

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

ЛЕВЧЕНКО АНАСТАСІЯ РОМАНІВНА

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

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

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Ужгород – 2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Шипулін Вадим Петрович**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №1, завідувач кафедри

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Сірчак Єлизавета Степанівна**, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України, медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, професор кафедри

доктор медичних наук, професор **Зайков Сергій Вікторович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, кафедра фтизіатрії і пульмонології, професор кафедри

Захист дисертації відбудеться «07» квітня 2020 р. о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 61.051.06 ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України за адресою: 88000, м. Ужгород, вул. Соборнецька, 148.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України за адресою: 88000, м. Ужгород, вул. Університетська, 14.

Автореферат розісланий «25» лютого 2020 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 61.051.06
кандидат медичних наук, доцент

С. В. Фейса

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Синдром подразненої кишки (СПК) є одним із найбільш поширених порушень з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), на який страждає у середньому 10-15% усієї дорослої популяції (Brandt L. J. et al., 2009; Lovell R. M., Ford A. C., 2012; Canavan C. et al., 2014). Незважаючи на те, що СПК не пов'язаний з розвитком серйозних захворювань або високою смертністю, він значно знижує якість життя пацієнтів, перешкоджаючи повсякденній діяльності (Mönnikes H. L., 2011; Böhn L. et al., 2013; Drossman D. A., 2016). Окрім того, СПК представляє собою економічний тягар для суспільства внаслідок низької працездатності хворих на СПК та надлишкового використання ресурсів охорони здоров'я (Ford A. C. et al., 2014; Lacy B. et al., 2016).

Впродовж останніх років з'являється все більше даних, 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, викликаной гіперчутливістю до харчових та, можливо, й до інших алергенів (Hunskar G. S. et al., 2012; Jones M. P. et al., 2014; Walker M. M. et al., 2014). Окрім того, пацієнти з бронхіальною астмою і алергічним ринітом (або іншим atopічним захворюванням) мають більш високий показник поширення СПК у порівнянні з пацієнтами, що страждають від інших легеневих захворювань, і здоровими пацієнтами (Hunskar G. S. et al., 2012; Olén O. et al., 2014).

Завдяки вдосконаленню лабораторної діагностики активна увага почала приділятися такому виду харчової непереносимості як синдром низької толерантності до гістаміну (СНТГ) – патологічному процесу, що виникає внаслідок дисбалансу між споживанням гістаміну та здатністю організму елімінувати його, на який страждає не менше 3% представників загальної популяції (в основному жінки середнього віку – до 80% усіх випадків) (Наумова О. А., 2013; Enko D. et al., 2016; Reese I. et al., 2017). У хворих на СНТГ розвиток відповідних симптомів можливий навіть при потраплянні невеликої кількості гістаміну (наприклад, з харчовими продуктами), що звичайно добре переноситься здоровими особами, але дуже часто зустрічається при СПК (Smolinska S. et al., 2014; Kovacova-Hanusikova E. et al., 2015; Cacabelos R. et al., 2016) та вірогідно ще частіше при наявності у осіб з СПК супутніх алергічних захворювань (АЗ).

У зв'язку з цим для оптимізації 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, але такі дослідження у пацієнтів із СПК поки що не проводилися.

Таким чином, 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 підходів. Саме це і визначило актуальність та 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 дослідження – оптимізація діагностики та лікування синдрому подразненої кишки у хворих із супутніми алергічними захворюваннями та порушенням толерантності до гістаміну, шляхом вивчення частоти, особливостей клінічного перебігу патологічних станів.

Завдання дослідження:

1. Визначення частоти, характеру та особливостей перебігу супутньої алергічної патології у хворих на синдром подразненої кишки.
2. Вивчення особливостей клітинного і гуморального імунітету, цитокінового профілю, факторів неспецифічної резистентності та спектру сенсibiliзації до різних алергенів у пацієнтів з синдромом подразненої кишки та синдромом подразненої кишки у поєднанні з алергічними захворюваннями.
3. Встановлення частоти синдрому низької толерантності до гістаміну у хворих на синдром подразненої кишки та алергічні захворювання шляхом визначення рівнів ферменту діамінооксидази та загального гістаміну крові.
4. Вивчення ефективності комплексного патогенетичного лікування хворих на синдром подразненої кишки та алергічні захворювання з використанням антимедіаторної терапії.
5. Розробка алгоритму ведення пацієнтів з синдромом подразненої кишки та алергічними захворюваннями.

Об'єкт дослідження – пацієнти з синдромом подразненої кишки та алергічними захворюваннями, що отримують різні види лікування у залежності від наявності алергічних захворювань або низької толерантності до гістаміну.

Предмет дослідження – частота алергічних захворювань та синдрому низької толерантності до гістаміну у хворих на синдром подразненої кишки, 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 одержаних 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 синдрому подразненого кишечника з діареєю (СПК-Д) – 57,1% та значно рідше синдром подразненого кишечника змішаний (СПК-Зм) – 16,6% усіх випадків.

Вперше вивчені особливості стану клітинного і гуморального імунітету, цитокинового профілю, неспецифічної резистентності та спектру сенсibiliзації 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 сенсibiliзації до кліщів *D. pteronyssinus* та *D. farinae*.

Вперше вивчено рівень сироваткового гістаміну та діамінооксидази (ДАО) у хворих на СПК, визначена частота СНТГ у хворих на СПК та АЗ, відзначена роль СНТГ у патогенезі СПК.

