присутні кілька типів харчових FODMAPs, які разом з найбільш частими харчовими джерелами перераховані у таблиці 1 (див. Додаток). У окремих конкретних осіб не всі вуглеводи ведуть себе тільки як FODMAPs, а можуть призводити до порушень всмоктування, що залежать від особливостей абсорбційної здатності тонкого кишечника. Проте, FODMAPs мають схожі фізіологічні ефекти, але ступінь, у якій кожен представник цієї групи має той чи інший вплив, наприклад, осмотичні ефекти або швидку ферментацію, варіює залежно від довжини ланцюга FODMAPs.

Великі дози харчових FODMAPs призводили до розвитку симптомів у здорових осіб, які можна було спостерігати після вживання великої кількості лактулози або фруктів-олігосахаридів [86, 168].

Роль харчових FODMAPs у розвитку функціональних симптомів кишечника була чітко доведена у рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому перехресному дослідженні 25 пацієнтів з СПК та підтвердженою мальабсорбцією фруктози, у яких раніше відзначалась тривала симптоматична відповідь на зниження FODMAPs у харчовому раціоні[135]. Під час дослідження учасники, що знаходилися на дієті із низьким вмістом FODMAP, випивали строго дозовані та однакові за смаком напої, що містять фруктозу, фруктани, фруктозу і фруктани або глюкозу (як плацебо) під час прийому їжі тричі на день. При цьому з'являлися симптоми, подібні до тих, які пацієнти відчували під час FODMAP-періоду, причому, вони наростали у дозозалежній манері. При цьому був доведений адитивний ефект фруктози і фруктанів. Ще у двох ретроспективних дослідженнях оцінювалася схильність до дієти із низьким вмістом FODMAPs. Результати досліджень показали, що стійка схильність до дієти із низьким вмістом FODMAPs була предиктором ефективності, яка

відзначалася з боку всіх симптомів у 75% хворих із СПК і 50 – 75 % пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) [86, 168].

Існує також багато рекомендацій щодо дієти із обмеженням FODMAPs, які ґрунтуються на клінічних спостереженнях і поки не отримали офіційного підтвердження. Вони включають в себе граничні значення, які визначають "безпечні" і "небезпечні" щодо вмісту FODMAP класи [115, 192]. Зокрема, у всіх пацієнтів із СПК рекомендоване обмеження великих доз вільної фруктози. Концепція полягає у тому, що фруктоза, яка надходить у шлунково-кишковий тракт у надлишку над глюкозою, повільно всмоктується у тонкому кишечнику і надає осмотичний ефект, збільшуючи обсяг рідини у просвіті кишечника навіть у тих ситуаціях, коли мальабсорбції фруктози немає. Проте, для фруктози ця концепція не є офіційно підтвердженою.

Також, на сьогоднішній день відсутні офіційні повідомлення про безпеку довгострокового обмеження FODMAPs. Відомо, що всі обмежувальні дієти мають досить високий ризик переходу у нутріційно-неадекватні.

Друга стратегія - вплив на хімічні компоненти харчових продуктів. Рослини є основними хімічними продуцентами. Вони використовують хімічні речовини, наприклад, для свого захисту (поганий смак), відтворення (колір і запах приваблює бджіл-запилювачів), а також із антибактеріальною або консервуючою метою. Потенційні біологічно активні хімічні речовини містяться у більшості видів їжі. Вони включають в себе: 1) саліцилати (monohydroxybenzoates), які широко поширені у рослинах і виконують захисну функцію, їх концентрація знижується у міру дозрівання рослини; 2) аміни (в тому числі гістамін) та глутамати, які є продуктами розпаду білків, їх концентрація збільшується при старінні; 3) харчові добавки, такі як глутамати для посилення смаку, бензоати, сульфіти і нітрати, які використовуються у якості консервантів і для додання різних кольорів. Загалом, чим сильніший смак їжі, тим активнішим буде її хімічний склад [65, 150, 151, 178, 179, 181].

У клінічній практиці хімічним компонентам продуктів харчування приділялася певна увага у зв'язку із їх роллю у патогенезі та веденні кропив'янки, головного болю, астми і анафілактоїдних реакцій. Вважається, що вони можуть провокувати розвиток клінічних проявів за допомогою імунних механізмів. У таких пацієнтів, які не мають гастроінтестинальних захворювань, часто спостерігаються асоційовані кишкові симптоми, а спостереження, що стосуються їх редукції одночасно з іншими проявами, привели до розширення застосування дієтичного підходу щодо обмеження хімічних компонентів їжі у пацієнтів з функціональними кишковими симптомами при відсутності негастроентерологічних проявів. Переваги застосування методу елімінаційної дієти із повторною провокацією на сьогоднішній день незаперечні [39, 80, 126, 138]. Нещодавно був опублікований докладний посібник із цим підходом, хоча детальна оцінка рівня відповіді на дієту не проводилась. Деякі джерела, що містять “дуже велику” кількість хімічних речовин, представлені у таблиці 2 (див. Додаток).

Останніми роками, завдяки вдосконаленню лабораторної діагностики, активну увагу почали приділяти такому виду ХН як синдром низької толерантності до гістаміну (СНТГ) - патологічному процесу, що виникає внаслідок дисбалансу між споживанням гістаміну та здібністю організму елімінувати його, на який страждає не менше 3% людей загальної популяції (в основному жінки середнього віку – до 80% усіх випадків) [49, 65].

Порушення толерантності до гістаміну (ПТГ), тобто підвищення рівня гістаміну у плазмі, може виникати в умовах недостатності або інгібіції фермента діаміноксидази (ДАО) – фермента, що відповідає за позаклітинний катаболізм гістаміну, рівень якого може підвищуватись або після вживання їжі, багатой на гістамін, або при активації опасистих клітин [65, 132]. Надлишкове накопичення гістаміну приводить до розвитку симптоматики, що виникає за рахунок його зв'язування з H_1 -, H_2 - чи H_3 -гістамінорецепторами.

Важливо розуміти, які продукти харчування впливають на рівні гістаміну і у який спосіб. Крім того, є харчові продукти, що безпосередньо містять гістамін, а також такі, що безпосередньо впливають на вивільнення гістаміну (гістамінолібератори, інгібітори діаміноксидази, інші біогенні аміни та речовини, що впливають на проникність кишечника). Непереносимість гістаміну може бути викликана різними причинами із різними патогенетичними механізмами. Це може бути однією із причин того, чому всі, хто страждає на непереносимість гістаміну, по-різному реагують на однакові продукти або категорії тригерів відповідно. Ці знання є також важливими для медичної підтримуючої терапії, оскільки не всі ліки є доцільними в усіх нижчезазначених групах.

Хворим з СНТГ рекомендують дотримуватися елімінаційної дієти, яка виключає продукти багаті на гістамін, або ті, що викликають його ендогенне вивільнення (гістамінолібератори) [49, 65]. Ця дієта розроблена науковою групою із Швейцарії (SIGHI), яка займається вивченням непереносимості гістаміну (дивись Додаток, таблиця 2).

Третя стратегія - вплив на глютен. Практично не існує сумнівів у тому, що глютен причинно пов'язаний із розвитком целиакії. Існує також тверде переконання у тому, що глютен викликає і інші захворювання, включаючи СПК у деяких пацієнтів, які не мають ознак целиакії. Проте, ця так звана "непереносимість глютену без целиакії" (НГБЦ) лише недавно стала вивчатися офіційно.

У даний час, єдиним діагностичним критерієм при НГБЦ є виключення целиакії за допомогою HLA-DQ-генотипування або серологічної діагностики із біопсією дванадцятипалої кишки на тлі присутності глютену у дієті, з подальшим явним симптоматичним поліпшенням на тлі безглютенової дієти і сліпої плацебо-контрольованої провокації. На жаль, у популяційних дослідженнях дана методика широко використовуватися не може. Таким чином, на сьогоднішній день поки що відсутні клінічні докази

для того, щоб рекомендувати безглютенову дієту у якості першої лінії дієтичної терапії у пацієнтів із СПК.

На закінчення відзначимо, що багато терапевтичних заходів, які зазвичай використовуються для лікування СПК, виявляються малоефективними, ймовірно, через складність і гетерогенність даного захворювання. У певній підгрупі пацієнтів із СПК дієта, напевно, відіграє істотну роль у розвитку симптомів. Немає ніяких сумнівів у тому, що у значної кількості людей існує чіткий зв'язок між прийомом певної їжі і виникненням певних гастроінтестинальних симптомів. Особливо це стосується пацієнтів із СПК, у яких частота харчової непереносимості принаймні у два рази вища, ніж у популяції у цілому [39]. Багато з таких пацієнтів, особливо жінки, самостійно змінюють дієту відповідно до свого сприйняття тих чи інших харчових продуктів [138]. Переконавання у тому, що їжа є причиною або провокуючим фактором виникнення кишкової симптоматики призвело до широкого застосування різних методів визначення харчової непереносимості (шкірні проби, визначення специфічних імуноглобулінів до харчових продуктів і багатьох інших невалідованих тестів) і дієтичних методів лікування (безглютенова дієта, протикандидозна дієта, низьковуглеводна та інші складні елімінаційні дієти) [18, 19, 88, 89, 97, 98, 162, 185].

Багато пацієнтів у даний час вимагають застосування більш цілісного підходу до їх лікування, що включає отримання інформації про рекомендовану модифікацію дієти і її дотримання. На підставі наявної на сьогоднішній день наукової інформації можна зробити висновок, що дієтичні втручання, такі як терапевтичний варіант лікування СПК, є перспективними. Найближчим часом будуть вимагати вирішення питання, що стосуються впливу окремих харчових продуктів та їх поєднань на мікробіоту, нейроендокринні та імунні функції, моторику і чутливість ШКТ, а також визначення підгруп пацієнтів, що ймовірно відповідають на ту чи іншу дієтотерапію.

Існує реальна необхідність в розробці біомаркерів або інших клінічних предикторів для індивідуалізації дієтичних підходів, зокрема тому, що багато дієт вимагають використання елімінаційної методології. Прийшов час, коли гастроентерологи вже більше не можуть ігнорувати конкретний дієтичний вплив у пацієнтів із функціональними кишковими симптомами.

Таким чином, залучаючи у цілому більшу частину населення, СПК суттєво впливає на якість життя людини та супроводжується тяжким фінансовим тягарем для системи охорони здоров'я багатьох країн світу. На жаль, лікування СПК, як і будь-якої іншої функціональної патології, представляє собою складну задачу, а стійкий клінічний ефект навіть при вдало підібраному лікуванні відмічається не більше, ніж у 25 – 30% хворих. Це частіше пов'язано із тим, що етіологія та патогенетичні механізми СПК до кінця не вивчені. В останні роки відмічається відновлення інтересу до ХА та ХН як одним із важливих етіопатогенетичних факторів СПК. Незважаючи на велику кількість досліджень відносно взаємозв'язку СПК та ХН, морфологічного підтвердження алергічного запалення у слизовій кишечника, ефективності різних дієтичних втручань, необхідна подальша робота для більш повного розуміння точних механізмів, завдяки яким алергопатологія сприяє розвитку СПК. Тим не менш, у очікуванні подальших наукових доказів, рекомендується обережний підхід, що повинен включати в себе концепцію ХА та ХН як можливих причин СПК, а у повсякденному тривалому веденні хворих дієтичні підходи, включаючи гіпоалергенні та обмежувальні дієти, повинні займати не менш важливе місце, ніж медикаментозне лікування.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконана на кафедрі внутрішніх хвороб №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та гастроентерологічних відділень КМКЛ №8 та № 18. Дослідження затверджено комітетом по біоетиці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, який констатував, що мета та завдання дисертації науково обґрунтовані, виконані дослідження мають достатній рівень безпеки, теоретичні висновки та практичні рекомендації не несуть безпосереднього ризику для здоров'я пацієнтів, не порушують прав хворих та морально-етичних норм, не супроводжуються пригніченням людської гідності або дискримінацією. Усі пацієнти були проінформовані про мету та задачі дослідження, а також можливість у будь-який час вийти із дослідження. Інформована згода хворих на участь у дослідженні була підтверджена шляхом підпису відповідного документа.

2.1. Загальна клінічна характеристика хворих

Для рішення поставлених задач на першому етапі було відібрано 150 хворих гастроентерологічного профілю, що знаходились на обстеженні та лікуванні у лікаря-гастроентеролога. Із них 94 жінки (62,6%) та 56 чоловіки (37,3%) у віці 18 – 60 років (середній вік $40,8 \pm 2,1$ роки).

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік старше 18 років, згода на участь у дослідженні, наявність у хворого клінічних ознак СПК (згідно із Римськими критеріями IV). Усі обстежені, що були включені у дослідження, протягом останнього року не зловживали алкоголем (споживання < 21 алкогольних ОД/тиждень для чоловіків, < 14 алкогольних ОД/тиждень для жінок). У дослідження не включали хворих із гострими інфекційними, запальними та хірургічними захворюваннями, злоякісними

новоутвореннями, клінічно значущою серцевою, нирковою та печінковою недостатністю, тяжкими нервовими та психічними захворюваннями.

Контрольну групу склали 30 здорових добровольців (18 жінок, 12 чоловіків), які відповідали за віковими та статевими характеристиками особам основної групи.

Усі пацієнти дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні. Після проведення клініко-анамнестичного обстеження пацієнти пройшли повне клініко-імунологічне, біохімічне, спеціальне алергологічне та інструментальне обстеження.

Діагноз алергологічної патології первинно виставлявся та верифікувався кваліфікованим лікарем-алергологом згідно існуючих стандартів щодо діагностики алергічних захворювань [4, 20, 47, 54, 56, 62]. Діагноз СПК встановлювався згідно із Римськими критеріями IV, відповідно яким, СПК розглядали як функціональний кишковий розлад, при якому рецидивуючий абдомінальний біль асоціювався із дефекацією або змінами випорожнень, які визначались протягом останніх 3-х місяців при початку симптоматики не менше ніж за 6 місяців до встановлення діагнозу. Крім таких порушень випорожнень, як діарея, закріп або їх поєднання, часто були присутні здуття і відчуття розтягнення живота, які, тим не менш, не були специфічними.

У залежності від характеру симптоматики та змін випорожнень, згідно Брістольської шкали виділяли СПК з діареєю (СПК-Д), СПК з закріпом (СПК-З), змішаний тип СПК (СПК-Зм) та невизначений СПК (СПК-Н) [56, 61, 66, 74]. У хворих на СПК не було клінічних ознак лактазної недостатності, а целиакія виключалась на підставі негативних результатів на антигліадинові та антитрансглютаміназні антитіла.

У 84 пацієнтів із СПК (56%) були виявлені клінічні ознаки супутньої алергічної патології. Хворі на СПК з алергією (84 пацієнти), склали 1 групу обстежених, а хворі на СПК без алергії (66 пацієнтів) відповідно 2 групу. Тобто, усього у дослідження було включено 2 групи пацієнтів: СПК без

ознак алергії (66 хворих) та СПК у поєднанні з алергічною патологією (84 хворих).

Характеристика обстежених хворих у залежності від субтипу СПК, демографічних показників та супутньої патології представлена на рис. 2.1 та у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених хворих у залежності від віку та статі

Нозологія		Стать		Вік (років)				
		чол.	жін.	до 20	20-30	30-40	40-50	50-60
СПК-Д, n = 67	абс.	30	37	2	13	25	22	5
	%	44,8	55,2	3,0	19,4	37,3	32,8	7,5
СПК-З, n =50	абс.	18	32	0	6	15	22	7
	%	36,0	64,0	0,0	12,0	30,0	44,0	14,0
СПК-Зм, n = 33	абс.	8	25	0	9	4	18	2
	%	24,2	75,8	0,0	27,3	12,1	54,5	6,1
Усього, n = 150	абс.	56	94	2	29	43	62	14
	%	37,3	62,7	1,3	19,3	28,7	41,3	9,3

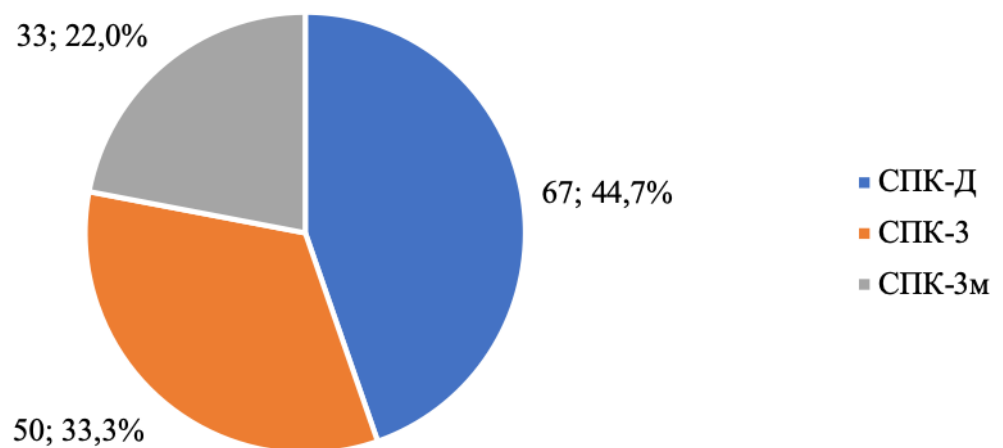


Рис. 2.1. Розподіл обстежених хворих у залежності від субтипу СПК.

Враховуючи отримані дані, структура досліджуваних по статі у залежності від субтипу СПК статистично значущих відмінностей не мала ($p = 0,133$). Відмінності розподілу пацієнтів за віковими групами були також статистично не значущими ($p = 0,076$).

Таблиця 2.2

Розподіл обстежених хворих у залежності від тяжкості перебігу СПК

Нозологія	Кількість хворих n	Відсоток хворих %
СПК легкий перебіг	68	45,3
СПК перебіг середньої тяжкості	51	34
СПК- тяжкий СПК	31	20,7
Усього	150	100

Як видно з даних рис. 2.1 та таблиці 2.2, більшу частку хворих склали пацієнти у віці 30-50 років, частіше особи жіночої статі з СПК-Д (44,5% від усіх хворих). Згідно з таблицею 2.1 більшість хворих 45,3% та 34% мали перебіг СПК легкого або середнього ступеня тяжкості.

Виходячи з представлених даних, у дослідження було включено достатню кількість хворих.

2.2. Клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження

Серед пацієнтів, що були включені у дослідження, окрім клініко-анамнестичних досліджень, що включали ретельний збір анамнезу, деталізацію скарг, аналіз клінічних проявів хвороби, вимір антропометричних параметрів, проводились лабораторні дослідження: загальний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, тромбоцити, лейкоцити, лейкоцитарна формула, ШОЕ), біохімічний аналіз крові (загальний білок, білкові фракції, С-реактивний білок, білірубін, АЛТ, АСТ, креатинін, сечовина тощо), загальні аналізи сечі та калу. Окрім того, у хворих на СПК-Д

проводили визначення антигліадинових та антитрансглютаміназних антитіл для виключення целиакії, аналіз калу на кальпротектин для виключення ЗЗК, за потреби – визначення рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові.

Серед інструментальних методів для об'єктивного підтвердження СПК та виключення структурної патології кишечника проводилась відеокOLONоскопія (ендоскопічна система EVIS140, “OLYMPUS“, Японія) з біопсією та морфологічним дослідженням біоптатів. За потреби, при наявності диспепсичних симптомів, хворим виконувалась відеогастродуоденоскопія (ВЕГДС).

Окрім загальноклінічних та біохімічних аналізів, усім хворим та особам контрольної групи проводилось комплексне імунологічне обстеження, яке включало визначення рівня фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), загального IgE, ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІФН- γ , ЕКБ, загального гістаміну, рівня ферменту ДАО у плазмі крові, а також проведена специфічна алергодіагностика.

Кількість лімфоцитів (Лф) периферичної крові з антигенними детермінантами CD3⁺ (Т-лімфоцити), CD4⁺ (Т-хелпери), CD8⁺ (Т-супресори), CD16⁺ (природні кілери), CD19⁺ (В-лімфоцити) визначалася за допомогою проточної лазерної цитометрії (проточний цитометр FACScan фірми «BectonDikenson», США) з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) «BectonDikenson» згідно інструкції виробника. У практично здорових осіб рівень CD3⁺ становив 50 – 65%, CD4⁺ - 30-45 %, CD8⁺ - 20-30 %, CD4⁺/CD8⁺ - 0,9-2,0 %, CD16⁺ - 12-20 %, CD19⁺ - 8-15 %.

Визначення цитокінів у зразках сироватки крові проводили спектрофотокolorиметричним методом із використанням набору реактивів для імуноферментного аналізу (ІФА) фірми IBL (Гамбург, Німеччина) (ІЛ - 1 β , ІЛ-4, ІФН- γ) та Innogenetics N.V. (Бельгія) (ФНП- α) на напіваавтоматичному спектрофотокolorиметричному аналізаторі Statfax

компанії Labsystems (Фінляндія), на якому за побудованим графіком лінійної залежності концентрації досліджуваних цитокінів від оптичної щільності визначалось значення вмісту досліджуваних речовин у досліджуваних зразках.

Клітини крові інкубували протягом 7 годин при 37°C (спонтанний синтез) та стимулювали ліпополісахаридом (ЛПС) *Escherichia coli* (серотип 055:B5, 10 мкг/мл), “Sigma”. Кількісне визначення рівня синтезу цитокінів проводили через 3 години від початку інкубації з інтервалом в 1 годину. Пробірки охолоджували, центрифугували 10 хвилин при 800 g, супернатант відбирали та охолоджували. Подальше виділення цитокінів проводили специфічним методом ІФА. Спочатку визначали оптимальні параметри часу стимуляції синтезу цитокінів клітинами крові, що дозволяє завершити першу фазу експерименту (інкубацію) протягом 6-8 годин. Відомо, що при стимуляції клітин ЛПС збільшення концентрації ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-4 визначається як мінімум через 3 години. Було доведено, що за 6 годин інкубації клітини здатні виділяти збільшену кількість цитокінів. Синтез цитокінів за цей час не досягає свого максимуму, але має достовірну різницю ($p < 0,001$) між стимульованим та спонтанним їх синтезом. Знайдений час інкубації є достатнім для визначення рівня синтезу цитокінів, що дозволяє порівнювати рівні імунокомпетентних клітин у хворих на СПК та здорових осіб до встановлення динамічної рівноваги між секрецією та активацією цитокінів.

Визначення рівня загального IgE у зразках сироватки крові проводили за методом ELISA на комерційних наборах «Хема» (Росія) на автоматичному імуноферментному аналізаторі IEMSLabSystems (Фінляндія).

IgE – це унікальний клас імуноглобулінів, дуже важливих при формуванні алергічної відповіді. IgE синтезується головним чином плазматичними клітинами, які локалізуються у слизових оболонках. Основна біологічна роль IgE пов’язана з його здатністю зв’язуватись з поверхнею

опасистих клітин та базофілів людини. Тільки ці клітини несуть високоафінний глікопротеїновий рецептор для Fc-фрагменту молекули IgE (FcεRI). При контакті із антигеном IgE-сенситизовані опасистих клітини секретують медіатори, такі як гістамін і протеази, а також медіатори ліпідної природи – лейкотрієни та простагландини, які і обумовлюють розвиток клінічних проявів алергічної реакції. У таких випадках антигени називаються алергенами. Нормальний рівень загального IgE у практично здорових осіб складає до 100 МО/мл.

Визначення рівня алергенспецифічного IgE до таких алергенів як куряче яйце, коров'яче молоко, свинина, риба (хек, тріска), апельсин, жовток курячого яйця, мука пшенична, картопля, яблука, банани, пил домашній, шерсть кішки, *D.pteronysinus*, *D.farinae*, амброзія, полин, береза, тимофіївка, соняшник, жито виконували за методом ELISA на комерційних наборах «R-Biopharma» (Німеччина). Величину вмісту алергенспецифічного IgE визначали за стандартною кривою та оцінювали ступінь реакції згідно рівня антитіл: 0 – негативна, (1)Н – низька, (2)П- помірна, (3)В – висока, (4)ДВ- дуже висока.

Визначення рівня загального IgG4 у зразках сироватки крові проводили за методом ELISA на комерційних наборах «Хема» (Росія) за допомогою автоматичного імуноферментного аналізатора IEMSLabSystems (Фінляндія). Антитіла класу IgG4 на рівні з IgE-антитілами, мають суттєве значення у механізмі розвитку ХА, особливо при алергії до молока, яєць, риби. Іноді ХА розвивається на деякі харчові добавки, особливо азофарбники (зокрема, тартразин). У цьому випадку останні виконують роль гаптенів та, утворюючи комплекси з протеїном, наприклад, з сироватковим альбуміном, стають повноцінним антигеном, на який в організмі виробляються специфічні антитіла. В організмі людини IgG представлений підкласами G1, G2, G3, G4. Одним з основних маркерів, зміни значень яких служать

критерієм при застосуванні системи корекції та оптимізації харчування, є ізотип G4. Імуноглобуліни ізотипу G4 складають близько 4 % від сумарної кількості IgG у сироватці крові дорослої людини. Тим не менше, внесок IgG4 у загальну IgG відповідь, яка викликана алергеном, іноді доходить до 95 %. У практично здорових осіб без проявів ХА рівень загального IgG4 підлягає значним коливанням, але найчастіше у межах 10,0-1,4 мг/мл.

Визначення циркулюючих імунних комплексів. У сироватці крові визначали вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за методом DigeonC. et al. на напіваавтоматичному фотометрі BioSystems BTS-330. Кількість ЦІК у практично здорових осіб дорівнює 20-40 умов.од.

Визначення імуноглобулінів. Кількість імуноглобулінів (Ig) класу G, M, A у сироватці крові (метод радіальної імунодифузії за ManciniG. et al.). У практично здорових осіб рівень IgG становить 7-14 г/л, IgM - 0,7-1,7 г/л, IgA - 1-4 г/л.

Визначення рівня діаміноксидази. Для визначення рівня ДАО використовували набір виробництва фірми «ImmunDiagnostik» (Німеччина), який призначений для кількісного визначення ДАОу зразках сироватки крові методом ІФА. ДАО – фермент, який відіграє ключову роль при розпаді гістаміну, який людина отримує із їжею. Гістамін синтезується із амінокислоти гістидина в опасистих клітинах, базофілах, тромбоцитах, де він знаходиться внутрішньоклітинно, виділяється при стимуляції і є медіатором алергічних та псевдоалергічних реакцій. Синдром низької толерантності до гістаміну (СНТГ) – стан непереносимості гістаміну, причиною якого виступає дефіцит або недостатня активність ферменту ДАО або зміни співвідношення гістаміну та ДАО, проявляється клінічною симптоматикою, яка подібна з симптомами при алергічних захворюваннях. При достатньому рівні ДАО увесь зайвий гістамін руйнується у тонкому кишечнику і не

встигає спричинити патологічну дію. Недостатність ДАО дозволяє гістаміну запустити псевдоалергічну реакцію навіть при відсутності алергену. Рівень ДАО < 3 Од/мл вказує на високу вірогідність відсутності толерантності до гістаміну (ВТГ), рівень < 10 Од/мл припускає вірогідність ВТГ, у той час як активність ферменту ≥ 10 Од/мл робить діагноз ВТГ мало імовірним.

Визначення рівня гістаміну. Гістамін відносять до біогенних амінів. Він синтезується шляхом декарбоксилювання із амінокислоти гістидину опасистими клітинами, базофілами, тромбоцитами, гістамінергичними нейронами і ентерохромофінними клітинами, де він знаходиться внутрішньоклітинно у везикулах і виділяється при їх стимуляції. При зв'язуванні із рецепторами на клітинах-мішенях гістамін викликає вазодилатацію, збільшення судинного проникнення, секрецію слизу, тахікардію, порушення тиску крові та аритмію. Гістамін визначається у плазмі крові імуноферментним методом. Одиниці вимірювання – нг/мл або pmol/L. Референтні значення гістаміну у плазмі < 1 нг/мл. Нами використані при визначенні його рівня тест-системи фірми LDNimmunoassaysandservices (Німеччина) [33, 65].

Визначення рівня еозинофільного катіонного білка. Еозинофільний катіонний білок (ЕКБ) - один з протеїнів, що входять до складу цитоплазми гранул еозинофілів. Еозинофіли - клітини крові, що з'являються у великій кількості в осередках запалення і при певних паразитарних інфекціях. Рівень ЕКБ в сироватці крові безпосередньо залежить від ступеня вираженості запального процесу при різних захворюваннях, в тому числі і СРК, дозволяючи здійснити моніторинг перебігу патологічного процесу.

Дегрануляція із звільненням вмісту секреторних гранул запускається різними стимулами, серед яких найбільш важливими є секреторні IgA, а також IgG, особливо в поєднанні з IL-5.

ЕКБ - достовірний критерій діагностики та ефективності лікування. Норма ЕКБ: 10-11 нг / мл, дискримінантний рівень: 24 нг / мл. Рівень ЕКБ є об'єктивним критерієм участі еозинофілів у виникненні клінічних симптомів

гіперчутливості та маркером інтенсивності алергічного (еозинофільного) запалення.

ЕКБ визначався методом хемілюмінесцентного імуноаналізу.

2.3. Методи лікування та оцінка їх ефективності

У залежності від характеру отриманого лікування усі хворі були рандомізовані простим методом на дві підгрупи. Основну підгрупу (підгрупа А) склали 44 пацієнтів із СПК, які впродовж 4 тижнів у залежності від субтипу СПК отримували стандартну базисну терапію: дієту та спазмолітик (мебеверін), при СПК з закрепом додатково - клітковину та/або послаблюючий засіб (псиліум), при СПК з діареєю – лоперамід. До дослідної підгрупи В увійшло 40 хворих, яким до базисної терапії було додана антимедіаторна терапія (АМТ) у вигляді антигістамінного препарату хіфенадин та блокатор лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст натрію) у дозі 10 мг один раз на добу. Хіфенадин є похідним хінукліділкарбінола, який здатний зменшувати вплив гістаміну на органи та системи організму. Препарат є конкурентним блокатором H_1 - рецепторів. На відміну від класичних препаратів цієї групи, він активує ензим діаміноксидазу, що розщеплює до 30 % ендogenous гістаміну. Цим пояснюється ефективність хіфенадину для хворих, стійких до інших антигістамінних препаратів. Препарат знижує токсичний вплив гістаміну, зменшує його бронхоконстрикторну дію та спазматичний вплив на гладеньку мускулатуру кишечника, має помірний антисеротоніновий та слабкий холінолітичний ефект.

Окрім того, хворі із встановленою сенсibiliзацією до харчових алергенів (44 особи) дотримувались елімінаційної дієти, а 12 обстежених із встановленим СНТГ дотримувались рекомендацій щодо дієти, яка виключала продукти, багаті на гістамін або ті, що викликають його ендogenous вивільнення (гістамінолібератори).

Ця дієта розроблена науковою групою з Швейцарії (SIGHI), яка займається вивченням непереносимості гістаміну (див. Додаток, таблиця 1).

Загальний дизайн проведеного дослідження представлено на рис. 2.2.

Ефективність лікування оцінювалась суб'єктивно за виразністю больового абдомінального синдрому і метеоризму за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ).

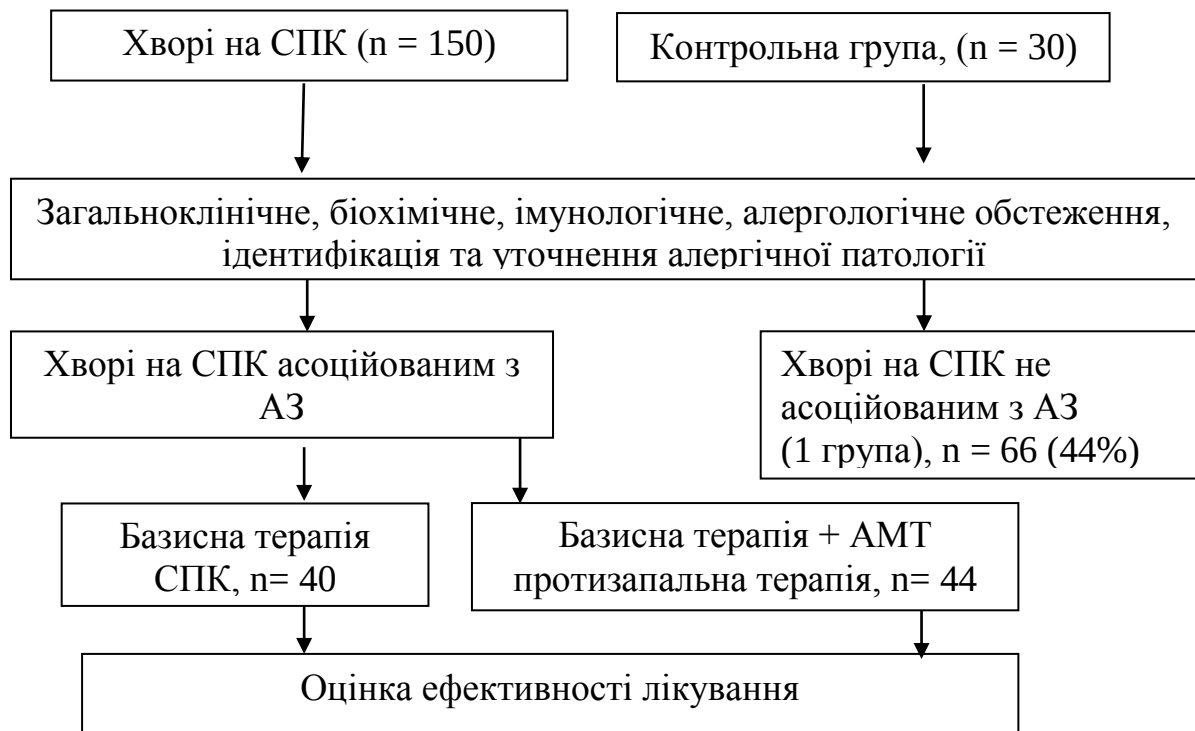


Рис. 2.2. Загальний дизайн набору клінічного матеріалу.

Також оцінювалися частота і форма випорожнень, якість життя хворих згідно стандартного опитувальника MOSSF-36-Item (Short-FormHealth Status Survey) та виразність основних гастроентерологічних симптомів згідно анкети Gastrointestinal Symptom RatingScale (GSRS).

2.4. Методи статистичного аналізу

Матеріали дослідження були піддані статистичній обробці із використанням методів параметричного і непараметричного аналізу. Накопичення, коригування, систематизація вихідної інформації і візуалізація

отриманих результатів здійснювалися в електронних таблицях Microsoft Office Excel 2016. Статистичний аналіз проводився із використанням програми STATISTICA 13.3 (розробник - StatSoft.Inc).

Кількісні показники оцінювалися на предмет відповідності нормальному розподілу, для цього використовувався критерій Шапіро-Уїлка (при числі досліджуваних менше 50) або критерій Колмогорова-Смірнова (при числі досліджуваних більше 50), а також показники асиметрії і ексцесу.

