

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДЕНЕСЮК ОЛЕГ РУСЛАНОВИЧ

УДК 616.341+616-072.5+616-08-07

ДИСЕРТАЦІЯ

ВИВЧЕННЯ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ
ХВОРИХ НА ОСНОВНІ ГЛЮТЕНЗАЛЕЖНІ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ТЛІ
ЛІКУВАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ

Галузь знань 22 Охорона здоров'я
Спеціальність 222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктор філософії

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


_____ О.Р. Денесюк

Науковий керівник (консультант) Губська Олена Юріївна, доктор медичних
наук, професор

Київ – 2024

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ДЕНЕСЮК ОЛЕГ РУСЛАНОВИЧ
П.І.Б.: ДЕНЕСЮК ОЛЕГ РУСЛАНОВИЧ
Країна: Україна
РНОКПП: 3472914673
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтвержено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 12:05:21
24.04.2024
Сертифікат виданий: АЦСК АТ КЕ «ПРИВАТБАНК»
Серійний номер: 248197DDFA8977E504000005A1FD00AA393A04
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASIC-E)
Формат підпису: 3 повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

АНОТАЦІЯ

Денесюк О.Р. Вивчення клініко-лабораторних показників та якості життя хворих на основні глютензалежні захворювання на тлі лікувального харчування

– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2024.

Зміст анотації

Дана дисертаційна робота присвячена вивченню клініко-лабораторних показників та якості життя у хворих на целиакію та НГБ на тлі безглютенової дієти (БГД). Целиакія – хронічне, довічне імунозапальне захворювання, яке виникає у генетично схильних осіб (носіїв генів головного комплексу гістосумісності HLA-DQ2/DQ8) у відповідь на контакт із основним білком злакових – глютенном, уражає слизову оболонку тонкої кишки та призводить до розвитку її атрофії з відповідними клінічними кишковими та позакишковими проявами, що відображують синдром мальабсорбції [1].

Непереносимість глютену без целиакії (НГБЦ) – це стан, що характеризується інтестинальною і позакишковою симптоматикою, пов'язаною з вживанням глютенвмісної їжі у осіб, що не мають целиакії або алергії на пшеницю [2].

Єдиним методом лікування та контролю целиакії та НГБЦ є безглютенова дієта (БГД), що вимагає повного виключення з раціону пшениці (глютену), жита (секаліну) та ячменю (гордеїну). [3]. Вважалось, що дотримання БГД мало суттєво зменшити прояви захворювання у хворих на глютенчутливу патологію. Дійсно, дотримання БГД хворими на целиакію та НГБЦ призводить до відновлення слизової оболонки тонкої кишки. Але, за даними літератури, від 20-42% хворих на целиакією продовжують мати симптоми під час безглютенової

дієти. Інші оцінки показують, що більше однієї третини пацієнтів з целиакією мають змінену моторику кишечника або «схожі на СПК» симптоми [4]. Подібним чином близько від 25-45% людей із НГБЦ також продовжують мати симптоми під час безглютенової дієти [5]. На теперішній час не існує достатньо інформації щодо впливу БГД на якість життя хворих з целиакією та НГБЦ, функціональні розлади травлення у цієї групи пацієнтів і можливості корекції цих станів, а також впливу БГД на кишковий мікробіом (КМ).

У даній дисертаційній роботі вивчена якість життя хворих на целиакію та НГБЦ до та під час повномасштабного вторгнення в Україну, вивчена поширеність СПК-подібних скарг у хворих на целиакію та НГБЦ в Україні, незважаючи на прихильність до БГД, а також досліджено мікробіом на тлі БГД.

Мета дослідження. Вивчити клініко-лабораторні показники та якість життя

хворих на целиакію та НГБЦ на тлі агліадинової дієти до та після повномасштабного вторгнення в Україну.

Завдання дослідження.

1. Оцінити якість життя у хворих на целиакію та НГБЦ до та під час повномасштабного вторгнення в Україну.
2. Оцінити структуру скарг у хворих на целиакію та НГБЦ, які мають скарги, незважаючи на тривале дотримання БГД.
3. Оцінити можливість корекції СПК-подібних скарг у пацієнтів з целиакією та НГБЦ на тлі агліадинової дієти за допомогою полікомпонентної пробіотичної добавки.
4. Дослідити стан кишкового мікробіому у хворих на целиакію та НГБЦ на тлі БГД.

Методи дослідження:

- клінічні:
 - загальноклінічне опитування (скарги, анамнез, антропометричні параметри, індекс маси тіла (ІМТ), фізикальне обстеження);
- лабораторні:

- Загальнокліні: ЗАК, копрограма, ЗАС, метод ImmunoCap (Антитіла IgA до тканинної трансглютамінази (t-TG IgA));
- полімеразна ланцюгова реакція ультрафільтратів калу (визначення основних типів кишкової мікрофлори);
- статистичні методи обробки результатів:
- Для обробки отриманих даних використовувався пакет прикладних програм “Statistica 10.0”;
- Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, США).

Групи дослідження:

- Досліджувана група (1) – пацієнти, що хворіють на целиакію та НГБЦ та дотримуються БГД (91 особа);
 - 1а. Підгрупа тих, хто дотримувалася БГД, але мав скарги з боку ШКТ (41 особа);
 - а. Підгрупа тих, у кого оцінювали склад кишково мікробіому (25 особа);
 - б. Підгрупа тих, у кого оцінювали якість життя до та під час повномасштабного вторгнення в Україну (91 особа);
- Пацієнти без ознак целиакії та НГБЦ (група контролю) (24 особи).

Основний зміст та результати:

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Дослідження проводилось з 2020 по 2023 рік на клінічних базах кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця, ВГО «Українська спілка целиакії». Загалом до дослідження було залучено 91 людина обох статей. Ми спостерігали 91 хворого з целиакією та НГБЦ з різних регіонів України, серед них пацієнтів з целиакією - 52, НГБЦ – 39; віком від 18 до 67 років; в якості

контрольної групи було набраною 24 осіб аналогічного віку, у яких не було симптомів непереносимості глютену.

Середній вік ($\pm m$) пацієнтів з целиакією та НГБЦ дорівнював $37,62 \pm 2,66$ років, серед пацієнтів переважали жінки (71:20). До контрольної групи увійшли 18 жінок та 6 чоловіків, середній вік склав $30,94 \pm 1,39$ років, серед них також переважали жінки (18:6).

Всі пацієнти, відібрані в дослідження, є членами ВГО «Українська спілка целиакії» з встановленими діагнозами целиакія та НГБЦ на базі обласних осередків цієї організації.

Оцінку якості життя за допомогою CD-QOL та опитувальника Biagi (оцінка прихильності до БГД), а також визначення антитіл IgA до тканинної трансглютамінази для оцінки імунного статусу пройшов 91 хворий на целиакію та НГБЦ. Групу людей, що мали СПК-подібні скарги, незважаючи на те, що вони дотримувалися БГД, склали 41 людина. У них проводилася корекція скарг за допомогою суміші трьох пробіотичних бактерій: двох штамів *Lactobacillus plantarum* (СЕСТ7484 і СЕСТ7485) і одного *Pediococcus acidilactici* (СЕСТ7483), а також проходила оцінка вираженості СПК-подібної симптоматики за опитувальником IBS-SSS. В групу тих, у кого ми оцінювали КМ методом ПЛР увійшло 25 хворих на целиакію та НГБЦ.

Результати нашого дослідження вказують на низьку якість життя хворих на целиакію та НГБЦ за опитувальником CD-QoL, яка достовірно знизилася після початку повномасштабного вторгнення ($p=0,000001$).