Вперше доведена ефективність додаткового призначення антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів в якості антимедіаторної терапії (АМТ) пацієнтам з СПК та АЗ, а також вивчено вплив персоніфікованої дієтотерапії з низьким вмістом гістаміну. Встановлено, що такий комплексний підхід до терапії хворих на СПК і АЗ підвищує ефективність лікування пацієнтів, особливо при субтипі СПК-Д.

Практичне значення одержаних 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 з СПК слід активно виявляти симптоми алергії та харчової непереносимості, а у комплекс лабораторної діагностики у хворих СПК з супутніми алергічними станами включати вивчення імунного статусу та комплексну алергодіагностику з визначенням одночасно специфічних і загальних IgE.

У хворих на СПК з 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 лікування хворих на СПК та АЗ за допомогою дієти з низьким вмістом гістаміну та призначення антигістамінних та антилейкотрієнових засобів.

Основні матеріали й положення дисертаційної роботи впроваджені в лікувальну практику Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» (акт впровадження від 13 листопада 2018 р.); алергологічного відділення КЗ

«Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» (акт впровадження від 05 листопада 2018 р.); гастроентерологічного та алергологічного відділень Київської міської клінічної лікарні № 8 (акт впровадження від 14 листопада 2018 р.); гастроентерологічного відділення Дитячої клінічної лікарні № 8 міста Києва (акт впровадження від 17 жовтня 2018 р.); Клініки функціональної та сімейної медицини FxMed (м.Київ) (акт впровадження від 20 грудня 2018 р.), впроваджено в навчальний процес і наукову роботу кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету (акт впровадження від 20 листопада 2018 р.).

Особистий внесок дисертанта. Автор 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 (Київська міська клінічна лікарня № 8). Автор самостійно провів клінічне обстеження хворих на СПК та АЗ, 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 із науковим керівником сформульовані висновки і практичні рекомендації. Запозичення дослідів інших авторів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на наукових конференціях, з'їздах та симпозиумах в Україні, а також на міжнародних, у тому числі зарубіжних, конференціях, зокрема на: 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 – 5 у моноавторстві) у фахових виданнях, затверджених ДАК МОН України.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 185 сторінках машинопису; складається зі вступу, основної частини (аналітичний огляд літератури, матеріали та методи, 2 розділи результатів власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів досліджень), висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Список використаних джерел містить 210 посилань (78 кирилицею і 132 латиницею). Матеріал дисертації ілюстровано 29 таблицями та 21 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У першому розділі «Епідеміологія, сучасні погляди на етіологію та патогенез, діагностику, фармакотерапевтичні та дієтичні методи лікування хворих на синдром подразненої кишки (аналітичний огляд наукової літератури)» проведено системний огляд наукової літератури за темою дослідження.

Незважаючи на те, що етіологія СПК до кінця не відома, даний стан розглядається як багатофакторний розлад. СПК є функціональним захворюванням ШКТ, проте при деяких субтипах СПК запалення може відігравати ключову роль у формуванні слабкої запальної реакції та спектру симптомів. 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. Існує обґрунтоване припущення, що СПК і пов'язане з ним слабке запалення слизової оболонки кишечника, може бути вираженням системного алергічного (або «атопічного») процесу.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» висвітлено програму дослідження, розроблену з використанням системного підходу. Відповідно до мети та завдань, на першому етапі було відібрано 150 хворих гастроентерологічного профілю, що знаходились на обстеженні та лікуванні у лікаря-гастроентеролога. З них 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.

Алергологічний діагноз первинно виставлявся та підтверджувався лікарем-алергологом згідно з існуючими стандартами діагностики АЗ. Діагноз СПК встановлювався відповідно до Римських критеріїв IV. У хворих на СПК не було клінічних ознак лактазної недостатності, а целіакія 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.

У хворих на СПК-Д визначали антигліадинові та антитрансглютаміназні антитіла для виключення целіакії, аналіз калу на кальпротектин для виключення запальних захворювань кишечника, за потреби – визначення рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові. Серед інструментальних методів для виключення структурної патології кишечника за вимогою у частини пацієнтів проводилась відеокOLONOSKOPIA (ендоскопічна система EVIS140, "OLYMPUS", Японія) з біопсією та морфологічним дослідженням біоптатів. За наявності

диспепсичних симптомів за потребою хворим виконувалась відеогастродуоденоскопія.

Окрім цього, 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) – 1 β , ІЛ-4, інтерферону (ІФН)- γ , загального гістаміну у плазмі крові, а також проведена специфічна алергодіагностика з різними алергенами. Визначення імунологічних показників проводилось за допомогою методу ІФА згідно інструкції виробника. Вираженість больового абдомінального синдрому оцінювалась суб'єктивно за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Якість життя хворих оцінювалося за допомогою стандартної анкети MOSSF-36-Item Short-Form Health Status Survey (SF-36) (україномовного варіанту).