У випадку опису кількісних показників, що мають нормальний розподіл, отримані дані об'єднувалися у варіаційні ряди, в яких проводився розрахунок середніх арифметичних величин (M) і стандартних помилок (m). Сукупності кількісних показників, розподіл яких відрізнявся від нормального, описувалися за допомогою значень медіани (Me) і нижнього та верхнього кватилей (Q_1 - Q_3). Номінальні дані описувалися із зазначенням абсолютних значень і процентних часток.

При порівнянні середніх величин у нормально розподілених сукупностях кількісних даних розраховувався t -критерій Стюдента за наступною формулою (2.1):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (2.1)$$

де: M_1 та M_2 - порівнювані середні величини, m_1 та m_2 - стандартні помилки середніх величин, відповідно.

Отримані значення t -критерію Стюдента оцінювалися шляхом порівняння з критичними значеннями. Відмінності показників вважалися статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$.

Для порівняння незалежних сукупностей у випадках відсутності ознак нормального розподілу даних використовувався U -критерій Манна-Уїтні. Для цього складали єдиний ранжований ряд з обох вибірок, що зіставляються, розставивши їх елементи за ступенем наростання ознаки і приписавши меншому значенню менший ранг. Потім розділяли єдиний ранжований ряд на два, що складаються відповідно з одиниць першої і другої

вибірок, у кожному з яких окремо підраховували суму рангів. Після цього розраховували значення U-критерію за наступною формулою:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x \quad (2.2)$$

де n_1 - кількість елементів у першій вибірці, n_2 - кількість елементів у другій вибірці, n_x - кількість елементів у більшій вибірці, T_x - сума рангів у більшій вибірці.

Розраховані значення U-критерію Манна-Уїтні порівнювалися із критичними при заданому рівні значущості: у тому випадку, якщо розраховане значення U дорівнювало або менше критичного, визнавалася статистична значимість відмінностей.

Статистична значимість відмінностей кількісних показників, що мають нормальний розподіл, між групами оцінювалася за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу шляхом розрахунку критерію F Фішера за наступною формулою (2.3):

$$F = \frac{MS_1}{MS_2} \quad (2.3)$$

де MS_1 - факторна дисперсія, MS_2 - залишкова дисперсія.

У тому випадку, якщо розрахункове значення критерію Фішера F було менше критичного, робився висновок про відсутність статистично значимого впливу досліджуваного фактора на розкид середніх значень ознаки. В іншому випадку визнавався істотний вплив незалежного фактора на розкид середніх значень при певному рівні статистичної значущості.

У випадку виявлення статистично значущих відмінностей між групами, додатково проводилося порівняння сукупностей попарно за допомогою апостеріорного критерію Шеффе.

Порівняння номінальних даних проводилося за допомогою критерію χ^2 Пірсона, що дозволяє оцінити значимість відмінностей між фактичною кількістю випадків або якісних характеристик вибірки, що потрапляють у кожну категорію, і теоретичною кількістю, яку можна очікувати у

досліджуваних групах при справедливості нульової гіпотези.

Спочатку розраховувалася очікувана кількість спостережень у кожній із комірок таблиці спряженості за умови справедливості нульової гіпотези про відсутність взаємозв'язку. Для цього перемножуємо суми рядів і стовпців (маргінальних підсумків) із наступним розподілом отриманого твору на загальне число спостережень. Потім розраховувалося значення критерію χ^2 за формулою (2.4):

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (2.4)$$

де i - номер рядка (від 1 до r), j - номер стовпця (від 1 до c) O_{ij} - фактична кількість спостережень в осередку ij , E_{ij} - очікуване число спостережень в осередку ij .

Значення критерію χ^2 порівнювалося із критичними значеннями для $(r - 1) \cdot (c - 1)$ числа ступенів свободи. У тому випадку, якщо отримане значення критерію χ^2 перевищувало критичне, робився висновок про наявність статистичного взаємозв'язку між досліджуваним фактором ризику і результатом при відповідному рівні значущості.

У якості кількісної міри ефекту при порівнянні відносних показників нами використовувався показник відношення шансів (ВШ), який визначається як відношення ймовірності настання події у групі, яка піддавалася впливу фактору ризику, до ймовірності настання події у контрольній групі. Показник відношення шансів розраховувався виходячи із отриманих таблиць спряженості за формулою:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C} \quad (2.5)$$

З метою проектування отриманих значень ВШ на генеральну сукупність, нами розраховувалися межі 95% довірчого інтервалу (95% ДІ) за наступними формулами (2.6, 2.7):

$$\text{Нижня межа 95\% ДІ} = e^{\ln(OR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}} \quad (2.6)$$

$$\text{Верхня межа 95\% ДІ} = e^{\ln(OR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}} \quad (2.7)$$

Виходячи із отриманих даних, значимість взаємозв'язку результату і фактору вважалася доведеною у разі знаходження довірчого інтервалу за межами границі відсутності ефекту, прийнятої за 1.

При порівнянні середніх показників, розрахованих для пов'язаних вибірок (наприклад, значень показника до лікування і після лікування), використовувався парний t-критерій Стюдента, який розраховувався за наступною формулою (2.8):

$$t = \frac{M_d}{\sigma_d / \sqrt{n}} \quad (2.8)$$

де M_d - середня різниця показника у порівнюваних групах, σ_d - середньоквадратичне відхилення середньої різниці показників, n - число досліджуваних. Отримані значення парного t-критерію Стюдента порівнювалися із критичними значеннями. Істотні зміни показника визнавалися при значенні розрахованого t вище критичного.

Для перевірки відмінностей між двома порівнюваними парними вибірками нами застосовувався W-критерій Уїлкоксона. При цьому, для кожного пацієнта обчислювалася величина зміни ознаки. Всі зміни були впорядковані за абсолютною величиною (без урахування знака). Потім рангам приписувався знак зміни («+» або «-»), для кожного знака ранги підсумовувалися. Вибиралася менша сума рангів (W), яка порівнювалася із критичним значенням W-критерію. Якщо розраховане значення W було менше або дорівнювало критичному, робився висновок про наявність статистичної значущості відмінностей порівнюваних вибірок.

Для перевірки значущості впливу більше двох факторів на групи у випадку, якщо результат виражався дихотомічною змінною, використовувався критерій Q Кохрена, який розраховується за наступною формулою (2.9):

$$Q = k(k-1) \frac{\sum_{j=1}^k (X_j - \frac{N}{k})^2}{\sum_{i=1}^m X_i(k - X_i)} \quad (2.9)$$

де k - число факторів, X_i - сума позитивних результатів для i -групи, X_j

- сума позитивних результатів для j-фактора, m - число груп, N - загальне число спостережень. Нульова гіпотеза відхиляється, якщо статистика критерію Кохрена потрапляє у критичну область.

З метою вивчення зв'язку між явищами, представленими кількісними даними, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовувався непараметричний метод - розрахунок коефіцієнту рангової кореляції Спірмена.

Для цього кожній із порівнюваних ознак був зіставлений їх порядковий номер (ранг) за зростанням або зменшенням. Далі для кожної пари значень, що зіставляються, була визначена різниця рангів (d). Коефіцієнт Спірмена розраховувався за наступною формулою (2.10):

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)} \quad (2.10)$$

Оцінка статистичної значущості кореляційного зв'язку здійснювалася за допомогою t-критерію, що розраховується за наступною формулою (2.11):

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (2.11)$$

Якщо розраховане значення t було менше критичного при заданому числі ступенів свободи і рівні значущості, робився висновок про відсутність статистичної значущості взаємозв'язку. Якщо більше - то кореляційний зв'язок вважався статистично значущим [17, 28, 35, 36].

Матеріали розділу представлені у наступних публікаціях [39, 40, 41, 42, 43, 55, 64, 65, 86].

РОЗДІЛ 3

ЧАСТОТА РОЗВИТКУ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ У ХВОРИХ З СУПУТНЬОЮ АЛЕРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

3.1. Частота та клінічні особливості перебігу СПК у хворих з алергічними захворюваннями

При клініко-анамнестичному дослідженні 150 хворих на СПК у 101 із них (67,3%) виявлялися супутні скарги, що могли вказувати на наявність алергічної патології, такі як сльозотеча, свербіж очей та крил носа, закладеність та виділення із носа, чхання, печіння у роті і горлі, кашель, сверблячі висипання на шкірі, набряк губ тощо. Частота відповідних клінічних проявів алергопатології у обстежених із СПК наведена у таблиці 3.1. Обтяжений спадковий анамнез зі сторони алергологічних захворювань відмічали 58 пацієнтів (38,7%). У 36 пацієнтів (24,0%) в анамнезі була алергія на ліки, серед яких переважали антибіотики пеніцилінового ряду, макроліди, вітаміни групи В, лідокаїн, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), бета-блокатори.

Таблиця 3.1

Частота клінічних проявів алергопатології у хворих на СПК (n=150)

Клінічні прояви алергопатології	Кількість хворих(n)	Відсоток хворих (%)
Сверблячі висипання	51	34,0
Виділення із носа	48	32,0
Чхання	43	28,7
Закладеність носа	39	26,0
Сльозотеча	38	25,3
Свербіж очей	37	24,7
Свербіж крил носа	35	23,3
Кашель	21	14,0
Печіння у роті і горлі	20	13,3
Задуха	13	8,7
Набряк губ	5	3,3

Як видно із даних таблиці 3.1, серед клінічних проявів алергопатології найчастіше виявлялися сверблячі висипання (34,0%), виділення із носа (32,0%) та чхання (28,7%), закладеність носа (26,0%) та свербіж крил носа (23,3%), слъозотеча (25,3%) та свербіж очей (24,7%).

3.2. Частота, характер та особливості алергічної патології у хворих на СПК

Підтверджена супутня алергічна патологія при ретельному дообстеженні була остаточно діагностована у 84 із 150 хворих (група СПК асоційований з АЗ) на СПК (56,0%), причому 29 пацієнтів (19,3%) мали більше, ніж одне алергічне захворювання. Характер підтвердженої у результаті дообстеження супутньої алергічної патології представлено у таблиці 3.2, на рис. 3.1.

Таблиця 3.2

Клінічні форми супутньої алергічної патології у хворих на СПК асоційованому з АЗ

Клінічна форма алергічної патології	n	СПК асоційований з АЗ, n = 84 (%)	СПК у цілому, n = 150 (%)
Алергічний риніт	43	51,2	28,7
Медикаментозна алергія	36	42,9	24,0
Поліноз	34	40,5	22,7
Харчова алергія	16	19,0	10,7
Кропив'янка	16	19,0	10,7
Атопічний дерматит	13	15,5	8,7
Бронхіальна астма	6	7,1	4,0
Інсектна алергія	6	7,1	4,0
Ангіоневротичний набряк	4	4,8	2,7

Як видно із наведених даних, у хворих на СПК з алергією найчастіше виявлялися такі алергічні захворювання як алергічний риніт (51,2%) та

поліноз (40,5%), медикаментозна алергія (42,9%), харчова алергія та кропив'янка (по 19,0%), атопічний дерматит (15,5% хворих).



Рис. 3.1. Спектр супутньої алергічної патології у хворих на СПК.

Частота супутніх алергічних захворювань у пацієнтів із СПК відносно здорових досліджуваних співставлена у таблиці 3.3.

Згідно із отриманими результатами, частота супутньої алергічної патології у групі пацієнтів із СПК у порівнянні з контрольною була статистично значимо підвищена (56,0 і 20,0%, $p < 0,001$).

Шанси виявлення алергічних захворювань при СПК були у 5,09 рази вище, ніж при його відсутності. На рисунку 3.2 порівняна частота супутньої патології у досліджуваних група.

У пацієнтів із СПК була істотно збільшена частота алергічних ринітів ($p = 0,033$), медикаментозної алергії в анамнезі ($p = 0,034$) та полінозу

($p=0,015$). Шанси виявлення алергічного риніту збільшувалися при наявності СПК у 3,62 рази, медикаментозної алергії - у 4,42 рази, полінозу - у 8,5 разів.

Таблиця 3.3

**Порівняння частоти алергічних захворювань у пацієнтів із СПК
та у контрольній групі**

Алергічна патологія	СПК, n =150		Контрольна група, n=30		p	ВШ (ДІ)
	абс.	%	абс.	%		
Алергічний риніт	43	28,7	3	10,0	0,033*	3,62 (1,04-12,55)
Медикаментозна алергія в анамнезі	36	24,0	2	6,7	0,034*	4,42 (1,004-19,5)
Поліноз	34	22,7	1	3,3	0,015*	8,5 (1,12-64,7)
Харчова алергія	16	10,7	2	6,7	0,505	3,46; (0,44-27,2)
Кропив'янка	16	10,7	1	3,3	0,211	3,46; (0,44-27,2)
Атопічний дерматит	13	8,7	1	3,3	0,321	2,75 (0,35-21,9)
Бронхіальна астма	6	4,0	0	0,0	0,578	-
Інсектна алергія	6	4,0	1	3,3	0,731	1,21 (0,14-10,4)
Ангіоневротичний набряк	4	2,7	0	0,0	0,822	-
РАЗОМ:	84	56,0	6	20,0	<0,001*	5,09 (1,97-13,2)

Примітка: * - відмінності показників статистично значущі ($p < 0,05$).

Розподіл усіх хворих на СПК та СПК з супутньою алергопатологією у залежності від типу СПК представлено у таблиці 3.4 и на рис. 3.3.

Як видно із даних рис. 3.3, при класичному СПК вірогідної різниці у частоті виявлення основних субтипів захворювання не було. На противагу цьому, у хворих на СПК з супутньою алергією значно частіше зустрічався СПК-Д (57,1% усіх випадків) та значно рідше СПК-Зм (16,6% усіх випадків). Частота виявлення цих субтипів у хворих із СПК з супутньою алергією вірогідно відрізнялась від такої при класичному СПК ($p=0,013$).

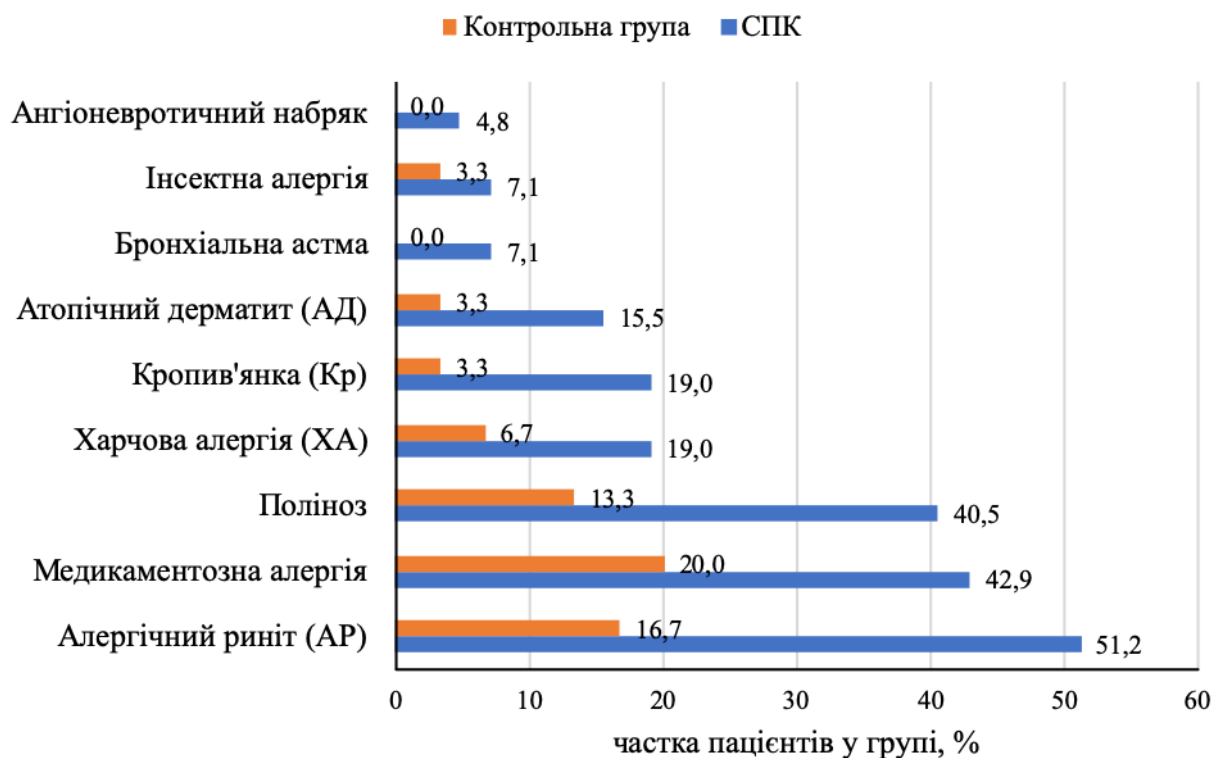


Рис. 3.2. Результати порівняння частоти супутніх алергічних захворювань у залежності від наявності СПК.

Таблиця 3.4

Порівняння розподілу пацієнтів за типами СПК у залежності від наявності супутньої алергічної патології

Тип СПК	СПК асоційований з АЗ, n = 84		СПК не асоційований АЗ, n=66		p
	абс.	%	абс.	%	
СПК-З	22	26,2	24	36,3	0,013*
СПК-Д	48	57,1	22	33,3	
СПК-Зм	14	16,7	20	30,3	

Примітка: * - відмінності показників статистично значущі ($p < 0,05$).

Отримані дані також демонструють, що пацієнти у яких СПК не асоційований з АЗ частіше мають легкий перебіг захворювання 62,1%, пацієнти із СПК асоційованим з АЗ частіше всього у 39,3% мають СПК середнього ступеня тяжкості та достовірно частіше мають СПК тяжкого

ступеня у порівнянні від тих, хто не мають супутнього АЗ – 10,6% та 28,6% відповідно (таблиця 3.5 та рис. 3.4).

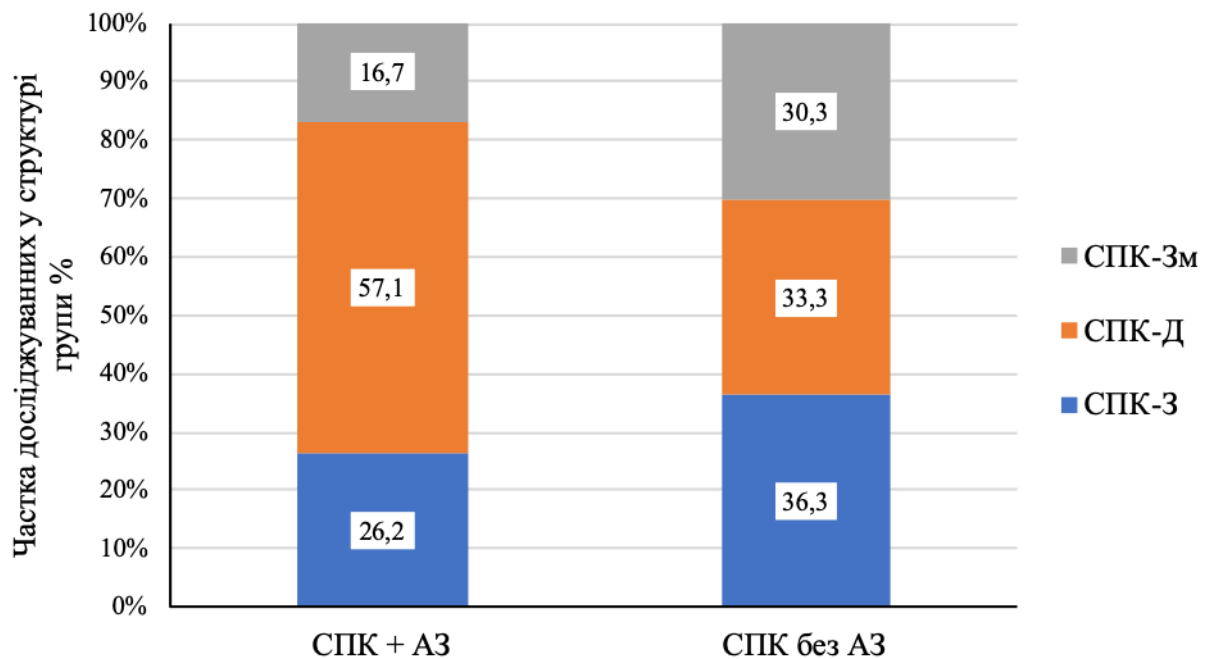


Рис. 3.3. Розподіл хворих на СПК у залежності від наявності супутньої алергії та типу СПК.

Розподіл хворих на СПК та СПК з супутньою алергією у залежності від факторів ризику та супутньої гастроентерологічної або алергологічної патології, а також клінічні прояви СПК представлено у таблицях 3.6 – 3.7.

Як видно із даних таблиці 3.6, при розгляді різних факторів ризику СПК, у групі на СПК з переважанням АЗ вірогідно частіше виявлялися перенесені гострі кишкові інфекції протягом останнього року (28,6% проти 7,6%, $p=0,002$, ВШ – 4,88), кишковий дисбіоз (73,8% проти 50,0%, $p=0,003$, ВШ – 2,82) психо-емоційне перевантаження (69,0% проти 19,7%, $p<0,001$, ВШ – 9,1), супутні функціональні порушення нервової системи (26,2% проти 7,6%, $p=0,004$, ВШ – 4,33) та харчова непереносимість (90,5% проти 68,2%, $p<0,001$, ВШ – 4,43). Стосовно інших факторів ризику СПК, вірогідної різниці між обома групами не було.

Таблиця 3.5

**Розподіл обстежених хворих у залежності від тяжкості перебігу СПК
та наявності асоційованого АЗ**

Перебіг СПК	Загальна кількість хворих		Хворі на СПК асоційованим з АЗ		Хворі на СПК не асоційованим з АЗ		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Легкий перебіг	68	45,3	27	32,1	41	62,1	<0,001*
Перебіг середньої тяжкості	51	34,0	33	39,3	18	27,3	
Тяжкий перебіг	31	20,7	24	28,6	7	10,6	
Усього	150	100,0	84	100,0	66	100,0	-

Примітка: *- різниця вірогідна ($p < 0,05$) між хворими на СПК асоційованим з АЗ та хворими на СПК не асоційованим з АЗ.

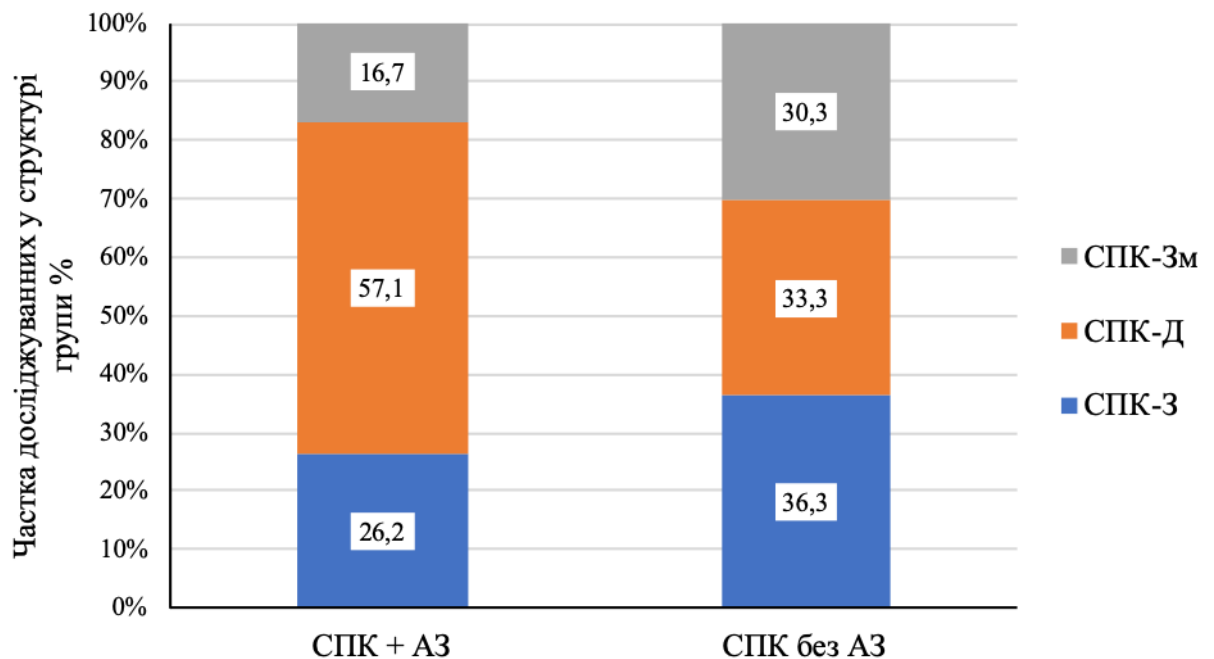


Рис. 3.4. Розподіл хворих на СПК у залежності від наявності супутньої алергії та типу СПК.

Таблиця 3.6

Фактори ризику у хворих на СПК у поєднанні з алергією

Фактори ризику	Хворі на СПК , n = 150					
	Хворі на СПК асоційованим з АЗ (n=84)		Хворі на СПК не асоційованим зАЗ (n=66)		р	ВШ (ДІ)
	абс.	%	абс.	%		
Гострі кишкові інфекції протягом останнього року	24	28,6	5	7,6	0,002*	4,88 (1,75-13,63)
Кишковий дисбіоз	62	73,8	33	50,0	0,003*	2,82 (1,42-5,59)
Психоемоційне перевантаження	58	69,0	13	19,7	<0,001*	9,1 (4,24-19,5)
Функціональні порушення нервової системи	22	26,2	5	7,6	0,004*	4,33 (1,54-12,17)
Харчова непереносимість	76	90,5	45	68,2	<0,001*	4,43 (1,81-10,84)
Генетична схильність	10	11,9	8	12,1	0,968	0,98 (0,36-2,64)
Недотримання дієти	26	31,0	32	48,5	0,059	0,48 (0,24-1,03)
Супутні хронічні захворювання	48	57,1	35	53,0	0,616	1,18 (0,62-2,26)
Алкоголь	20	23,8	23	34,8	0,138	0,58 (0,29-1,19)
Паління	24	28,6	20	30,3	0,818	0,92 (0,45-1,87)

Примітка: *- різниця вірогідна ($p < 0,05$) між хворими на СПК асоційованим з АЗ та хворими на СПК не асоційованим з АЗ.

Також частота різних чинників у пацієнтів з СПК у залежності від наявності супутніх алергічних захворювань була порівняна на рисунку 3.5.

Найбільш частими клінічними симптомами СПК, окрім абдомінального болю, який був присутній у всіх хворих, були метеоризм (78,7%), флатуленція (68,0%) та діарея (43,3%) (рис. 3.6).

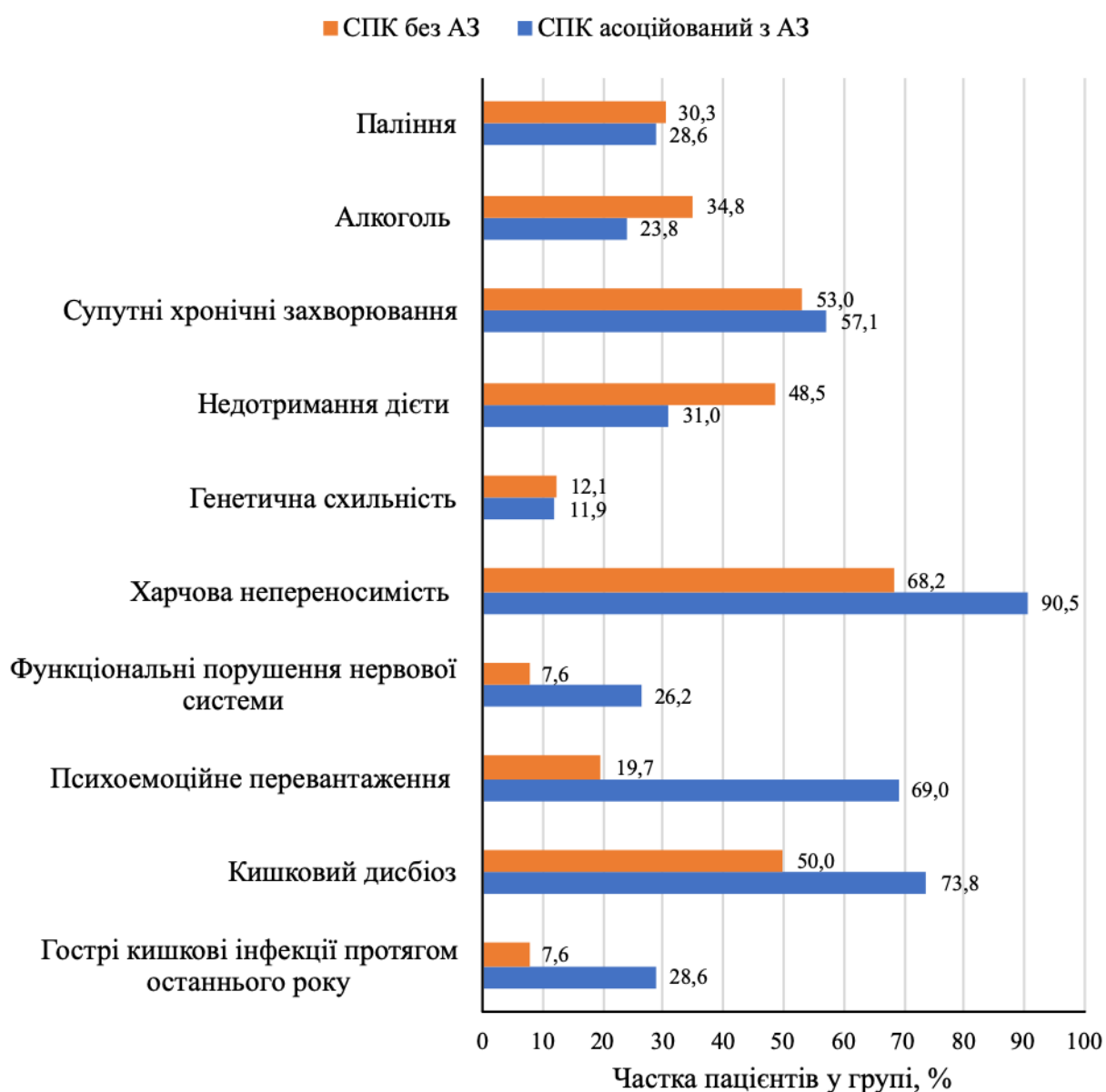


Рис. 3.5. Результати порівняння частоти супутніх алергічних захворювань у залежності від наявності СПК.

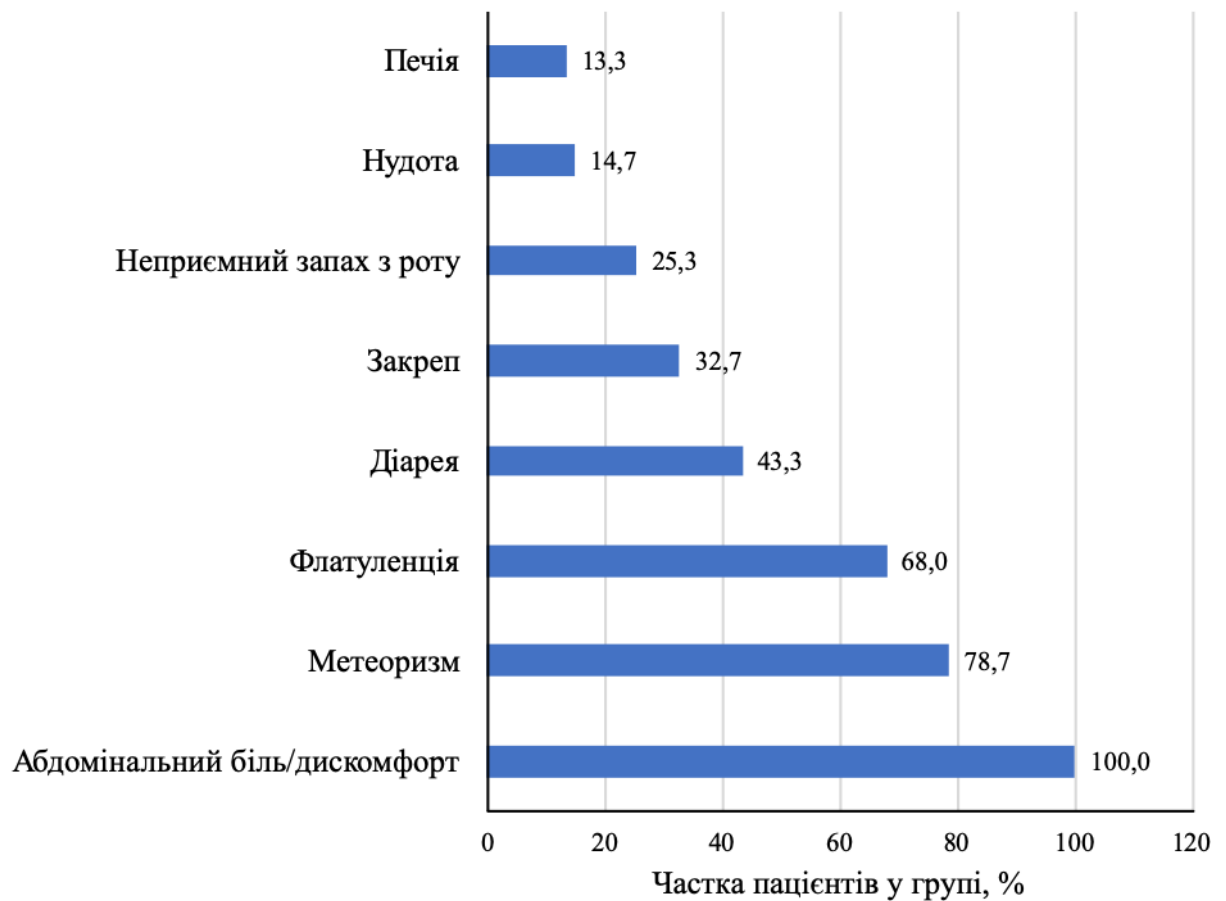
3.3. Особливості імунного статусу у хворих на СПК та СПК з супутньою алергічною патологією

Незважаючи на те, що різноманітні механізми, потенційно задіяні у розвитку СПК, вивчаються давно й інтенсивно, досліджень, що вивчали особливості імунного статусу у хворих на СПК, недостатньо.

Таблиця 3.7

Клінічна симптоматика у хворих на СПК

Симптоми	Кількість хворих (n)	Відсоток хворих (%)
Абдомінальний біль/дискомфорт	150	100,0
Метеоризм	118	78,7
Флатуленція	102	68,0
Діарея	65	43,3
Закреп	49	32,7
Неприємний запах із роту	38	25,3
Нудота	22	14,7
Печія	20	13,3

**Рис. 3.6.** Порівняння частоти клінічних симптомів у пацієнтів із СПК.

З метою уточнення особливостей імунного статусу у хворих на СПК та СПК з супутньою алергічною патологією, нами проведено повне імунологічне обстеження 150 хворих на СПК та 30 осіб контрольної групи,

куди увійшли практично здорові особи, що були співставленими за віком та статтю із дослідною групою.