До початку повномасштабного вторгнення в Україну середній бал за опитувальником CD-QoL становив $75,54 \pm 1,8$. 47,25% хворих на целиакію та НГБЦ мали середню та високу якість життя. Після повномасштабного вторгнення загальний середній бал CD-QoL становив $68,54 \pm 2,5$.

Для кращого сприйняття результатів опитувальника ми розділили загальний бал пацієнтів за опитувальником CD-QoL на тертилі: перший тертиль відповідає низькій якості життя (діапазон 44–77), другий тертиль відповідає середній якості життя (діапазон 78–88), третій тертиль відповідає високій якості життя (діапазон

89–99). За результатами цього поділу ми побачили, що кількість пацієнтів, які відповідають низькій якості життя після початку повномасштабного вторгнення значно збільшилася. До початку війни пацієнти з низькою якістю життя склали – 52,75%, після початку повномасштабного вторгнення – 79.12%.

Опитувальник CD-QoL складається з чотирьох основних підшкал, які дозволяють оцінити різні аспекти життя хворого, що дотримується БГД: підшкала дисфорії, харчових обмежень, підшкала занепокоєння власним здоров'ям, підшкала відчуття неадекватності лікування. Кожна з цих підшкал є складовою загального балу опитувальника CD-QoL. При статистичному порівнянні результатів опитувальника до повномасштабної війни та під час війни, ми виявили достовірне зниження якості життя по всіх підшкалах: підшкала дисфорії ($p=0,000009$), підшкала харчових обмежень ($p=0,000012$), підшкала занепокоєння власним здоров'ям ($p=0,00015$), підшкала відчуття неадекватності лікування ($p=0,04$). З цього ми робимо висновок, що зниження якості життя достовірно знизилася по всіх підшкалах, в той час, якщо порівнювати з результатами європейських досліджень, де зниження відбувалося лише за рахунок шкали дисфорії.

Важливим етапом оцінки якості життя було порівняння різних підгруп пацієнтів для визначення найбільш чутливих. За результатами розподілу опитувальника CD-QoL під час повномасштабного вторгнення ми виділили наступні підгрупи пацієнтів для порівняння результатів: за статтю (чоловіки/жінки), за захворюванням (целиакія/НГБЦ), за переміщенням в межах України (змінювали/не змінювали), за серопозитивністю (позитивні антитіла до tTG-IgA/негативні), час перебування на БГД (більше/менше 5 років), за віком (старші/молодші за 35 років). Результати статистичного аналізу свідчать, що загальний бал CD-QoL у чоловіків був вищим, ніж у жінок ($p = 0,05$).

Загальний бал CD-QoL був достовірно вищим у пацієнтів молодшого віку (до 35 років), ніж у тих, хто був старший за 35 років ($p=0,04$). Пацієнти з позитивними антитілами tTG-IgA також мали менший бал за шкалою якості життя CD-QoL, що було статистично доведено ($p=0,05$). Не було виявлено

статистично значущої залежності в групі порівняння між целиацією та НГБЦ, переїжджаючими та непереїжджаючими особами, а також терміном перебування на безглютеновій дієті. Загалом, той факт, що ми не виявили статистично значних різниць в якості життя в цих підгрупах, можливо, пов'язаний не лише з невеликою вибіркою, але й з тим, що всі пацієнти в нашій досліджуваній групі мали гарну прихильність до БГД. Середній бал за шкалою Viagi склав $3,3 \pm 0,3$, що відповідає гарній прихильності.

Також ми б хотіли відмітити специфічність та зручність використання опитувальника CD-QoL. CD-QoL - це зручний інструмент для розуміння труднощів і обмежень у повсякденному житті пацієнтів, які постійно дотримуються безглютенової дієти.

Наступним нашим кроком стала оцінка поширеності та вираженості СПК-подібної симптоматики серед досліджуваної групи, незважаючи на дотримання БГД, а також оцінка можливості корекції цих скарг за допомогою полікомпонентної пробіотичної добавки.

Під час клінічно-лабораторного обстеження ($n=91$) групи пацієнтів ВГО «Українська спілка целиакії» ми виявили, що 45,5% ($n=41$) пацієнтів із глютенчутливими захворюваннями, які дотримувалися БГД, мали стійкі та постійні симптоми. Поширеність скарг, незважаючи на БГД в нашому дослідженні є трохи вищою, ніж в інших аналогічних дослідженнях. В них частота СПК-подібних скарг серед пацієнтів із глютенчутливими захворюваннями коливалася від 22% до 40%. Однією з можливих причин більш високих показників в Україні СПК-подібних скарг, може бути складна соціально-економічна ситуація в Україні, що посилює персистенцію цих симптомів та впливає на якість життя. У даної групи було виявлено наступний спектр скарг: здуття (29%), закрепи (21%), проноси (19%), болі в животі (31%). Ці скарги є типовими для СПК, що співпадає з результатами подібних досліджень.

Оцінка ступеня важкості синдрому подразненого кишківника та ефективності застосування полікомпонентного пробіотичного препарату, що

містив *Lactobacillus plantarum* CETC7484, *Lactobacillus plantarum* CETC7485, *Pediococcus acidilactici* CETC748 - не менше 3×10^9 КУО здійснювалася шляхом проведення анкетування пацієнтів за допомогою шкали оцінки важкості симптомів IBS severity scoring system (IBS-SSS) до та через місяць після прийому пробіотику. Оцінка результатів анкетування полягала в тому, що бали опитування переводилися у відповідні категорії важкості проявів СПК. Зокрема, пацієнти, які набрали від 75 до 175 балів, вважалися з легким перебігом СПК, від 175 до 300 балів - з помірними проявами СПК, а 300 і більше балів - з важкими проявами СПК.

Нами було встановлено, що після 30-денного курсу прийому пробіотику у хворих у більшості пацієнтів з глютенчутливою патологією достовірно знизилася вираженість СПК-подібної симптоматики ($p=0,00005$). Середній бал за опитувальником IBS-SSS становив до прийому $217,25 \pm 25,7$ та після полікомпонентного пробіотичного препарату $128,65 \pm 28,5$.

Використовуючи опитувальник IBS-SSS до та після прийому полікомпонентного препарату, ми виявили, що зменшення симптоматики відбулося у 29 пацієнтів (69%), стан залишився без змін у 7 пацієнтів (17%), погіршення стану та збільшення виразності скарг відзначено у 6 пацієнтів (14%).

При порівнянні між собою групи пацієнтів з целикією та НГБЦ було виявлено, що пробіотична добавка мала більший вплив на вираженість СПК-подібної симптоматики у хворих на целикію ($p=0,000051$). Це може бути пов'язане з тим, що виникнення симптомів у людей з НГБЦ може спричинятися не лише глютенном, а й іншими компонентами їжі. Імовірно, більш детальне дієтологічне опитування дозволило б виявити їх, але на момент проведення дослідження це не було можливо.

При порівнянні між собою чоловіків та жінок статистично значимої різниці в ефективності полікомпонентного пробіотику не було виявлено: зменшення симптомів були виявлені, як у чоловіків ($p=0,019525$), так і у жінок ($p=0,000551$).

Тривалість перебування на БГД, а також вік пацієнтів не змінює ефективність полікомпонентного пробіотику. У всіх підгрупах хворі на целикію

та НГБЦ виявилося статистично значуще покращення самопочуття за опитувальником IBS-SSS: БГД>5 років ($p=0,003055$), БГД<5 років ($p=0,005069$), 35 років>($p=0,003564$), <35 років ($p=0,004483$).

При порівнянні підгруп по вираженості симптомів з'ясувалося, що прийом пробіотику більш ефективно впливає на хворих з важким перебігом СПК ($p=0,009376$) та помірним ($p=0,000379$). На легкий перебіг СПК-подібних симптомів у хворих на целиакію та НГБЦ вплив був статистично незначимим ($p=0,378924$).