Відповідно до призначеного лікування, усі хворі були рандомізовані простим методом на дві підгрупи. Основну підгрупу склали 40 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 увійшло 44 хворих, яким до базисної терапії було додано антигістамінний препарат хіфенадин та блокатор лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст натрію) у дозі 10 мг один раз на добу. Окрім того, хворі з встановленою сенсibiliзацією до харчових алергенів (44 особи) дотримувались елімінаційної дієти. 12 пацієнтів із підтвердженим СНТГ дотримувались рекомендацій щодо харчового раціону – виключення продуктів, багатих на гістамін, та тих, що викликають його ендогенне вивільнення (гістамінолібератори). Дієта була розроблена науковою групою із Швейцарії (SIGHI), яка займається вивченням непереносимості гістаміну. Ефективність лікування оцінювалась суб'єктивно за виразністю больового абдомінального синдрому і метеоризму за 10-бальною ВАШ. Також оцінювалися частота і форма випорожнень, якість життя хворих згідно стандартного опитувальника MOSSF-36 та виразність основних гастроентерологічних симптомів згідно анкети Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS).

Результати досліджень оброблено методами параметричної та непараметричної статистики за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Exel), ліцензія № 43437596. Для оцінки результатів досліджень вивчалися середньоарифметичні значення, середньоквадратичні відхилення, довірчі границі та достовірна відмінність різниць результатів. Для оцінки вірогідності різниць середніх величин був застосований критерій Ст'юдента. Коефіцієнт кореляції (r), підраховували за допомогою робочих формул прямим способом. Щоб визначити значущість статистичних відмінностей між різними категоріями хворих, застосовували тест Краскела-Уолліса. Вірогідними вважали результати порівнянь при значенні $p < 0,05$.

Третій розділ «Частота розвитку та особливості перебігу синдрому подразненої кишки у хворих з алергічними захворюваннями» відображає

результати особистих досліджень.

Згідно з отриманими результатами, частота супутньої алергічної патології у групі пацієнтів з СПК у порівнянні з контрольною групою 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. У пацієнтів з СПК була істотно збільшена частота алергічних ринітів ($p = 0,033$), медикаментозної алергії в анамнезі ($p = 0,034$) і полінозу ($p = 0,015$). Шанси виявлення алергічного риніту збільшувалися при наявності СПК у 3,62 рази, медикаментозної алергії - у 4,42 рази, а полінозу - у 8,5 рази.

Розподіл усіх хворих на СПК та СПК із супутньою алергопатологією у залежності від типу та тяжкості перебігу СПК представлено на рис. 1 та 2. Так, при класичному СПК вірогідної різниці у частоті виявлення основних субтипів захворювання не було. На противагу цьому, у хворих на СПК із 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 на СПК із супутньою алергією вірогідно відрізнялась від такої при класичному СПК ($p = 0,013$).

Отримані дані також демонструють, що пацієнти, в яких СПК не асоційований з АЗ, частіше мають легкий перебіг захворювання – 62,1%; пацієнти з СПК, асоційованим з АЗ, частіше всього (у 39,3%) мають СПК середнього ступеня тяжкості та достовірно частіше мають СПК тяжкого ступеня у порівнянні з тими, хто не мають супутнього АЗ – 10,6% та 28,6% відповідно ($p < 0,001$).

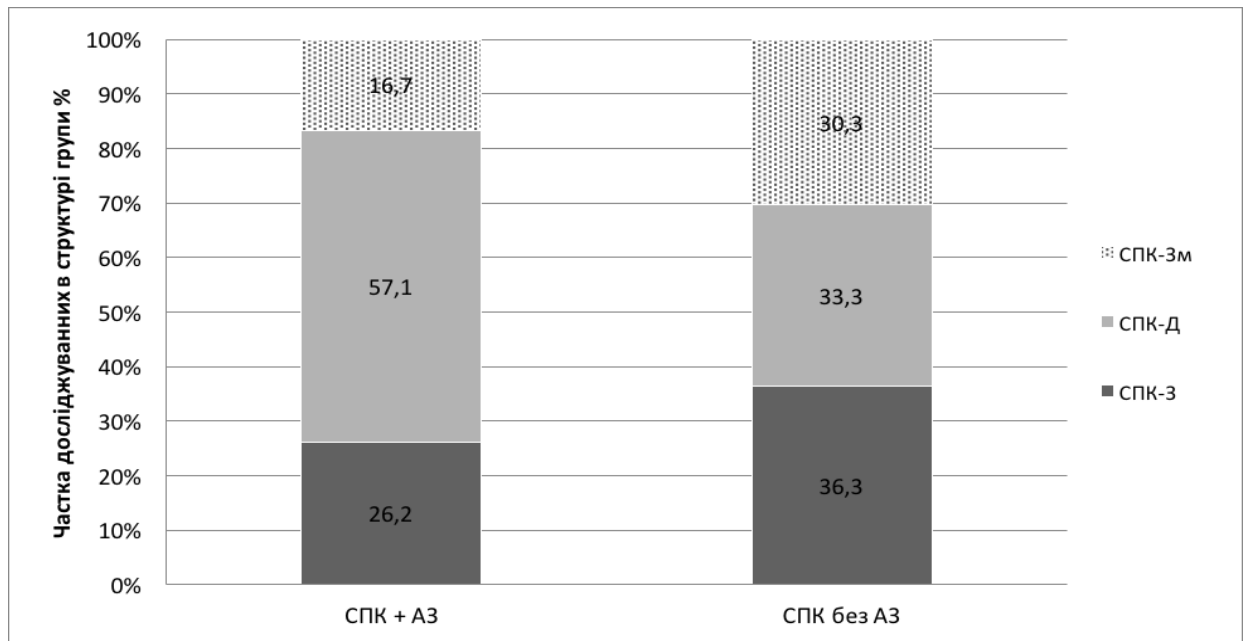


Рис. 1. Розподіл усіх хворих на СПК із супутньою алергопатологією та без неї в залежності від типу СПК.