Імунологічне обстеження включало вивчення показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи - кількості та субпопуляційного складу лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19), що визначались за допомогою моноклональних антитіл на проточному цитофлюориметрі, а також визначення рівня сироваткових ЦІК (по Дигеону), імуноглобулінів G, M, A (за Манчіні), IgG4 та IgE методом ІФА за допомогою наборів ХЕМА (Росія), а також вмісту ФНП-α за допомогою наборів Цитокін (Росія) згідно інструкціям виробника.

Особливості показників імунного статусу у хворих на СПК та СПК з супутньою алергічною патологією представлені у таблиці 3.8.

Як видно із даних таблиці 3.8, отримані результати свідчать про те, що відсотковий склад субпопуляцій лімфоцитів у хворих на СПК не відрізнявся від тих, що були у здорових осіб. У той же час у хворих на СПК, як із супутньою алергією, так і без неї, була достовірно знижена абсолютна кількість лімфоцитів, що супроводжувалось змінами абсолютної кількості їх основних субпопуляцій. У обстежених осіб були зниженими як загальна кількість Т-лімфоцитів (CD3), так і абсолютна кількість їх основних субпопуляцій – Т-хелперів (CD4) та Т-супресорів (CD8).

Кількість натуральних кілерів (CD16) та В-лімфоцитів (CD19) у обстежених хворих на СПК також була знижена, але достовірної різниці між групами при цьому не було. Також не було вірогідної різниці у рівнях IgG та IgA у хворих на СПК та пацієнтів контрольної групи.

На відміну від цього, у хворих на СПК було виявлено вірогідне підвищення концентрації IgM та IgE у сироватці крові, а також рівня IgG4, ЦІК та ФНП-α.

Як відомо IgM є переважним антитілом у первинних імунних відповідях, має високу здатність зв'язувати комплемент, аглютинувати та лізувати клітини-мішені. Зміна класів синтезованих імуноглобулінів IgM

на IgG або IgA вимагають взаємодії В-лімфоцитів з Т-лімфоцитами, у процесі якої ці клітини передають один одному відповідні сигнали як при безпосередньому контакті через систему CD40 - CD40L, так і через секрецію цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-13, що індукують синтез IgE та TGF- β , а також ІЛ-10, що індукують синтез IgA.

Таблиця 3.8

Особливості показників імунного статусу у хворих на СПК та СПК із супутньою алергічною патологією

Показники	Контрольна група (n=30)	СПК не асоційований з АЗ (n= 66)	СПК асоційовані з АЗ (n= 84)	p
CD3 (%)	68,9 $\pm$ 0,8	69,1 $\pm$ 0,8	69,3 $\pm$ 0,9	0,74
CD4 (%)	37,1 $\pm$ 0,7	38,1 $\pm$ 0,7	38,1 $\pm$ 0,7	0,315
CD8 (%)	32,4 $\pm$ 0,8	31,8 $\pm$ 0,7	31,8 $\pm$ 0,7	0,574
CD16 (%)	13,4 $\pm$ 0,6	15,0 $\pm$ 0,6	15,0 $\pm$ 0,6	0,082
CD19 (%)	9,9 $\pm$ 0,3	9,7 $\pm$ 0,3	9,7 $\pm$ 0,3	0,638
Абсолютна кількість лімфоцитів (/10 ⁹ клітин)	2,6 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,1	0,001* p ₁₋₂ =0,003* p ₁₋₃ <0,001*
CD3 (/10 ⁹ клітин)	1,8 $\pm$ 0,07	1,4 $\pm$ 0,11	1,3 $\pm$ 0,1	<0,001* p ₁₋₂ =0,009* p ₁₋₃ <0,001*
CD4 (/10 ⁹ клітин)	1,0 $\pm$ 0,04	0,8 $\pm$ 0,04	0,8 $\pm$ 0,04	0,004* p ₁₋₂ =0,002* p ₁₋₃ =0,002*
CD8 (/10 ⁹ клітин)	0,8 $\pm$ 0,04	0,6 $\pm$ 0,03	0,6 $\pm$ 0,03	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
CD16 (/10 ⁹ клітин)	0,4 $\pm$ 0,03	0,3 $\pm$ 0,04	0,3 $\pm$ 0,03	0,144
CD19 (/10 ⁹ клітин)	0,3 $\pm$ 0,05	0,2 $\pm$ 0,03	0,2 $\pm$ 0,04	0,271
IgG (г/л)	12,4 $\pm$ 0,2	12,5 $\pm$ 0,1	12,4 $\pm$ 0,1	0,655
IgA (г/л)	2,5 $\pm$ 0,1	2,6 $\pm$ 0,1	2,6 $\pm$ 0,1	0,581
IgM (г/л)	1,8 $\pm$ 0,08	2,1 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,1	0,002* p ₁₋₂ =0,048* p ₁₋₃ <0,001*

продовження таблиці 3.8.

IgE (г/л)	44,6±7,2	143,1±8,9	180,1±12,8	<0,001* p1-2<0,001* p1-3<0,001* p2-3=0,042*
IgG4 (МО/мл)	0,9±0,07	1,3±0,03	1,45±0,05	<0,001* p1-2<0,001* p1-3<0,001* p2-3=0,033*
ЦІК (од.опт.щ.)	42,8±4,5	60,0±4,0	60,2±4,5	0,012* p1-2=0,015* p1-3=0,017*
ФНП-α (пг/мл)	7,3±1,2	12,3±1,1*	5,7±1,5**	0,02* p1-2=0,006* p2-3=0,003*
ЕКБ (нг/мл)	6,8 ± 0,01	39,1 ± 0,9	56,3 ± 0,1	<0,001* p1-2<0,001* p1-3<0,001*

Примітка: *- різниця вірогідна (p<0,05).

IgG є головною ефекторною молекулою гуморального імунітету людини та складає приблизно 75 % усієї кількості імуноглобулінів у плазмі здорових осіб. У людини описано чотири підкласи IgG - IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. У нормі переважає IgG1, а на частку IgG4 приходить біля 3 – 5 %. Інтерес до IgG4-асоційованих захворювань виник відносно недавно, тому дані щодо розповсюдженості цієї патології відсутні. Є тільки окремі повідомлення щодо розповсюдженості аутоімунного панкреатиту, частота якого може доходити до 11%, а також аутоімунного холангіту та холециститу. У обстежених нами пацієнтів цей показник був вірогідно підвищений, помірно, що вряд чи має відношення до системного процесу. Ми вважаємо, що у хворих на СПК IgG4 у більшій мірі відображає алергологічний статус пацієнтів.

IgE є одним із основних тригерів активації опасистих клітин (мастоцитів). IgE-залежна активація опасистих клітин – це складний процес, що включає зв'язок імуноглобуліну зі своїми високоспецифічними рецепторами (FcεR1), що розташовані у великій кількості на поверхні опасистих клітин, що, у свою чергу, є сигналом для переміщення гранул та вивільнення медіаторів алергічного запалення, таких як гістамін, нейтральні протеази, простагландини, лейкотрієни. Пацієнти з IgE-опосередкованими алергічними реакціями до харчових продуктів часто скаржаться на функціональні абдомінальні симптоми, що лежать в основі СПК [64, 172, 200]. У хворих на СПК в біоптатах слизової кишечника часто виявляють велику кількість опасистих клітин, що зазвичай корелює з клінічними симптомами СПК [34, 38, 64, 193].

У наших дослідженнях концентрація IgE у хворих на СПК хоча і мала широку варіацію даних (3,9 - 905,0 МО/мл), але все ж її середній рівень ($143,1 \pm 8,9$ МО/мл) був вірогідно вищий, ніж у контролі ($44,6 \pm 7,2$ МО/мл), а у хворих на СПК з супутньою алергією був вищий, ніж у хворих на СПК взагалі ($180,1 \pm 12,8$ проти $143,1 \pm 8,9$ МО/мл). Усього високий рівень IgE (більше 100 МО/мл) визначався у 45,7 % хворих на СПК.

Наявність запального компоненту у хворих на СПК підтверджують наші дослідження по визначенню у сироватці крові цитокінів - ІЛ-1β, ФНП-α та ІНФ-γ (таблиця 3.9).

Як видно із даних таблиці 3.9, рівень ФНП-α у сироватці крові хворих на СПК більш ніж удвічі, а рівень ІЛ-1β майже утричі перевищував аналогічний у групі контролю. Аналогічні зміни відмічені і при аналізі рівня ІЛ-1β у сироватці крові. Відмічено також вірогідне зниження рівня ІНФ-γ у хворих на СПК у порівнянні з контролем.

Нами також вивчена кореляція між рівнями різних цитокінів у хворих на СПК та у контролі (таблиця 3.10).

Таблиця 3.9

Рівень сироваткових ФНП- α , ІЛ-1 β , ІНФ- γ (Ме [Q₁-Q₃]) у хворих із СПК та у контролі (пг/мл)

Цитокіни	Контрольна група (n=30)	СПК у цілому (n=150)	p ₁₋₂	СПК асоційований з АЗ (n=84)	p ₁₋₃
ФНП- α	7,3 [4,2-8,9]	12,3 [9,2-16,5]	0,005*	12,5 [8,3-18,2]*	0,023*
ІЛ-1 β	80,4 [65,2-100,4]	773,0 [621,8-982,3]	<0,001*	733,0 [579,4-922,1]	<0,001*
ІНФ- γ	127,2 [94,1-168,1]	87,2 [57,5-108,3]	<0,001*	85,0 [58,2-113,0]	0,003*
ІЛ-4	25,2 [21,5-28,2]	80,1 [66,3-98,6]	<0,001*	80,3 [67,3-98,1]	<0,001*

Примітка:* - результати достовірні (p<0,05) між пацієнтами із СПК та контролем.

Таблиця 3.10

Кореляційний взаємозв'язок між рівнем цитокінів (r_s)

Пацієнти на СПК	ФНП- α				ІЛ-1 β / ІНФ- γ	
	ІЛ-1 β		ІНФ- γ		r _s	p
	r _s	p	r _s	p		
Пацієнти із СПК у цілому (n=150)	-0,15	0,029*	-0,11	0,039*	0,59	<0,001*
Контрольна група (n=30)	0,191	0,288	0,124	0,145	0,949	<0,001*

Примітка:* - кореляційний зв'язок статистично значущий (p < 0,01).

За результатами нашого дослідження виявлено наявність кореляційного взаємозв'язку між концентраціями ІНФ- γ та ІЛ-1 β . Встановлено зворотну залежність між силою знайденого кореляційного зв'язку та наявністю СПК. Якщо у контролі коефіцієнт кореляції був близьким до одиниці (r = 0,949), то за наявності СПК він складав 0,59, що

може свідчити на користь порушень імунорегуляторних механізмів контролю запалення при СПК. Ми вважаємо, що при СПК можливо порушення ІЛ-1 β - опосередкованої продукції ІНФ- γ Th1-клітинами, що, поруч з іншими факторами, приводить до недостатнього синтезу даного цитокіну клітинами-продуцентами. Також не виключено, що активація макрофагальної складової імунітету, що має місце при СПК, може сприяти підвищенню продукції макрофагами речовин, що інгібують синтез ІНФ- γ .

Таким чином, на нашу думку, підвищення у сироватці крові типових прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ФНП- α свідчить про наявність та вираженість запалення слизової оболонки кишки при СПК, у той час як зниження вмісту ІНФ- γ може відображати недостатність факторів, що обмежують реалізацію запалення. Виходячи з цієї позиції, ефект ІНФ- γ при запаленні слід трактувати як протизапальний. Проведені нами дослідження також показали, що у хворих на СПК є зміни характеру імунної відповіді. У них в крові знижена абсолютна кількість Т- лімфоцитів, а також збільшений вміст гуморальних факторів у сироватці крові. Так, у обстежених осіб виявлявся високий рівень IgM, IgE і IgG4, ЦІК, ІЛ-1 β та ФНП- α , значно вищий, ніж у контрольній групі здорових осіб. Чи є ці зміни причиною або наслідком даного патологічного процесу, ще слід в'яснити у майбутньому, але наявність запального та/або алергічного компонента при СПК є переконливою.

3.4. Рівень гістаміну та діаміноксидази у хворих на СПК та СПК із супутніми алергічними захворюваннями

Як відомо, більшість пацієнтів із СПК відчують, що деякі продукти харчування викликають у них розвиток типових симптомів загострення цього захворювання. Продукти, які часто асоціюються із виникненням симптомів, включають в себе пшеницю/зернові, овочі, молочні продукти, жирні продукти, гостру їжу, каву, алкоголь і частіше пов'язуються із появою

абдомінального болю і асоційованою з газами симптоматикою [4, 5, 24, 37, 56, 58, 61, 74, 209].

Важливим медіатором, з яким досить часто асоціюються симптоми СПК, є гістамін, який вивільняється при активації та дегрануляції опасистих клітин. Останнім часом, велику увагу приділяють синдрому низької толерантності до гістаміну, так званому СНТГ. Це патологічний процес, що виникає внаслідок дисбалансу між споживанням гістаміну та здібністю організму елімінувати його, на який страждає не менше 3% людей загальної популяції (в основному жінки середнього віку – до 80% усіх випадків, так само як серед хворих на СПК) [12, 13, 14, 25, 27, 49, 52, 71]. Порухення толерантності до гістаміну (ПТГ), тобто підвищення рівня гістаміну у плазмі, може виникати в умовах недостатності або зниження активності (інгібіції) фермента діаміноксидази (ДАО) – фермента, що відповідає за позаклітинний катаболізм гістаміну, рівень якого може підвищуватись або після вживання їжі, багатої на гістамін, або при активації опасистих клітин. Надлишкове накопичення гістаміну приводить до розвитку симптоматики, яка включає в себе гастроінтестинальні розлади, чхання, ринорею, закладеність носа, головний біль, дісменорею, гіпотонію, аритмію, кропив'янку, приливи тощо. У більшості випадків на ймовірність СНТГ вказує наявність двох та більше типових симптомів [49]. У здорових людей ферментативний бар'єр епітеліальних клітин ШКТ забезпечує достатню продукцію ДАО, що протидіє надлишковому всмоктуванню у кров гістаміну зовнішнього походження. У хворих на СНТГ розвиток симптомів можливий навіть при поступленні невеличкої кількості гістаміну (наприклад, з харчовими продуктами), що звичайно добре переноситься здоровими особами, але дуже часто зустрічається при СПК [49, 132].

При підозрі на СНТГ показано визначення концентрації ДАО у сироватці крові. Рівень ДАО < 3 ОД/мл може свідчити про наявність ПТГ, її активність у межах $3 - 10$ ОД/мл свідчить про ймовірність ПТГ, у той час як активність, що перевищує або дорівнює 10 ОД/мл, робить наявність ПТГ

малоймовірним. У деяких пацієнтів з типовою клінічною картиною вказаного стану може бути і нормальна концентрація ДАО. У таких випадках корисним додатком до діагностики є визначення рівня гістаміну та обчислення індексу ДАО/гістамін, зменшення якого з високою ймовірністю свідчить про ПТГ.

Ми провели анкетування, як часто продукти, які містять велику кількість гістаміну, викликають розвиток скарг у хворих на СПК. Отримані дані представлені у таблиці 3.11, в якій можна побачити, що значна частина пацієнтів із СПК відмічають продукти, з високою концентрацією гістаміну, як ті, що викликають у них скарги зі сторони ШКТ. Шоколад провокував симптоми у 30,7% хворих на СПК, квашена капуста у 36,0%, копченості – 25,3%, шпинат, оцет, горіхи, томати у 11,3%, а винні напої-у 42% хворих із СПК відповідно.

З метою уточнення ролі гістаміну у розвитку та маніфестації СПК нами проведено вивчення рівня гістаміну та діаміноксидази у хворих на СПК. Визначення їх концентрації проводилось за допомогою методу ІФА у відповідності до інструкції виробника пристрою. Вміст ДАО вивчався за допомогою тест-систем «Immundiagnostik» (Німеччина), гістаміну – «LDN» (Німеччина). Вираженість больового абдомінального синдрому оцінювалась суб'єктивно за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою. Також оцінювались якість життя хворих згідно стандартної анкети MOSSF-36-Item Short-Form Health Status Survey (SF-36).

У таблиці 3.12 представлено рівні гістаміну та діаміноксидази у хворих на СПК та СПК з алергією, а також у пацієнтів контрольної групи.

Як видно з наведених даних, у цілому, у групі пацієнтів із СПК рівень ДАО не відрізнявся від референтних значень і склав $11,8 \pm 1,3$ Од/мл ($14,2 \pm 1,5$ нг/мл), але у 44,0 % серед усіх обстежених він був нижче 10 Од/мл, що, за даними літератури, передбачає вірогідність СНТГ. У хворих на СПК з супутньою алергопатологією середній рівень ДАО був нижчим, ніж у всіх пацієнтів з СПК та у контрольній групі.

Таблиця 3.11

Частота гастроентерологічних скарг у пацієнтів із СПК на продукти харчування, що містять велику концентрацію гістаміну

Продукт	у абс. ч.	у %
Вино	63	42,0
Квашена капуста	54	36,0
Шоколад	46	30,7
Копченості	38	25,3
Червоні овочі та фрукти	26	17,3
Цитрусові	25	16,7
Яблука	25	16,7
Харчові добавки та спеції	21	14,0
Оцет	17	11,3
Молочні продукти	17	11,3
Горіхи	17	11,3
Томати	17	11,3
Баклажани	17	11,3
Шпинат	17	11,3
Газовані напої	12	8,0
Кава	12	8,0
Ферментовані сири	12	8,0
Сухофрукти	10	6,7
Дріжджі	10	6,7
Сливи	9	6,0
Ананас	9	6,0
Гриби	9	6,0
Консерви	9	6,0
Абрикос	5	3,3
М'ясо	4	2,7
Яйця	4	2,7
Пиво	4	2,7
Виноград	4	2,7
Банан	4	2,7
Гречка	4	2,7
Часник	3	2,0
Авокадо	3	2,0
Майонез	3	2,0

Таблиця 3.12

Рівні гістаміну та діаміноксидази та індексу ДАО/гістамін у хворих на СПК у цілому, СПК асоційованим з АЗ та у контрольній групі

Показник	Контрольна група (n=30)	СПК у цілому (n= 150)	СПК асоційований з АЗ (n= 84)	p
ДАО (Од/мл)	11,4±1,3	11,8±1,3	8,5±0,8**	0,038* p ₁₋₃ =0,047* p ₂₋₃ =0,032*
ДАО (нг/мл)	14,2±1,7	14,2±1,5	9,4±0,8**	0,005* p ₁₋₃ =0,018* p ₂₋₃ =0,015*
Гістамін (нг/мл)	0,7±0,06	1,4±0,06*	1,7±0,08**	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,009*
Індекс ДАО/гістамін	30,4±5,5	49,4±5,5*	7,7±1,0**	<0,001* p ₁₋₂ =0,046* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*

Примітки: *- різниця вірогідна ($p < 0,05$) між контролем та хворими на СПК; ** - різниця вірогідна між хворими на СПК та хворими на СПК з супутньою алергією.

Концентрація ДАО <3 Од/мл, що з високою вірогідністю свідчить про СНТГ, спостерігалася у 1 пацієнта з групи контролю (3,3%), у 14 із 150 усіх хворих на СПК (9,3%), із яких 10 хворих (12,0%) було з супутньою алергопатологією, та 4 із 66 хворих на СПК без алергії (6,1%), (рис. 3.7).

Рівень гістаміну у сироватці крові у хворих на СПК був вірогідно вищим, ніж у контролі, а у хворих на СПК з супутньою алергією – вірогідно вищим, ніж у хворих на СПК у цілому ($1,7 \pm 0,08$ проти $1,4 \pm 0,06$ та $0,7 \pm 0,06$ нг/мл, $p < 0,001$).

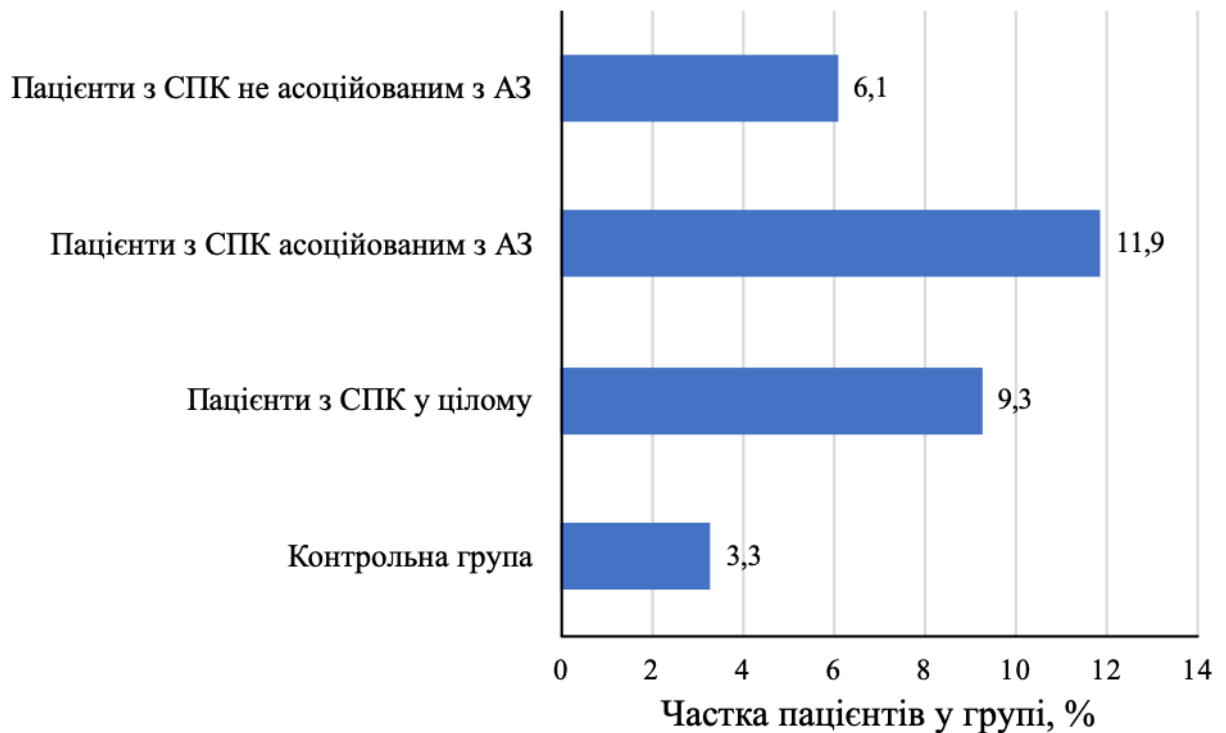


Рис. 3.7. Частка хворих із низьким рівнем ДАО (< 3 Од/мл) у контролі та при СПК.

Оскільки у пацієнтів із СПК із високими показниками ДАО був різний рівень гістаміну (високий у 79,2% пацієнтів і, відповідно, низький – у 20,8%), також як і у пацієнтів із низькими показниками ДАО (високий – у 36,4%, низький – у 63,6%), по співвідношенню індексу ДАО і гістаміну ми розділили пацієнтів на 2 групи. Першу групу склали пацієнти із високим або нормальним індексом, а другу групу - із низьким індексом. У здорових осіб даний показник склав $17,9 \pm 3,4$ ум.од.

Отримані результати показали, що пацієнтів із низьким індексом було дещо більше і кожна група мала свої особливості. Низький індекс ДАО/гістамін (нижче 10,0) було виявлено у 43 із 84 хворих на СПК з супутньою алергією (51,2%). На рис.3.8 представлено розподіл хворих на СПК з супутньою алергією у залежності від нормальних та низьких показників індексу ДАО/гістамін.

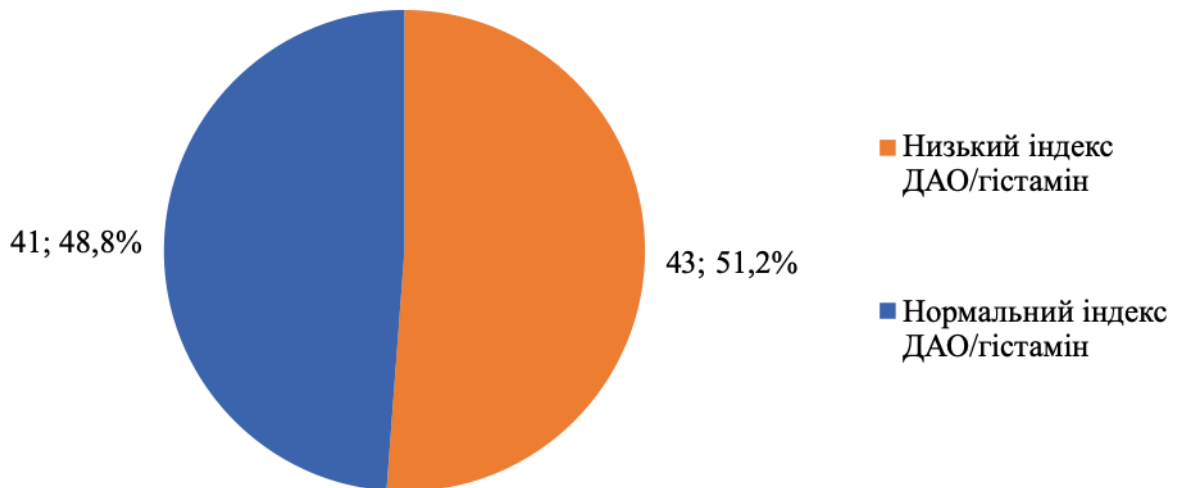


Рис. 3.8. Розподіл хворих на СПК асоційованим з АЗ у залежності від показників індексу DAO/гістамін.

Середній рівень індексу DAO/гістамін у хворих на СПК з супутньою алергією було вірогідно нижче, ніж у контролі та у хворих на СПК ($p < 0,05$).

Низький індекс зумовили переважно низький рівень DAO і високий рівень гістаміну. Для пацієнтів цієї групи характерним є також нормальний вміст ФНП- α у сироватці крові, але більш високий рівень загального IgE, що відображає виражений алергічний компонент даного патологічного процесу. У пацієнтів із високим індексом відзначався нормальний рівень гістаміну, а вміст DAO був високим у 90,5 % осіб. Особливістю імунологічних показників у пацієнтів першої групи був достовірно високий рівень ФНП- α у сироватці крові, що свідчить про запальний характер захворювання.

Відзначалися і клінічні особливості перебігу захворювання. Так, у пацієнтів першої групи спостерігається обтяжений спадковий анамнез, висока частота тривожності і депресії, більш виражене зниження психічного компоненту здоров'я в структурі якості життя. Абдомінальний больовий синдром, згідно ВАШ, був більш інтенсивним у пацієнтів другої групи, у них також достовірно ($p = 0,05$) частіше зустрічалися супутні скарги на головний біль і у цілому знижений фізичний компонент здоров'я.

Відповідно до критеріїв, розроблених Майнцем та співавт., після виключення IgE-опосередкованої харчової алергії до найбільш поширених продуктів та при наявності низького показника ДАО/гістамін у сполученні з двома або більш характерними скаргами, діагноз СНТГ нами був встановлений у 12 із 150 (8,0%) серед загального числа обстежених пацієнтів з СПК. У групі хворих на СПК з низьким індексом ДАО/гістамін цей показник підвищився до 16%.

Як відомо, у цілому популяційний рівень частоти СНТГ коливається від 1 до 3%. Проведені нами дослідження показали, що серед хворих на СПК та СПК з супутньою алергією частота СНТГ значно перевищує середній популяційний рівень. Це підтверджує припущення, що схильність до розвитку гіперчутливих реакцій має суттєву патогенетичну роль, принаймні, у частини хворих на СПК.

У таблиці 3.13 представлено дані про рівні гістаміну, ДАО, показників гуморального імунітету, демографічних факторів та клінічних особливостей СПК у залежності від високих/нормальних або низьких показників індексу ДАО/гістамін.

Як видно з наведених даних, у групі хворих на СПК із низьким індексом ДАО/гістамін, що підвищує ймовірність наявності СНТГ, вірогідно частіше зустрічалися жінки більш молодого віку, у яких серед скарг вірогідно частіше фіксувались головний біль, діарейний синдром та здуття живота. У хворих із високим/нормальним індексом частіше фіксували тривожні/депресивні розлади та спадковість на СПК.

При оцінці виразності больового абдомінального синдрому згідно візуально-аналогової шкали було виявлено вірогідно більшу його інтенсивність у хворих із низьким індексом ДАО/гістамін ($p=0,026$), а також більш виражені зміни фізичного компоненту здоров'я згідно опитувальника MOSSF-36 (рис. 3.9, таблиця 3.14).

Таблиця 3.13

**Рівні гістаміну, ДАО, гуморальних імунологічних показників,
демографічних факторів та клінічних особливостей у хворих на СПК у
залежності від індексу ДАО/гістамін**

Показник	Контрольна група (n=30)	Пацієнти із нормальним індексом, (n=73)	Пацієнти із низьким індексом, (n=77)	P ₂₋₃
ДАО (Од/мл)	11,4±1,3	15,8±2,1	8,5±0,8	0,001*
ДАО (нг/мл)	14,2±1,7	19,8±2,7	8,6±1,1	<0,001*
Гістамін (нг/мл)	0,7±0,06	0,5±0,1	2,2±0,5	0,001*
ФНП-α (пг/мл)	8,5±1,5	16,0±5,0	5,7±1,5	0,049*
IgE (МЕ/мл)	44,6±7,2	90,1±16,2	181,0±42,3	0,047*
IgG4 (г/л)	0,9±0,1	1,2±0,2	1,3±0,2	0,724
Вік (роки)	38,2±2,1	43,8±3,0	33,4±2,8	0,012*
Жіноча стать (%)	18 (60%)	39 (53,4%)	56 (72,7%)	0,015*
Діарея (%)	0	14 (19,17%)	27 (35%)	0,03*
Закреп (%)	0	25 (34,2%)	27 (35%)	0,917
Здуття (%)	0	27 (36,9%)	54 (70,1%)	<0,001*
Нудота (%)	0	15 (20,5%)	16 (20,7%)	0,973
Печія (%)	0	15 (20,5%)	15 (19,4%)	0,871
Відрижка (%)	0	18 (24,6%)	19 (24,6%)	0,998
Головний біль (%)	0	25 (34,2%)	54 (70,1%)	<0,001*
Алергія на ліки (%)	0	25 (34,2%)	28 (36,3%)	0,787
Спадковість (%)	0	44 (60,3%)	15 (19,4%)	<0,001*
Тривожність/ депресія (%)	0	39 (53,4%)	27 (35,1%)	0,024*

Примітка: *- різниця вірогідна ($p < 0,05$) між групами хворих на СПК.

Таким чином, виявлено суттєві клініко-лабораторні розбіжності між хворими на СПК із високим/нормальним та низьким індексом ДАО/гістамін. Як відомо, фермент ДАО відіграє ключову роль у розпаді гістаміну, що поступає з їжею. Недостатня його активність може призвести до появи гастроентерологічної симптоматики при вживанні продуктів, що багаті на

гістамін, алкоголь або ліки, що сприяють вивільненню гістаміну або блокують ДАО. Дані літератури свідчать, що у хворих зі зниженою активністю ДАО навіть невеличка кількість гістаміну призводить до появи симптоматики з боку органів, що мають гістамінові рецептори. Гістамін та його попередник гістидин, а також інші біогенні аміни є практично у всіх продуктах у різній концентрації.

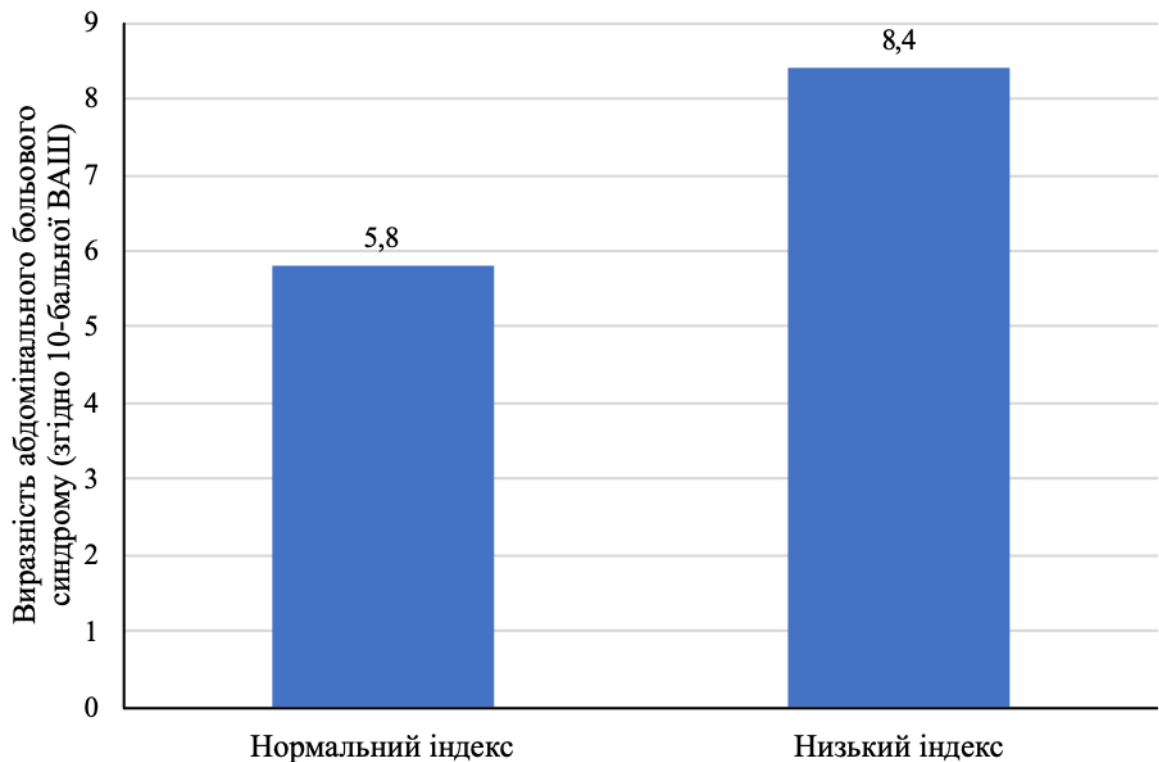


Рис. 3.9. Виразність абдомінального болювого синдрому у залежності від індексу ДАО/гістамін (згідно 10-бальної ВАШ).

Зокрема, гістамін у високих концентраціях присутній у таких продуктах, як сир, квашена капуста, вино, а також у багатих на білок продуктах – рибі, м'ясі та ковбасі. Інші біогенні аміни у сполученні з гістаміном також можуть привести до зниження/відсутності толерантності до нього, що можна пояснити як інгібіцією цими амінами ДАО, так і вивільненням гістаміну у кишечнику.