При оцінці полікомпонентного пробіотику на конкретні скарги за опитувальником IBS-SSS скарг нами визначено, що пробіотик найбільш ефективно зменшив здуття ($p=0,003699$).

У нашому дослідженні ми використовували суміш трьох пробіотичних бактерій: двох штамів *Lactobacillus plantarum* (СЕСТ7484 і СЕСТ7485) і одного *Pediococcus acidilactici* (СЕСТ7483). За допомогою цієї формули ми виявили швидкий і клінічно значущий ефект комбінації пробіотиків на СПК-подібну симптоматику у пацієнтів із целиакією та НГБЦ, що було пов'язано зі зменшенням симптомів: діареї, болей в животі, здуття. Потрібно оцінювати інші пробіотичні комбінації для визначення найбільш оптимальної компоновки штамів.

На завершальному етапі дослідження було проаналізовано склад КМ у пацієнтів, які страждають на целиакію та НГБЦ. Виявлено, що вміст бактерій типу *Bacteroidetes* становив 28,4% (IQR 6,58-39,28) у пацієнтів з целиакією, 24,98% (IQR 8,83-31,04) у хворих на НГБЦ та 6,83% (IQR 3,69-9,22) у групі контролю. Співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* складало 1,996 (IQR 1,27-8,15) у пацієнтів з целиакією, 2,0 (IQR 1,63-8,25) у хворих на НГБЦ та 9,986 (IQR 6,37-18,80) у осіб групи контролю. Вміст "інших" типів кишкової мікрофлори склав 15,39% (IQR 7,25-23,06) у пацієнтів з целиакією, 13,78% (IQR 9,48-16,05) у хворих на НГБЦ та 13,66% (IQR 8,43-17,78) у групі контролю.

На основі проведених досліджень було виявлено широкий діапазон значень вмісту типів кишкових бактерій у групах із глютенчутливою патологією в

порівнянні зі здоровими особами. Цю особливість, на нашу думку, може бути пояснено великим розмахом терміну дотримання агліадинової дієти у пацієнтів. Ми не виявили різниці в складі КМ між пацієнтами з целиакією та НГБЦ, однак виявили значну відмінність за 3 типами кишкової мікрофлори між обома групами та здоровими особами групи контролю. На наш погляд, особливості кишкового мікробіому у досліджених пацієнтів свідчать про те, що причиною виявлених нами змін є саме дотримання агліадинової дієти, а не сама глютенчутливість.

Згідно отриманих результатів, різниця між групою НГБЦ та групою здорового контролю за фекальним вмістом *Firmicutes* не досягла статистичної значущості ($p=0.07$). Ми вважаємо, що ця різниця могла бути виявлена, якби було залучено більше досліджуваних осіб.

У хворих на глютенчутливі ураження кишковика (целиакію та НГБЦ) спостерігаються значні зміни у кишковому мікробіомі, що виявляються у збільшенні вмісту *Bacteroidetes* за рахунок зменшення вмісту *Firmicutes* та *Actinobacteria*. Співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* виявилось досить виразним, що свідчить про суттєвість різниці між складовими кишкового мікробіому. Зміни у кишковому мікробіомі безпосередньо залежать від тривалості дотримання агліадинової дієти. Виявлені зміни, ймовірно, є результатом особливостей харчування цих пацієнтів, що є побічним ефектом дотримання агліадинової дієти.

Таким чином, нами вивчена якість життя хворих на целиакію та НГБЦ в Україні до та під час повномасштабної війни, оцінена поширеність СПК-подібних скарг та можливості її корекції за допомогою полікомпонентної пробіотичної добавки, а також вивчений склад кишкового мікробіому у хворих на целиакію та НГБЦ на БГД.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше була проведена оцінка якості життя хворих на целиакію та НГБЦ під час війни. Доповнені дані щодо впливу БГД на кишковий мікробіом хворих на целиакію та НГБЦ. Оцінена вираженість СПК-подібної симптоматики у хворих

на целиацію та НГБЦ за допомогою опитувальника IBS-SSS. Проведена оцінка можливості корекції СПК-подібних скарг у хворих на целиацію НГБЦ на тлі БГД за допомогою застосування полікомпонентного пробіотичного препарату, що містив *Lactobacillus plantarum* CETC7484, *Lactobacillus plantarum* CETC7485, *Pediococcus acidilactici* CETC748 - не менше 3×10^9 КУО.

Практичне значення отриманих результатів

Доповнені дані щодо впливу БГД на стан кишкового мікробіому у хворих на целиацію та НГБЦ. Запропоновано використовувати для корекції СПК-подібної симптоматики полікомпонентного пробіотичного препарату на основі *Lactobacillus plantarum* CETC7484, *Lactobacillus plantarum* CETC7485, *Pediococcus acidilactici* CETC748 - не менше 3×10^9 КУО. Надані практичні рекомендації щодо важливості посиленого спостереження за хворими на целиацією та НГБЦ, що дотримуються БГД у віці старше 35 років, жінками та з позитивними титрами антитіл до tTG-IgA за оцінкою якості життя.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати наукового дослідження, які були описані у дисертаційній роботі, було впроваджено в навчальний процес. Ці результати було використано в ході проведення курсу лекцій та практичних занять з лікарями-інтернами на кафедрі терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології в рамках післядипломної освіти НМУ імені О.О Богомольця, в практику терапевтичних відділень №1 та 2 КМКЛ №1 та приватному медичному центрі SUPER ЛІКАР.

Апробація матеріалів дисертації.

Апробацію дисертації проведено на міжкафедральному засіданні кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (23.04.2024 р, протокол №17).

Подяка. Ми висловлюємо вдячність ВГО «Українська спілка целиакії» за допомогу у проведенні досліджень. Окрему подяку хочемо висловити президенту спілки Наумовій Ользі Олександрівні та секретарю ВГО «Українська спілка целиакії» за підтримку в організації досліджень. Ми вдячні

Rome Foundation за надання в ліцензійне користування опитувальників CD-QoI та IBS-SSS на безоплатній основі для нашого дослідження. Ми висловлюємо вдячність лабораторії Діаген (м. Київ) та її засновнику і науковому директору Коляді О.К. за матеріальну, технічну та організаційну допомогу у проведенні досліджень методом ПЛР та у визначення антитіл до tTG-IgA.

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 5 наукових праць (з них 2 оглядові), зокрема 2 статті у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, 1 стаття у журналі категорії Scopus; 3 тези доповідей в матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій та конгресів.

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

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Оцінка нутритивного статусу та прихильності до безглютенової дієти у пацієнтів з СПК-подібними скаргами у хворих на целиакію та непереносимості глютену без целиакію в Україні під час війни».

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення та набуло подальшого розвитку вирішення наукової задачі оцінки якості життя та кишкового мікробіому хворих на целиакію та НГБЦ в умовах війни та можливості корекції СПК-подібної симптоматики у цієї категорії хворих за допомогою полікомпонентної пробіотичної добавки.

1. За результатами опитування CD-QoL в Україні була явлена низька якість життя хворих на целиакію та НГБЦ. Суттєвим фактором стала війна – до початку повномасштабного вторгнення якість життя була достовірно вищою ($p=0,000001$).

3. Тривала та суворя БГД не завжди позбавляє хворих на целиацію та НГБЦ симптомів. 45,5% пацієнтів із глютенчутливими захворюваннями на тлі БГД мали стійкі та постійні симптоми.