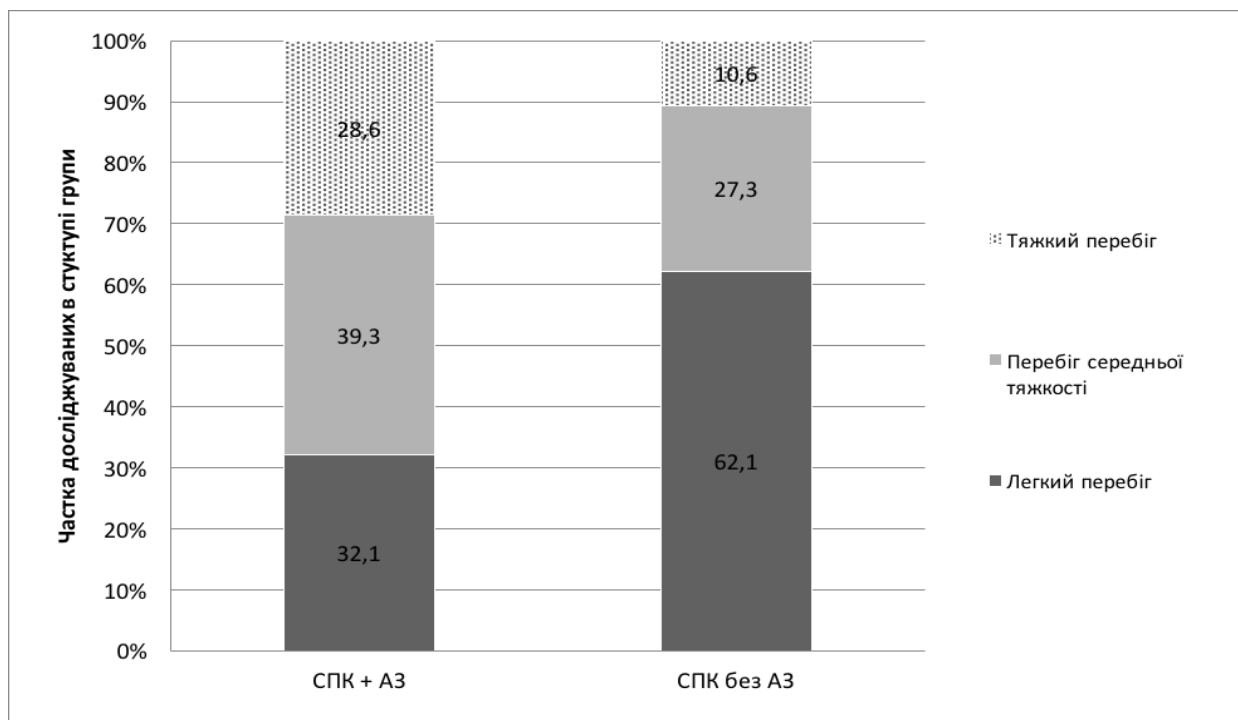


Рис. 2. Розподіл хворих на СПК у залежності від наявності супутньої алергії та тяжкості перебігу СПК.

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 наявність алергопатології провокує розвиток СПК, що узгоджується з поки що нечисленними літературними даними.

Особливості імунного статусу у осіб з СПК та СПК у поєднанні з АЗ. Проведені нами дослідження показали, що у хворих на СПК, особливо при наявності АЗ, відбуваються зміни характеру імунної відповіді. У них виявлено знижену абсолютну кількість Т-лімфоцитів ($p=0,004$), їх основних субпопуляцій, а також збільшений вміст гуморальних факторів сироватки крові. У обстежених осіб, що ввійшли в наше дослідження, були зниженими як загальна кількість Т-лімфоцитів (CD3) ($p<0,001$), так і абсолютна кількість їх основних субпопуляцій – Т-хелперів (CD4) ($p=0,002$) та Т-супресорів (CD8) ($p<0,001$) (Таблиця 1). Крім того, у них виявлявся високий рівень IgM, IgE і IgG4 ($p<0,001$), рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), ІЛ-1 β та ФНП- α , був значно вищим, ніж у контрольній групі здорових осіб. На відміну від цього, у хворих на СПК було виявлено вірогідне підвищення концентрації IgM та IgE сироватки крові, а також рівня IgG4, ЦІК та ФНП- α ($p<0,001$), а також еозинофільного катіонного білка (ЕКБ), вміст якого корелює з виразністю алергічних реакцій ($p<0,001$) (Таблиця 2).

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 СПК, у той час як зниження вмісту ІНФ- γ може відображати недостатність факторів, що обмежують реалізацію запалення.