Деякі продукти (наприклад, цитрусові) виступають у якості неспецифічних лібераторів гістаміну, незважаючи на його низький вміст у них. На відміну від IgE-опосередкованої ХА, при якій симптоми

проявляються при прийомі навіть невеличкої кількості алергогенних харчових продуктів, сумарна кількість гістаміну є ключовим фактором розвитку СНТГ [7, 8, 21, 26, 31, 34, 59, 64, 65, 69, 77].

Таблиця 3.14

**Якість життя хворих на СПК у залежності від індексу ДАО/гістамін
(згідно MOSSF-36)**

Показник здоров'я	Контрольна група (n=30)	Хворі із нормальним індексом ДАО/гістамін (n=73)	Хворі із низьким індексом ДАО/гістамін (n=77)	p
PSC – фізичний компонент здоров'я	82,44±1,3	56,03±2,1	40,03±1,9 *	<0,001*
MSC – психічний компонент здоров'я	74,91±3,1	36,23±2,2	46,91±1,8*	<0,001*

Примітка: *- різниця вірогідна ($p < 0,001$) між групами хворих із високим та низьким індексом ДАО/гістамін.

3.5. Частота сенсibiliзації до харчових та пишкових алергенів у хворих на СПК

У зв'язку із цим, проаналізовано частоту гіперчутливості до певних харчових та пишкових алергенів за рівнем алергенспецифічних IgE (таблиця 3.15–3.16, рис. 3.10). При цьому ми звертали увагу тільки на пацієнтів із 2-м, 3-м та 4-м ступенем активності реакції. За рівнем IgE-антитіл це відповідало рівню 1 – 16,99 МО/мл, а за рівнем IgG4-антитіл – показникам, що перевищували рівень 50 МО/л.

У 91,2% обстежених із СПК були виявлені алергенспецифічні IgE до алергенів, що вивчались.

Таблиця 3.15

Частота сенсibilізації до харчових алергенів (за визначенням рівня алергенспецифічних IgE) у хворих із СПК

№	Алерген	Контрольна група (n=30)		Пацієнти із СПК у цілому (n=150)		p
		абс.	%	абс.	%	
1	Яєчний білок	2	6,7	38	19,3	0,046*
2	Молоко	2	6,7	27	18	0,124
3	Свинина	3	10,0	25	16,6	0,358
4	Хек	1	3,3	7	4,6	0,747
5	Тріска	1	3,3	6	4,0	0,864
6	Апельсин	5	16,7	32	21,3	0,564
7	Жовток	2	6,7	13	8,6	0,718
8	Пшенична мука	2	6,7	9	6,0	0,89
9	Картопля	5	16,7	44	29,3	0,155
10	Яблуко	3	10,0	16	10,6	0,914
11	Банан	1	3,3	8	5,3	0,647

Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою.

Також ми вивчили частоту наявності ХА за рівнем алергенспецифічного IgE у залежності від індексу ДАО/гістамін (таблиця 3.17).

Отримані результати показали, що у пацієнтів із СПК та у контрольній групі з однаковою частотою зустрічається сенсibilізація до харчових алергенів. Найбільш розповсюджені харчові алергени, серед хворих із СПК: яєчний білок, молоко, картопля, апельсин.

У той же час серед пацієнтів із СПК вірогідно частіше ($p < 0,05$), ніж у контролі виявлялася сенсibilізація до пилоквих алергенів полину (23,9%) та соняшнику (у 22,7%), яка могла викликати у них розвиток перехресних харчових реакцій.

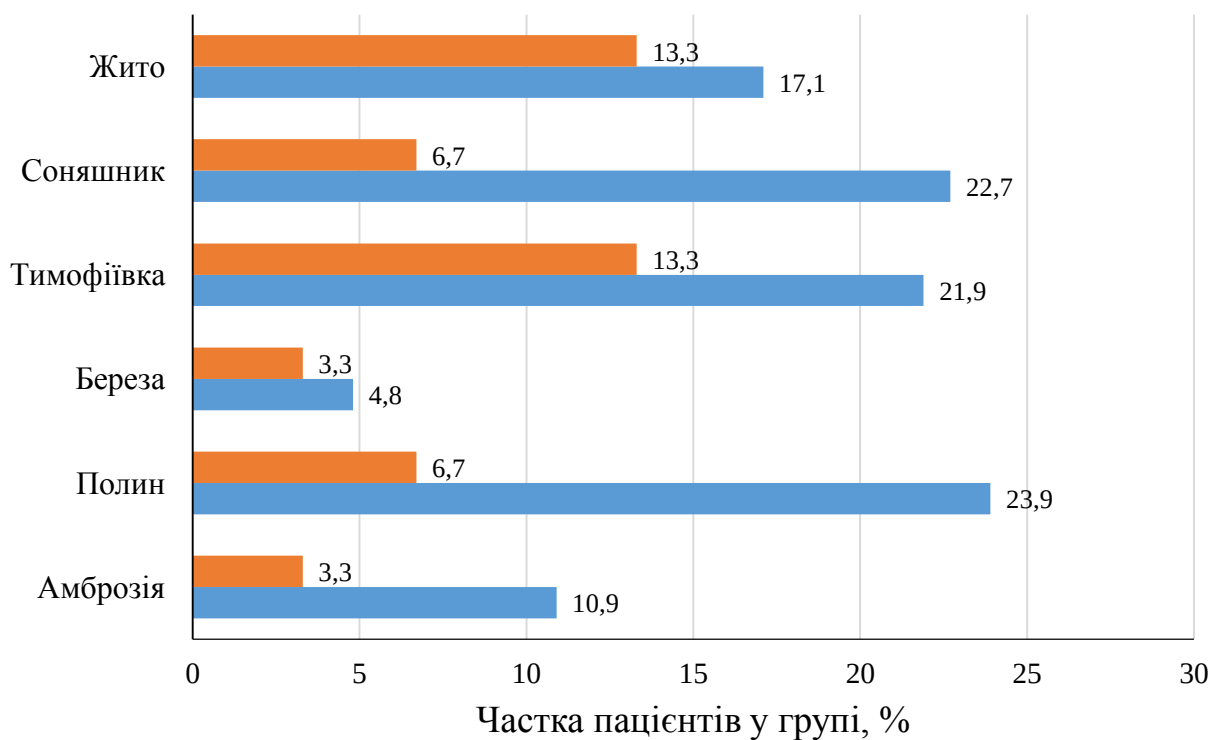
Таблиця 3.16

Частота сенсibilізації до пилоквих алергенів (за визначенням рівня алергенспецифічних IgE) у хворих із СПК

№	Алерген	Пацієнти із СПК у цілому (n=150)		Контрольна група (n=30)		p
		абс.	%	абс.	%	
1	Амброзія	16	10,9	1	3,3	0,21
2	Полин	35	23,9	2	6,7	0,04*
3	Береза	7	4,8	1	3,3	0,747
4	Тимофіївка	32	21,9	4	13,3	0,318
5	Соняшник	34	22,7	2	6,7	0,046*
6	Жито	25	17,1	4	13,3	0,651

Примітка: * - достовірна різниця $p < 0,05$ порівняно із контрольною групою.

Рис. 3.10. Частота сенсibilізації до пилоквих алергенів (за визначенням рівня алергенспецифічних IgE) у хворих СПК.



Таблиця 3.17

**Частота гіперчутливості до харчових алергенів за рівнем
алергенспецифічного IgE у залежності від індексу ДАО/гістамін**

Алерген	Частка хворих із нормальним індексом ДАО/гістамін (n=73), у %		Частка хворих із низьким індексом ДАО/гістамін (n=77), у %		p
	абс.	%	абс.	%	
Яйце	10	13,7	30	39,0	<0,001*
Жовток	4	5,5	13	16,9	0,028*
Молоко	7	9,6	27	35,1	<0,001*
Свинина	0	0,0	27	35,1	<0,001*
Хек	0	0,0	7	9,1	0,009*
Тріска	0	0,0	7	9,1	0,009*
Апельсин	7	9,6	27	35,1	<0,001*
Пшенична мука	4	5,5	7	9,1	0,397
Картопля	10	13,7	37	48,1	<0,001*
Яблуко	4	5,5	13	16,9	0,028*
Банан	4	5,5	7	9,1	0,397

Примітка: *- різниця вірогідна ($p < 0,05$) між групами хворих із високим та низьким індексом ДАО/гістамін.

Окрім того, у пацієнтів із СПК та супутньою алергією і низьким індексом ДАО/гістамін був суттєво виражений алергічний компонент. У цій групі кількість пацієнтів з алергією на яйце, молоко, свинину, рибу, апельсин, картоплю та яблука була вірогідно вищою. Навпаки, у пацієнтів із високим індексом ДАО/гістамін алергічної реакції на свинину та рибу зовсім не було, а на інші продукти вона виявлялась значно рідше.

На рисунку 3.11 також зіставлені значення частоти гіперчутливості до харчових алергенів за рівнем алерген-специфічного IgE у залежності від індексу ДАО/гістамін.

Таким чином, у пацієнтів із СПК вірогідно частіше, ніж у контролі виявлялася сенсibilізація до полину та соняшнику. Окрім того, у хворих на СПК та СПК з супутньою алергією відмічався різний рівень ДАО та гістаміну у сироватці крові, що супроводжувалось різними значеннями індексу ДАО/гістамін

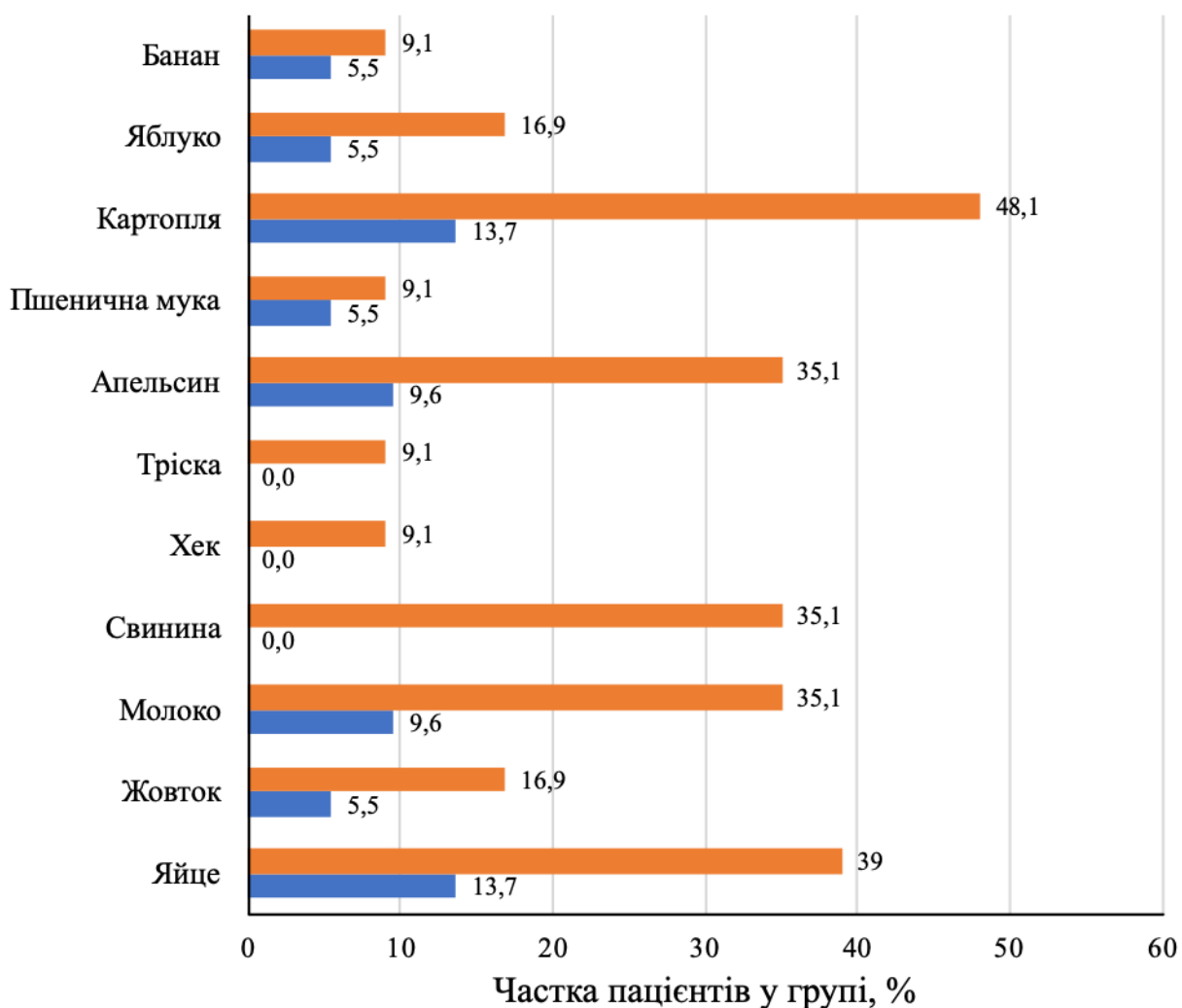


Рис. 3.11. Частота сенсibilізації до пилоквих алергенів (за визначенням рівня алергенспецифічних IgE) у хворих із СПК.

Хворі на СПК із високим/нормальним та низьким індексом ДАО/гістамін мали певні клініко-імунологічні особливості перебігу гастроентерологічної патології. Для пацієнтів із низьким індексом, який був обумовлений, переважно, низьким рівнем ДАО та високим рівнем гістаміну,

характерним стало підвищення як загального IgE, так і алергенспецифічного IgE до більшості вивчених харчових продуктів, тобто у таких хворих виражена або алергійна складова патологічного процесу, або, за її відсутності, характерний СНТГ. У таких хворих більше вираженість абдомінального больового синдрому, характерні частий головний біль та виражене зниження фізичного компоненту здоров'я у структурі якості життя.

Високий індекс ДАО/гістамін обумовлений, переважно, високим рівнем ДАО та низьким рівнем гістаміну. У таких хворих спостерігається підвищена концентрація ФНП-α у сироватці крові, частіше виявляється обтяжена спадковість та тривожні/депресивні стани, що суттєво знижують психічний компонент здоров'я у структурі якості життя. Тобто, у таких хворих у патологічному процесі переважають генетичний, психологічний та запальний фактори [76].

3.6. Частота сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу у хворих на СПК із супутньою алергією

Як видно із даних, що були представлені вище, досить часто пацієнти із СПК мають супутню алергічну патологію, що може свідчити про можливий етіологічний та патогенетичний взаємозв'язок цих станів. Цьому сприяє дуже широка розповсюдженість повсякденних побутових алергенів, зокрема, кліщів домашнього пилу (КДП), повне усунення яких практично неможливе [86]. У той же час, КДП є одними з найбільш розповсюджених побутових алергенів, що викликають у сенсibiliзованих до них осіб респіраторні (алергічний риніт, поліноз, бронхіальна астма) прояви алергопатології, а також формування перехресних алергічних реакцій до харчових алергенів. Незважаючи на те, що ці алергени вважаються інгаляційними, є дані, що вони у значній кількості потрапляють у ШКТ та можуть приймати участь у алергічному запаленні слизової оболонки травного каналу.

Нами проведено дослідження, основною метою якого стало вивчення частоти сенсibilізації хворих на СПК до КДП у порівнянні зі здоровими особами. Для цього було обстежено 150 пацієнтів із СПК та супутньою алергічною патологією, а також 30 практично здорових осіб контрольної групи, що були співставлені за віком та статтю. Усі пацієнти проходили первинне анкетування та у них збирався детальний алергологічний анамнез. Після цього за допомогою ІФА було проведено визначення специфічних IgE у сироватці крові до двох найбільш розповсюджених кліщів домашнього пилу - *D.pteronyssinus* та *D.farinae*. Результати цього дослідження представлені у таблиці 3.18. та на рис. 3.12.

Таблиця 3.18

Частота сенсibilізації до побутових алергенів серед хворих на СПК та у групі контролю

Алерген	Пацієнти із СПК у цілому (n=150)		Контрольна група (n=30)		p	ВШ (ДІ)
Пил домашній	9	6,0	1	3,3	0,561	1,85 (0,23-15,2)
Шерсть кішки	22	14,7	2	6,7	0,24	2,41 (0,54-10,8)
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	96	64,0	7	23,3	<0,001*	5,84 (2,35-14,5)
<i>Dermatophagoides farinae</i>	64	42,7	7	23,3	0,048*	2,45 (1,0-6,05)

Примітка: *—різниця вірогідна ($p<0,05$) між контролем та хворими на СПК.

Як видно із представлених даних, помірний та високий рівень сенсibilізації до *D. pteronyssinus* у 96 пацієнтів із СПК (64,0%) та 7 пацієнтів (23,3%) групи контролю ($p<0,001$), до *D. farinae* – 64 хворих на СПК (42,7%) та 7 (23,3%) осіб з контрольної групи відповідно. Сенсibilізацію одночасно до двох кліщів було виявлено у 58 пацієнтів із СПК (38,7%) та лише у 3 (10,0%) пацієнтів контрольної групи ($p=0,003$). Дуже високий рівень

сенсibilізації до даних алергенів був виявлений у 2 пацієнтів із СПК, але він був відсутній у групі порівняння.

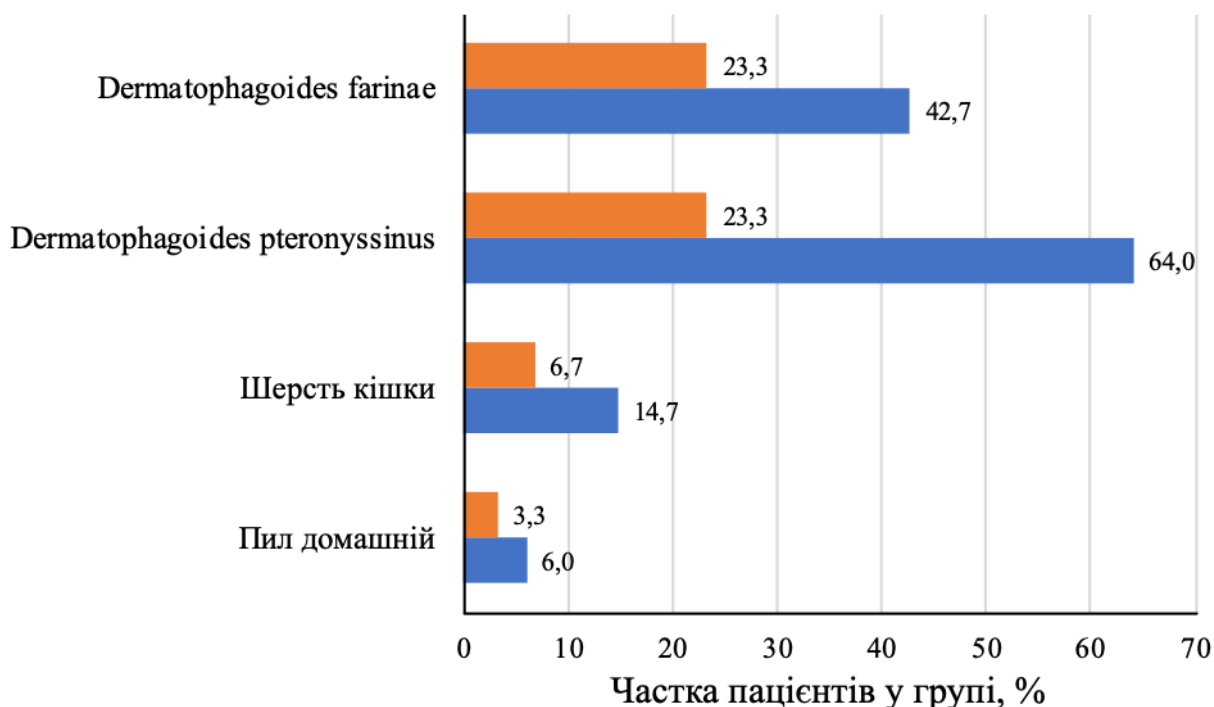


Рис. 3.12. Частота сенсibilізації до КДП серед хворих на СПК та у контрольній групі.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про те, що у хворих на СПК сенсibilізація до КДП (*D. pteronyssinus* та *D. farinae*) зустрічається вірогідно частіше, ніж серед здорових осіб.

КДП є всюдисущим фактором навколишнього середовища, повне усунення якого практично неможливо. У той же час вони є одним із найпоширеніших побутових алергенів, які викликають у сенсibilізованих осіб алергічний риніт, поліноз, бронхіальну астму, а також перехресні харчові алергічні реакції.

Не дивлячись на те, що раніше ці алергени вважалися виключно респіраторними, у виданні Gut Tulic і співавтори демонструють, що НДМ-алергени *Der p1* потрапляють у значних кількостях і можуть бути виявлені у кишечнику людини, тим самим також беручи участь у кишковому запаленні.

Наявність алергенів КДП у кишечнику людини, дає нам уявлення про ще один можливий екологічний тригер та фактор ризику, що провокує і ускладнює перебіг СПК у чутливих пацієнтів.

Матеріали розділу представлені у наступних публікаціях [39, 40, 41, 42, 43, 55, 64, 65, 86].

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИГІСТАМІННИХ ТА АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ

4.1. Клінічна ефективність антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів у лікуванні синдрому подразненої кишки

Як відомо, одним із основних медіаторів алергії є гістамін, який продукується багатьма клітинами організму (мастоцити, базофіли, ентерохроматофінні клітини ШКТ, гістамінергічні нейрони тощо), зберігається внутрішньоклітинно у везикулах та звільняється при стимуляції клітин, ініціюючи значну кількість фізіологічних та патологічних процесів, зокрема, спазм гладенької мускулатури бронхів та кишечника, розширення судин та збільшення їх проникності, підсилення шлункової секреції, розвиток тахікардії та аритмії та багато інших розладів [150, 151, 179, 181]. У попередньому розділі нами було показано, що гістамін відіграє певну патогенетичну роль при розвитку СПК, принаймні, у пацієнтів з супутньою алергією. У частини хворих на СПК має місце СНТГ, при якому розвиток симптомів можливий навіть при поступленні невеликої кількості гістаміну (наприклад, з харчовими продуктами), що звичайно добре переноситься здоровими особами, але не пацієнтами з СПК [49, 132].

На другому етапі дисертаційної роботи нами проведено дослідження, основною метою якого стало вивчення ефективності антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів у комплексній терапії пацієнтів із СПК.

Для досягнення зазначеної мети нами було обстежено і проліковано 150 хворих на СПК, з них 94 жінки (64,4%), середній вік пацієнтів – $40,8 \pm 2,1$ роки. У залежності від отриманого лікування, усі хворі були рандомізовані простим методом на дві підгрупи. Основну (підгрупа А) склали 40 пацієнтів з

СПК, які впродовж 4 тижнів у залежності від субтипу СПК отримували стандартну базисну терапію: дієту та спазмолітик (мебеверін), при СПК з закрепом додатково – клітковину та/або послаблюючий засіб (псиліум), при СПК з діареєю – лоперамід. До дослідної підгрупи В увійшло 44 хворих, яким до базисної терапії було додано антигістамінний препарат хіфенадин та блокатор лейкотрієнових рецепторів у дозі 10 мг один раз на добу. Окрім того, хворі з встановленою сенсibiliзацією до харчових алергенів (65 хворих) дотримувались елімінаційної дієти, а 12 хворих з встановленим СПТГ дотримувались рекомендацій щодо дієти, яка виключала продукти, багаті на гістамін, або ті, що викликають його ендогенне вивільнення (гістамінолібератори). Ця дієта була розроблена науковою групою з Швейцарії (SIGHI), яка займається вивченням непереносимості гістаміну (див. Додатки, таблиця 1).

Ефективність лікування у кожній групі оцінювали через 1 місяць за кількістю респондерів, які визначались як пацієнти, що відмічали зменшення середньої кількості найбільш сильного болю у животі на $\geq 30\%$ та зменшення кількості днів на тиждень, у які, щонайменше, одне випорожнення мало консистенцію типу 6 або 7 згідно Брістольської шкали форми випорожнення у порівнянні з вихідним рівнем (для СПК-Д). Також ефективність лікування оцінювалась суб'єктивно за виразністю больового абдомінального синдрому і метеоризму за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Окрім цього оцінювалися частота і форма випорожнень, якість життя хворих згідно стандартного опитувальника MOSSF-36-Item (Short-FormHealthStatusSurvey) та виразність основних гастроентерологічних симптомів згідно анкети GastrointestinalSymptomRatingScale (GSRS).

На рис. 4.1 та 4.2, а також у таблицях 4.1 – 4.3 представлені результати лікування в основній та дослідній підгрупах.

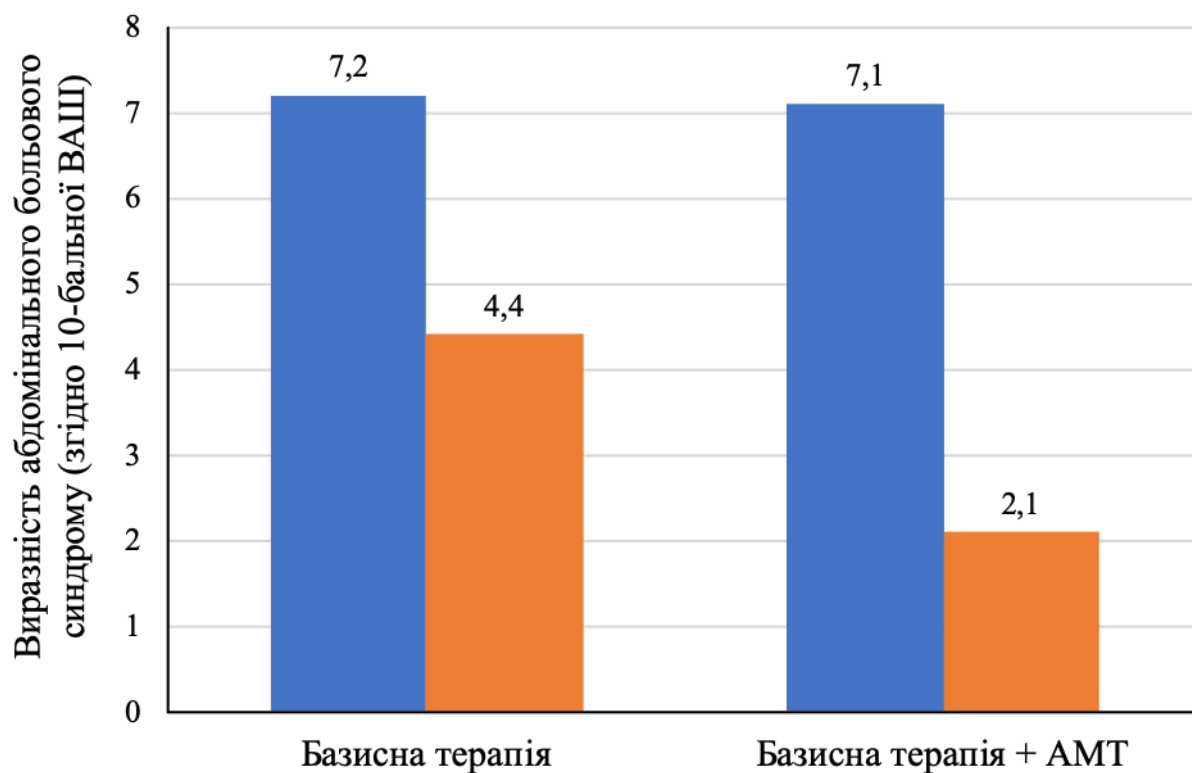


Рис. 4.1. Інтенсивність болю за ВАШ (0-10 балів) при лікуванні СПК.

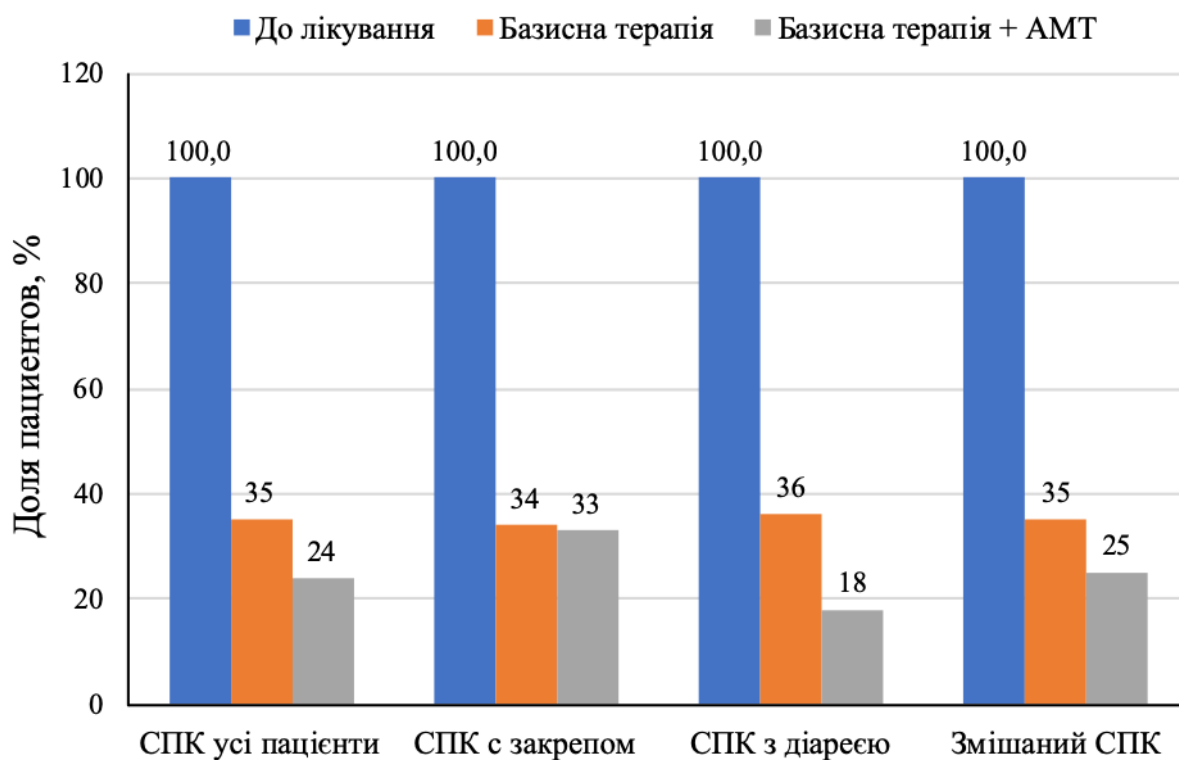


Рис. 4.2. Частота порушень стільця у процесі лікування (до та після лікування).

Таблиця 4.1.

Ефективність лікування хворих на СПК асоційований з АЗ (кількість респондерів)

Показник	Базисна терапія + АМТ(n=44)	Базисна терапія (n=40)	p	ВШ (ДІ)
Кількість респондерів	30 (68,2%)	18 (45,0%)	0,033*	2,62 (1,08-6,37)

Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно із стандартною терапією.

Як видно із представлених даних, додаткове призначення антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів у досліджуваній групі супроводжувалось суттєвим ефектом. Так, кількість респондерів у дослідній групі була вірогідно вище у порівнянні з основною групою (68,2% проти 45,0%, $p = 0,003$), інтенсивність болю за шкалою ВАШ знизилась більше, ніж удвічі (2,1 проти 4,4 при стандартній терапії, $p < 0,001$).

У хворих на СПК з діареєю також вірогідно у порівнянні зі стандартною терапією зменшилась частота випорожнень (18,0% проти 36,0%, $p = 0,011$), а частота порушень випорожнень в усіх пацієнтів з СПК, а також при усіх субтипах СПК після лікування у другій групі також знизилась, хоча різниця була статистично не вірогідна.

При оцінці динаміки показників опитувальника GSRS у досліджуваній групі пацієнтів також відмічено вірогідне зменшення абдомінального болю та діарейного синдрому, а також загального балу у порівнянні із хворими, що отримували стандартну базисну терапію ($p < 0,001$).

Таблиця 4.2

Динаміка основних симптомів (опитувальник GSRS) у процесі лікування, у балах

Синдроми	1. До лікування	Після лікування		p
		2. Базисна терапія	3. Базисна терапія + АМТ	
Абдомінальний біль	3,49±0,15	2,7±0,17	1,89±0,13*	<0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,001*
Діарейний синдром	2,01±0,13	1,71±0,10	1,19±0,10*	<0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,001*
Закреп	2,27±0,12	2,0±0,12	1,95±0,09	0,234
Загальний бал	12,17±0,10	10,43±0,09*	8,94±0,1*	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*

Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно із стандартною терапією.

Динаміка показників опитувальника MOCSF-36 у досліджуваних пацієнтів показало вірогідне збільшення показників загального стану здоров'я ($p = 0,001$), інтенсивність болю ($p < 0,001$), життєвої активності ($p < 0,001$) та фізичного стану пацієнтів ($p = 0,005$). Зазначені показники на етапі після лікування були зіставлені у залежності від використовуваного протоколу терапії на рис. 4.3. Збільшення показників опитувальника MOCSF-36 було статистично значущим у обох порівнюваних групах ($p < 0,05$).

Таблиця 4.3

**Динаміка показників опитувальника МОCSF-36 у процесі лікування, у
балах**

Показники	Етап	Після лікування		р
		Базисна терапія	Базисна терапія+ АМТ	
PF - фізичне функціонування	до	64,3±2,2	63,3±2,2	0,892
	після	68,3±2,3	72,2±2,5	0,254
	р	0,047*	<0,001*	-
RP - рольове функціонування	до	42,3±3,1	41,8±2,4	0,899
	після	57,5±2,9	59,6±2,7	0,598
	р	0,003*	<0,001*	-
BP - інтенсивність болю	до	43,5±2,9	45,1±2,7	0,687
	після	62,2±1,5	75,8±2,6	<0,001*
	р	<0,001*	<0,001*	-
GH - загальний стан здоров'я	до	40,8±1,3	40,7±1,4	0,958
	після	62,6±1,8	73,0±2,6	0,001*
	р	<0,001*	<0,001*	-
VT - життєва активність	до	41,4±2,6	40,9±2,7	0,894
	після	59,6±1,3	72,2±2,2	<0,001*
	р	<0,001*	<0,001*	-
SF - соціальне функціонування	до	50,4±1,1	51,4±1,3	0,559
	після	59,0±2,5	67,1±3,3	0,054
	р	0,004*	<0,001*	-
RE - емоційне функціонування	до	31,8±2,3	31,6±2,3	0,951
	після	48,2±3,1	51,0±2,6	0,491
	р	<0,001*	<0,001*	-
MH - психічне здоров'я	до	42,0±2,9	42,3±2,6	0,939
	після	51,6±2,3	57,2±3,3	0,168
	р	0,011*	<0,001*	-
PSC - фізичний компонент здоров'я	до	48,0±2,5	49,3±2,6	0,719
	після	57,2±3,2	69,5±2,8	0,005*
	р	0,026*	0,001*	--
MSC - психічний компонент здоров'я	до	41,5±3,2	40,1±3,4	0,765
	після	60,5±2,6	68,7±3,3	0,054
	р	<0,001*	<0,001*	-

Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно із стандартною терапією.