4. Суміш трьох пробіотичних бактерій: двох штамів *Lactobacillus plantarum* (СЕСТ7484 і СЕСТ7485) і одного *Pediococcus acidilactici* (СЕСТ7483) ефективно покращила самопочуття хворих на целиацію та НГБЦ ($p=0,00005$). Найбільш виражений вплив був виявлений на зменшення здуття ($p=0,003699$).

5. У хворих на целиацію та НГБЦ спостерігаються суттєві мікробіомні зміни в кишковику в бік підвищення вмісту *Bacteroidetes* за рахунок зниження вмісту *Firmicutes* та *Actinobacteria*. Показник співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* виявився настільки ж показовим, наскільки показовою є різниця між його складовими. Ступінь змін КМ прямо залежить від часу перебування на агліадиновій дієті.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При спостереженні за хворими на целиацію та НГБЦ на БГД особливу увагу слід звертати на жінок, пацієнтів старше за 35 років та серопозитивних за антитілами до tTG-IgA. Ці групи пацієнтів більше схильні до низької якості життя, що тягне за собою порушення прихильності до БГД.

2. Якщо хворий на целиацію та НГБЦ має скарги, незважаючи на те, що він дотримується БГД, варто діагностувати та проводити оцінку можливості наявності у нього розладів кишково-мозкової взаємодії (синдрому подразненого кишечника, функціональної диспепсії).

3. Суміш трьох пробіотичних бактерій: двох штамів *Lactobacillus plantarum* (СЕСТ7484 і СЕСТ7485) і одного *Pediococcus acidilactici* (СЕСТ7483) можна використовувати для корекції СПК-подібної симптоматики у хворих на целиацію та НГБЦ.

Ключові слова: целиація, непереносимість глютену без целиакії, безглютенова дієта, кишковий мікробіом, дизбіоз, якість життя, функціональні розлади травлення, синдром подразненого кишечника

ANNOTATION

***Denesiuk O.R.* Evaluating patients general condition and quality of life in a clinical laboratory context with the background of clinical nutrition for patients who have major gluten-dependent disorders.**

– Qualifying dissertation research on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining a Doctor of Philosophy degree, branch of knowledge

- 22 «Health care», specialty - 222 «Medicine».

– O.O. Bohomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2024.

Annotation content

This dissertation is dedicated to studying the clinical and laboratory parameters as well as the quality of life in patients with celiac disease (CD) and non-celiac gluten sensitivity (NCGS) against the background of a gluten-free diet (GFD).

Celiac disease is a chronic, lifelong immune-inflammatory condition that affects genetically predisposed individuals (carriers of the HLA-DQ2/DQ8 histocompatibility complex genes) in response to exposure to gluten, the main protein in grains. It affects the mucous membrane of the small intestine and leads to its atrophy with corresponding clinical gastrointestinal and extraintestinal manifestations reflecting malabsorption syndrome [1].

Non-celiac gluten sensitivity (NCGS) is a condition characterized by intestinal and extraintestinal symptoms associated with gluten-containing food intake in individuals without celiac disease or wheat allergy [2]. The only method of treatment and control for celiac disease and NCGS is a gluten-free diet (GFD), which requires complete elimination of wheat (gluten), rye (secalin), and barley (hordein) from the diet [3]. It was believed that adherence to the GFD would completely reduce the manifestations of the disease in patients with gluten-related pathologies. Indeed, adherence to the GFD by patients with celiac disease and NCGS leads to restoration of the mucous membrane of the small intestine. However, according to the literature, 20-42% of patients with celiac disease continue to experience symptoms during the gluten-

free diet. Other estimates show that more than one-third of celiac disease patients have altered intestinal motility or "IBS-like" symptoms [4]. Similarly, approximately 25-45% of people with NCGS continue to experience symptoms during the gluten-free diet [5]. Currently, there is insufficient information regarding the impact of the GFD on the quality of life of patients with celiac disease and NCGS, functional digestive disorders in this patient group, the possibility of correcting these conditions, as well as the impact of the GFD on the intestinal microbiome (IM).

This dissertation studied the quality of life of patients with celiac disease and NCGS before and during the full-scale introduction of the GFD in Ukraine, examined the prevalence of IBS-like complaints in patients with celiac disease and NCGS in Ukraine regardless of adherence to the GFD, and also investigated the microbiome against the background of the GFD.

Aim of the research: To investigate the clinical and laboratory parameters as well as the quality of life in patients with celiac disease (CD) and non-celiac gluten sensitivity (NCGS) on a gluten-free diet (GFD) before and after its widespread implementation in Ukraine.

Objectives of the research:

1. Evaluate the quality of life in patients with CD and NCGS before and during the widespread implementation in Ukraine.
2. Assess the structure of complaints in patients with CD and NCGS who experience symptoms despite long-term adherence to GFD.
3. Assess the possibility of correcting IBS-like complaints in patients with CD and NCGS on a gluten-free diet using a multicomponent probiotic supplement.
4. Investigate the status of the intestinal microbiome in patients with CD and NCGS on a GFD.

Methods of the research:

- clinical:
 - general clinical survey (complaints, anamnesis);
 - physical examination (including measurement of anthropometric parameters and determination of body mass index (BMI));
- laboratory:
 - General clinical tests: complete blood count, fecal analysis, ESR, ImmunoCap method (IgA antibodies to tissue transglutaminase (t-TG IgA)).;
 - polymerase chain reaction of fecal ultrafiltrates (determination of the main types of intestinal microflora, class
- statistical methods of processing the obtained results:
 - The statistical software package "Statistica 10.0" was used for data processing.
 - Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, USA).

Research groups:

- Study Group (1): Patients with CD and NCGS adhering to GFD (91 individuals);
 - a. Subgroup of those who adhered to GFD but had gastrointestinal complaints (41 individuals);
 - b. Subgroup of those whose intestinal microbiome composition was evaluated (25 individuals);
 - c. Subgroup of those whose quality of life was evaluated before and during the widespread implementation in Ukraine (91 individuals));
- Patients without signs of CD and NCGS (the control group) (24 people)

Main content and results:

The design of this study was approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics in Scientific Research at the O.O. Bogomolets National Medical University. The study was conducted from 2020 to 2023 at the clinical bases of the Department of

Therapy, Infectious Diseases, and Dermatovenereology of the Institute of Postgraduate Education of the O.O. Bogomolets National Medical University, and the Celiac Association. A total of 91 individuals of both genders were enrolled in the study.

We observed 91 patients with celiac disease (CD) and non-celiac gluten sensitivity (NCGS) from various locations (CD - 52, NCGS - 39), aged 18 to 67 years. A control group of 30 individuals of similar age without symptoms of gluten intolerance was recruited. The average age ($\pm m$) of patients with CD and NCGS was 37.62 ± 2.66 years, with a predominance of females (71:20). The control group included 18 females and 6 males, with an average age of 30.94 ± 1.39 years, also predominantly female (18:6). All patients selected for the study are members of the NGO "Ukrainian Celiac Association" with established diagnoses of celiac disease and NCGS based on the regional centers of this organization.

Quality of life assessment using CD-QOL and Biagi questionnaire (assessment of adherence to GFD), as well as determination of IgA antibodies to tissue transglutaminase to evaluate immune status, was conducted for 91 patients with celiac disease and NCGS. Among them, 41 individuals had IBS-like complaints despite adhering to GFD. Correction of complaints was performed in this group using a mixture of three probiotic bacteria: two strains of *Lactobacillus plantarum* (CECT7484 and CECT7485) and one *Pediococcus acidilactici* (CECT7483), and the severity of IBS-like symptoms was assessed using the IBS-SSS questionnaire. Twenty-four patients with celiac disease and NCGS were included in the group in which we evaluated the intestinal microbiome using PCR.