Таблиця 1

Показники 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 асоційований з АЗ (n= 84)	р
CD3 (%)	68,9 ± 0,8	69,1 ± 0,8	69,3 ± 0,9	0,74
CD4 (%)	37,1 ± 0,7	38,1 ± 0,7	38,1 ± 0,7	0,315
CD8 (%)	32,4 ± 0,8	31,8 ± 0,7	31,8 ± 0,7	0,574
CD16 (%)	13,4 ± 0,6	15,0 ± 0,6	15,0 ± 0,6	0,082
CD19 (%)	9,9 ± 0,3	9,7 ± 0,3	9,7 ± 0,3	0,638
Абсолютна кількість лімфоцитів (/10 ⁹ клітин)	2,6 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,0 ± 0,1	0,001* p ₁₋₂ =0,003* p ₁₋₃ <0,001*
CD3 (/10 ⁹ клітин)	1,8 ± 0,07	1,4 ± 0,11	1,3 ± 0,1	<0,001* p ₁₋₂ =0,009* p ₁₋₃ <0,001*
CD4 (/10 ⁹ клітин)	1,0 ± 0,04	0,8 ± 0,04	0,8 ± 0,04	0,004* p ₁₋₂ =0,002* p ₁₋₃ =0,002*
CD8 (/10 ⁹ клітин)	0,8 ± 0,04	0,6 ± 0,03	0,6 ± 0,03	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
CD16 (/10 ⁹ клітин)	0,4 ± 0,03	0,3 ± 0,04	0,3 ± 0,03	0,144
CD19 (/10 ⁹ клітин)	0,3 ± 0,05	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,04	0,271
IgG (г/л)	12,4 ± 0,2	12,5 ± 0,1	12,4 ± 0,1	0,655
IgA (г/л)	2,5 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,6 ± 0,1	0,581
IgM (г/л)	1,8 ± 0,08	2,1 ± 0,1	2,3 ± 0,1	0,002* p ₁₋₂ =0,048* p ₁₋₃ <0,001*
IgE (г/л)	44,6 ± 7,2	143,1 ± 8,9	180,1 ± 12,8	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,042*
IgG4 (МО/мл)	0,9 ± 0,07	1,3 ± 0,03	1,45 ± 0,05	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,033*
ЦІК (од.опт.щ.)	42,8 ± 4,5	60,0 ± 4,0	60,2 ± 4,5	0,012* p ₁₋₂ =0,015* p ₁₋₃ =0,017*
ФНП-α (пг/мл)	7,3 ± 1,2	12,3 ± 1,1*	5,7 ± 1,5**	0,02* p ₁₋₂ =0,006* p ₂₋₃ =0,003*
ЕКБ (нг/мл)	6,8 ± 0,01	39,1 ± 0,9	56,3 ± 0,1	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*

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

Таблиця 2

Рівень сироваткових ФНП- α , ІЛ-1 β , ІНФ- γ (Ме [Q₁-Q₃]) у хворих з 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
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).

Виходячи з цього, ефект ІНФ- γ при запаленні слід трактувати як протизапальний. Залишається невідомим, чи ці зміни є причиною або, навпаки, наслідком даного патологічного процесу, проте наявність запального та/або алергічного компоненту при СПК вже не викликає сумнівів, що додатково підтверджує не випадковість поєднання у одних і тих самих пацієнтів СПК та АЗ.

Частота СНТГ у пацієнтів з СПК і АЗ. З метою уточнення ролі гістаміну у розвитку та маніфестації СПК нами проведено вивчення рівня гістаміну та ДАО у хворих на СПК. У групі пацієнтів із СПК в цілому рівень ДАО не відрізнявся від референтних значень і склав $11,8 \pm 1,3$ Од/мл (p>0,05), але у групі пацієнтів із СПК, асоційованим із АЗ, концентрація ДАО склала $8,5 \pm 0,44,0\%$, серед усіх обстежених він був нижче 10 Од/мл, що, за даними літератури, передбачає вірогідність СНТГ.

У хворих на СПК із супутньою алергопатологією середній рівень ДАО був нижчим, ніж у всіх пацієнтів з СПК та у контрольній групі. 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%). 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<0,05). 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) виявлено у 43 із 84 хворих на СПК з супутньою алергією (51,2%).

Відповідно до критеріїв, розроблених Майнцем та співавт., після виключення ІgE-опосередкованої харчової алергії до найбільш поширених продуктів та при наявності низького показника ДАО/гістамін у сполученні із щонайменше двома характерними скаргами, діагноз СНТГ був встановлений у

12 із 150 (8,0%) обстежених пацієнтів з СПК. Як відомо, у цілому популяційний рівень частоти СНТГ коливається від 1% до 3%. Проведені нами дослідження показали, що серед хворих на СПК та СПК із 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.

При оцінці виразності больового абдомінального синдрому за допомогою візуально-аналогової шкали було виявлено вірогідно більшу його інтенсивність у хворих із низьким індексом ДАО/гістамін ($p=0,026$), а також більш виражений фізичний компонент здоров'я згідно опитувальника MOSSF-36 ($p<0,001$). Крім того, у хворих з низьким індексом ДАО/гістамін був вірогідно нижчий рівень ДАО ($p<0,001$) та ФНП- α ($p=0,049$), та вірогідно вищий рівень гістаміну ($p=0,001$) та IgE ($p=0,047$), що відображає виражений алергічний компонент даного патологічного процесу. Отже, нами виявлено суттєві клініко-лабораторні розбіжності між хворими на СПК з високим/нормальним та низьким індексом ДАО/гістамін.

Етіологічний спектр алергенів у осіб з СПК та АЗ у залежності від наявності/відсутності у них СНТГ. Нами проаналізовано частоту гіперчутливості до найбільш поширених харчових, пилкових, побутових алергенів за допомогою визначення рівня відповідних алергенспецифічних IgE методом ІФА. Одержані результати показали, що у пацієнтів з СПК частіше виявлялася сенсibilізація до алергенів молока, а також вірогідно частіше – до алергенів яєчного білку ($p=0,046$), полину ($p=0,04$) та соняшника ($p=0,046$). У хворих на СПК із супутньою алергією та низьким індексом ДАО/гістамін був суттєво більш виражений алергічний компонент патологічних реакцій, що супроводжувалося більшим числом пацієнтів із алергією на яйце, молоко, свинину, рибу, апельсин, картоплю та яблука ($p<0,001$).