Також було проведено порівняння досягнутих показників опитувальника MOCSF-36 у досліджуваних групах зі значеннями, визначеними у контрольній групі (таблиця 4.4).

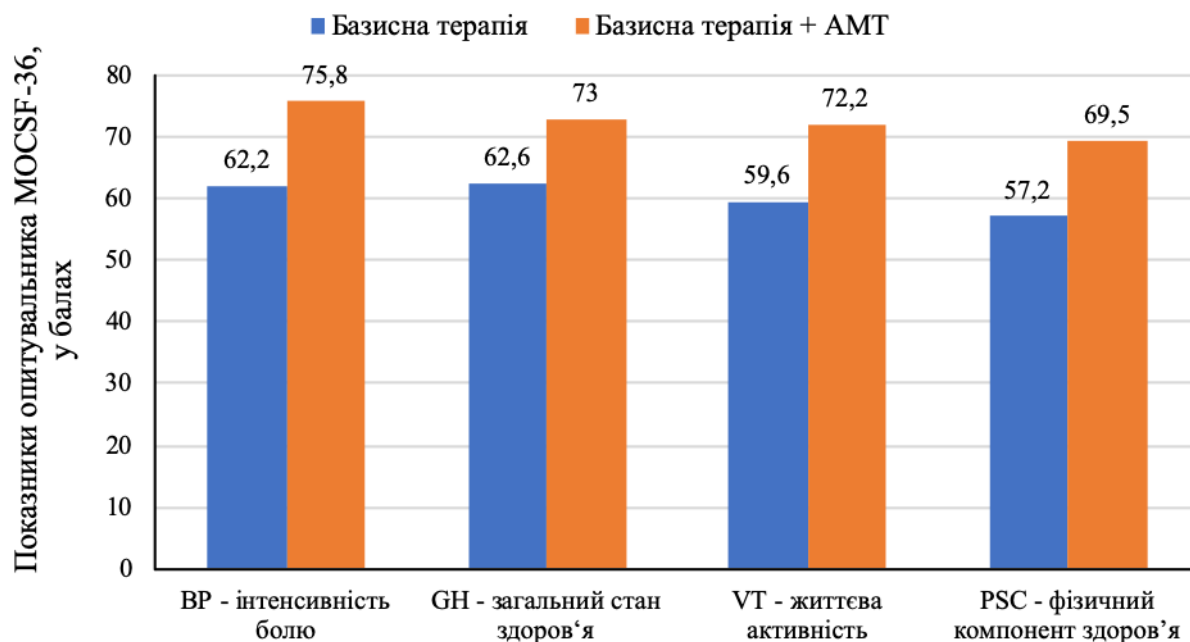


Рис. 4.3. Середні показники опитувальника MOCSF-36 у пацієнтів.

Таблиця 4.4

Порівняння показників опитувальника MOCSF-36 у процесі лікування з показниками контрольної групи, у балах ($M \pm m$)

Показник	1.Контрольна група(n=30)	Після лікування			
		2.Базисна терапія (n=40)		3.Базисна терапія + АМТ(n=44)	
		$M \pm m$	p_{1-2}	$M \pm m$	p_{1-3}
PF	80,1 $\pm$ 2,2	68,3 $\pm$ 2,3	0,001*	72,2 $\pm$ 2,5	0,061
RP	80,0 $\pm$ 1,9	57,5 $\pm$ 2,9	<0,001*	59,6 $\pm$ 2,7	<0,001*
BP	89,8 $\pm$ 3,1	62,2 $\pm$ 1,5	<0,001*	75,8 $\pm$ 2,6	0,003*
GH	83,8 $\pm$ 1,7	62,6 $\pm$ 1,8	<0,001*	73,0 $\pm$ 2,6	0,002*
VT	75,6 $\pm$ 3,4	59,6 $\pm$ 1,3	<0,001*	72,2 $\pm$ 2,2	0,403
SF	75,3 $\pm$ 2,0	59,0 $\pm$ 2,5	<0,001*	67,1 $\pm$ 3,3	0,112
RE	65,7 $\pm$ 3,1	48,2 $\pm$ 3,1	<0,001*	51,0 $\pm$ 2,6	0,002*
MH	76,8 $\pm$ 2,4	51,6 $\pm$ 2,3	<0,001*	57,2 $\pm$ 3,3	<0,001*
PSC	82,4 $\pm$ 1,3	57,2 $\pm$ 3,2	<0,001*	69,5 $\pm$ 2,8	<0,001*
MSC	74,9 $\pm$ 3,1	60,5 $\pm$ 2,6	0,002*	68,7 $\pm$ 3,3	0,175

Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно із контролем.

При порівнянні оцінок за шкалами PF, VT, SF і MSC у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, і показників групи контролю статистично значущі відмінності були відсутні ($p>0,05$), що свідчить про досягнення близьких до норми значень після лікування при використанні АМТ у складі протоколу лікування пацієнтів із СПК (рис. 4.4).

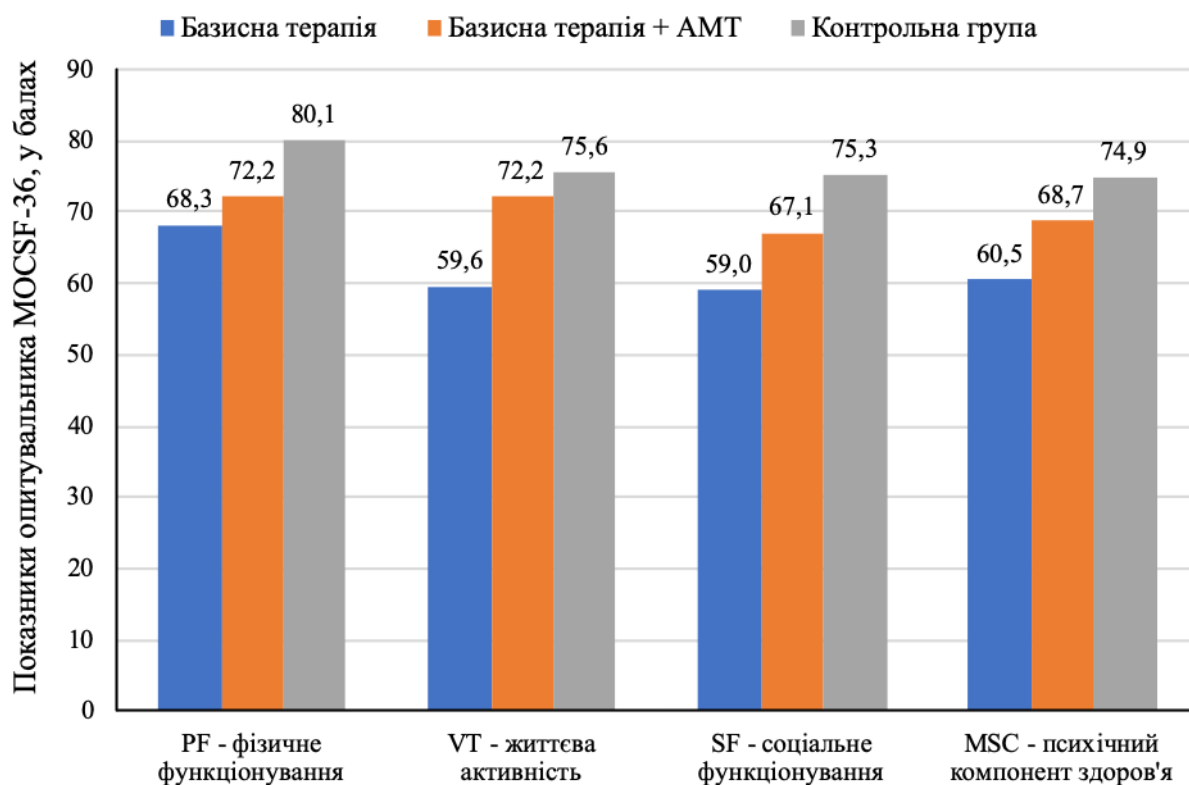


Рис. 4.4. Середні показники опитувальника МОСФ-36 у досліджуваних пацієнтів.

Алергічні прояви, що мали місце до лікування, зникли або зменшились у 4 (6,3%) пацієнтів першої групи та у 28 (34,1%) пацієнтів 2 групи ($p<0,001$).

Шанси усунення або зменшення проявів алергічної патології у групі пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, були вище у 15,75 разів (95% ДІ: 4,74-52,39).

4.2. Лабораторні критерії ефективності антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів у лікуванні синдрому подразненої кишки

Нами також вивчено вплив різних видів терапії на динаміку певних лабораторних показників, зокрема, рівні гістаміну та ДАО (таблиця 4.5), ЕКБ (таблиця 4.6), продукцію цитокінів у хворих на СПК з супутньою алергією (таблиця 4.7).

Таблиця 4.5

Динаміка рівня гістаміну та ДАО у різних групах хворих з СПК

Група	Рівень гістаміну, нг/мл			Рівень ДАО, Од/мл		
	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
1.Базисна терапія, n=40	1,41±0,28	1,22±0,28	0,633	8,53±0,82	9,02±0,66	0,643
2.Базисна терапія +АМТ, n=44	1,43±0,29	0,81±0,07	0,041*	8,51±0,77	11,1±0,73	0,017*
3.Контрольна група, n=30	0,7±0,06		-	11,4±0,71		-
p ₁₋₃	0,047*	0,219	-	0,031*	0,048*	-
p ₂₋₃	0,048*	0,698	-	0,022*	0,769	-

Примітки: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно із контролем; ** - достовірна різниця ($p < 0,05$) до та після лікування.

Згідно із отриманими даними, на початковому етапі вміст гістаміну і ДАО у сироватці крові у пацієнтів із СПК суттєво відрізнялися від показників контрольної групи ($p < 0,05$). Після проведення комбінованої терапії зазначалося статистично значуще зниження рівня гістаміну від $1,43 \pm 0,29$ до $0,81 \pm 0,07$ нг/мл ($p = 0,041$) і статистично значуще збільшення рівня ДАО - від $8,51 \pm 0,77$ до $11,1 \pm 0,73$ Од/мл ($p = 0,017$).

Таблиця 4.6

Динаміка рівня ЕКБ у різних групах хворих з СРК

Група	Рівень ЕКБ, нг/мл		
	до лікування	після лікування	p
1.Базисна терапія, n=40	50,5 ± 0,09	39,6 ± 0,08	<0,05
2.Базисна терапія +АМТ, n=44	56,7 ± 0,11	7,1 ± 0,02	<0,001
3.Контрольнагрупа, n=30	6,8 ± 0,01	-	
p ₁₋₃	<0,001	<0,001	-
p ₂₋₃	<0,001	<0,001	-

Примітки: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно із контролем; ** - достовірна різниця ($p < 0,05$) до та після лікування.

Досягнуті показники у цій групі були порівнянними із показниками контрольної групи ($p > 0,05$). У групі пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію, динаміка обох показників була несуттєвою ($p > 0,05$). Рівень гістаміну після лікування у даній групі був порівнянний із контрольною групою ($p = 0,219$), а рівень ДАО залишався статистично значимо нижче, ніж у групі контролю ($p = 0,048$).

Порівняння рівня гістаміну у динаміці виконано на рисунку 4.5, рівня ДАО - на рисунку 4.6.

Патологічний процес у хворих з СРК також характеризувався високим вмістом еозинофільного катіонного білка. Після проведеного комбінованого АМТ визначено достовірне зниження активності еозинофільного катіонного білка що, може розглядатися як позитивний ефект лікування в комплексі з АМТ у хворих з СРК, пов'язаний зі зниженням реакції гіперчутливості негайного типу.

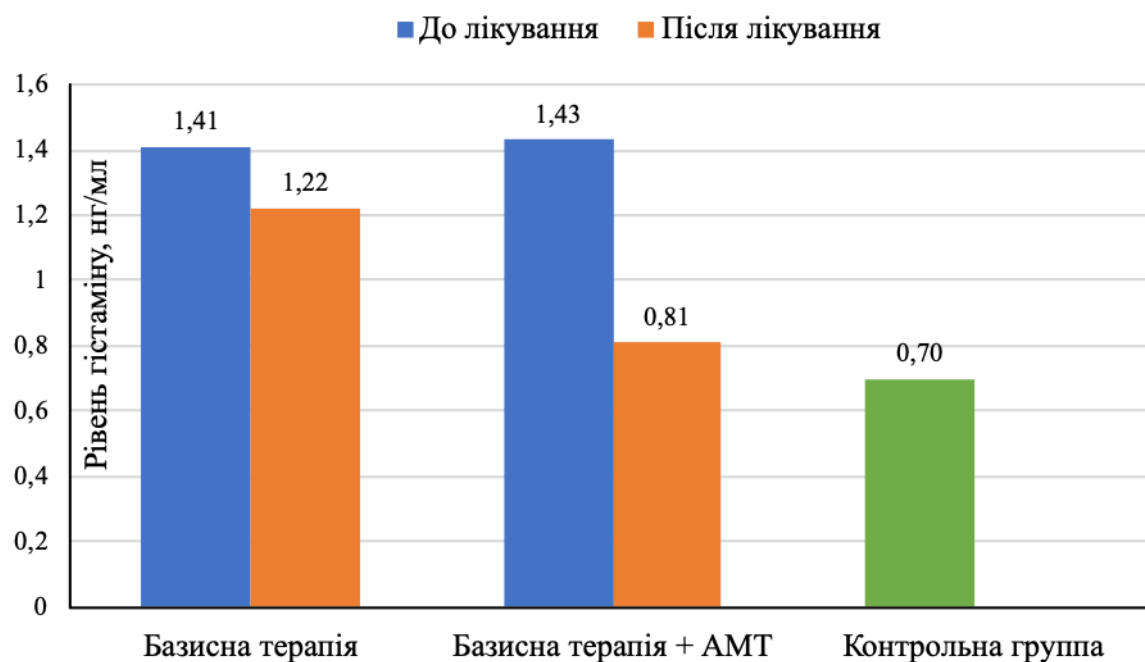


Рис. 4.5. Динаміка рівня гістаміну у різних групах хворих із СПК.

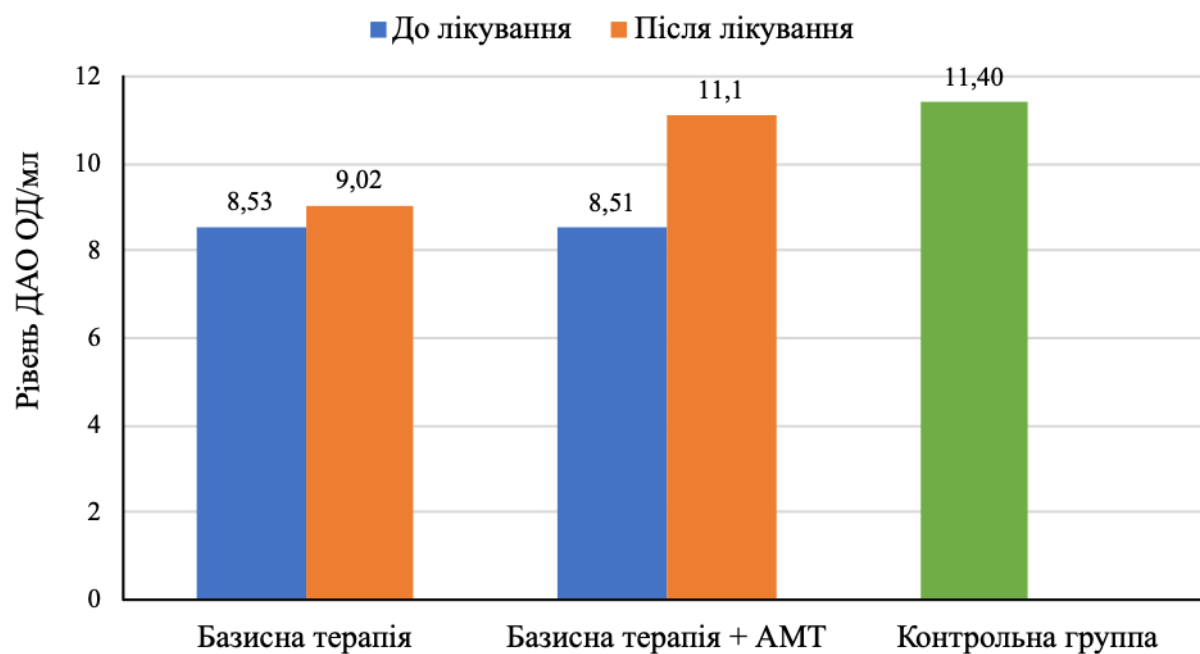


Рис. 4.6. Динаміка рівня ДАО у різних групах хворих із СПК.

Таблиця 4.7

**Показники продукції цитокінів у хворих на СПК у динаміці лікування
(Me [Q₁-Q₃])**

Показник (пг/мл)	Етап	Після лікування		p
		Контрольна група (n=30)	Базисна терапія+АМТ (n=44)	
ФНП-α	до	7,3 [4,2-8,9]	12,5 [9,6-16,3]	0,013*
	після		8,3 [4,7-9,6]	0,384
	p	-	<0,001**	-
ІЛ-1β	до	80,4 [65,2-100,4]	733,0 [567,1-931,9]	<0,001*
	після		730,0 [521,6 -912,2]	<0,001*
	p	-	0,972	-
ІЛ-4	до	25,2 [21,5-28,2]	80,3 [61,3 -107,6]	<0,001*
	після		27,3 [16,3 -35,2]	0,522
	p	-	<0,001**	-
ІНФ-γ	до	127,2 [94,1-168,1]	84,6 [56,3-103,0]	0,036*
	після		116,9 [98,2-145,4]	0,905
	p	-	0,034**	-

Примітки: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно із контролем; ** - достовірна різниця ($p < 0,05$) до та після лікування.

Звертає на себе увагу те, що у хворих на СПК після проведеного лікування концентрація ФНП-α та ІЛ-4 значно зменшилась та майже нормалізувалась, у той час як секреція ІЛ-1β залишилась на підвищеному рівні, можливо, у відповідь на тривале поступлення алергенів до організму.

Усі пацієнти досліджуваної групи додаткове призначення антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів у цілому переносили добре. Побічні ефекти (в основному, сонливість, головний біль, що не привели до відмови прийому цих ліків), спостерігались у 22 (26,8%) хворих.

Після закінчення курсу лікування ми спостерігали у динаміці за станом, самопочуттям та виникненням рецидивів у хворих на СПК протягом 4, 8 та 16 тижнів. Кожен із хворих був опитаний щодо наявності та відновлення скарг, які його турбували раніше. Результати спостереження

продemonстрували достовірне зниження більше ніж в півтора рази частоти рецидивів СПК у пацієнтів з АЗ, які отримували базисну терапію + АМТ, у порівнянні із пацієнтами, які отримували лише базисну терапію. Через 16 тижнів поновлення скарг відмічалось у 24 (60%) хворих на СПК та АЗ, які отримували тільки базисну терапію та лише у 15 (34,1%) , які отримували базисну терапію + АМТ (таблиця 4.8, рис. 4.7).

Таблиця 4.8

Частота рецидивів СПК у хворих на СПК асоційованим з АЗ після проходження курсу лікування базисною терапією та базисною терапією + АМТ у динаміці

Вид лікування	4 тижні після лікування		8 тижнів після лікування		16 тижнів після лікування		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Базисна терапія, n=40	10	25,0	18	45,0	24	60,0	0,002*
Базисна терапія + АМТ, n=44	8	18,2	11	25,0	15	34,1	0,09

Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) між групами.

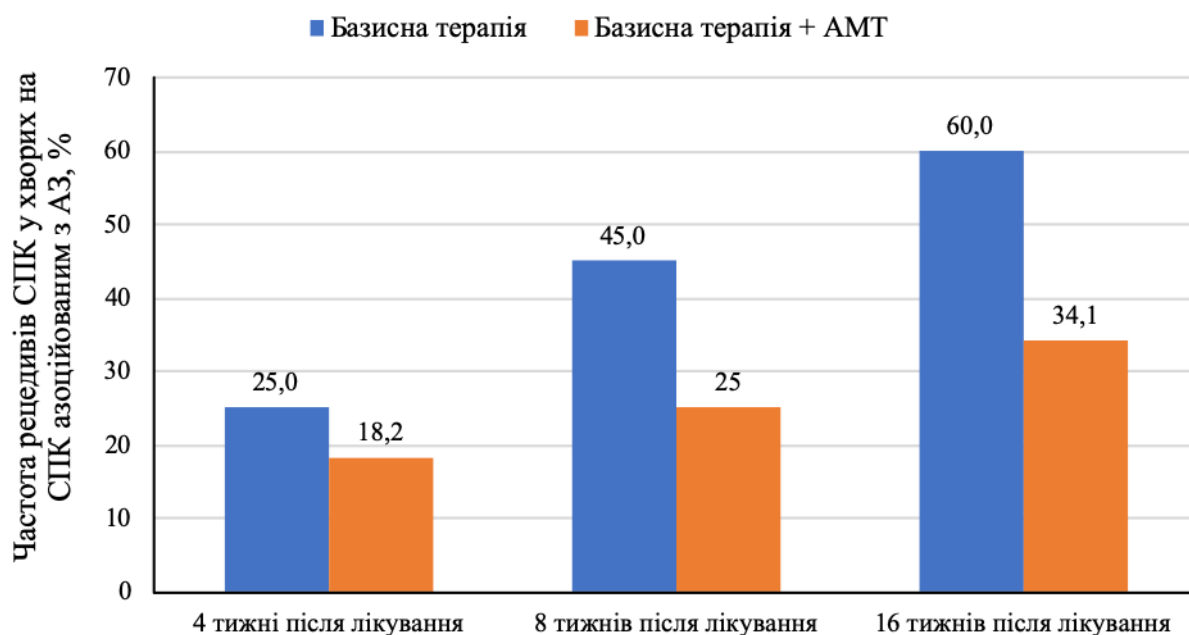


Рис. 4.7. Частота рецидивів СПК у хворих на СПК асоційованим з АЗ після проходження курсу лікування у динаміці.

Таким чином, нами проведено дослідження по вивченню можливої патогенетичної ролі гістаміну при СПК та ефективності антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів при цій функціональній патології кишечника. Як вже вказувалось вище, гістамін який є одним з основних медіаторів алергії, продукується у багатьох клітинах організму (мастоцити, базофіли, катаболізується шляхом окислювального дезамінування за участі ферменту ДАО, який відповідає за його позаклітинний рівень, що може підвищуватись або після вживання їжі, багатої на гістамін, або при ентерохроматофінних клітинах ШКТ, гістамінергічних нейронів тощо), зберігається внутрішньоклітинно у везикулах та звільняється при стимуляції клітин, ініціюючи значну кількість фізіологічних та патологічних процесів [64, 69, 77, 150, 179]. При недостатності або інгібіції ДАО виникає дисбаланс між споживанням гістаміну та здібністю організму елімінувати його, що приводить до розвитку як симптомів алергії, так і симптоматики СПК.

Наші дослідження показали, що середній рівень гістаміну у хворих на СПК був достовірно вищий у порівнянні з контрольною групою здорових добровольців, у той час як рівень ДАО був вірогідно нижчий. Отримані нами дані співпадають з даними інших дослідників. Так, Hoffman et al. показали, що у 4 % хворих дітей з абдомінальним болем та іншими симптомами СПК рівень гістаміну був підвищений, а рівень ДАО – знижений, що свідчило про наявність СНТГ [49]. Значна кількість інших досліджень показала, що у хворих на СПК має місце інфільтрація опасистих клітин у слизовій оболонці ободової та товстої кишки. Хоча підвищену щільність опасистих клітин знаходили у чоловіків та жінок зі всіма субтипами СПК, вважається, що вони мають патогенетичне значення тільки у активованому стані, коли відбувається їх дегрануляція, що веде до вивільнення різних сполук, таких як гістамін, триптаза і хімаза. У деяких дослідженнях показано кореляцію щільності опасистих клітин у кишкових біоптатах хворих на СПК з клінічною симптоматикою, зокрема, з абдомінальним болем [4, 5, 24, 37, 56,

58, 61, 74, 209], а також з такими психопатологічними симптомами як тривога та депресія [76].

На сьогоднішній день у літературі є лише один звіт про застосування антилейкотрієнового препарату монтелукасту при СПК, у якому відзначається його позитивний ефект [42, 53]. Враховуючи шляхи, задіяні у патогенезі СПК, вважається доцільним те, що автори запропонували та застосували цей препарат. Цікаво те, що даних щодо цього препарату дуже мало, хоча існують дані щодо частого супутнього перебігу СПК та алергії [4, 30, 34, 39, 40, 55, 57, 64, 162, 182]. Отримані нами дані свідчать про те, що додаткове призначення монтелукасту підвищує ефективність лікування хворих на СПК, особливо при субтипі СПК-Д. Таким чином, монтелукаст, як і антигістамінні препарати 2 покоління можуть бути варіантом лікування для пацієнтів, які страждають на СПК та алергічні захворювання, але для остаточного вирішення цього питання та надання клінічних рекомендацій необхідні додаткові ретельні дослідження у інших гастроентерологічних та алергологічних центрах. На основі отриманих нами даних запропоновано відповідний алгоритм діагностики та лікування СПК у хворих з супутніми алергічними захворюваннями (Див. додаток, рис. 1).

Матеріали розділу представлені у наступних публікаціях [39, 40, 41, 42, 43, 55, 64, 65, 86].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як відомо, СПК є одним з найбільш поширених порушень з боку шлунково-кишкового тракту, на який страждає у середньому 10-15% усієї дорослої популяції. Останнім часом при вивченні патогенезу СПК великий інтерес дослідників викликає малоінтенсивне запалення слизової оболонки кишечника. Незважаючи на те, що СПК є функціональним захворюванням ШКТ без будь-яких структурних або біохімічних аномалій, при деяких субтипах СПК, зокрема, при постінфекційному СПК, запалення може відігравати ключову роль у формуванні слабкої запальної реакції та спектру симптомів, які іноді схожі до симптомів запальних захворювань кишечника під час ремісії. Існує припущення, що СПК і пов'язане з ним малоінтенсивне запалення слизової оболонки кишечника може бути проявом не тільки постінфекційного процесу, но і системної алергічної (або «атопічної») відповіді, викликаной харчовою алергією або харчовою гіперчутливістю.

Останніми роками, завдяки вдосконаленню лабораторної діагностики, активну увагу почали приділяти такому виду харчової непереносимості як синдром низької толерантності до гістаміну (СНТГ) – патологічному процесу, що виникає внаслідок дисбалансу між споживанням гістаміну та здібністю організму елімінувати його, на який страждає не менше 3 % людей загальної популяції. Порушення толерантності до гістаміну (ПТГ), тобто підвищення рівня гістаміну у плазмі, може виникати в умовах недостатності або інгібіції фермента діаміноксидази (ДАО) – ферменту, що відповідає за позаклітинний катаболізм гістаміну, рівень якого може підвищуватись або після вживання їжі, багатой на гістамін, або при активації опасистих клітин. У здорових людей ферментативний бар'єр епітеліальних клітин ШКТ забезпечує достатню продукцію ДАО, що протидіє надлишковому всмоктуванню у кров гістаміну зовнішнього походження. У хворих на СНТГ розвиток симптомів можливий навіть при поступленні невеликої кількості

гістаміну (наприклад, з харчовими продуктами), що звичайно добре переноситься здоровими особами, але дуже часто зустрічається при СПК. Типові симптоми ПТГ включають гастроінтестинальні розлади, чхання, ринорею, закладеність носа, головний біль, дісменорею, гіпотонію, аритмію, кропив'янку, приливи тощо. У більшості випадків на ймовірність СПТГ вказує наявність двох та більше типових симптомів.

Для уточнення діагностики СПК і стратегій лікування необхідні додаткові дослідження у тому числі ті, які дають відповідь на питання ролі імунних механізмів у патогенезі СПК, зокрема IgE-опосередкованих і не IgE-опосередкованих алергічних реакцій на харчові продукти, а також ролі непереносимості гістаміну.

Як вже вказувалось вище, наслідком нашої неповної визначеності щодо етіології та патогенезу СПК є відсутність затвердженого режиму етіотропного лікування та недостатня ефективність патогенетичної терапії, а основою лікування у цей час залишається симптоматична терапія. Невідповідність сучасної медикаментозної терапії очікуванню як пацієнтів, так і лікарів, призводять до незадоволеності результатами лікування, спонукаючи до пошуку нових альтернативних терапевтичних засобів. Саме це і визначило доцільність виконання даної роботи, **основною метою** якої стала оптимізація діагностики та лікування пацієнтів, які мають СПК та супутні алергічні захворювання (АЗ), шляхом вивчення частоти, ролі та особливостей перебігу поєднаної патології, а також порушення толерантності до гістаміну для розробки нових стратегій та алгоритмів ведення відповідної категорії пацієнтів.

Серед **основних задач дослідження** ми розглядали: визначення частоти, характеру та особливостей перебігу супутньої алергічної патології у хворих на СПК, вивчення особливостей клітинного і гуморального імунітету, цитокінового профілю, факторів неспецифічної резистентності та спектру сенсibilізації до різних алергенів у пацієнтів із СПК та СПК у поєднанні з АЗ, встановлення частоти СНТГ у хворих на СПК та алергічні захворювання

шляхом визначення рівнів ферменту ДАО та загального гістаміну крові, вивчення ефективності комплексного патогенетичного лікування хворих на СПК та АЗ з використанням антимедіаторної терапії (АМТ), розробка алгоритму ведення пацієнтів із СПК та АЗ.

Для вирішення основних задач дослідження нами застосовувались клініко-анамнестичні методи, ретроспективний аналіз перебігу хвороби і результати анкетування хворих, загальноклінічні та біохімічні лабораторні методи, імунологічні та алергологічні лабораторні, інструментальні (колоноскопія з біопсією і гістологічним дослідженням матеріалу), статистичні методи дослідження.

Для вирішення поставлених задач на першому етапі було обстежено 150 хворих на СПК. Набір хворих для включення у дослідження проводився шляхом виявлення та уточнення характеру алергічної патології у хворих на СПК, що знаходились на обстеженні та лікуванні у лікаря-гастроентеролога.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік вище 18 років, згода на участь у дослідженні, наявність у хворого клінічних ознак СПК (згідно з Римськими критеріями IV) та будь-якої алергологічної патології, діагностованої та підтвердженої кваліфікованим лікарем-алергологом. Усі обстежені, що були включені у дослідження, протягом останнього року не зловживали алкоголем (споживання < 21 алкогольних ОД/тиждень для чоловіків, < 14 алкогольних ОД/тиждень для жінок). У дослідження не включали хворих з гострими інфекційними, запальними та хірургічними захворюваннями, злоякісними новоутвореннями, клінічно значущою серцевою, нирковою та печінковою недостатністю, тяжкими нервовими та психічними захворюваннями.

Діагноз алергологічної патології первинно виставлявся та верифікувався кваліфікованим лікарем-алергологом згідно існуючим стандартам. Діагноз СПК встановлювався згідно з Римськими критеріями IV, відповідно яким, СПК розглядали як функціональний кишковий розлад, при

якому рецидивуючий абдомінальний біль асоціювався з дефекацією або змінами випорожнень, які визначались протягом останніх 3-х місяців при початку симптоматики не менше ніж за 6 місяців до встановлення діагнозу. Крім таких порушень випорожнень, як діарея, закреп або їх поєднання, часто були присутні здуття і відчуття розтягнення живота, які, тим не менш, не є специфічними лише для СПК. У залежності від характеру симптоматики та змін випорожнень згідно Брістольської шкали виділялися пацієнти з СПК з діареєю (СПК-Д), СПК з закрепом (СПК-З), змішаний тип СПК (СПК-Зм) та невизначений СПК (СПК-Н). У хворих на СПК не було клінічних ознак лактазної недостатності, а целиакія виключалась на підставі негативних результатів на антигліадинові та антитрансглютаминазні антитіла.

Для вирішення поставлених задач, як вже було вказано вище, було відібрано 150 хворих з ознаками СПК, що знаходились на обстеженні та лікуванні у лікаря-гастроентеролога. Із них 96 жінки (62,6 %) та 54 чоловіки (37,3 %) у віці 18 - 60 років (середній вік $40,8 \pm 2,1$ роки). При подальшому поглибленому алергологічному обстеженні серед цих 150 осіб з СПК у 84 пацієнтів (56 %) лікарем-алергологом були виявлені ознаки різної алергологічної патології, характер якої був детально проаналізований у розділі 3. Відповідно, ці хворі на СПК з алергією (84 пацієнти), склали 1 групу обстежених, а хворі на СПК без алергопатології (66 пацієнтів) відповідно 2 групу. Тобто, усього у дослідження було включено 2 групи пацієнтів: СПК без ознак алергопатології (66 хворих) та СПК у поєднанні з алергічною патологією (84 особи).

Контрольну групу склали 30 здорових добровольців (18 жінок, 12 чоловіків), які відповідали віковим та статевим характеристикам основної групи. Усі пацієнти дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні. Більшу частку хворих склали пацієнти у віці 30 - 50 років, частіше особи жіночої статі з СПК-Д (44,5 % від усіх хворих). Виходячи з представлених даних, у дослідження було включено достатню кількість хворих.

У розділі 3 нами вивчено частоту розвитку та особливості перебігу СПК з супутньою алергічною патологією. Загалом СПК було діагностовано у 62 із 100 хворих з різноманітною алергологічною патологією (група 1), найчастіше – у хворих з харчовою алергією (75 %), полінозом (66,6 %) та алергічним ринітом (57,1 %), atopічним дерматитом (57,1 %), медикаментозною алергією (62,5 %). Більше ніж у половини хворих (54,8 %) виявлявся СПК-Д, у той час як СПК-З та СПК-Зм виявлялися вірогідно рідше - у 22,6 % хворих кожний ($p < 0,01$).

При клініко-анамнестичному дослідженні 150 хворих на СПК у 101 з них (67,3 %) виявлялися супутні скарги, що могли вказувати на наявність алергічної патології, такі як сльозотеча, свербіж очей та крил носа, закладеність та виділення із носа, чхання, печіння у роті і горлі, кашель, сверблячі висипання на шкірі, набряк губ. Обтяжений спадковий анамнез зі сторони алергологічних захворювань відмічали 58 пацієнтів (39,7 %). У 33 пацієнтів (22 %) в анамнезі була алергія на ліки, серед яких переважали антибіотики пеніцилінового ряду, макроліди, вітаміни групи В, лідокаїн, НПЗП, бета-блокатори.