The results of our study indicate a low quality of life in patients with celiac disease and NCGS according to the CD-QoL questionnaire, which significantly decreased after the start of full-scale intervention ($p = 0.000001$). Before the full-scale intervention in Ukraine, the average score on the CD-QoL questionnaire was 75.54 ± 1.8 . 47.25% of patients with celiac disease and NCGS had moderate to high quality of life. After the full-scale intervention, the overall average CD-QoL score was 68.54 ± 2.5 . For better interpretation of the questionnaire results, we divided the overall score of patients according to the CD-QoL questionnaire into tertiles: the first tertile corresponds to low

quality of life (range 44–77), the second tertile corresponds to moderate quality of life (range 78–88), and the third tertile corresponds to high quality of life (range 89–99). According to these results, we observed a significant increase in the number of patients who had low quality of life after the start of full-scale intervention. Before the intervention, patients with low quality of life accounted for 52.75%, and after the start of full-scale intervention, this number increased to 79.12%.

The CD-QoL questionnaire consists of four main subscales, which allow assessing various aspects of the life of a patient adhering to GFD: the food restrictions subscale, the health worry subscale, the dysphoria subscale, and the treatment burden subscale. Each of these subscales is a component of the overall CD-QoL score. Upon statistical comparison of the questionnaire results before and during the intervention, we found a significant decrease in quality of life across all subscales: the dysphoria subscale ($p = 0.000009$), the food restrictions subscale ($p = 0.000012$), the health worry subscale ($p = 0.00015$), and the treatment burden subscale ($p = 0.04$). From this, we conclude that the decrease in quality of life significantly decreased across all subscales, whereas compared to the results of European studies, where the decrease occurred only in the dysphoria subscale.

An important step in assessing quality of life was comparing different subgroups of patients to determine the most sensitive ones. Based on the distribution of CD-QoL questionnaire results during the full-scale intervention, we identified the following patient subgroups for comparison: by gender (male/female), by disease (celiac disease/NCGS), by relocation within Ukraine (relocated/not relocated), by seropositivity (positive tTG-IgA antibodies/negative), duration on GFD (more/less than 5 years), and age (older/younger than 35 years). The results of statistical analysis indicate that the overall CD-QoL score was higher in males than in females ($p = 0.05$). The main reasons, in our opinion, are the lesser emotional sensitivity of males and a more carefree attitude towards their own health, as males obtained a lower overall score mainly due to fewer points on the dysphoria and health worry subscales.

The overall CD-QoL score was significantly higher in younger patients (up to 35 years old) than in those older than 35 years ($p = 0.04$). Patients with positive tTG-IgA

antibodies also had a lower CD-QoL score, which was statistically proven ($p = 0.05$). No statistically significant dependence was found in the comparison group between celiac disease and NCGS, relocating and non-relocating individuals, as well as duration on a gluten-free diet. Overall, the fact that we did not find statistically significant differences in quality of life in these subgroups may be related not only to the small sample size but also to the fact that all patients in our study group had good adherence to GFD. The average score on the Biagi scale was 3.3 ± 0.3 , indicating good adherence.

We would also like to highlight the specificity and convenience of using the CD-QoL questionnaire. CD-QoL is a convenient tool for understanding the difficulties and limitations in the daily lives of patients who constantly adhere to a gluten-free diet.

Our next step was to assess the prevalence and severity of IBS-like symptoms among the study group, regardless of adherence to GFD, as well as to assess the possibility of correcting these complaints using a multi-component probiotic supplement.

During the clinical-laboratory examination ($n = 91$) of the Ukrainian Celiac Association patient group, we found that 45.5% ($n = 41$) of patients with gluten-related disorders who adhered to GFD had persistent and persistent symptoms. The prevalence of complaints despite GFD in our study is slightly higher than in other similar studies. In them, the frequency of IBS-like complaints among patients with gluten-related disorders ranged from 22% to 40%. One of the possible reasons for the higher rates of IBS-like complaints in Ukraine may be the complex socio-economic situation, which exacerbates the persistence of these symptoms and affects quality of life. The following spectrum of complaints was found in this group: bloating (29%), constipation (21%), diarrhea (19%), abdominal pain (31%). These complaints are typical of IBS, which is consistent with the results of similar studies.

The assessment of irritable bowel syndrome (IBS) severity and the effectiveness of a multi-component probiotic preparation containing *Lactobacillus plantarum* CETC7484, *Lactobacillus plantarum* CETC7485, *Pediococcus acidilactici* CETC748, at a dosage of not less than 3×10^9 CFU, was conducted by surveying patients using the Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS) before and one

month after taking the probiotic. The assessment of survey results involved translating the scores into corresponding severity categories of IBS symptoms. Specifically, patients scoring between 75 and 175 points were considered to have mild IBS, between 175 and 300 points indicated moderate IBS, and 300 or more points indicated severe IBS.

We found that after a 30-day course of probiotic intake, the severity of IBS-like symptoms significantly decreased in the majority of patients with gluten-related disorders ($p=0.00005$). The average score on the IBS-SSS questionnaire was 217.25 ± 25.7 before intake and 128.65 ± 28.5 after intake of the multi-component probiotic preparation.

Using the IBS-SSS questionnaire before and after taking the multi-component probiotic, we found that symptom reduction occurred in 29 patients (69%), remained unchanged in 7 patients (17%), and worsened in 6 patients (14%).

Comparison between patients with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity (NCGS) revealed that the probiotic supplement had a greater impact on the severity of IBS-like symptoms in patients with celiac disease ($p=0.000051$). This may be due to the fact that symptom onset in NCGS individuals may be caused not only by gluten but also by other components of food. It is possible that a more detailed dietary survey would reveal them, but this was not possible at the time of the study.

No statistically significant difference in the effectiveness of the multi-component probiotic was found between males and females: symptom reduction was observed in both males ($p=0.019525$) and females ($p=0.000551$).

Duration on a gluten-free diet and patient age did not affect the effectiveness of the multi-component probiotic. In all subgroups of patients with celiac disease and NCGS, a statistically significant improvement in well-being according to the IBS-SSS questionnaire was observed: GFD > 5 years ($p=0.003055$), GFD < 5 years ($p=0.005069$), age > 35 years ($p=0.003564$), age < 35 years ($p=0.004483$).

When comparing subgroups based on symptom severity, it was found that the probiotic intake was more effective in patients with severe IBS ($p=0.009376$) and

moderate IBS ($p=0.000379$). The impact on mild IBS symptoms in patients with celiac disease and NCGS was statistically insignificant ($p=0.378924$).

In assessing the multi-component probiotic for specific complaints using the IBS-SSS questionnaire, we found that the probiotic most effectively reduced bloating ($p=0.003699$).

In our study, we used a mixture of three probiotic bacteria: two strains of *Lactobacillus plantarum* (CECT7484 and CECT7485) and one strain of *Pediococcus acidilactici* (CECT7483). With this formula, we observed a rapid and clinically significant effect of the probiotic combination on IBS-like symptoms in patients with celiac disease and NCGS, which was associated with a reduction in symptoms such as diarrhea, abdominal pain, and bloating. Further evaluation of other probiotic combinations is needed to determine the most optimal strain composition.

At the final stage of the study, the composition of the gut microbiome in patients suffering from celiac disease and non-celiac gluten sensitivity (NCGS) was analyzed. It was found that the content of *Bacteroidetes* bacteria type was 28.4% (IQR 6.58-39.28) in patients with celiac disease, 24.98% (IQR 8.83-31.04) in NCGS patients, and 6.83% (IQR 3.69-9.22) in the control group. The *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio was 1.996 (IQR 1.27-8.15) in patients with celiac disease, 2.0 (IQR 1.63-8.25) in NCGS patients, and 9.986 (IQR 6.37-18.80) in the control group. The content of "other" types of gut microbiota was 15.39% (IQR 7.25-23.06) in patients with celiac disease, 13.78% (IQR 9.48-16.05) in NCGS patients, and 13.66% (IQR 8.43-17.78) in the control group.