Крім того, за допомогою методу ІФА нами проведено визначення у сироватці крові специфічних IgE до алергенів двох найбільш розповсюджених кліщів домашнього пилу - *D. Pteronyssinus* та *D. farinae*. (табл. 2). Результати наших досліджень показали 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* – у 64 хворих на СПК (42,7%) та 7 (23,3%) осіб з контрольної групи відповідно. Сенсibilізацію одночасно до двох кліщів виявлено у 58 пацієнтів із СПК (38,7%) та лише у 3 (10,0%) осіб контрольної групи ($p=0,003$). Дуже високий рівень сенсibilізації до даних алергенів виявлено у 2 пацієнтів із СПК, але він був відсутній у групі порівняння (Таблиця 3).

Таблиця 3

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 pteronisimus</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; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про те, що у хворих на СПК сенсibilізація до кліщів домашнього пилу (*D. pteronisimus* та *D. farinae*) ($p < 0,001$, $p = 0,048$) зустрічається вірогідно частіше, ніж серед здорових осіб. Ці дані дозволяють розглядати кліщі домашнього пилу як можливий новий (екологічний) тригерний фактор ризику, що сприяє розвитку СПК у чутливих до них пацієнтів. Так, існують дані, що мажорний алерген кліщів *Der p1* може потрапляти не лише у дихальні шляхи та стравохід, але виявляється й у кишечнику людини, тим самим беручи участь у кишковому запаленні, провокуючи і ускладнюючи перебіг СПК у сенсibilізованих до кліщів домашнього пилу пацієнтів.

Четвертий розділ «Ефективність антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів у лікуванні хворих на синдром подразненої кишки». Проведені дослідження показали, що додаткове призначення АМТ у складі 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, $p < 0,01$). У хворих на СПК з діареєю, також вірогідно у порівнянні зі стандартною терапією, зменшилась частота випорожнень (18% проти 36%, $p < 0,01$), а частота порушень випорожнень в усіх пацієнтів з СПК, а також при усіх субтипах СПК, після лікування у другій групі знизилась, хоча різниця була статистично не вірогідна ($p > 0,05$). 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 з хворими, що отримували стандартну базисну терапію ($p < 0,05$). Оцінка показників опитувальника MOCSF-36 обстежених пацієнтів у динаміці показала вірогідне зростання показників загального стану здоров'я, життєвої активності та

фізичного стану пацієнтів ($p < 0,05$). Клінічні прояви АЗ, що мали місце до лікування, зникли або зменшилися у 4 (6,3%) пацієнтів підгрупи базисної терапії та в 28 (34,1%) пацієнтів підгрупи базисної терапії + АМТ ($p < 0,001$). При вивченні динаміки лабораторних показників (табл. 4) виявилося, що рівень гістаміну у пацієнтів підгрупи базисної терапії у порівнянні з пацієнтами підгрупи базисної терапії + АМТ достовірно знизився ($0,80 \pm 0,07$ проти $1,2 \pm 0,28$; $p < 0,05$), як і рівень ЕКБ ($56,7 \pm 0,11$ проти $7,1 \pm 0,02$; $p < 0,001$), у той час як середній рівень ДАО достовірно підвищився ($11,1 \pm 0,7$ проти $9,0 \pm 0,7$; $p < 0,05$). Слід відзначити, що усі пацієнти додаткове призначення антигістамінного та антилейкотрієнового препаратів у цілому переносили добре. Побічні ефекти (переважно сонливість та головний біль), що не привели до відміни прийому цих препаратів, спостерігались у 22 (26,8%) хворих. Отримані нами дані свідчать про те, що додаткове призначення антигістамінних препаратів та монтелукасту до традиційної терапії СПК підвищує ефективність лікування, особливо при субтипі СПК-Д. Таким чином, монтелукаст, як і антигістамінні препарати можуть бути варіантом лікування для пацієнтів, які страждають на СПК та АЗ. (Таблиця 4)

Таблиця 4

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	$1,41 \pm 0,28$	$1,22 \pm 0,28$	0,633	$8,53 \pm 0,82$	$9,02 \pm 0,66$	0,643
2.Базисна терапія + АМТ, n=44	$1,43 \pm 0,29$	$0,81 \pm 0,07$	$0,041^*$	$8,51 \pm 0,77$	$11,1 \pm 0,73$	$0,017^{**}$
3.Контрольна група, n=30	$0,7 \pm 0,06$		-	$11,4 \pm 0,71$		-
p ₁₋₃	0,047*	0,219	-	0,031*	0,048*	-
p ₂₋₃	0,048*	0,698	-	0,022*	0,769	-

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

У п'ятому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» підведено підсумки роботи, узагальнено отримані результати.

Алгоритм ведення пацієнтів з СПК та АЗ. На основі отриманих нами даних запропоновано відповідний алгоритм діагностики та лікування СПК у хворих із супутніми АЗ (рис. 3). Розроблений алгоритм діагностики та лікування СПК у хворих із супутньою алергічною патологією дозволяє

оптимізувати ведення даної категорії пацієнтів і підвищити ефективність їх лікування.