Підтверджена супутня алергічна патологія при ретельному дообстеженні була остаточно діагностована у 84 із 150 хворих (група 2) на СПК (56 %), причому 29 пацієнтів (19,3 %) мали більше, ніж одне алергічне захворювання. У хворих на СПК з алергією найчастіше виявлялися такі алергічні захворювання як алергічний риніт (51,2 %) та поліноз (40,5 %), медикаментозна алергія (42,9 %), харчова алергія та кропив'янка (по 19 %), atopічний дерматит (15,5 % хворих). Загальна частота супутньої алергологічної патології при цьому вірогідно не відрізнялась від частоти СПК у хворих за алергічними захворюваннями (56 % проти 62 %, $P > 0,05$). При класичному СПК вірогідної різниці у частоті виявлення основних субтипів захворювання не було. На противагу цьому, у хворих на СПК з супутньою алергією значно частіше зустрічався СПК-Д (57,1 % усіх випадків) та значно рідше СПК-Зм (16,6 % усіх випадків). Частота виявлення

цих субтипів у хворих з СПК з супутньою алергією вірогідно відрізнялась від такої при класичному СПК.

При розгляді різних факторів ризику СПК, у групі 2 хворих на СПК вірогідно частіше виявлялися перенесені гострі кишкові інфекції протягом останнього року (28,6 % проти 8,1 %, ВШ – 4,88), психоемоційне перевантаження (69 % проти 19,4 %, ВШ – 9,1) та супутні функціональні порушення нервової системи (26,1 % проти 8,1 %, ВШ – 4,33). Вірогідної різниці у виявленні іншої супутньої гастроентерологічної патології в обох групах не було. Найбільш частими клінічними симптомами СПК, окрім абдомінального болю, який був присутній у всіх хворих, були метеоризм (80,8 %), флатуленція (69,9 %) та діарея (44,5 %).

Таким чином, отримані нами результати дають підставу вважати, що СПК, з одного боку, є серйозним фактором ризику розвитку АЗ, але, з іншого боку, не виключено, що саме наявність алергопатології провокує розвиток СПК, що узгоджується з поки що нечисленними літературними даними. Так, підвищена поширеність СПК у людей з алергічними захворюваннями, на думку N. Powell et al. (2007) та T.C. Shen et al. (2016), достатньо переконливо свідчить про наявну коморбідність між цими двома захворюваннями.

У деяких дослідженнях оцінювали наявність та/або роль клітин та/або медіаторів опасистих клітин при СПК. Зокрема, були досліджені частота атопії та рівні імуноглобуліну Е (IgE), який індукує дегрануляцію до опасистих клітин і вивільняє медіатори запалення, такі як гістамін. У деяких дослідженнях було виявлено більш високий рівень IgE при СПК у порівнянні зі здоровим контролем. Про можливий патогенетичний взаємозв'язок між харчовою алергією та харчовою непереносимістю і СПК свідчать декілька досліджень, що продемонстрували позитивну реакцію у частини хворих на СПК на низькоалергенні дієти і динатрію кромоглікат, припускаючи, що у деяких підгрупах пацієнтів із СПК симптоми можуть бути пов'язані з алергією або непереносимістю харчових продуктів.

Аналіз літературних джерел також показав, що пацієнти з бронхіальною астмою, алергічним ринітом та atopічним дерматитом мають більш високий показник поширення СПК у порівнянні з пацієнтами, що страждають від інших легеневих захворювань, і здоровими пацієнтами. При цьому можлива активація імунітету і запалення слизової ШКТ можуть сприяти розвитку СПК. Так, запальна реакція, опосередкована тучними клітинами при алергопатології, також впливає на епітеліальні клітини. У свою чергу, це впливає на підвищення проникності епітеліального бар'єру для алергенів та інфекційних агентів, спричиняючи посилення запалення. Слід відмітити, що таку ж думку мають A. Parhadi et al. (2007) та K.N. Lee, O.Y. Lee (2016). Слід відмітити, що ще у 2008 році M.C. Tobin et al. навіть запропонували внести у класифікацію СПК його особливу форму під назвою «atopічний СПК», тим самим підкреслюючи його особливо тісний зв'язок з алергічними захворюваннями. Так, вони повідомили, що поширеність СПК порівняно з аналогічною у загальній популяції, була значно вищою у пацієнтів з АР (в 2,67 рази) та АД (в 3,20 рази). Так, дослідження N. Powell, B. Huntley (2007) продемонструвало, що відносний ризик для СПК серед пацієнтів з БА був удвічі більший, ніж у представників контрольної групи, що вказує на істотний зв'язок між цими станами. P.J. Bansal et al. (2003) також повідомили про збільшення поширеності СПК у пацієнтів з АД і наголосили на тому, що АД може передувати розвитку СПК або бути його маркером. На думку M.C. Tobin et al. (2008) наявність АД може бути незалежним предиктором СПК. В зовсім недавньому дослідженні S. Nybacka et al. (2018) також показали, що пацієнти з СПК мають значно більш високу частоту алергопатології.

Незважаючи на те, що різноманітні механізми, потенціально задіяні у розвитку СПК, вивчаються давно і інтенсивно, досліджень, що вивчали особливості імунного статусу у хворих на СПК, недостатньо. З метою уточнення особливостей імунного статусу у хворих на СПК та СПК з супутньою алергічною патологією, нами проведено імунологічне обстеження

150 хворих на СПК та 30 осіб контрольної групи, куди увійшли практично здорові особи, що були співставленими за віком та статтю з дослідною групою.

Імунологічне обстеження включало вивчення клітинних та гуморальних факторів – кількості та субпопуляційного складу лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19), що визначались за допомогою моноклональних антитіл на проточному цитофлюориметрі, а також визначення рівня сироваткових ЦІК (по Дигеону), імуноглобулінів G, M, A (за Манчіні), IgG4 та IgE методом ІФА за допомогою наборів ХЕМА (Росія), а також вмісту ФНП- α за допомогою наборів Цитокін (Росія) згідно інструкціям виробника.

Проведені нами дослідження показали, що у хворих на СПК, особливо при наявності АЗ, відбуваються зміни характеру імунної відповіді. В них знижена абсолютна кількість Т- лімфоцитів, їх основних субпопуляцій, а також збільшений вміст гуморальних факторів у сироватці крові. Так, у обстежених осіб були зниженими як загальна кількість Т-лімфоцитів (CD3), так і абсолютна кількість їх основних субпопуляцій – Т-хелперів (CD4) та Т-супресорів (CD8). Як відомо, ці субпопуляції Т-клітин відіграють ключову роль у регуляції імунної відповіді та відповідають, у тому числі, за розвиток алергічних реакцій, рецидивуючих інфекцій, а також за аутоімунітет. Крім того, у обстежених осіб виявлявся високий рівень IgM, IgE і IgG4, ЦІК, ІЛ-1 β та ФНП- α , значно вищий, ніж у контрольній групі здорових осіб. На відміну від цього, у хворих на СПК було виявлено вірогідне підвищення концентрації IgM та IgE у сироватці крові, а також рівня IgG4, ЦІК та ФНП- α . та ЕКБ

Слід відзначити, що IgM є переважним антитілом у первинних імунних відповідях, має високу здатність зв'язувати комплемент, аглютинувати та лізувати клітини-мішені. Зміна класів синтезованих імуноглобулінів IgM на IgG або IgA вимагають взаємодії В-лімфоцитів з Т-

лімфоцитами, у процесі якої ці клітини передають один одному відповідні сигнали як при безпосередньому контакті через систему CD40 - CD40L, так і через секрецію цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-13, що індуюють синтез IgE та TGF- β , а також ІЛ-10, що індуюють синтез IgA.

Відомо, що IgG є головною ефекторною молекулою гуморальної імунної відповіді людини та складає приблизно 75 % усієї кількості імуноглобулінів у плазмі здорових осіб. У людини описано чотири підкласи IgG - IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. У нормі переважає IgG1, а на частку IgG4 приходить біля 3 – 5 %. Інтерес до IgG4-асоційованих захворювань виник відносно недавно, тому дані щодо розповсюдженості цієї патології відсутні. Є тільки окремі повідомлення щодо розповсюдженості аутоімунного панкреатиту, частота якого може доходити до 11 %, а також аутоімунного холангіту та холециститу. У обстежених нами пацієнтів цей показник був вірогідно підвищений, хоча й помірно, що вряд чи має відношення до системного процесу. Це дало нам можливість зробити висновок, що у хворих на СПК IgG4 у більшій мірі відображає алергологічний статус пацієнтів.

IgE є одним з основних тригерів активації опасистих клітин (мастоцитів). IgE-залежна активація опасистих клітин – це складний процес, що включає зв'язок імуноглобуліну зі своїми високоспецифічними рецепторами (Fc ϵ R1), що розташовані у великій кількості на поверхні опасистих клітин, що, в свою чергу, є сигналом для переміщення гранул та вивільнення медіаторів алергічного запалення, таких як гістамін, нейтральні протеази, простагландини, лейкотрієни. Пацієнти з IgE-опосередкованими алергічними реакціями до харчових продуктів часто скаржаться на функціональні абдомінальні симптоми, що лежать в основі СПК. У хворих на СПК в біоптатах слизової кишківника часто виявляють велику кількість опасистих клітин, що зазвичай корелює з клінічними симптомами СПК.

ЕКБ є специфічним маркером активності еозинофілів. Він секретується в кров сенсibiliзованими еозинофілами при алергічних і запальних реакціях. Його вміст у крові корелює з виразністю алергічних

реакцій. Нами проведене дослідження демонструє, що патологічний процес у хворих з СРК характеризується високим вмістом еозинофільного катіонного білка. А після проведеного комбінованого АМТ визначається достовірне зниження активності ЕКБ, що може розглядатися як позитивний ефект лікування АМТ у хворих на СРК асоційованим з АЗ, пов'язаний зі зниженням реакції гіперчутливості негайного типу.

Одержані нами дані також дозволяють вважати, що при СРК можливе порушення ІЛ-1 β -опосередкованої продукції ІНФ- γ Th1-клітинами, що, поруч з іншими факторами, приводить до недостатнього синтезу даного цитокіну клітинами-продуцентами. Також не виключено, що активація макрофагальної складової імунітету, що має місце при СРК, може сприяти підвищенню продукції макрофагами речовин, що інгібують синтез ІНФ- γ . На нашу думку, підвищення у сироватці крові типових прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і ФНП- α свідчить про наявність та вираженість запалення слизової оболонки кишечника при СРК, в той час як зниження вмісту ІНФ- γ може відображати недостатність факторів, що обмежують реалізацію запалення. Виходячи з цієї позиції, ефект ІНФ- γ при запаленні слід трактувати як протизапальний. Чи є ці зміни причиною або наслідком даного патологічного процесу, ще слід з'ясувати у майбутньому, але наявність запального та/або алергічного компонента при СРК вже не викликає сумнівів, що додатково підтверджує не випадковість поєднання у одних і тих самих пацієнтів СРК та АЗ.

Як відомо, більшість пацієнтів з СРК відчують, що деякі продукти харчування викликають типові симптоми захворювання. Продукти, які часто асоціюються із виникненням симптомів, включають в себе пшеницю/зернові, овочі, молочні продукти, жирні продукти, гостру їжу, каву та алкоголь і частіше пов'язуються з появою абдомінального болю і асоційованою з газами симптоматикою. Традиційно ці продукти відносяться до категорій продуктів з високим вмістом гістаміну або сприяють його вивільненню з опасистих

клітин. При цьому важливо, що саме гістамін є важливим медіатором, з яким досить часто асоціюються симптоми СПК.

Останнім часом велику увагу приділяють порушенню толерантності до гістаміну, так званому синдрому низької толерантності до гістаміну (СНТГ). Це патологічний процес, що виникає внаслідок дисбалансу між споживанням гістаміну та здібністю організму елімінувати його, на який страждає не менше 3 % людей загальної популяції (в основному жінки середнього віку – до 80 % усіх випадків). Порушення толерантності до гістаміну (ПТГ), тобто підвищення рівня гістаміну у плазмі, може виникати в умовах недостатності або інгібіції фермента діаміноксидази (ДАО) – ферменту, що відповідає за позаклітинний катаболізм гістаміну, рівень якого може підвищуватись або після вживання їжі, багатой на гістамін, або при активації опасистих клітин. Надлишкове накопичення гістаміну приводить до розвитку симптоматики, яка включає в себе гастроінтестинальні розлади, чхання, ринорею, закладеність носа, головний біль, дисменорею, гіпотонію, аритмію, кропив'янку, приливи тощо.

З метою уточнення ролі гістаміну у розвитку та маніфестації СПК нами проведено вивчення рівня гістаміну та діаміноксидази у хворих на СПК. Визначення імунологічних факторів та медіаторів проводилось ІФА-методом згідно інструкції виробника. Вміст DAO вивчався за допомогою тест-систем «Immundiagnostik» (Германія), гістаміну – «LDN» (Германія), ФНП-α - «Цитокін» (Росія), загального IgG4 та IgE - «Хема» (Росія), алерген специфічних IgG4 та IgE - «Алерген» (Росія). Вираженість больового абдомінального синдрому оцінювалась суб'єктивно за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою. Також оцінювались якість життя хворих згідно стандартної анкети MOSSF-36-Item Short-Form Health Status Survey (SF-36).

У цілому по групі рівень DAO у пацієнтів з СПК не відрізнявся від референтних значень і склав $11,8 \pm 1,3$ Од/мл ($14,2 \pm 1,5$ нг/мл), але у 43,5% серед усіх досліджуваних він був нижче 10 Од/мл, що, за даними літератури, передбачає вірогідність СПТГ. У хворих на СПК з супутньою

алергією середній рівень ДАО був нижчим, ніж у всіх пацієнтів з СПК та у контролі. Активність ДАО $<3 \text{ U / мл}$, що з високою вірогідністю свідчить про СПТГ, спостерігалася у 1 пацієнта з групи контролю (3,3 %), 4 з 66 хворих на СПК (6,1 %) та 10 з 146 хворих (6,8 %) на СПК з супутньою алергією. Рівень гістаміну у сироватці крові у хворих на СПК був вірогідно вищим, ніж у контролі, а у хворих на СПК з супутньою алергією – вірогідно вищим, ніж у хворих на СПК у цілому ($1,7 \pm 0,08$ проти $1,4 \pm 0,06$ та $0,7 \pm 0,06 \text{ нг/мл}$, $p < 0,05$).

Середній рівень співвідношення ДАО/гістамін (індексу) у хворих на СПК з супутньою алергією був вірогідно нижче, ніж у контролі та у хворих на СПК ($p < 0,05$). Низький індекс ДАО/гістамін (нижче 10,0) було виявлено у 75 із 146 хворих на СПК з супутньою алергією (51,4 %).

Відповідно до критеріїв, розроблених Maintz L. et al. (2007), після виключення IgE-опосередкованої харчової алергії до найбільш поширених продуктів та при наявності низького показника ДАО / гістамін у сполученні з двома або більш характерними скаргами, діагноз СНТГ нами було поставлено у 12 із 146 (8,2 %) серед загального числа обстежених пацієнтів з СПК та супутньою алергією. У групі хворих на СПК із низьким індексом ДАО/гістамін цей показник підвищився до 16 %. Як відомо, у цілому популяційний рівень частоти СНТГ коливається від 1 до 3 %. Проведені нами дослідження показали, що серед хворих на СПК та СПК з супутньою алергією частота СНТГ значно перевищує середній популяційний рівень, що підтверджує припущення, що алергічний (псевдоалергічний) компонент має суттєву патогенетичну роль, принаймні, у частини хворих на СПК.

У групі хворих на СПК із низьким індексом ДАО/гістамін, що підвищує ймовірність наявності СНТГ, вірогідно частіше зустрічалися жінки більш молодого віку, у яких серед скарг вірогідно частіше фіксувались головний біль, діарейний синдром та здуття живота. У хворих із високим/нормальним індексом частіше фіксували тривожні/депресивні розлади та певну спадковість по СПК. При оцінці виразності больового

абдомінального синдрому згідно візуально-аналогової шкали було виявлено вірогідно більшу його інтенсивність у хворих із низьким індексом ДАО/гістамін, а також більш виражений фізичний компонент здоров'я згідно опитувальника MOSSF-36.

У хворих із низьким індексом ДАО/гістамін був вірогідно нижчий рівень ДАО та ФНП- α , та вірогідно вищий рівень гістаміну та IgE, що відображає виражений алергічний компонент даного патологічного процесу. Навпаки, у хворих із високим індексом ДАО/гістамін фіксувався вірогідно більш високий рівень ФНП- α у сироватці крові, що свідчило про більш виражений запальний компонент захворювання.

Слід підкреслити, що у здорових людей ферментативний бар'єр епітеліальних клітин ШКТ забезпечує достатню продукцію ДАО, що протидіє надлишковому всмоктуванню у кров гістаміну зовнішнього походження. У хворих на СНТГ розвиток симптомів можливий навіть при поступленні невеличкої кількості гістаміну (наприклад, з харчовими продуктами), що звичайно добре переноситься здоровими особами, але дуже часто зустрічається при СПК.

Таким чином, нами виявлено суттєві клініко-лабораторні розбіжності між хворими на СПК із високим/нормальним та низьким індексом ДАО/гістамін. Як відомо, фермент ДАО відіграє ключову роль у розпаді гістаміну, що поступає з їжею. Недостатня його активність може привести до появи гастроентерологічної симптоматики при вживанні продуктів, що багаті на гістамін, алкоголю або ліків, що сприяють вивільненню гістаміну або блокують ДАО. Дані літератури свідчать, що у хворих зі зниженою активністю ДАО навіть невеличка кількість гістаміну призводить до появи симптоматики з боку органів, що мають гістамінові рецептори. Гістамін та його попередник гістидин, а також інші біогенні аміни є практично у всіх продуктах у різній концентрації. Зокрема, гістамін у високих концентраціях присутній у таких продуктах, як сир, квашена капуста, вино, а також в багатих на білок продуктах – рибі, м'ясі та ковбасі. Інші біогенні аміни у

сполученні з гістаміном також можуть привести до зниженню/відсутності толерантності до нього, що може пояснити як інгібіцію цими амінами ДАО, так і вивільненням гістаміну у кишечнику. Деякі продукти (наприклад, цитрусові) виступають у якості неспецифічних лібераторів гістаміну, незважаючи на його низький вміст у них. На відміну від IgE-опосередкованої ХА, при якій симптоми проявляються при прийомі навіть невеликої кількості алергогенних харчових продуктів, сумарна кількість гістаміну є ключовим фактором розвитку СНТГ.

Оскільки діагностика АЗ завжди передбачає виявлення сенсibilізації до причинно-значущих алергенів, то нами проаналізовано частоту гіперчутливості до найбільш поширених харчових, пилоквих та побутових алергенів за допомогою визначення рівня відповідних алерген-специфічних IgE та IgG4 методом ІФА. При цьому ми звертали увагу тільки на пацієнтів із 2-м, 3-м та 4-м ступенем активності реакції. За рівнем IgE-антитіл це відповідало рівню 1 - 16,99 МО/мл, а за рівнем IgG4-антитіл це відповідало показникам, що перевищували рівень 50 КО/л.

У відношенні частоти гіперчутливості до харчових та пилоквих алергенів отримані результати показали, що у пацієнтів із СПК вірогідно частіше виявлялася сенсibilізація до алергенів яєчного білку та молока, а також полину та соняшника. У хворих на СПК з супутньою алергією та низьким індексом ДАО/гістамін був суттєво більш виражений алергічний компонент алергічних реакцій, що супроводжувалося більшим числом пацієнтів з алергією на яйце, молоко, свинину, рибу, апельсин, картоплю та яблука. Навпаки, у пацієнтів з високим індексом ДАО/гістамін алергічної реакції на свинину та рибу зовсім не виявлено, а на інші харчові продукти гіперчутливість виявлялась значно рідше. У той же час, рівень алерген-специфічного IgG4 у обох групах практично не відрізнявся.

Таким чином, у пацієнтів із СПК та СПК з супутньою алергією відмічається різний рівень ДАО та гістаміну у сироватці крові, що супроводжується різними значеннями індексу ДАО/гістамін. Хворі на СПК з

високим/нормальним та низьким індексом ДАО/гістамін мають різні імунологічні та клінічні особливості. Для пацієнтів з низьким індексом, який обумовлений, переважно, низьким рівнем ДАО та високим рівнем гістаміну, характерно підвищення як загального IgE, так і алергенспецифічного IgE до більшості вивчених харчових продуктів, тобто у таких хворих виражена або алергічна складова патологічного процесу, або, за її відсутності, характерна наявність СНТГ. У таких хворих більш виражений абдомінальний больовий синдром, для них також характерні частий головний біль та виражене зниження фізичного компоненту здоров'я у структурі якості життя.

Високий індекс ДАО/гістамін обумовлений, переважно, високим рівнем ДАО та низьким рівнем гістаміну. У таких хворих спостерігається підвищена концентрація ФНП-α у сироватці крові, частіше виявляється обтяжена спадковість та тривожні/депресивні стани, що суттєво знижують психічний компонент здоров'я у структурі якості життя. Тобто, у таких хворих у патологічному процесі переважають генетичний, психологічний та запальний фактори.

З наведених вище даних літератури відомо, що досить часто пацієнти із СПК мають супутню алергічну патологію та навпаки особи з АЗ нерідко страждають й на СПК, що може свідчити про можливий етіологічний та патогенетичний взаємозв'язок цих станів між собою. Цьому сприяє висока поширеність не лише харчових та пилових, але й кліщових алергенів домашнього пилу (КДП), повна елімінація яких з житлових приміщень практично неможлива. Відомо, що саме ці алергени часто викликають у сенсibilізованих до них осіб різні респіраторні алергічні захворювання (риніт, поліноз, астма). Незважаючи на те, ці алергени вважаються інгаляційними, є дані, що вони в значній кількості потрапляють у ШКТ та можуть приймати участь у розвитку алергічного запалення травного каналу.

Нами проведено дослідження, основною метою якого стало вивчення частоти сенсibilізації хворих на СПК до КДП у порівнянні зі здоровими особами. Так, за допомогою ІФА було проведено визначення специфічних Ig

Е у сироватці крові до алергенів двох найбільш розповсюджених кліщів домашнього пилу – *D. pteronyssinus* та *D. farinae*. Результати наших досліджень показали, що помірний і високий рівень сенсibilізації до *D. pteronyssinus* мали 58 пацієнтів з СПК (64,4 %) та 18 пацієнтів (30 %) групи контролю ($p < 0,01$), до *D. farinae* – 42 хворих на СПК (46,6 %) та 17 (28,3 %) пацієнтів контрольної групи відповідно. Сенсibilізацію одночасно до двох кліщів було виявлено у 35 пацієнтів з СПК (38,8 %) та лише у 6 (10 %) пацієнтів контрольної групи ($p < 0,005$). Дуже високий рівень сенсibilізації до даних алергенів було виявлено у 2 пацієнтів з СПК, але такий рівень був відсутнім у групі порівняння.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про те, що у хворих на СПК сенсibilізація до КДП (*D. pteronyssinus* та *D. farinae*) зустрічається вірогідно частіше, ніж серед здорових осіб. Ці дані дозволяють розглядати КДП як можливий новий екологічний тригерний фактор ризику, що сприяє розвитку СПК у чутливих до чого них пацієнтів. Так, існують дані, що мажорний алерген КДП *Der p1* може потрапляти не лише у дихальні шляхи та стравохід, але виявляється й у кишечнику людини, тим самим беручи участь у кишковому запаленні. Саме тому потрапляння і персистенція алергенів КДП у кишечнику людини дає нам уявлення про ще один можливий екологічний тригер та фактор ризику, що провокує розвиток і ускладнює в подальшому перебіг СПК у сенсibilізованих до КДП пацієнтів. Слід відзначити, що раніше було опубліковано результати декількох досліджень, що продемонстрували збільшення частоти сенсibilізації до аероалергенів у хворих на СПК. Однак, так і залишилися без відповіді такі важливі питання, як: скільки часу потрібно для розвитку гіперчутливості до відповідних алергенів при їх потраплянні в ШКТ, якою має бути їх доза, реакції якого типу (негайні або сповільнені) розвиваються при цьому, яка симптоматика (біль, порушення моторики тощо) характерна для такого стану, як залежить відповідь з боку кишечника від кількості алергенів тощо. Навіть незважаючи на розвиток проявів алергії аероалергени можуть бути

далеко не єдиними патофізіологічними механізмами, з якими пов'язаний розвиток симптомів СПК, оскільки аероалергени можуть діяти як каталізатор, що погіршує роботу кишечника, його бар'єрну функцію та полегшує реалізацію відповідних патофізіологічних механізмів запалення. Все це потребує проведення подальших досліджень в даному напрямку.

У 4 розділі нами представлені результати дослідження по вивченню ефективності антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів у хворих на СПК. Як відомо, одним з основних медіаторів алергії є гістамін, який продукується у багатьох клітинах організму (мастоцити, базофіли, enteroхроматофінні клітини ШКТ, гістамінергічні нейрони тощо), зберігається внутрішньоклітинно у везикулах та звільняється при стимуляції клітин, ініціюючи значну кількість фізіологічних та патологічних процесів, зокрема, спазм гладенької мускулатури бронхів та кишечника, розширення судин та збільшення їх проникності, підсилення шлункової секреції, розвиток тахікардії та аритмії та багато інших. На першому етапі досліджень нами було показано, що гістамін грає певну патогенетичну роль при розвитку СПК, принаймні, у пацієнтів з супутньою алергією. У частини хворих на СПК має місце СНТГ, при якому розвиток симптомів можливий навіть при поступленні невеличкої кількості гістаміну (наприклад, з харчовими продуктами), що звичайно добре переноситься здоровими особами, але не пацієнтами з СПК, особливо при наявності у них СНТГ. Тому на другому етапі дисертаційної роботи нами проведено дослідження, основною метою якого стало вивчення ефективності гіпогістамінової дієти у поєднанні з використанням антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів.

Для досягнення зазначеної мети нами були обстежені і проліковані 84 хворі на СПК з супутньою алергією. В залежності від отриманого лікування, усі вони були рандомізовані простим методом на дві підгрупи. Основну підгрупу (підгрупа А) склали 40 пацієнтів з СПК, які впродовж 4 тижнів у залежності від субтипу СПК отримували стандартну базисну терапію: дієту та спазмолітик (мебеверін), при СПК з закрепом додатково – клітковину

та/або послаблюючий засіб (псиліум), при СПК з діареєю – лоперамід. До дослідної підгрупи В увійшло 44 хворих, яким до базисної терапії було додано антигістамінний препарат 2 покоління хіфенадин у дозі 25 мг 3 рази на добу та блокатор лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст) у дозі 10 мг один раз на добу. Окрім того, 12 хворим були надані рекомендації щодо елімінаційної дієти, яка виключала продукти багаті на гістамін, або ті, що викликають його ендогенне вивільнення (гістамінолібератори). Ця дієта розроблена науковою групою з Швейцарії (SIGHI), яка займається вивченням непереносимості гістаміну (див. додаток 1).

Проведені дослідження показали, що додаткове призначення антигістамінного та антилейкотрієнового препаратів у досліджуваній групі супроводжувалось суттєвим позитивним ефектом як клінічних, так і лабораторних даних. Так, інтенсивність болю за шкалою ВАШ знизилась більше, ніж удвічі (2,1 проти 4,4 при стандартній терапії, $p \leq 0,01$). У хворих СПК з діареєю також вірогідно у порівнянні зі стандартною терапією зменшилась частота випорожнень (18 % проти 36 %, $p \leq 0,01$), а частота порушень випорожнень в усіх пацієнтів з СПК, а також при усіх субтипах СПК після лікування у другій групі також знизилась, хоча різниця була статистично не вірогідна. При оцінці динаміки показників опитувальника GSRS в досліджуваній групі пацієнтів також відмічено вірогідне зменшення абдомінального болю та діарейного синдрому, а також загального балу у порівнянні з хворими, що отримували стандартну базисну терапію ($p \leq 0,05$). Динаміка показників опитувальника MOCSF-36 у досліджуваних пацієнтів показало вірогідне збільшення показників загального стану здоров'я, життєвої активності та фізичного стану пацієнтів ($p \leq 0,05$). Клінічні прояви АЗ, що мали місце до лікування, зникли або зменшились у 4 (6,3 %) пацієнтів першої групи та 28 (34,1 %) пацієнтів 2 групи ($p \leq 0,001$). При вивченні динаміки лабораторних показників виявилось, що рівень гістаміну у пацієнтів 2 групи у порівнянні із пацієнтами 1 групи достовірно знизився ($0,80 \pm 0,07$ проти $1,2 \pm 0,28$; $p \leq 0,05$), в той час як середній рівень ДАО

достовірно підвищився ($11,1 \pm 0,7$ проти $9,0 \pm 0,7$; $p \leq 0,05$). Рецидиви СПК у пацієнтів з АЗ, які отримували базисну терапію + АМТ, у порівнянні із пацієнтами, які отримували лише базисну терапію виникали з достовірністю рідше ($p \leq 0,05$). В продовж наступних 4 місяців після завершення лікування поновлення скарг відмічалось у 24 (60 %) хворих на СПК та АЗ, які отримували тільки базисну терапію проти 15 пацієнтів (34,01 %), які отримували базисну терапію + АМТ.

Усі пацієнти досліджуваної групи додаткове призначення антигістамінного та антилейкотрієнового препаратів у цілому переносили добре. Побічні ефекти (в основному, сонливість, головний біль, що не привели до відмови у прийому цих ліків, спостерігались у 22 (26,8 %) хворих.

Таким чином, нами проведено дослідження по вивченню можливої патогенетичної ролі гістаміну при СПК та ефективності антигістамінного та антилейкотрієнового препаратів при цій функціональній патології кишечника. Результати досліджень показали, що середній рівень гістаміну у хворих на СПК був достовірно вищий у порівнянні з контрольною групою здорових добровольців, в той час як рівень ДАО був вірогідно нижчий. Так, Hoffer et al. показали, що у 4 % хворих дітей з абдомінальним болем та іншими симптомами СПК рівень гістаміну був підвищений, а рівень ДАО – знижений, що свідчило про наявність СНТГ. Інші дослідження показали, що у хворих на СПК має місце інфільтрація клітин у слизовій оболонці ободової та товстої кишки. Хоча підвищену щільність опасистих клітин знаходили у чоловіків та жінок зі всіма субтипами СПК, вважається, що вони мають патогенетичне значення тільки у активованому стані, коли відбувається їх дегрануляція, що веде до вивільнення різних сполук, таких як гістамін, триптаза і хімаза. У деяких дослідженнях також показано кореляцію щільності опасистих клітин у кишкових біоптатів хворих на СПК з клінічною симптоматикою, зокрема, з абдомінальним болем, а також з такими психопатологічними симптомами як тривога та депресія.

В літературі існують дані у відношенні успішного використання антигістамінних препаратів у осіб з СНТГ, але майже відсутні дослідження, які були б присвячені вивченню можливостей використання у відповідних категорій хворих антилейкотрієнових препаратів. Так, існує лише один звіт про застосування антилейкотрієнового препарату монтелукасту при СПК, в якому відзначається його позитивний ефект. Враховуючи механізми, які задіяні у патогенезі СПК, цілком логічним виглядає застосування цього препарату у даної категорії пацієнтів. Так, отримані нами дані свідчать про те, що додаткове призначення монтелукасту підвищує ефективність лікування хворих на СПК, особливо при субтипі СПК-Д. Отже, монтелукаст, як і антигістамінні препарати можуть бути варіантом лікування для пацієнтів, які страждають на СПК та АЗ, хоча для остаточного вирішення цього питання та надання клінічних рекомендацій необхідні додаткові ретельні дослідження в інших гастроентерологічних та алергологічних центрах.

На основі отриманих нами даних запропоновано відповідний алгоритм діагностики та лікування СПК у хворих з супутніми алергічними захворюваннями (додаток 2). Розроблений алгоритм базується на клініко-анамнестичних, фізикальних даних, визначенні імунного статусу, рівня гістаміну і ДАО, результатах специфічної алергодіагностики, призначенні пацієнтам дієти з низьким вмістом гістаміну, антигістамінних та антилейкотрієнових засобів, дозволяє оптимізувати ведення даної категорії пацієнтів і підвищити ефективність їх лікування. Майбутня робота в цьому напрямку повинна зосередитися на вивченні основних біологічних механізмів, які беруть участь у патогенезі СПК та алергічних захворювань, щоб отримати додаткові дані для вибору раціональної стратегії не лише діагностики та лікування відповідних категорій пацієнтів, але й для профілактики розвитку коморбідності СПУ та алергопатології.

Таким чином, всі поставлені завдання дослідження нами виконані, мета його досягнута, що дозволило на сучасному рівні оптимізувати діагностику та лікування пацієнтів, які мають СПК та супутні АЗ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та сучасне вирішення актуального наукового завдання внутрішньої медицини – оптимізація діагностики та лікування пацієнтів, які мають СПК та супутні АЗ, шляхом вивчення частоти, ролі, особливостей перебігу поєднаної патології, порушення толерантності до гістаміну, розробки алгоритму ведення відповідної категорії пацієнтів.

1. Супутня алергічна патологія зустрічається у 56 % хворих на СПК, а 19,3 % пацієнтів мають більше, ніж одне алергічне захворювання. Шанси виявити АЗ при СПК у 5,09 рази більше, чим при його відсутності. Серед АЗ у осіб з СПК переважають алергічний риніт – 51,2 % ($p=0,033$), медикаментозна алергія – 42,9 % ($p=0,034$) та поліноз – 40,5 % ($p=0,034$), рідше зустрічаються харчова алергія та кропив'янка по 19 %, atopічний дерматит – 15,5 % випадків. У хворих на СПК та АЗ частіше зустрічається субтип СПК-Д – 57,1 % та значно рідше СПК-Зм – 16,6 % усіх випадків ($p=0,013$), достовірно частіше зустрічається СПК середнього та тяжкого ступеня ($p<0,001$).

2. У хворих на СПК з супутньою алергією у порівнянні зі здоровими особами відзначаються зміни характеру імунної відповіді у вигляді зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів, підвищеного рівня IgM, IgE та IgG4 ($p<0,001$), ЦІК ($p=0,017$) та ФНП- α ($p=0,003$), ЕКБ ($p<0,001$). У хворих на СПК та АЗ вірогідно частіше, ніж серед здорових осіб зустрічається сенсibilізація до кліщів *D. pteronyssinus* ($p<0,001$) та *D. farinae* ($p<0,048$), що дозволяє розглядати їх в якості тригерного фактору розвитку СПК у сенсibilізованих до кліщових алергенів пацієнтів.

3. У 51,4 % хворих на СПК та АЗ виявляється низький рівень ДАО та високий рівень гістаміну, що у сукупності з підвищенням рівня загального IgE, наявністю алергенспецифічних IgE, підвищує ймовірність розвитку як алергопатології, так і СНТГ. Серед хворих на СПК з супутньою алергією

СПТГ виявляється достовірно частіше, ніж у групі здорових осіб (8,2 % проти 3,3 %), а частка осіб з низьким рівнем ДАО (< 3 Од/мл), який дозволяє з високою вірогідністю передбачати наявність СПТГ, має місце частіше у осіб з СПК та АЗ, ніж серед пацієнтів лише з СПК (12,0 % проти 6,1 % випадків).