Based on the conducted research, a wide range of values of the content of types of gut bacteria in groups with gluten-related pathologies was found compared to healthy individuals. In our opinion, this feature may be explained by the wide range of adherence to the gliadin diet in patients. We did not find a difference in the composition of the gut microbiome between patients with celiac disease and NCGS, but we did find a significant difference in the 3 types of gut microbiota between both groups and healthy individuals in the control group. In our view, the peculiarities of the gut

microbiome in the studied patients indicate that the cause of the changes we identified is adherence to the gliadin diet, not gluten sensitivity itself.

According to the results obtained, the difference between the NCGS group and the healthy control group in terms of the fecal content of Firmicutes did not reach statistical significance ($p=0.07$). We believe that this difference could have been detected if more subjects had been involved in the study.

Patients with gluten-sensitive gastrointestinal disorders (celiac disease and NCGS) exhibit significant changes in gut microbiota, manifested by an increase in Bacteroidetes content at the expense of a decrease in *Firmicutes* and *Actinobacteria* content. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio was quite pronounced, indicating the significance of the difference between the components of the gut microbiome. Changes in gut microbiota directly depend on the duration of adherence to the gliadin diet. The identified changes are likely the result of the dietary habits of these patients, which is a side effect of adhering to the gliadin diet.

Thus, we studied the quality of life of patients with celiac disease and NCGS in Ukraine before and during full-scale war, assessed the prevalence of IBS-like complaints and the possibility of correcting them with a multi-component probiotic, and studied the composition of the gut microbiome in patients with celiac disease and NCGS on a gliadin-free diet.

Scientific novelty of the obtained results

For the first time, the quality of life of patients with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity (NCGS) during wartime has been assessed. Supplementary data on the impact of a gluten-free diet (GFD) on the gut microbiome of patients with celiac disease and NCGS have been provided. The severity of IBS-like symptoms in patients with celiac disease and NCGS was assessed using the IBS-SSS questionnaire. The possibility of correcting IBS-like complaints in patients with celiac disease and NCGS on a GFD background using a multi-component probiotic preparation containing *Lactobacillus plantarum* CETC7484, *Lactobacillus plantarum* CETC7485, *Pediococcus acidilactici* CETC748 - not less than 3×10^9 CFU was evaluated.

Practical significance of the obtained results

Supplementary data on the impact of a GFD on the state of the gut microbiome in patients with celiac disease and NCGS have been provided. It is proposed to use a multi-component probiotic preparation based on *Lactobacillus plantarum* CETC7484, *Lactobacillus plantarum* CETC7485, *Pediococcus acidilactici* CETC748 - not less than 3×10^9 CFU to correct IBS-like symptoms. Practical recommendations have been provided regarding the importance of intensified monitoring of patients with celiac disease and NCGS adhering to a GFD who are over 35 years old, female, and with positive titers of tTG-IgA antibodies in assessing the quality of life.

Implementation of research results in practice

The results of the scientific research described in the dissertation have been implemented in the educational process. These results were used during lectures and practical sessions with medical interns at the Department of Therapy, Infectious Diseases, and Dermatovenereology as part of postgraduate education at O.O. Bogomolets National Medical University. Additionally, the results were applied in the practice of therapeutic departments No. 1 and 2 at Clinical Hospital No. 1 and at the private medical center SUPER LIKAR.

Approbation of dissertation materials

The dissertation was approved at the interdepartmental meeting of the Department of Therapy, Infectious Diseases, and Dermatovenereology of the postgraduate education of O.O. Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (April 17, 2024, protocol No. 17).

Acknowledgments

We express our gratitude to the NGO "Ukrainian Celiac Association" for assistance in conducting the research. Special thanks are due to the president of the association, Olga Naumova, and the secretary of the NGO "Ukrainian Celiac Association" for support in organizing the research. We are grateful to the Rome Foundation for providing a license to use the CD-QoI and IBS-SSS questionnaires free of charge for our study. We express our gratitude to the Diagen laboratory (Kyiv) and its founder and scientific director, Oleksandr Kolyada, for material, technical, and

organizational support in conducting research using PCR methods and research to determine tTG-IgA antibodies.

Publications

On the topic of the dissertation, 5 scientific papers have been published (including 2 review articles), including 2 articles in scientific specialized publications included in the list of professional publications of Ukraine, 1 article in a Scopus category journal, and 3 abstract in the materials of domestic scientific-practical conferences and congresses.

Connection of work with scientific programs, plans, and topics

The dissertation work is a fragment of the comprehensive scientific research topic of the Department of Therapy, Infectious Diseases, and Dermatovenereology of the postgraduate education of O.O. Bogomolets National Medical University "Evaluation of nutritional status and adherence to a gluten-free diet in patients with IBS-like symptoms in patients with celiac disease and non-celiac gluten intolerance in Ukraine during wartime".

CONCLUSIONS

The dissertation provides theoretical generalization and further development of solving the scientific problem of assessing the quality of life and intestinal microbiome of patients with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity (NCGS) in conditions of war and the possibility of correcting IBS-like symptoms in this category of patients using a multi-component probiotic supplement.

1. According to the results of the CD-QoL survey in Ukraine, the quality of life of patients with celiac disease and NCGS was found to be low. The war became a significant factor - before the start of full-scale invasion, the quality of life was significantly higher ($p=0.000001$).

2. Long-term and strict adherence to a gluten-free diet (GFD) does not always relieve symptoms in patients with celiac disease and NCGS. 45.5% of patients with gluten-sensitive disorders on a GFD had persistent and constant symptoms.

3. A combination of three probiotic bacteria: two strains of *Lactobacillus plantarum* (CECT7484 and CECT7485) and one *Pediococcus acidilactici* (CECT7483) effectively improved the well-being of patients with celiac disease and NCGS ($p=0.00005$). The most pronounced effect was observed in reducing bloating ($p=0.003699$).

4. Patients with celiac disease and NCGS exhibit significant microbiome changes in the gut, with an increase in the content of *Bacteroidetes* at the expense of decreased *Firmicutes* and *Actinobacteria*. The *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio proved to be as indicative as the difference between its components. The degree of microbiome changes directly depends on the duration of adherence to a gluten-free diet.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. When monitoring patients with celiac disease and NCGS on a GFD, special attention should be paid to women, patients over 35 years of age, and those who are seropositive for tTG-IgA antibodies. These patient groups are more prone to low quality of life, leading to adherence issues with the GFD.

2. If a patient with celiac disease and NCGS has complaints despite adherence to a GFD, diagnostic evaluation should be conducted to assess the possibility of gastrointestinal-brain axis disorders (irritable bowel syndrome, functional dyspepsia).