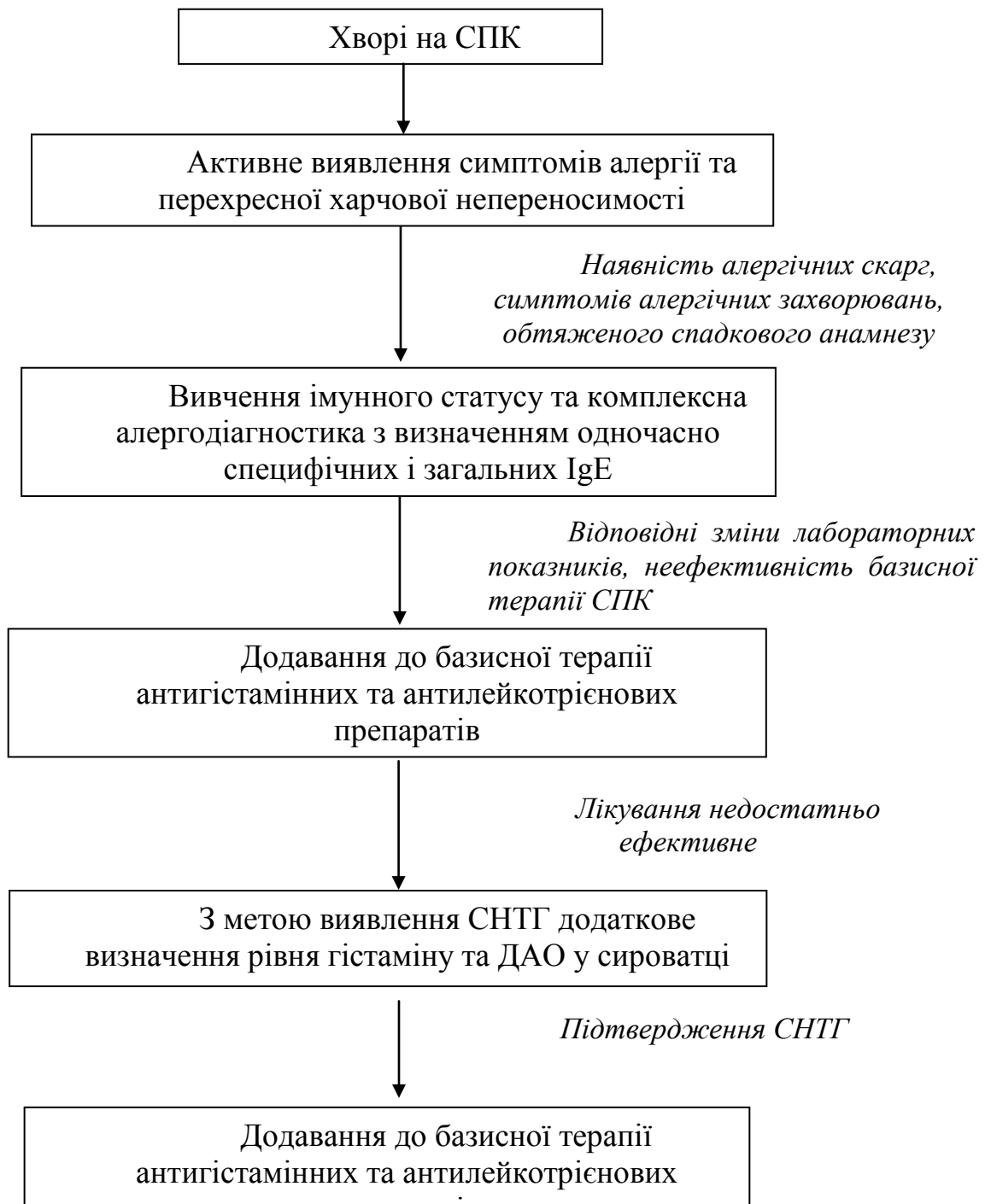


Рис. 3. Алгоритм діагностики та лікування СПК у пацієнтів із супутньою алергічною патологією.

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 вищі, чим за 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%, атопічний дерматит – 15,5% випадків. У хворих на СПК та АЗ частіше зустрічається субтип СПК-Д – 57,1% та значно рідше СПК-3м – 16,6% усіх випадків ($p=0,013$), достовірно частіше зустрічається СПК середнього та тяжкого ступеня ($p<0,001$).

2. У хворих на СПК із 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 із 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), що дозволяє з високою вірогідністю передбачати наявність СПТГ, частіше має місце у осіб із 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 та 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 із 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 із 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 СНТГ, а концентрація <3 Од/мл з високою вірогідністю свідчить про нього.

3. Пацієнтам з поєднанням СПК і АЗ, особливо за наявності СНТГ, слід призначати гіпогістамінну дієту (наприклад, SIGHI), а в лікувальний комплекс 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.

4. Для удосконалення діагностичних та лікувальних підходів до відповідної категорії пацієнтів доцільно використовувати запропонований алгоритм ведення хворих на СПК з АЗ.

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.

2. Левченко А. Р. Алергічні захворювання у хворих на синдром подразненого кишечника /А. Р. Левченко //Астма та алергія. – 2018. – № 4. – С. 19–24.

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.

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.

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.

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.

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. *(Дисертанту 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. *(Дисертанту 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. *(Дисертанту 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.

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.

12. Пилецкий А. М. Состояние клеточного иммунитета у больных с

круглогодичним алергическим 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.

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.