4. Включення до базисної терапії хворих на СПК і АЗ гіпогістамінної дієти, антигістамінних, антилейкотрієнових засобів підвищує ефективність лікування відповідних категорій хворих, особливо при субтипі СПК-Д, за показниками «інтенсивність абдомінального больового синдрому і метеоризму», «частота і форма випорожнень» візуально-аналогової шкали на 70,4% та анкети Gastrointestinal Symptom Rating Scale, сприяє підвищенню якості життя хворих за показниками «фізичний компонент здоров'я», «життєва активність», «загальний стан» згідно стандартного опитувальника MOSSF-36-Item, дозволяє знизити рівень ЕКБ з $56,7 \pm 0,11$ до $7,1 \pm 0,02$, гістаміну з $1,4 \pm 0,3$ до $0,80 \pm 0,07$ нг/мл, підвищити рівень ДАО з $8,5 \pm 0,8$ до $11,1 \pm 0,7$ МО/мл, а також достовірно знижує частоту виникнення рецидивів СПК через 8 та 16 тижнів після завершення лікування.

5. Алгоритм діагностики та лікування СПК у хворих з супутньою алергічною патологією базується на клініко-анамнестичних, фізикальних даних, визначенні імунного статусу, рівня гістаміну і ДАО, результатах специфічної алергодіагностики, призначенні пацієнтам дієти з низьким вмістом гістаміну, антигістамінних та антилейкотрієнових засобів, що дозволяє оптимізувати ведення даної категорії пацієнтів і підвищити ефективність їх лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При обстеженні хворих на СПК слід активно виявляти симптоми алергопатології шляхом використання клініко-анамнестичних, фізикальних та специфічних алергологічних (шкірні, лабораторні тести з алергенами) методів дослідження.

2. При неефективності стандартної базисної терапії пацієнтів з СПК з метою виявлення СНТГ доцільно визначати рівень гістаміну та ферменту ДАО у сироватці крові. Концентрація ДАО < 10 Од/ мл наводить на думку про можливу наявність СПТГ, а концентрація < 3 Од/мл з високою вірогідністю свідчить про нього.

3. Пацієнтам з поєднанням СПК і АЗ, особливо при наявності СПТГ, слід призначати гіпогістамінну дієту (наприклад, SIGHI), а у комплекс їх лікування доцільно включати антигістамінні (хіфенадин по 25 мг тричі на добу) та антилейкотрієнові (монтелукаст натрію по 10 мг 1 раз на добу) засоби протягом 4 тижнів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Агафонова Н. А., Попова Е. В., Яковенко Э. П. Роль кишечной микрофлоры в формировании синдрома раздраженного кишечника (СРК) и СРК-подобных нарушений // Вопросы терапии. Фарматека. 2012. № 2. С. 26-31.
2. Актуальні питання алергології в практиці сімейного лікаря: навчальний посібник для лікарів – інтернів і лікарів слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти / за ред. акад. НАМН України, проф. Вороненко Ю. В., проф. Шекери О. Г., проф. Кузнецової Л. В. [та ін.] К.: Серія «Сімейна медицина». Видавець Заславський О. Ю., 2016. 324 с.
3. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Главные редакторы: акад. РАН Р. М. Хаитов, проф. Н. И. Ильина. М.: «Фармарус Принт Медиа», 2014. 126 с.
4. Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Синдром раздраженного кишечника. Справочник поликлинического врача, 2015. № 1. С. 32–35.
5. Бабак О. Я., Фадеев Г. Д., Сытник К. А. Роль пробиотических продуктов питания в профилактике и лечении функциональных запоров //Сучасна гастроентерологія, 2012. № 5. С. 116 – 119.
6. Бережная Н. М. Семейства интерлейкинов: биология и онкогенез. Проект «Наукова книга», Київ «Наукова думка», 2013. 575 с.
7. Біловол О. М. Клінічна імунологія та алергологія. Навчальний посібник медичних ВНЗ IV рівня акредитації та медичних факультетів університетів / за редакцією: член-кор. АМНУ, д.м.н., проф. О. М. Біловола, д.м.н., проф. П. Г. Кравчуна, д.м.н., проф. В. Д. Бабаджана. д.м.н., проф. Л. В. Кузнецової. Харків «Гриф», 2011. 549 с.
8. Бурместер Г.-Р. Наглядная иммунология /2-е издание, исправленное /перев.с англ.к.х.н. Т. П. Мосоловой /под ред.проф., д.б.н. Л. В. Козлова. Москва. БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. 320 с.

9. Внутренние болезни: учебник: в 2 т. /под ред. А. И. Мартынова, Н. А. Мухина, В. С. Моисеева, А. С. Галявича (отв. ред.). М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. Т. 2. 648 с.: ил.
10. Внутренние болезни: учебное пособие / М. В. Малишевский [и др.] Изд. 2-е, перераб. и доп. Ростов на Дону: Феникс, 2007. 816 с.
11. Вороненко Ю. В. Алергологія / підручник під ред. д.м.н., проф. Л. В. Кузнецової. Рекомендовано МОН України. Київ, 2008. 365 с.
12. Гастроентерологія / під ред. Н. В. Харченко, О. Я. Бабака. К.: Друкар, 2007. 720 с.
13. Гастроэнтерология: национальное руководство (учебное пособие) для системы послевузовского профессионального образования врачей /Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация медицинских обществ по качеству; ред. В.Т. Ивашкин. М.: Гэотар Медиа, 2008. 700 с.
14. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей / под ред. А. В. Калинина, А. И. Хазанова. М.: Миклош, 2007. 602 с.
15. Григорьев П. Я. Краткое формулярное руководство по гастроэнтерологии и гепатологии / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко [и др.]. М., 2004. 112 с.
16. Гринбергер П. А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. 768 с.
17. Гублер Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях/ Е. В. Гублер, А. А. Генкин [и др.]. Л.: Медицина, 1973. 144 с.
18. Дієтологія: підручник /Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна [та ін.]. Київ: Видавництво «Меридіан», 2012. 528 с.
19. Дієтотерапія при захворюваннях печінки, жовчовивідних шляхів та підшлункової залози: посібник /Г. А.Анохіна, В. М. Фролов, Н. В. Харченко, І. В. Лоскутова [та ін.] К.: 2008. 168 с.

20. Дичева Д. Т., Андреев Д. Н. Алгоритм диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника // Гастроэнтерология. Прил. к журн. Consilium Medicum, 2013. № 1. С. 80.
21. Драннік Г. М. Клінічна імунологія та алергологія. Підручник для студентів, лікарів – інтернів, алергологів, клінічних імунологів, лікарів інших спеціальностей. Київ: «Здоров'я», 2006. 888 с.
22. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и алергологія. К.: ООО «Полиграф плюс», 2010. 552 с.
23. Ершов Ф. И. Медицинская значимость интерферонов и их индукторов //Вестник РАМН, 2004. № 2. С. 9–13.
24. Ивашкин В. Т., Полуэктова Е. А. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2015. № 1. С. 4–16.
25. Клиническая гастроэнтерология: пособие для студентов лечебного, педиатрического, медико-психологического факультетов, врачей-интернов, клинических ординаторов, врачей-гастроэнтерологов и терапевтов /Т. Н. Якубчик. 3-е изд., доп. и перераб. Гродно: ГрГМУ, 2014. 324 с.
26. Клінічна та лабораторна імунологія. Національний підручник /за заг. ред. д.м.н. Л. В. Кузнецової, д.м.н. В. Д. Бабаджана, д.м.н. В. М. Фролова. Рекомендовано МОН України. Київ, 2012. 914 с.
27. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / под ред. В. Т. Ивашкина. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2006. 208 с.
28. Козлова И. В., Мясина Ю. Н., Тихонова Т. А. Клинико-лабораторные критерии в оценке эффективности терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника //Лечащий врач, 2016. № 4. С. 125.
29. Коруля І. А., Лопух І. Я., Герасименко О. М. Сучасні можливості лікування пацієнтів із синдромом подразненого кишечника з діареєю //Сучасна гастроентерологія, 2013. № 3 (71). С. 59 – 66.

30. Особенности лечения больных бронхиальной астмой на фоне патологии желудочно-кишечного тракта / Л. В. Кузнецова, Л. И. Романюк, А. П. Назаренко, Л. С. Осипова [и др.] // Иммунология и аллергология, 2002. № 1. С. 52.

31. Кузнецова Л. В. Імунологія. Національний підручник за заг.ред. д.м.н., проф. Л. В. Кузнецової, д.м.н., проф. В. Д. Бабаджана, член-кор. НАМН України, проф. Н. В. Харченко. Затверджено МОН України як національний підручник для лікарів – курсантів післядипломної освіти, лікарів – інтернів і студентів вищих медичних навчальних закладів ІУ рівня акредитації. ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2013. 564 с.

32. Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С. В., Маевская Е.А. Взаимосвязь синдромов раздраженного кишечника и избыточного бактериального роста: есть ли она? //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2014. № 2. С. 5-14.

33. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник /В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая [и др.] // под ред. В. В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.

34. Лазебник Л. Б. Иммунная система и болезни органов пищеварения //Терапевтический архив, 2004. № 12. С. 5–8.

35. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич [и др.]. Киев: Морион, 2000. 320 с.

36. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич [и др.]. Киев: Морион, 2002. 160 с.

37. Ливзан М. А., Осипенко М. Ф. Хронический запор: от симптома к диагнозу и эффективной терапии. Алгоритм наших действий // РМЖ, 2016. №11. С. 678–681.

38. Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика: пер. с англ. /ред.: Дж. Б. Натвиг, П. Перлманн, Х. Вигзелль. М.: Медицина, 1980. 280 с.
39. Левченко А. Р. Патогенетическая роль пищевой аллергии и пищевой непереносимости при синдроме раздраженной кишки //Сучасна гастроентерологія, 2017. № 4 (96). С. 12–20.
40. Левченко А. Р. Алергічні захворювання у хворих на синдром подразненого кишечника //Астма та алергія, 2018. № 4. С. 19 - 24.
41. Левченко А. Р. Роль запалення та протизапальної терапії при синдромі подразненого кишечника (огляд та результати власного дослідження) //Сучасна гастроентерологія, 2019. № 1 (105). С. 113 – 118.
42. Левченко А. Р. Ефективність антигістамінних і антилейкотрієнових препаратів у лікуванні синдрому подразненої кишки у хворих із супутніми алергійними захворюваннями //Сучасна гастроентерологія, 2019. № 2 (106). С. 22 - 28.
43. Левченко А. Р. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных с синдромом раздраженного кишечника до и после комбинированной терапии //Імунологія та алергологія: наука і практика, 2019. № 1 – 2. С. 53 - 59.
44. Маев И. В., Черемушкин С. В. Синдром раздраженного кишечника: пособ. для врачей. М.: Форте-принт, 2012. 52 с.
45. Маев И. В., Черёмушкин С. В., Кучерявый Ю. А. Синдром раздраженного кишечника: Римские критерии IV О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. М.: ПримаПринт, 2016. 64 с.
46. Маколкин В. И. Внутренние болезни: учебник / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 592 с.: ил.

47. Медицинские стандарты: Протоколы диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы. М., 2000. 150 с.

48. Нагурна Я. В. Перший досвід вивчення поширеності синдрому подразненого кишечника в окремих районах західного регіону України //Сучасна гастроентерологія, 2014. № 3 (77). С. 27–31.

49. Наумова О. А. Синдром низкой толерантности к гистамину //Дитячий лікар, 2013. № 3 (24). С. 44–50.

50. Никитин И. Г., Байкова И. Е., Гогова Л. М. Синдром раздраженного кишечника // Медицинское обозрение, 2016. № 26. С. 1805-1810.

51. Осадчук М. А., Бурдина В. О. Новые патогенетические подходы к терапии синдрома раздраженного кишечника, основанные на морфофункциональных особенностях данной патологии //Практическая медицина, 2014. № 1 (77). С. 12-20.

52. Осьодло Г. В., Козачок М. М., Куц Т. В. Практичні аспекти сучасної гастроентерології. Київ, 2010. 366 с.

53. Пантюхина А. С. Сравнительная оценка медикаментозного и немедикаментозного лечения при синдроме раздраженного кишечника: дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. Ижевск, 2017. 139 с.

54. Передерій В. Г., Ткач С. М. Практична гастроентерологія: Сучасна тактика й алгоритми ведення хворих з основними гастроентерологічними захворюваннями і синдромами: посібник для лікарів. Вінниця:Нова Книга, 2012. 736 с.: іл.

55. Пилецкий А. М., Левченко А. Р., Романюк Л. И. Современная диагностика и иммуномодулирующая терапия у пациентов, болеющих пищевой аллергией с синдромом раздраженной кишки //Международный журнал Лабораторная диагностика. Восточная Европа, 2017. Том 6, № 1. С. 34–42.

56. Пиманов С. И., Силивончик Н. Н. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств: пособие для врачей. М., 2016. 160 с.

57. Плотникова Е. Ю., Краснова М. В., Баранова Е. Н. Синдром раздраженного кишечника - болезнь со многими неизвестными (некоторые терапевтические аспекты) // Вестник Клуба Панкреатологов, 2015. № 2. С. 41-50.

58. Плотникова Е. Ю. Современные представления о запоре // Лечащий врач, 2015. № 8. С. 7-17.

59. Пособие по клинической иммунологии для практических врачей / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев. Справочник врача «Иммунолог». Серия «Бібліотека «Здоров'я України». Киев, ООО «Доктор-Медиа», 2010. 328 с.

60. Рекен М. Наглядная аллергология // перев. с англ. к.б.н. Н. А. Горенковой под ред. к.м.н. Ю. А. Лысикова и к.х.н. Т. П. Мосоловой / М. Рекен, Г. Греверс, В. Бургдорф. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. 238 с.

61. Силивончик Н. Н., Пиманов С. И. Синдром раздраженного кишечника (по материалам Римского IV консенсуса по функциональным пищеварительным расстройствам) // Лечебное дело, 2017. № 3 (55). С. 23-29.

62. Синдром раздраженного кишечника: актуальные вопросы диагностики и лечения / Д. И. Трухан, И. А. Викторова, Н. В. Багишева, В. В. Голошубина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2016. № 11-1. С. 89-93.

63. Соломенцева Т. А. Синдром раздраженного кишечника: трудности в диагностике и лечении // Сучасна Гастроентерологія, 2016. № 2 (88). С. 114-120.

64. Состояние иммунной системы у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / А. Р. Левченко, Т. И. Гавриленко, Л. В. Кузнецова, Н. А. Рыжкова // Международный журнал Лабораторная диагностика. Восточная Европа, 2018. Том 7, № 2. С. 180-186.

65. Состояние системы гистамин – диаминооксидаза у пациентов с синдромом раздраженного кишечника /А. Р. Левченко, Т. И. Гавриленко, Л. В. Кузнецова, Н. А. Рыжкова //Международный журнал Лабораторная диагностика. Восточная Европа, 2018. Том 7, № 3. С. 360–367.
66. Ткач С. М. Самое ожидаемое событие года в гастроэнтерологии: Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств //Здоров'я України, 2016. № 2 (40). С. 24–26.
67. Ткач С. М., Дорофеев А. Э., Руденко Н. Н. Дисбиоз и синдром избыточного бактериального роста при синдроме раздраженной кишки: коррекция клинических и микробиологических изменений при помощи *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 //Сучасна Гастроентерологія, 2016. № 4 (90). С. 33–42.
68. Фадеев Г. Д., Чирва О. В. Синдром раздраженного кишечника и возможности его коррекции //Сучасна Гастроентерологія, 2013. № 2 (70). С. 39 – 44.
69. Хаитов Р. М. Иммуноterapia /Р. М. Хаитов, Р. И. Атауллаханов //Руководство для врачей под ред. Р. М. Хаитова и Р. И. Атауллаханова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 672 с.: ил.
70. Харченко Н. В., Опанасюк Н. Д. Синдром раздраженного кишечника: механизмы развития и пути коррекции //Сучасна Гастроентерологія, 2014. № 6 (80). С. 68–75.
71. Циммерман Я. С. Клиническая гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 416 с.
72. Циммерман Я. С. Синдром раздраженной кишки: какова его истинная сущность? //Клиническая медицина, 2014. №7. С. 19-28.
- 73.Шептулин А. А., Визе-Хрипунова М. А. Эффективность лекарственной терапии синдрома раздраженного кишечника с позиций медицины, основанной на доказательствах // Клиническая медицина, 2014. №7. С. 64 - 68.

74.Шептулин А. А., Визе-Хрипунова М. А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2016. № 26(5). С. 99 -103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-99-103>.

75.Шептулина А. Ф., Ивашкин В. Т. Синдром раздраженного кишечника через призму кишечного микробиома // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2016. № 26 (6). С. 120-123.

76.Шиланкова С. О. Сочетание соматического и психического компонента при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Научное обозрение //Медицинские науки, 2016. № (4). С. 116-119.

77. Якобияк М. Імунологія / переклад з польської за ред. проф. В. В. Чоп'як. Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. 672 с.: іл.

78. ЯковенкоЭ. П., ИвановА. Н., АгафоноваН. А. Нарушение нормального состава кишечных бактерий: клиническое значение и вопросы терапии //Русский медицинский журнал, 2008. № 10 (2). С. 41-46.

79. Arslan G., Lillestol K., Mulahasanovic A., Florvaag E. Food hypersensitivity reactions visualized by ultra sonography and magnetic resonance imaging in a patient lacking systemic food-specific IgE //Digestion, 2006. Vol.73. P. 111-115. [PMID: 16788291 DOI: 10.1159/000094042]

80. Atkinson W., Sheldon T.A., Shaath N. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial //Gut, 2004. Vol. 53. P. 1459-1464. [PMID:15361495 DOI: 10.1136/gut.2003.037697]

81. Austin G. L., Dalton C. B., Hu Y. A very low-carbohydrate diet improves symptom and quality of life in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome //Clin Gastroenterol Hepatol., 2009. Vol. 7. P. 706-8.

82. Bajor A., Tornblom H., Rudling M. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS // Gut, 2014. Vol. 64. P. 84-92.

83. Barbara G., Cremon C., Annese V. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS // *Gut*, 2016. Vol. 65, N 1. P. 82–90.
84. Bashashati M., Rezaei N., Shafieyoun A. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Neurogastroenterol Motil.*, 2014. Vol. 26, N 7. P. 1036–48.
85. Bellini M., Gambaccini D., Stasi C. Irritable bowel syndrome: a disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy // *World J Gastroenterol.*, 2014. Vol. 20, N 27. P. 8807–20.
86. Biesiekierski J. R., Rosella O., Rose R. Quantification of fructans, galacto oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals // *J Hum Nutr Diet.*, 2011. Vol. 24. P. 154-176. [PMID: 21332832 DOI: 10.1111/j.1365-277X.2010.01139.x]
87. Biesiekierski J. R., Newnham E. D., Irving P. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial // *Am J Gastroenterol.*, 2011. Vol. 106. P. 508-14.
88. Biesiekierski J. R., Newnham E. D., Shepherd S. J. Self-diagnosis of non-coeliac gluten intolerance by Australian adults: failure to exclude coeliac disease or benefit from a gluten-free diet // *J Gastroenterol Hepatol.*, 2011. Vol. 26, Suppl 4. P. 70.
89. Biesiekierski J. R., Peters S. L., Newnham E. D. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates // *Gastroenterology*, 2013. Vol. 145. P. 320 – 8.
90. Bischoff S. C., Mayer J., Wedemeyer J. Colonoscopic allergen provocation (COLAP): a new diagnostic approach for gastrointestinal food allergy // *Gut*, 1997. Vol. 40. P. 745-753. [PMID: 9245928 DOI: 10.1136/gut.40.6.745]
91. Bohn L., Storsrud S., Simren M. Nutrient intake in patients with irritable bowel syndrome compared with the general population // *Neurogastroenterol Motil.*, 2013. Vol. 25. P. 23–30.

92. Böhn L., Störsrud S., Törnblom H. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life // *Am J Gastroenterol.*, 2013. Vol. 108. P. 634-641. [PMID: 23644955 DOI: 10.1038/ajg.2013.105]
93. Camilleri M., Lasch K., Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 2012. Vol. 303. P. G775-G785. [PMID: 22837345 DOI: 10.1152/ajpgi.00155.2012]
94. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome // *Clin Epidemiol.*, 2014. Vol. 6. P. 71-80. [PMID: 24523597 DOI:10.2147/CLEP.S40245]
95. Canavan C., West J., Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014. Vol. 40, N 9. P. 1023-1034.
96. Carlson M. J., Moore C. E., Tsai C. M. Child and parent perceived food-induced gastrointestinal symptoms and quality of life in children with functional gastrointestinal disorders // *J Acad Nutr Diet.*, 2014. Vol. 114. P. 403-413. [PMID: 24360501 DOI: 10.1016/j.jand.2013.10.013]
97. Carroccio A., Brusca I., Mansueto P. Fecal assays detect hypersensitivity to cow's milk protein and gluten in adults with irritable bowel syndrome // *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2011. Vol. 9. P. 965–71.
98. Carroccio A., Mansueto P., D'Alcamo A. Non-celiac wheat sensitivity as an allergic condition: personal experience and narrative review // *Am J Gastroenterol.*, 2013. Vol.108. P. 1845 – 52.
99. Castro J., Harrington A. M., Hughes P. A. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate // *Gastroenterol.*, 2013. Vol. 145. P. 1334-1346.

100. Cenac N., Bautzova T., Le Faouder P. Quantification and potential functions of endogenous agonists of transient receptor potential channels in patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterol.*, 2015. Vol. 149. P. 433-444.
101. Chung B. Y., Cho S. I., Ahn I. S. Treatment of atopic dermatitis with a low-histamine diet // *Ann Dermatol.*, 2011. Vol. 23. P. S91-S95.
102. Chang, L., Lembo, A. Sultan S. American Gastroenterological Association technical review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*, 2014. Vol. 147. P. 1149–1172.
103. Chang M. H., Chou J. W., Chen S. M. Faecal calprotectin as a novel biomarker for differentiating between inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome // *Mol Med Rep.*, 2014. Vol. 10, N 1. P. 522–6.
104. Chapman R. W., Stanghellini V., Geraint M. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.*, 2013. Vol. 108. P. 1508-1515.
105. Chey W. D., Drossman D. A., Johanson J. F. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation // *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012. Vol. 35. P. 587-599.
106. Chey W. D., Lembo A. J., Lavins B. J. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety // *Am. J. Gastroenterol.*, 2012. Vol. 107. P. 1702-1712.
107. Corsetti M., Whorwell P. Novel pharmacological therapies for irritable bowel syndrome // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, 2016. Vol. 10, N 7. P. 807–15.
108. Cotillard A., Kennedy S. P., Kong L. C. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness // *Nature*, 2013. Vol. 500. P. 585–8.

109. Cremonini F., Nicandro J. P., Atkinson V. Alosetron improves quality of life and reduces restriction of daily activities in women with severe diarrhea-predominant IBS // *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012. Vol. 36. P. 437-448.

110. Crouzet L., Gaultier E., Del'Homme C. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota // *Neurogastroenterol Motil.*, 2013. Vol. 25. P. e272 – e282.

111. Dainese R., Galliani E. A., De Lazzari F. Discrepancies between reported food intolerance and sensitization test findings in irritable bowel syndrome patients // *Am J Gastroenterol.*, 1999. Vol. 94. P. 1892-1897. [PMID: 10406255 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01226.x]

112. Dainese R., Casellas F., Mariné-Barjoan E. Perception of lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients // *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 2014. Vol. 26. P. 1167-1175. [PMID: 25089542 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000089]

113. David L. A., Maurice C. F., Carmody R. N. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature*, 2014. Vol. 505. P. 559 – 63.

114. De Palma G. Transfer of anxiety and gut dysfunction from IBS patients to gnotobiotic mice through microbiota transplantation // *CDDW*, 2014. P. A183.

115. De Roest R. H., Dobbs B. R., Chapman B. A. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study // *Int J Clin Pract.*, 2013. Vol. 67. P. 895 – 903.

116. De Winter B. Y., van den Wijngaard R. M., de Jonge W. J. Intestinal mast cells in gut inflammation and motility disturbances // *Biochim Biophys Acta*, 2012. Vol. 1822. P. 66-73.

117. Didari T. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis // *World J Gastroenterol.*, 2015. Vol. 21, N 10. P. 3072-3084.

118. Dinan T. G., Clarke G., Quigley E. M. Enhanced cholinergic-mediated increase in the pro-inflammatory cytokine IL-6 in irritable bowel syndrome: role of muscarinic receptors // *Am J Gastroenterol.*, 2008. Vol. 103, N 10. P. 2570–6.

119. Distrutti E. Irritable bowel syndrome: global view. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: new therapeutic strategies // *World J. Gastroenterol.*, 2016. Vol. 22, N 7. P. 2219 - 2241.

120. Doyle L. A., Sepehr G. J., Hamilton M. J. A clinic-pathologic study of 24 cases of systemic mastocytosis involving the gastrointestinal tract and assessment of mucosal mast cell density in irritable bowel syndrome and asymptomatic patients // *Am J Surg Pathol.*, 2014. Vol. 38. P. 832-843. [PMID:24618605 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000190]

121. Drossman D. A. Functional Gastrointestinal Disorders: history, pathophysiology, clinical Features, and Rome IV // *Gastroenterology*, 2016. Vol. 150, N 6. P. 1262-1279.

122. Dunlop S. P., Jenkins D., Neal K. R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prednisolone in post-infectious irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther.*, 2003. Vol. 18, N 1. P. 77–84.

123. Durban A., Abellan J. J., Jimenez-Hernandez N. Instability of the faecal microbiota in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome // *FEMS Microbiol Ecol.*, 2013. Vol. 86. P. 581 – 9.

124. Ek W. E., Reznichenko A., Ripke S. Exploring the genetics of irritable bowel syndrome: a GWA study in the general population and replication in multinational case-control cohorts // *Gut*, 2015. Vol. 64, N 11. P. 1774–82.

125. El-Salhy M., Gundersen D., Hatlebakk J. G. Irritable bowel syndrome: diagnosis, pathogenesis, and treatment options. New York: Nova Biomed., Nova Sci. Publ., Inc., 2014. 148 p.

126. Eswaran S., Tack J., Chey W. D. Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome // *Gastroenterol Clin North Am.*, 2011. N 40. P. 141-162. [PMID: 21333905 DOI:10.1016/j.gtc.2010.12.012]

127. Farzaei M. H., Bahramsoltani R., Abdollahi M. The role of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: pharmacological targets and novel treatments // *J Neurogastroenterol Motil.*, 2016. Vol. 22, N 4. P. 558–574.

128. Ford A. C., Moayyedi P., Lacy B. E. Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation // *Am J Gastroenterol.*, 2014. Vol. 109, Suppl 1. P. S2-S26. [PMID: 25091148 DOI:10.1038/ajg.2014.187]

129. Ford A. C., Quigley E. M., Lacy B. E. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol.*, 2014. Vol. 109. P. 1547 – 61.

130. Fried M., Gwee K.A., Khalif I. Irritable Bowel Syndrome: a Global Perspective // *World Gastroenterology Organization*, 2015. N 9. P. 3-26.

131. Fritscher-Ravens A., Schuppan D., Ellrichmann M. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*, 2014. Vol. 147. P. 1012-1020. [PMID: 25083606 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.046]

132. Garcha-Martín E., Martínez C., Serrador M. Diamine oxidase rs10156191 and rs2052129 variants are associated with the risk for migraine // *Headache*, 2015. Vol. 55. P. 276 – 86.

133. Gibson P., Shepherd S. Food Choices as a Key Management Strategy for Functional Gastrointestinal Symptoms // *Am J Gastroenterol.*, 2012. Vol. 107. P. 657-66.

134. Grover M. Role of gut pathogens in development of irritable bowel syndrome // *Indian J Med Res.*, 2014. Vol. 139, N 1. P. 11–8.

135. Halmos E. P., Power V. A., Shepherd S. J. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*, 2014. Vol. 146. P. 67 – 75.

136. Halmos E. P., Christophersen C. T., Bird A. R. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment //Gut, 2014. Vol. 64. P. 93 – 100.

137. Hasler W. L. Traditional thoughts on the pathophysiology of irritable bowel syndrome //Gastroenterol Clin North Am., 2011. Vol. 40. P. 21–43.

138. Hayes P. A., Fraher M. H., Quigley E. M. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management //Gastroenterol Hepatol., 2014. N 10. P. 164 – 74.

139. Hu Y. A meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome // Zhonghua Nei Ke Za Zhi., 2015. Vol. 54, N 5. P. 445 - 451.

140. Hunskar G. S., Langeland N., Wensaas K. A. The impact of atopic disease on the risk of post-infectious fatigue and irritable bowel syndrome 3 years after Giardia infection. A historic cohort study //Scand J Gastroenterol., 2012. Vol. 47. P. 956–61.

141. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in post infectious irritable bowel syndrome // Gut, 2014. Vol. 63. P. 1737 – 45.

142. Jones M. P., Chey W. D., Singh S. A Biomarker panel and psychological morbidity differentiates the irritable bowel syndrome from health and provides novel pathophysiological leads //Aliment Pharmacol Ther., 2014. Vol. 39, N 4. P. 426–37.

143. Jones M. P., Walker M. M., Ford A. C. The overlap of atopy and functional gastrointestinal disorders among 23,471 patients in primary care //Aliment Pharmacol Ther., 2014. Vol. 40. P. 382-391. [PMID:24961872 DOI: 10.1111/apt.12846]

144. Jost T., Lacroix C., Braegger C. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches // Br J Nutr., 2013. Vol. 110. P. 1253–62.

145. Jun D. W., Lee O. Y., Yoon H. J. Food intolerance and skin prick test in treated and untreated irritable bowel syndrome //World J Gastroenterol., 2006. Vol. 12. P. 2382-2387. [PMID: 16688829]
146. Kamisawa T., Zen Y., Pillai S. IgG4-related disease //Lancet, 2015. Vol. 385. P. 1460-1471. [PMID: 25481618 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0]
147. Kanazawa M., Fukudo S. Effects of fasting therapy on irritable bowel syndrome //Int J Behav Med, 2006. Vol. 13. P. 214-20.
148. Keszthelyi D., Troost F. J., Jonkers D. M. Serotonergic reinforcement of intestinal barrier function is impaired in irritable bowel syndrome //Aliment Pharmacol Ther., 2014. Vol. 40. P. 392-402. [PMID: 24943480 DOI: 10.1111/apt.12842]
149. Klooker T. K., Braak B., Koopman K. E. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome // Gut, 2010. Vol. 59, N 9. P. 1213–21.
150. Kohn J. B. Is there a diet for histamine intolerance? //J Acad Nutr Diet., 2014. Vol. 114. P. 1860.
151. Kovacova-Hanuskova E., Buday T., Gavliakova S. Histamine, histamine intoxication and intolerance //Allergol Immunopathol (Madr)., 2015. Vol. 43. P. 498–506.
152. Lacy B., Mearin F., Chang L. Bowel Disorders //Gastroenterology, 2016. Vol. 150, N 6. P. 1393-1407.
153. Lee Y. J., Park K. S. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology //World J Gastroenterol., 2014. Vol. 20. P. 2456-2469. [PMID: 24627583 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2456]
154. Lee K. N., Lee O. Y. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome //World J Gastroenterol., 2014. Vol. 20. P. 8886–97.

155. Leung P. S., Shu S. A., Chang C. The changing geoepidemiology of food allergies //Clin Rev Allergy Immunol., 2014. Vol. 46. P. 169-179. [PMID: 24535418 DOI: 10.1007/s12016-014-8411-5]
156. Lidén M., Kristjánsson G., Valtysdóttir S. Cow's milk protein sensitivity assessed by the mucosal patch technique is related to irritable bowel syndrome in patients with primary Sjögren's syndrome //Clin Exp Allergy, 2008. Vol. 38. P. 929-935. [PMID: 18498540 DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02983.x]
157. Ligaarden S. C., Lydersen S., Farup P. G. IgG and IgG4 antibodies in subjects with irritable bowel syndrome: a case control study in the general population //BMC Gastroenterol., 2012. Vol. 12. P. 166.
158. Lillestol K., Helgeland L., Arslan Lied G. Indications of 'atopic bowel' in patients with self-reported food hypersensitivity //Aliment Pharmacol Ther., 2010. Vol. 31. P. 1112-1122. [PMID: 20163379 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04261.x]
159. Lomer M. C. E. Review article: the a etiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance //Aliment Pharmacol Ther., 2015. Vol. 41. P. 262–75.
160. Malagelada J. R., Malagelada C. Mechanism-oriented therapy of irritable bowel syndrome //Adv Ther., 2016. Vol. 33, N 6. P. 877–93.
161. Manichanh C., Eck A., Varela E. Anal gas evacuation and colonic microbiota in patients with flatulence: effect of diet // Gut, 2014. Vol. 63. P. 401–8.
162. Mansueto P., Seidita A., D'Alcamo A. Food allergy in irritable bowel syndrome: The case of non-celiac wheat sensitivity //World J Gastroenterol., 2015. June 21. Vol. 21, N 23. P. 7089-7109.
163. Marciani L., Cox E. F., Hoad C. L. Postprandial changes in small bowel water content in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome //Gastroenterology, 2010. Vol. 138. P. 469-77.

164. Mayer E. A., Savidge T., Shulman R. J. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders //Gastroenterology, 2014. Vol. 146. P. 1500–12.
165. Menees S. B., Powell C., Kurlander J. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS //Am J Gastroenterol., 2015. Vol. 110, N 3. P. 444–54.
166. Min T., Ford A. C. Efficacy of mesalazine in IBS //Gut, 2016. Vol. 65, N 1. P. 187–8.
167. Moayyedi P., Quigley E. M., Lacy B. E. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis //Am J Gastroenterol., 2014. Vol. 109. P. 1367–74.
168. Murray K., Wilkinson-Smith V., Hoad C. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI // Am J Gastroenterol., 2014. Vol. 109. P. 110–9.
169. Nellesen D., Yee K., Chawla A. A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation // J Manag Care Pharm., 2013. Vol. 19. P. 755-764. [PMID: 24156644]
170. Olén O., Neuman Å., Koopmann B. Allergy related diseases and recurrent abdominal pain during child hood – a birth cohort study //Aliment Pharmacol Ther., 2014. Vol. 40. P. 1349-1358. [PMID: 25270840 DOI: 10.1111/apt.12965]
171. O'Malley D., Liston M., Hyland N. P. Colonic soluble mediators from the maternal separation model of irritable bowel syndrome activate submucosal neurons via an interleukin-6-dependent mechanism //Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol., 2014. Vol. 300. P. G241-52.

172. Pearson J. S., Niven R. M., Meng J. Immunoglobulin E in irritable bowel syndrome: another target for treatment? A case report and literature review // *Therap Adv Gastroenterol.*, 2015. Vol. 8, N 5. P. 270–7.