3. A combination of three probiotic bacteria: two strains of *Lactobacillus plantarum* (CECT7484 and CECT7485) and one *Pediococcus acidilactici* (CECT7483) can be used to correct IBS-like symptoms in patients with celiac disease and NCGS

Keywords: celiac disease, non-celiac gluten intolerance, gluten-free diet, intestinal microbiome, dysbiosis, quality of life, functional digestive disorders, irritable bowel syndrome.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Губська О. Ю., Денесюк О. Р. Целиакія: фокус на прихильність до безглютенової дієти. Аналітичний огляд літератури. *Current aspects of military medicine. Сучасні аспекти військової медицини*. 2022. Т. 29. URL: <https://doi.org/10.32751/2310-4910-2022-29-5>.
2. Gubska, O., & Denesyuk, O. (2023). Номенклатура та діагностика серонегативної целиакії і хронічних ентеропатій, не пов'язаних із целиакією, у дорослих. *Гастроентерологія - Gastroenterologia*, 57(1), 43–49. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.1.2023.528>
3. Gubska, O., Kuzminets, A., Denesyuk, O., Koliada, O., Moseyko, V., & Dolko, O. (2023). Features of the intestinal microbiome in patients with gluten-sensitive diseases who are on a gluten-free diet. *GASTROENTEROLOGY*, 57(2), 96–100. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.2.2023.538>
4. Денесюк , О., Губська , О. (2024). Оцінка якості життя хворих на целиакію та непереносимість глютену без целиакії на безглютеновій дієті до та під час війни в Україні. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 144(1), 118-124. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.118-124](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.118-124).
5. Денесюк , О., Губська , О. (2024). Найпоширеніші розлади по вісі кишечник-головний мозок у хворих на глютензалежні захворювання на тлі лікувального харчування та можливості їх корекції. *Журнал «Медична наука України» (НМУ)*, 20(1), 67-74. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2024.09>.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ.....	27
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	30
ВСТУП.....	31
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. Особливості перебігу целиакії та НГБЦ на тлі лікувального харчування (агліадинової дієти)	39
1.1 Целиакія та НГБЦ, як основні глютензалежні ураження травного каналу	39
1.2. Безглютенова дієта – фактори, що впливають на прихильність до лікувальної дієти.....	50
1.3. Вплив агліадинової дієти на стан кишкової мікробіоти хворих на целиакію та НГБЦ.....	57
1.4 Функціональні розлади травлення у хворих на целиакію та НГБЦ	61
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	64
2.1 Дизайн, матеріали дослідження та клінічна характеристика хворих.....	64
2.2 Лабораторні методи дослідження.....	67
2.3 Методика проведення опитування.....	70
2.4 Статистична обробка даних	71
Розділ 3. Оцінка якості життя хворих на целиакію та непереносимість глютену без целиакії на безглютеновій дієті	74

		28
3.1.	Оцінка якості життя хворих на целиакію та НГБЦ до повномасштабного вторгнення.....	76
3.2.	Оцінка якості життя хворих на целиакію та НГБЦ під час повномасштабного вторгнення в Україну.....	78
3.3.	Порівняння оцінки якості життя хворих на целиакію та НГБЦ до війни та під час повномасштабної війни в Україні	78
3.4	Аналіз змін якості життя пацієнтів за окремими показниками.....	81
3.5	Аналіз якості життя пацієнтів за модифікованим опитувальником.....	83
3.6	Обговорення результатів, представлених у розділі 3	87
Розділ 4. Розлади по вісі кишечник-головний мозок у хворих на глютензалежні захворювання на тлі лікувального харчування та можливості їх корекції.....		88
4.1	Аналіз розладів по вісі кишечник-головний мозок у хворих на целиакію та НГБЦ на моделі синдрому подразненого кишечнику	88
4.2	Оцінка тяжкості СПК-подібної симптоматики за опитувальником IBS-SSS.....	90
4.3	Вивчення можливостей корекції СПК-подібних скарг у хворих на целиакію та НГБЦ.....	94
4.4	Обговорення розділу 4.....	98
Розділ 5. Особливості кишкового мікробіому у пацієнтів із глютенчутливими захворюваннями, які перебувають на безглютеновій дієті....		101
5.1	Bacteroidetes.....	103
5.2	Firmicutes.....	105

		29
5.3	Actinobacteria.....	108
5.4	Співвідношення F/B	111
5.5	Інші	114
5.5	Обговорення результатів розділу 5	117
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....		118
ВИСНОВКИ.....		127
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		128
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....		129
ДОДАТКИ.....		147

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

НГБЦ	– непереносимість глютену без целиакії;
БГД	– безглютенова дієта;
СПК	– синдром подразненого кишечника
ІФА	– імуноферментний аналіз;
КМ	– кишковий мікробіом;
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція;
СО	– слизова оболонка;
ТК	– тонкий кишковик;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт;
ІІГ	– імуногенні пептиди глютену

ВСТУП

Пшениця вперше була культивована в південно-західній Азії в часи розширення землеробства, яке тривало приблизно з 9000 до н.е. до 4000 р. до н.е. Тобто люди контактують з пшеницею 10 000 років, а людство існує більше 2,5 мільйонів років. Таким чином, пшениця (а отже й глютен) є відносно новим, але надзвичайно поширеним продуктом в житті людини [6]. Не просто так з'явився вислів: «Хліб – всьому голова» - це підтверджують цифри. До кінця 20-го століття світове виробництво пшениці зросло в 5 разів. Сьогодні світове виробництво пшениці перевищує 700 мільйонів тонн на рік [7], але це в свою чергу підвищує розповсюдження хвороб, пов'язаних з глютенем: целиакія, герпетиформний дерматит, глютеніт, атаксія, алергія на пшеницю і непереносимість глютену без целиакії - є п'ятьма основними глютензалежними захворюваннями.

Ми в своєму дослідженні зупинилися на найбільш розповсюджених: целиакії та НГБЦ. Перший клінічний опис хвороби, схожої на целиакію, був задокументований у Східній Туреччині грецьким лікарем Аретеєм Каппадокійським. Він описав хронічний розлад «koiliakos» або «черевної порожнини» у дорослих з діареєю, що спричиняє виснаження через «брак внутрішнього тепла», і лікувався відпочинком, голодуванням і запобіганням переохолодженню. Остаточо зв'язок між глютенем і целиакією був встановлений набагато пізніше - лише в 1940-х роках [8].

Наразі чітко зрозуміло, що споживання глютену генетично схильними особами, які часто є носіями людського лейкоцитарного антигену (HLA) DQ2 та/або DQ8, призводить до Т-клітинно-опосередкованої імунних реакцій, які лежать в основі виникнення та хронізації захворювання. Вважається, що такі аномальні реакції в генетично схильних осіб на контакт зі “звичайною їжею” призводять до формування атрофії ворсинок тонкої кишки та подальших клінічних проявів глютенітної ентеропатії [9]. Непереносимість глютену без целиакії (НГБЦ) – це стан, що характеризується інтестинальною і позакишковою

симптоматикою, пов'язаної з вживанням глютенвмісної їжі у осіб, що не мають целиакії або алергії на пшеницю [2].

Захворюваність на целиакію та НГБЦ продовжує неухильно зростати в усьому світі. Причина цього незрозуміла і потребує подальшого вивчення. Наприклад, частота виявлення гаплотипів HLA в людській (переважно європейській) популяції є достатньо високою - 25% загальної популяції мають генотип, сумісний з HLA, але не всі хворіють на целиакію. Це підкреслює що не лише генетична схильність, але й інші фактори навколишнього середовища, психологічний стан, якість харчування викликають та беруть участь у патогенезі глютензалежних захворювань, що також потребує детального аналізу та вивчення [10]. Так, за даними американських дослідників, за останні 50 років захворюваність на целиакію зросла у чотири рази, при цьому кількість діагностованих випадків серед дорослих значно перевищує таку серед дітей, жінок над чоловіками. Целиакія уражує усі вікові групи, включаючи осіб похилого віку. Більше ніж 70% усіх нових випадків в світі діагностуються у віці старшому за 20 років [11]. Наразі, глобальна поширеність целиакії в світі вважається 1-2%. Поширеність НГБЦ 0,6-10.6% за результатами різних досліджень [2,5]. В Україні за даними ВГО «Українська спілка целиакії» нараховується приблизно 2 200 хворих на целиакію. Поширеність НГБЦ не досліджувалася.