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України, Ужгород, 2020.

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. За допомогою результатів обстеження 150 осіб з 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 (ЦІК) 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 діамінооксидази 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. Розроблено 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, частота, клініка, діагностика, лікування.

АННОТАЦИЯ

Левченко А. Р. Оптимизация диагностики и лечения синдрома раздраженной кишки у больных с сопутствующими аллергическими заболеваниями. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – «Ужгородский национальный университет» МОН Украины, Ужгород, 2020.

Диссертационная работа посвящена оптимизации диагностики и лечения пациентов с синдромом раздраженной кишки (СРК) и сопутствующими аллергическими заболеваниями (АЗ) путем изучения частоты, роли, особенностей течения сочетанной патологии, нарушения толерантности к гистамину, разработки алгоритма ведения соответствующей категории пациентов. С помощью результатов обследования 150 человек с СРК установлено, что частота АЗ у пациентов с СРК составляет 56%, а среди АЗ преобладают аллергический ринит (51,2%), медикаментозная аллергия (42,9%) и поллиноз (40,5%). При этом у больных с СРК и АЗ чаще (57,1% наблюдений) встречается субтип СРК с диареей и значительно реже (16,6% случаев) смешанный субтип СРК. У больных с СРК и сопутствующей аллергией по сравнению со здоровыми лицами отмечаются изменения характера иммунного ответа в виде снижения абсолютного количества Т-лимфоцитов, повышенного уровня IgM, IgE и IgG4, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и фактора некроза опухоли (ФНО)- α . У больных с СРК и АЗ достоверно чаще, чем среди здоровых лиц встречается сенсibilизация к клещам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, что позволяет рассматривать их в качестве возможного триггерного фактора развития СРК у сенсibilизированных к клещевым аллергенам пациентов. Установлено, что 51,4% больных с СРК и АЗ имеют низкий уровень диаминоксидазы и высокий уровень гистамина, что в совокупности с повышением уровня общего IgE, наличием аллергенспецифических IgE, повышает вероятность развития как аллергопатологии, так и синдрома низкой толерантности к гистамину. Доказано, что включение в базисную терапию больных с СПК и АЗ гипогистаминовой диеты, антигистаминных, антилейкотриеновых препаратов повышает эффективность лечения соответствующих категорий больных, особенно при субтипе СРК с диареей. Разработанный алгоритм диагностики и лечения СПК у больных с сопутствующей аллергической патологией позволяет оптимизировать ведение данной категории пациентов и повысить эффективность их лечения.

Ключевые слова: синдром раздраженной кишки, аллергические заболевания, нарушение толерантности к гистамину, частота, клиника, диагностика, лечение.

SUMMARY

Levchenko A. R. Optimization of diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome in patients with concomitant allergic diseases. – Manuscript copyright.

A thesis for the degree of Candidate of Medical Science by specialty 14.01.02 – Internal Diseases – State Higher Educational Establishment "Uzhhorod National University" of Ministry of Education and Science of Ukraine, Uzhhorod, 2020.

The thesis is devoted to optimization of diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome (IBS) and concomitant allergic diseases (AD) by studying the frequency, role, characteristics of the course of combined pathology, impaired histamine tolerance, and developing an algorithm for managing the corresponding category of patients. The results of the examination of 150 people with IBS have shown that AD frequency in IBS patients is 56%, and allergic rhinitis (51.2%), drug allergies (42.9%) and pollinosis (40.5%) predominate among AD. Moreover, an IBS subtype with diarrhea occurs more often (57.1% of cases) in patients with IBS and AD and a mixed IBS subtype (16.6% of cases) is much less often. Changes in the nature of the immune response in the form of a decrease in the absolute number of T-lymphocytes, elevated levels of IgM, IgE and IgG4, circulating immune complexes (CIC) and tumor necrosis factor (TNF)- α are observed in patients with IBS and concomitant allergies, compared with the healthy individuals.

A sensitization to mites *D. pteronyssinus* and *D. farina* significantly more often occur in patients with IBS and AD, than among healthy individuals, which allows us to consider it as a possible trigger factor for the development of IBS in patients sensitized to 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, combined with an increase in the total IgE level, and the presence of allergen-specific IgE, increases the probability of developing both allergopathology and low histamine tolerance syndrome. It is proved that the inclusion of a hypogistamine diet, antihistamines, and antileukotriene drugs in the basic therapy of patients with IBS and AD increases the efficiency of treatment of the corresponding categories of patients, especially with the IBS subtype with diarrhea. The developed algorithm of diagnosis and treatment IBS in patients with concomitant allergic pathology allows optimizing the management of this category of patients and increasing the efficiency of their treatment.

Key words: irritable bowel syndrome, allergic diseases, impaired histamine tolerance, frequency, clinical picture, diagnosis, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЗ – алергічні захворювання
АМТ – антимедіаторна терапія
ВАШ – візуальна аналогова шкала
ДАО – діамінооксидаза
ЕКБ – еозинофільний катіонний білок
ІЛ – інтерлейкіни
СНТГ – синдром низької толерантності до гістаміну
СПК – синдром подразненої кишки
СПК-Д – синдром подразненої кишки з діареєю
СПК-З – синдром подразненої кишки з закрепом
СПК-Зм – синдром подразненої кишки змішаний
СПК-Н – синдром подразненої кишки невизначений
ФНП- α – фактор некрозу пухлини-альфа
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси
ШКТ – шлунково-кишковий тракт