173. Powell N., Huntley B., Beech T. Increased prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with allergic disease // *Postgrad Med J.*, 2007. Vol. 83. P. 182-186. [PMID:17344573 DOI: 10.1136/pgmj.2006.049585]

174. Powell N., Huntley B., Beech T. Upper gastrointestinal symptoms and asthma: a manifestation of allergy? // *Gut*, 2008. Vol. 57. P. 1026–7.

175. Rajilić-Stojanović M., Jonkers D., Salonen A. Intestinal Microbiota And Diet in IBS: Causes, Consequences, or Epiphenomena? // *The American Journal of Gastroenterology*, 2015. Vol.110. P. 278-287.

176. Rao S., Lembo A. J., Shiff S. J. et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation // *Am. J. Gastroenterol.*, 2012. Vol. 107. P. 1714 - 1724.

177. Ratanasirintra Woot S., Israsena N. Stem cells in the intestine: possible roles in pathogenesis of irritable bowel syndrome // *J Neurogastroenterol Motil.*, 2016. Vol. 22, N 3. P. 367–82.

178. Reese I., Ballmer-Weber B., Beyer K. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine // *Allergo J Int.*, 2017. Vol. 26. P. 72–9.

179. Rosell-Camps A., Zibetti S., Garcha-Teresa-Garcha E. Histamine intolerance as a cause of chronic digestive complaints in pediatric patients // *Rev Esp Enferm Dig.*, 2013. Vol. 105. P. 201–6.

180. Salonen A., de Vos W. M. Impact of diet on human intestinal microbiota and health // *Annu Rev Food Sci Technol.*, 2014. Vol. 5. P. 239–62.

181. San Mauro Martin I., Brachero S., Garicano Vilar E. Histamine intolerance and dietary management: a complete review // *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2016. Vol. 44. P. 475–83.

182. Savage J., Johns C. B. Food allergy: epidemiology and natural history // *Immunol Allergy Clin North Am.*, 2015. Vol. 35. P. 45-59. [PMID: 25459576 DOI: 10.1016/j.iac.2014.09.004]
183. Schmulson M., Pulido-London D., Rodriguez O. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms in subjects with irritable bowel syndrome in Mexico // *Rev Esp Enferm Dig.*, 2013. Vol. 105, N 7. P. 392–99.
184. Schmulson M., Bielsa M. V., Carmona-Sánchez R. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review // *Rev. Gastroenterol. Mex.*, 2014. Vol. 79, N 2. P. 96-134.
185. Schnedl W. J., Lackner S., Enko D. Non-celiac gluten sensitivity: people without celiac disease avoiding gluten - is it due to histamine intolerance? // *Inflammation Research*, 2018. Vol. 67. P. 279–284. <https://doi.org/10.1007/s00011-017-1117-4>
186. Sensitization to House Dust Mites in Patients with Irritable Bowel Syndrome / A. Levchenko, L. Romanjuk, I. DuBuske, L. DuBuske // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018. Vol. 141, N 2. AB. 233.
187. Simren M., Barbara G., Flint H. J. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report // *Gut*, 2013. Vol. 62. P. 159–76 .
188. Sinagra E., Pompei G., Tomasello G. Inflammation in irritable bowel syndrome: myth or new treatment target? // *World J Gastroenterol.*, 2016. Vol. 22, N 7. P. 2242–55.
189. Soares R. L., Figueiredo H. N., Maneschy C. P. Correlation between symptoms of the irritable bowel syndrome and the response to the food extract skin prick test // *Braz J Med Biol Res.*, 2004. Vol. 37. P. 659-662. [PMID: 15107926 DOI: 10.1590/S0100-879X2004000500005]
190. Sohn W., Lee O. Y., Lee S. P. Mast cell number, substance P and vasoactive intestinal peptide in irritable bowel syndrome with diarrhea // *Scand J Gastroenterol.*, 2014. Vol. 49. P. 43-51. [PMID: 24256141 DOI: 10.3109/00365521.2013.857712]

191. Spiller R., Aziz Q., Creed F. Clinical Services Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management //Gut, 2007. Vol. 56. P. 1770–1798.
192. Staudacher H. M., Irving P. M., Lomer M. C. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS //Nat Rev Gastroenterol Hepatol., 2014. Vol. 11. P. 256 – 66.
193. Sundin J., Rangel I., Kumawat A. K. Aberrant mucosal lymphocyte number and subsets in the colon of post-infectious irritable bowel syndrome patients // Scand. J. Gastroenterol., 2014. Vol. 49, N 9. P. 1068-1075.
194. Tiequn B. Therapeutic effects of Lactobacillus in treating irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Intern. Med., 2015. Vol. 54, N 3. P. 243-249.
195. Tobin M. C., Moparty B., Farhadi A. Atopic irritable bowel syndrome: a novel subgroup of irritable bowel syndrome with allergic manifestations //Ann Allergy Asthma Immunol., 2008. Vol. 100. P. 49-53. [PMID: 18254482DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60404-8]
196. Tooth D., Garsed K., Singh G.Characterisation of faecal protease activity in irritable bowel syndrome with diarrhoea: origin and effect of gut transit // Gut, 2014. Vol. 63. P. 753 – 60.
197. Tornblom H., Simren M. In search for a disease-modifying treatment in irritable bowel syndrome //Gut, 2016. Vol. 65, N 1. P. 2–3.
198. Triantafyllou K., Chang C., Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility //J Neurogastroenterol Motil., 2014. Vol. 20. P. 31–40.
199. Uz E., Türkay C., Aytac S. Risk factors for irritable bowel syndrome in Turkish population: role of food allergy //J Clin Gastroenterol., 2007. Vol. 41. P. 380-383. [PMID: 17413606 DOI: 10.1097/01.mcg.0000225589.70706.24]
200. Vara E. J., Valeur J., Hausken T. Extra intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: related to high total IgE levels and atopic sensitization? //Scand J Gastroenterol., 2016. Vol. 51, N 8. P. 908–13.

201. Videlock E. J., Cheng V., Cremonini F. Effects of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic constipation: a meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013. Vol. 11. P. 1084-1092.

202. Walker M. M., Powell N., Talley N. J. Atopy and the gastrointestinal tract – a review of a common association in unexplained gastrointestinal disease // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, 2014. Vol. 8. P. 289–99.

203. Wang Q., Ding G., Xu X. Immunomodulatory functions of mesenchymal stem cells and possible mechanisms // *Histol Histopathol.*, 2016. Vol. 31, N 9. P. 949–59.

204. Whorwell P. J., Bentley K. J., Atkinson W. IgG antibodies to foods in IBS // *Gut*, 2005. Vol. 54. P. 1204.

205. Yang J., Deng Y., Chu H. Prevalence and presentation of lactose intolerance and effects on dairy product intake in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome // *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2013. Vol. 11. P. 262-268. [PMID: 23246646 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.11.034]

206. Yang J., Fox M., Cong Y. Lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients with diarrhea: the roles of anxiety, activation of the innate mucosal immune system and visceral sensitivity // *Aliment Pharmacol Ther.*, 2014. Vol. 39. P. 302–11.

207. Zar S., Mincher L., Benson M. J. Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome // *Scand J Gastroenterol.*, 2005. Vol. 40. P. 800-807. [PMID: 16109655 DOI: 10.1080/00365520510015593]

208. Zhang L., Song J., Hou X. Mast cells and irritable bowel syndrome: from the bench to the bedside // *J Neurogastroenterol Motil.*, 2016. Vol. 22, N 2. P. 181–92.

209. Zhang Y. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis // *BMC Gastroenterol.*, 2016. N 13. P. 62.

210. Zigich S., Heuberger R. The relationship of food intolerance and irritable bowel syndrome in adults //Gastroenterol Nurs., 2013. Vol. 36. P. 275-282. [PMID: 23899486 DOI: 10.1097/SGA.0b013e31829ed911]

ДОДАТКИ

Додаток А

**Продукти, споживання яких рекомендовано або обмежено при СНТГ
(дієта SIGNI)**

	Чого слід уникати:	Ризики:	Добре переноситься:
Загальна інформація	Ферментовані або мікробіозно дозрілі продукти (наприклад, алкогольні напої, оцет, дріжджі, бактерії) Швидкопсувна свіжа продукція з недостатньою/невизначеною свіжістю або перерваним ланцюгом охолодження. Консервовані, готові або напівфабрикати. Продукти, які підігрівалися (особливо риба, м'ясо та м'ясні страви), продукти з тривалим терміном зберігання.	Їжа з ресторацій, столових, закусочних і т. д. часто погано переноситься з різних причин.	Слід надавати перевагу свіжим, необробленим або мало обробленим основним продуктам. Чим швидше продукт псується і багатий білками, тим важливішою є його свіжість! Продукти повинні охолоджуватися без переривання циклу під час доставки від виробника до споживача! Продукти, що швидко псуються, не повинні залишатися без охолодження, навіть на кілька хвилин. Залишкам дають трохи охолонути, а потім заморожують. Розморожувати слід швидко і негайно споживати. Слід надавати перевагу вітамінним методам консервації.
М'ясо, яйця	Консервоване м'ясо, витримане, сушене, рублене, копчене або інше консервоване м'ясо (субпродукти): сушена шинка, бекон,... Витримане на кості або м'ясо сухого дозрівання, м'ясо, що тривалий час в'ялити підвішуванням (головним чином певні шматочки яловичини, запитуйте у свого м'ясника!) Дрібно нарізане м'ясо (м'ясний рулет, спреди, холодні нарізки тощо). Вміст гістаміну, як правило, зростає в залежності від ступеня подрібнення. Майже всі ковбаси (наприклад, салямі, ліверна	Свіже м'ясо, продане з-під прилавка (без дат) Фасований фарш Попередньо приготовані сосиски Оленина, дичина (дозрівання м'яса)	Природне свіже м'ясо (домашня птиця, вівці, кози, велика рогата худоба, свинина, кабан) якомога свіжіші, упаковані та датовані: наприклад, котлети, філе, курячі ніжки, індича грудка,... Заморожене м'ясо, що швидко розморожується Варена шинка (у скибочках, без екстракту дріжджів або глутамату) Яйця (курка, перепели тощо)

	ковбаса) Субпродукти, нутрощі (особливо печінка)		
Риба, морепродукти, ракоподібні, молюски	Консервована, маринована, солоня, сушена, копчена або маринована риба та морепродукти. Певні види риб (зокрема, сімейство Scombroidae): Тунець, скумбрія, оселедець, сардина, анчоуси, махи-махі. Рибні соуси Молюски (мідії, омари, краби, креветки)	«Свіжа риба» (з полиці магазину, з-під прилавку, з рибних ринків або в ресторанах). Морепродукти	Абсолютно свіжовиловлена риба (рибалки, рибна ферма) Заморожена риба (немає тривалого терміну зберігання. Розморожувати слід швидко і негайно споживати! Не дозволяйте повільно танути в холодильнику!) Наприклад, минтай, тріска, форель, риба з білим м'ясом, окунь, органічний пангасіус
Молочні продукти	Дозрілий сир: твердий сир, напівтвердий сир, м'який сир, плавлений сир (також відомий як готовий сир, сирний продукт, пластиковий сир), синій сир, сир пліснявий, фондю, витримана Гауда	Сире молоко, йогурт, кефір, кисломолочні продукти: підкислена пахта, сметана, крем-фреш Сир фета	Свіжі молочні продукти: сире молоко безпосередньо від корови, ультрапастеризоване молоко, пастеризоване молоко, вершкове масло, вершки, сироватка. Кремовий сир (моцарелла, сир, домашній сир, маскарпоне, рикотта, козячий вершковий сир), молода Гауда, Батеркасе, Шихткейсе
Злаки, кондитерські вироби	(Можливо дріжджові та хлібобулочні вироби надзвичайно довгим доведенням тіста?) (Можливо, дуже свіжа, ще майже тепла випічка?)	Солод, зародки пшениці Консервована кукурудза? Гречка не очищена?	Картопля, кукурудза, рис, будь-яке зерно в різних формах: гранули, пластівці, манна крупа, мигдаль, борошно, макарони, хлібобулочні вироби, соуси...
Овочі, гриби	Крупа, шпинат, томати (включаючи кетчуп, томатний сік тощо), баклажани, авокадо, маслини Бобові (сочевиця, боби, соя, соєві продукти, такі як тофу) Мариновані овочі Білі гриби, сморчки, пластинникові гриби	Можливо, зелена кушова квасоля, горох? Неферментовані оливки Гриби	Усі овочі, окрім зліва (свіжі або заморожені).
Фрукти, горіхи, насіння	Полуниця, малина, лимони, апельсини та інші цитрусові, банан, ананас, ківі, груші, папайя, гуава Горіхи (особливо волоські горіхи, кеш'ю, арахіс, винятки див. справа)	Уникайте перезрілих плодів та гнилих частин.	Усі фрукти, за винятком перелічених ліворуч: наприклад яблуко, персик, абрикос, диня, манго, хурма, лічі, черешня, вишні, ожина, чорниці, журавлина, смородина, чорна смородина, йогурт, свіжі, заморожені або консервовані. Кокос, кокосове молоко,

			кокосова вода, макадамія, каштани
Жири, масла		Олія волоського горіха?	Олійні рослини, рослинні жири, тваринний жир, риб'ячий жир
Спеції, гідролізовані білки	Оцет (особливо винний оцет, бальзамічний оцет) Екстракт дріжджів, підсилювачі смаку (глутамат, глутамат натрію), бульйон Соєвий соус, гострі спеції		Сіль настільна, часник (свіжий або порошкоподібний), кулінарні трави, м'які спеції. спиртовий оцет = дистильований білий оцет, яблучний оцет. Кулінарні трави свіжі або сушені. Зв'язуючі речовини: крохмаль, наприклад, кукурудзяний крохмаль = кукурудзяна мука, картопляний крохмаль
Цукерки	Какао, терте какао, коричневий і темний шоколад, керб	Білий шоколад	Цукор, сироп агави, мед, стевія, джем із прийнятих фруктів. (Солодощі, як правило, некорисні.)
Напої	Алкогольні напої, соєве молоко, енергетичні напої (теобромін), соки та газовані напої з невідповідними інгредієнтами, чай з кропиви	Рисове молоко, вівсяне молоко, напої на спирту, чорний чай, кава, зелений чай, еспрессо	Вода, трав'яні чаї, ройбуш, соки та газовані напої із прийнятих інгредієнтів, мигдальне молоко
Різне		Можливо добавки згідно з даними mastzellaktivierung.info	

**Алгоритм діагностики та лікування СПК у хворих з супутньої
алергічною патологією**



СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Левченко А. Р. Патогенетическая роль пищевой аллергии и пищевой непереносимости при синдроме раздраженной кишки /А. Р. Левченко // Сучасна гастроентерологія. – 2017. – № 4 (96). – С. 12–20. *(Здобувачка особисто підбрала та обстежила тематичних хворих, самотійно визначила проблему, провела статистичний аналіз отриманих результатів, обґрунтувала висновки)*
2. Левченко А. Р. Алергічні захворювання у хворих на синдром подразненого кишечника /А. Р. Левченко //Астма та алергія. – 2018. – № 4. – С. 19–24. *(Здобувачка особисто підбрала та обстежила тематичних хворих, самотійно визначила проблему, провела статистичний аналіз отриманих результатів, обґрунтувала висновки)*
3. Левченко А. Р. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных с синдромом раздраженного кишечника до и после комбинированной терапии / А. Р.Левченко //Науково-практичний журнал «Імунологія та алергологія: наука і практика». – 2019. – № 1–2. – С. 53–59. *(Здобувачка особисто підбрала та обстежила тематичних хворих, самотійно визначила проблему, провела статистичний аналіз отриманих результатів, обґрунтувала висновки)*
4. Левченко А. Р. Содержание еозинофильного катионного белка в сыворотке крови больных с синдромом раздраженного кишечника до и после комбинированной антимедиаторной терапии /А. Р. Левченко //Науково-практичний журнал «Імунологія та алергологія: наука і практика». – 2019. – № 3. – С. 68–72. *(Здобувачка особисто підбрала та обстежила тематичних*

хворих, самотійно визначила проблему, провела статистичний аналіз отриманих результатів, обґрунтувала висновки)

5. Левченко А. Р. Роль запалення та протизапальної терапії при синдромі подразненого кишечника (огляд та результати власного дослідження) /А. Р. Левченко //Сучасна гастроентерологія. – 2019. – № 1 (105). – С. 113 –118. *(Здобувачка особисто підбрала та обстежила тематичних хворих, самотійно визначила проблему, провела статистичний аналіз отриманих результатів, обґрунтувала висновки)*

6. Левченко А. Р. Ефективність антигістамінних і антилейкотрієнових препаратів у лікуванні синдрому подразненої кишки у хворих із супутніми алергійними захворюваннями /А. Р. Левченко //Сучасна гастроентерологія. – 2019. – № 2 (106). – С. 22–28. *(Здобувачка особисто підбрала та обстежила тематичних хворих, самотійно визначила проблему, провела статистичний аналіз отриманих результатів, обґрунтувала висновки)*

7. Пилецкий А. М. Современная диагностика и иммуномодулирующая терапия у пациентов, болеющих пищевой аллергией с синдромом раздраженной кишки /А. М. Пилецкий, А. Р. Левченко, Л. И. Романюк //Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2017. – Том 6. – № 1. – С. 34–42. *(Дисертантці належить збір, статистична обробка даних та їх аналіз, узагальнення результатів, написання висновків).*

8. Левченко А. Р. Состояние иммунной системы у пациентов с синдромом раздраженного кишечника /А. Р. Левченко, Т. И. Гавриленко, Л. В. Кузнецова, Н. А. Рыжкова //Лабораторная диагностика. Восточная Европа. –2018. – Том 7. – № 2. – С. 180–186. *(Дисертантці належить збір, статистична обробка даних та їх аналіз, узагальнення результатів, написання висновків).*

9. Левченко А. Р., Гавриленко Т. И., Кузнецова Л. В., Рыжкова Н. А. Состояние системы гистамин – диаминооксидаза у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / А. Р. Левченко, Т. И. Гавриленко,

Л. В. Кузнецова, Н. А. Рыжкова // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – Том 7. – № 3. – С. 360–367. *(Дисертантці належить збір, статистична обробка даних та їх аналіз, узагальнення результатів, написання висновків).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Levchenko A. Sensitization to House Dust Mite sin Patients with Irritable Bowel Syndrome / A. Levchenko, L. Romaniuk, I. DuBuske, L. DuBuske //Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2018. – Vol. 141. – N 2. – AB233 *(Особисто дисертанткою був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

11. Левченко А. Р. Показатели эозинофильного катионного белка при лечении больных с синдромом раздраженного кишечника / А. Р. Левченко //Матеріали наук.-практ. конф. «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій», (23–24 лист. 2016 р., Київ). – К., 2016. – С. 30–31. *(Здобувачка особисто підбрала та обстежила тематичних хворих, самостійно визначила проблему, провела статистичний аналіз отриманих результатів, обґрунтувала висновки)*

12. Пилецкий А. М. Состояние клеточного иммунитета у больных с круглогодичным аллергическим ринитом, осложненным синдромом раздраженного кишечника /А. М. Пилецкий, Л. И. Романюк, А. Р. Левченко //Матеріали наук.-практ. конф. «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій», (23–24 лист. 2016 р., Київ). – К., 2016. – С. 28–29. *(Дисертанткою виконано підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка тез до друку).*

13. Пилецкий А. М. Лечение больных поллинозом, протекающего на

фоне функціональних порушень ЖКТ и кишечного мікробіоценоза /А. М. Пилецкий, Л. И. Романюк, А. Р. Левченко // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Нові досягнення в імунології та алергології», (15–16 вер. 2017 р., Київ). – «Імунологія та алергологія» наука та практика, 2017. – Додаток № 1. – С. 29–30. *(Вклад дисертантки: підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання та підготовка тез до друку).*

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертації були представлені на:

- XVIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 20 - 22 вересня 2017 року);
- Thirty-Second Conference on Artificial intelligence (AAAI-18) (New Orleans, Louisiana, USA, February, 2 – 7, 2018);
- науково – практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, клінічна та лабораторна імунологія – сьогодення та перспектива» (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика) (Київ, 29 – 30 березня 2018 року).

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
ДУ «Інститут отоларингології
ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»



2018 р.

Акт впровадження

результатів, отриманих в дисертаційній роботі, у практику охорони здоров'я

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація діагностики та лікування хворих з синдромом подразненої кишки і супутніми алергічними захворюваннями».

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Левченко А.Р., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (бульвар Шевченка 17).

3. Джерело інформації:

- 1) Левченко А.Р. Состояние системы гистамин – диаминооксидаза у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / Левченко А.Р., Гавриленко Т.И., Кузнецова Л.В., Рыжкова Н.А. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – том 7, № 3 – с.360–367.
- 2) Левченко А.Р. Состояние иммунной системы у пациентов с синдромом раздраженного кишечника/ Левченко А.Р., Гавриленко Т.И., Кузнецова Л.В., Рыжкова Н.А. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – Т. 7, № 2. – С.180-186.
- 3) Левченко А.Р. Патогенетична роль харчової алергії та харчової непереносності при синдромі подразненої кишки / Сучасна гастроентерологія. – 2017. – №4(96). – С.12-20.
- 4) A. Levchenko Sensitization to House Dust Mites in Patients with Irritable Bowel Syndrome / A. Levchenko, L. Romaniuk, I. DuBuske, L. Dubuske// The Journal of Allergy and Clinical Immunology.–2018. –№141(2)– p. 233.
- 5) Пилецкий А.М. / Современная диагностика и иммуномодулирующая терапия у пациентов, болеющих пищевой аллергией с синдромом раздраженной кишки// Левченко А.Р., Романюк Л.И. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2017. – № 1 – с.34– 42.

4. Де і коли впроваджено: ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Центр алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів.

5. Термін впровадження: вересень 2017 – вересень 2018р.

6. Форма впровадження: використання матеріалів у науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Матеріали дисертації рекомендовано для використання в клінічній практиці.

Дата 12.11.2018

Підпис

Відповідальний за впровадження
Доктор медичних наук

І.В. Гогунська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Київської міської лікарні № 8

Пилецький А.М.

2018р.

**Акт впровадження**

результатів, отриманих в дисертаційній роботі, у практику охорони здоров'я

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація діагностики та лікування хворих з синдромом подразненої кишки і супутніми алергічними захворюваннями»

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Левченко А.Р., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (бульвар Шевченка 17).

3. Джерело інформації:

- 1) Левченко А.Р. Состояние системы гистамин – диаминооксидаза у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / Левченко А.Р., Гавриленко Т.И., Кузнецова Л.В., Рыжкова Н.А. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – том 7, № 3– с.360–367.
- 2) Левченко А.Р. Состояние иммунной системы у пациентов с синдромом раздраженного кишечника/ Левченко А.Р., Гавриленко Т.И., Кузнецова Л.В., Рыжкова Н.А. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – том 7, № 2– с.180–186.
- 3) Левченко А.Р. Патогенетична роль харчової алергії та харчової непереносності при синдромі подразненої кишки/ Сучасна гастроентерологія– 2017. –№4(96)– с.12–20.
- 4) A. Levchenko Sensitization to House Dust Mites in Patients with Irritable Bowel Syndrome /A. Levchenko, L.Romaniuk, I. DuBuske, L. Dubuske// The Journal of Allergy and Clinical Immunology.–2018. –№141(2)– p. 233.
- 5) Пилецкий А.М. / Современная диагностика и иммуномодулирующая терапия у пациентов, болеющих пищевой аллергией с синдромом раздраженной кишки// Левченко А.Р., Романюк Л.И. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2017. – № 1– с.34–42.

4. Де і коли впроваджено: Київська міська клінічна лікарня №8, гастроентерологічне та алергологічне відділення

5. Термін впровадження: вересень 2017 – вересень 2018р.

6. Форма впровадження: використання матеріалів у науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Матеріали дисертації рекомендовано для використання в клінічній практиці.

Дата _____ Підпис А. М.

Відповідальний за впровадження Мірошник - Томак А.Є.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КЗ «Дніпровське клінічне об'єднання
швидкої медичної допомоги»

Корпусенко В.Г.

«25»

2018р.

Акт впровадження

результатів, отриманих в дисертаційній роботі, у практику охорони здоров'я

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація діагностики та лікування хворих з синдромом подразненої кишки і супутніми алергічними захворюваннями»**2. Ким запропоновано, адреса виконавця:** Левченко А.Р., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (бульвар Шевченка 17).**3. Джерело інформації:**

- 1) Левченко А.Р. Состояние системы гистамин–диаминоксидаза у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / Левченко А.Р., Гавриленко Т.И., Кузнецова Л.В., Рыжкова Н.А. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – том 7, № 3– с.360–367.
- 2) Левченко А.Р. Состояние иммунной системы у пациентов с синдромом раздраженного кишечника/ Левченко А.Р., Гавриленко Т.И., Кузнецова Л.В., Рыжкова Н.А. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – том 7, № 2– с.180–186.
- 3) Левченко А.Р. Патогенетична роль харчової алергії та харчової непереносності при синдромі подразненої кишки/ Сучасна гастроентерологія– 2017. –№4(96)– с.12–20.
- 4) A. Levchenko Sensitization to House Dust Mites in Patients with Irritable Bowel Syndrome /A. Levchenko, L.Romaniuk, I. DuBuske, L. Dubuske// The Journal of Allergy and Clinical Immunology.–2018. –№141(2)– р. 233.
- 5) Пилецкий А.М. / Современная диагностика и иммуномодулирующая терапия у пациентов, болеющих пищевой аллергией с синдромом раздраженной кишки// Левченко А.Р., Романюк Л.И. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2017. – № 1– с.34–42.

4. Де і коли впроваджено: КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги», алергологічне відділення**5. Термін впровадження:** вересень 2017 – жовтень 2018р.**6. Форма впровадження:** використання матеріалів у науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу.**7. Зауваження та пропозиції:** зауважень немає. Матеріали дисертації рекомендовано для використання в клінічній практиці.Дата 05 листопада 2018 Підпис _____Відповідальний за впровадження,
д.м.н., професор кафедри професійних хвороб
та клінічної імунології, завідувач алергічним центром

Є.М. Дитятковська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
професор, д. мед. н. М'ясоєдов В.В.

«18 листопада 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Визначення індексу ДАО/гістамін та рівня загального IgE для встановлення схильності до харчової алергії у хворих на синдром подразненої кишки.

2. Установа, її адреса, виконавці: Левченко А.Р., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (бульвар Шевченка 17, м. Київ).

3. Джерело інформації: Состояние системы «гистамин –диаминоксидаза» у пациентов с синдромом раздраженного кишечника./ Левченко А.Р., Гавриленко Т.И., Кузнецова Л.В., Рыжкова Н.А.// Лабораторная диагностика. Восточная Европа.- 2018.- Т. 7, № 3.- С. 360-367.

4.Впроваджено: на кафедрі внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету (просп. Науки 4, м. Харків)

5.Включено: в лекційний курс та в практичні заняття.

6.Результати впровадження отримані в науковому дослідженні Левченко А.Р. дані та їх використання в навчальному процесі дозволяє розширити уявлення про імунологічні механізми патогенезу алергічних захворювань.

7. Термін впровадження: 2017-2018 навчальний рік.

8.Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 39 від 19 листопада 2018 р.

Члени комісії:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2,
клінічної імунології та алергології
імені академіка Л.Т. Малої
д. мед. н., професор

П.Г. Кравчун

Професор кафедри, д. мед. н.

В.Д. Бабаджан

Секретар, асистент, к. мед. н.

С.О. Крапивко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «ЦПМСД №1 Подільського району м. Київ»

Вагалюк Л.М.

Handwritten signature

«14» 11 2018 р.

Акт впровадження

результатів, отриманих в дисертаційній роботі, у практику охорони здоров'я

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація діагностики та лікування хворих з синдромом подразненої кишки і супутніми алергічними захворюваннями»

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Левченко А.Р., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (бульвар Шевченка 17).

3. Джерело інформації:

- 1) Левченко А.Р. Состояние системы гистамин – диаминооксидаза у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / Левченко А.Р., Гавриленко Т.И., Кузнецова Л.В., Рыжкова Н.А. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – том 7, № 3– с.360–367.
- 2) Левченко А.Р. Состояние иммунной системы у пациентов с синдромом раздраженного кишечника/ Левченко А.Р., Гавриленко Т.И., Кузнецова Л.В., Рыжкова Н.А. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – том 7, № 2– с.180–186.
- 3) Левченко А.Р. Патогенетична роль харчової алергії та харчової непереносності при синдромі подразненої кишки/ Сучасна гастроентерологія– 2017. –№4(96)– с.12–20.
- 4) A. Levchenko Sensitization to House Dust Mites in Patients with Irritable Bowel Syndrome /A. Levchenko, L.Romaniuk, I. DuBuske, L. Dubuske// The Journal of Allergy and Clinical Immunology.–2018. –№141(2)– р. 233.
- 5) Пилецкий А.М. / Современная диагностика и иммуномодулирующая терапия у пациентов, болеющих пищевой аллергией с синдромом раздраженной кишки// Левченко А.Р., Романюк Л.И. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2017. – № 1– с.34–42.

4. Де і коли впроваджено: Київська міська клінічна лікарня №8, гастроентерологічне та алергологічне відділення

5. Термін впровадження: вересень 2017 – вересень 2018 р.

6. Форма впровадження: використання матеріалів у науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Матеріали дисертації рекомендовано для використання в клінічній практиці.

Дата 14.11.2018 року

Підпис _____

Відповідальний за впровадження професор Курченко А.І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Клініка функціональної та сімейної
 медицини FxMed-Алергологічний
 центр

Московенко О.Д.

«___» _____ 2018р.

**Акт впровадження**

результатів, отриманих в дисертаційній роботі, у практику охорони здоров'я

1. Назва пропозиції для впровадження: . «Оптимізація діагностики та лікування хворих з синдромом подразненої кишки і супутніми алергічними захворюваннями»

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Левченко А.Р., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (бульвар Шевченка 17).

3. Джерело інформації:

- 1) Левченко А.Р. Состояние системы гистамин – диаминооксидаза у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / Левченко А.Р., Гавриленко Т.И., Кузнецова Л.В., Рыжкова Н.А. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – том 7, № 3– с.360–367.
- 2) Левченко А.Р. Состояние иммунной системы у пациентов с синдромом раздраженного кишечника/ Левченко А.Р., Гавриленко Т.И., Кузнецова Л.В., Рыжкова Н.А. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – том 7, № 2– с.180–186.
- 3) Левченко А.Р. Патогенетична роль харчової алергії та харчової непереносності при синдромі подразненої кишки/ Сучасна гастроентерологія– 2017. –№4(96)– с.12–20.
- 4) A. Levchenko Sensitization to House Dust Mites in Patients with Irritable Bowel Syndrome /A. Levchenko, L.Romaniuk, I. DuBuske, L. Dubuske// The Journal of Allergy and Clinical Immunology.–2018. –№141(2)– p. 233.
- 5) Пилецкий А.М. / Современная диагностика и иммуномодулирующая терапия у пациентов, болеющих пищевой аллергией с синдромом раздраженной кишки// Левченко А.Р., Романюк Л.И. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2017. – № 1– с.34–42.

4. Де і коли впроваджено: Клініка функціональної та сімейної Медицини FxMed

5. Термін впровадження: квітень 2018 – листопад 2018р.

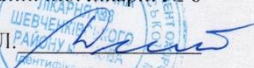
6. Форма впровадження: використання матеріалів у науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Матеріали дисертації рекомендовано для використання в клінічній практиці.

Дата _____ Підпис _____

Відповідальний за впровадження _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Дитячої клінічної лікарні № 8
Дембіцький В.П. 
«___» _____ 2018р.

Акт впровадження

результатів, отриманих в дисертаційній роботі, у практику охорони здоров'я

1. Назва пропозиції для впровадження: . «Оптимізація діагностики та лікування хворих з синдромом подразненої кишки і супутніми алергічними захворюваннями »

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Левченко А.Р., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (бульвар Шевченка 17).

3. Джерело інформації:

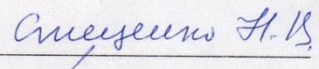
- 1) Левченко А.Р. Состояние системы гистамин – диаминооксидаза у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / Левченко А.Р., Гавриленко Т.И., Кузнецова Л.В., Рыжкова Н.А. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – том 7, № 3– с.360–367.
- 2) Левченко А.Р. Состояние иммунной системы у пациентов с синдромом раздраженного кишечника/ Левченко А.Р., Гавриленко Т.И., Кузнецова Л.В., Рыжкова Н.А. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – том 7, № 2– с.180–186.
- 3) Левченко А.Р. Патогенетична роль харчової алергії та харчової непереносності при синдромі подразненої кишки/ Сучасна гастроентерологія– 2017. –№4(96)– с.12–20.
- 4) A. Levchenko Sensitization to House Dust Mites in Patients with Irritable Bowel Syndrome /A. Levchenko, L.Romaniuk, I. DuBuske, L. Dubuske// The Journal of Allergy and Clinical Immunology.–2018. –№141(2)– р. 233.
- 5) Пилецкий А.М. / Современная диагностика и иммуномодулирующая терапия у пациентов, болеющих пищевой аллергией с синдромом раздраженной кишки// Левченко А.Р., Романюк Л.И. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2017. – № 1– с.34–42.

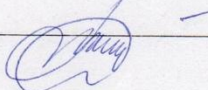
4. Де і коли впроваджено: Дитяча клінічна лікарня №8, гастроентерологічне відділення

5. Термін впровадження: вересень 2017 – вересень 2018р.

6. Форма впровадження: використання матеріалів у науково-дослідній роботі, впровадження у лікувальну роботу.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Матеріали дисертації рекомендовано для використання в клінічній практиці.

Дата _____ Підпис  Стетченко А.В.

Відповідальний за впровадження _____ 

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Харківського національного

медичного університету

професор, д. мед. н. М'ясоєдов В.В.



» листопада 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Визначення загального IgE та показників імунограми для встановлення схильності хворих на синдром подразненої кишки до алергії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Левченко А.Р., аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (бульвар Шевченка 17, м. Київ).

3. Джерело інформації: Состояние иммунной системы у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / Левченко А.Р., Гавриленко Т.И., Кузнецова Л.В., Рыжкова Н.А. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа.- 2018.- Т. 7, № 2.- С. 180-186.

4. Впроваджено: на кафедрі внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету (просп. Науки 4, м. Харків)

5. Включено: в лекційний курс та в практичні заняття.

6. Результати впровадження отримані в науковому дослідженні Левченко А.Р. дані та їх використання в навчальному процесі дозволяє розширити уявлення про імунологічні механізми патогенезу алергічних захворювань.

7. Термін впровадження: 2017-2018 навчальний рік.

8. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 39 від 19 листопада 2018 р.

Члени комісії:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2,

клінічної імунології та алергології

імені академіка Л.Т. Малої

д. мед. н., професор

П.Г. Кравчун

Професор кафедри, д. мед. н.

В.Д. Бабаджан

Секретар, асистент, к. мед. н.

С.О. Крапивко