Серед робочих гіпотез впливу “інших факторів” нещодавно розглядалися припущення, що виникнення глютенівих ентеропатії може бути пов'язано не лише з процесом споживання глютену, а також з особливостями кишкового мікробіому, змінами в харчуванні, вживанням певних ліків, перенесеними дитячими інфекціями і психо-соціальному стані [12]. Таким чином, ми вирішили дослідити деякі аспекти впливу цих факторів: вплив повномасштабної війни в Україні на якість життя хворих на целиакію та НГБЦ в Україні, а також дослідити розглянути основні типи фекальної мікробіоти у тих, хто дотримується БГД. Ми сподіваємося, що це допоможе визначити майбутні методи профілактики та

висунули припущення про можливість корекції стану пацієнтів з целиакією та НГБЦ, що тривало дотримуються БГД за допомогою пробіотичної добавки.

Варто відмітити, що сучасне розуміння клінічних проявів целиакії повністю відрізняється від того, що було в 1950-х роках, оскільки клінічні прояви зараз більш гетерогенні. Класичні прояви целиакії характеризується хронічною діареєю, втратою ваги та затримкою розвитку зараз зустрічаються відносно рідко. Набагато частіше трапляються пацієнти з неспецифічними шлунково-кишковими симптомами, подібними до синдрому подразненого кишечника (СПК), які скаржаться на погане самопочуття та постійний скарги з боку ШКТ, незважаючи на суворе дотримання БГД [13].

На сьогоднішній день єдиною терапією целиакії та НГБЦ є БГД [1]. Це забезпечує поступове відновлення слизової тонкої кишки та зникнення симптомів у більшості пацієнтів. Тривалість загоєння слизової оболонки може бути різною та неповною, але вважалось, що дієта зможе повністю вирішити проблему глютенчутливих захворювань, а виявилось так, що саме по собі суворе обмеження може стати причиною незадовільного самопочуття пацієнтів, що виражається погіршенням якості життя, стигматизації. [14].

Понад 40% пацієнтів хворих на целиакію незадоволені БГД, підкреслюючи потребу в альтернативних методах лікування [15]. Реальна медична практика показує, що багато пацієнтів з целиакією та НГБЦ мають стійкі прояви розладів травлення, незважаючи на тривалу БГД. Присутність симптомів, незважаючи на жорсткі дієтичні обмеження, змусило нас звернути на цю проблему глютенчутливих захворювань.

Декілька досліджень вказують на те, що поширеність синдрому подразненого кишечника (СПК) серед пацієнтів з целиакією, які дотримуються безглютенової дієти, може бути вищою, ніж у загальній популяції [16], проте немає достовірних даних щодо фактичної поширеності функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту серед пацієнтів із целиакією. Крім того, асоціація з аутоімунними захворюваннями, мікроскопічним колітом чи надмірним бактеріальним ростом у тонкій кишці може бути додатковим

фактором ускладнення діагностики [17]. Одне з проведених досліджень показало, що поширеність СПК-подібних симптомів у пацієнтів з целиакією становить 22%. Ще одне дослідження, проведене у 2013 році [15] визначило, що загальна поширеність СПК-подібних симптомів становила 38% серед хворих на целиакію. У іншому дослідженні СПК-подібну симптоматику оцінювали під час встановлення діагнозу, через шість місяців та через один рік після безглютенової дієти, використовуючи Римські критерії. При діагностиці та після року БГД критеріям діагнозу СПК відповідали 52% та 22% пацієнтів відповідно [18]. Таким чином, можна прийти до висновку що прояви СПК були стійкими у пацієнтів на БГД з целиакією але її поширеність значно зменшилася на безглютеновій дієті, що ще раз доводить важливість жорсткого дотримання БГД, але не дозволяє повністю вирішити проблеми пацієнтів.

Тому ми вирішили оцінити поширеність та структуру скарг у пацієнтів хворих на целиакію та НГБЦ, взявши за модель СПК.

Вивчення клініко-лабораторних показників та якості життя хворих на основні глютензалежні захворювання на тлі лікувального харчування

Мета дослідження. Вивчити клініко-лабораторні показники та якість життя хворих на целиакію та НГБЦ тлі агліадинової дієти до та після повномасштабного вторгнення в Україну

Завдання дослідження.

5. Оцінити якість життя у хворих на целиакію та НГБЦ до та під час повномасштабного вторгнення в Україну.

6. Оцінити структуру скарг у хворих на целиакію та НГБЦ, які мають скарги, незважаючи на тривале дотримання БГД.

7. Оцінити можливість корекції СПК-подібних скарг у пацієнтів з целиакією та НГБЦ на тлі агліадинової дієти за допомогою полікомпонентної пробіотичної добавки.

8. Дослідити стан кишкового мікробіому у хворих на целиакію та НГБЦ на тлі БГД.

Об’єкт дослідження.

Хворі на целиакію та НГБЦ на тлі БГД.

Предмет дослідження.

- Якість життя хворих на целиакію та НГБ на тлі БГД
- Вміст типів кишкової мікробіоти за даними полімеразної ланцюгової реакції у хворих на целиакію та НГБЦ на тлі БГД
- Функціональні розлади травлення у хворих на целиакію та НГБЦ на тлі БГД на моделі СПК

Методи дослідження:

- клінічні:
 - загальноклінічне опитування (скарги, анамнез, антропометричні параметри, індекс маси тіла (ІМТ), фізикальне обстеження);
- лабораторні:
 - Загальноклінічні: ЗАК, копрограма, ЗАС, метод ImmunoCap (Антитіла ІgА до тканинної трансглютамінази (t-TG ІgА));
 - полімеразна ланцюгова реакція ультрафільтратів калу (визначення основних типів кишкової мікрофлори);
- статистичні методи обробки результатів:
 - Для обробки отриманих даних використовувався пакет прикладних програм “Statistica 10.0”;
 - Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, США).

Групи дослідження:

- Досліджувана група (1) – пацієнти, що хворіють на целиакію та НГБЦ та дотримуються БГД (91 особа);
 - 1а. Підгрупа тих, хто дотримувалася БГД, але мав скарги з боку ШКТ (41 особа);

- а. Підгрупа тих, у кого оцінювали склад кишкового мікробіому (25 особа);
- б. Підгрупа тих, у кого оцінювали якість життя до та під час повномасштабного вторгнення в Україну (91 осіб);
- Пацієнти без ознак целиакії та НГБЦ (група контролю) (24 осіб).

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше вивчено 'якість життя у хворих на целиакію та НГБЦ до та під час війни за допомогою опитувальника CD-QOL в Україні. Доповнено дані щодо вмісту основних типів КМ (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, «інших» типів, співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) – у хворих на целиакію та НГБЦ на тлі тривалої БГД. Доповнено дані щодо КМ пацієнтів з целиакією та НГБЦ в ВГО «Українська спілка целиакії». Доповнено дані щодо функціональних розладів травлення у пацієнтів з целиакією та НГБЦ на моделі СПК. Оцінено можливості корекції СПК-подібної симптоматики у цієї групи пацієнтів за допомогою полікомпонентної пробіотичної добавки.

Практичне значення одержаних результатів.

Доповнені дані щодо впливу БГД на стан кишкового мікробіому у хворих на целиакію та НГБЦ. Запропоновано використовувати для корекції СПК-подібної симптоматики полікомпонентного пробіотичного препарату на основі *Lactobacillus plantarum* СЕТС7484, *Lactobacillus plantarum* СЕТС7485, *Pediosoccus acidilactici* СЕТС748 - не менше 3×10^9 КУО. Надані практичні рекомендації щодо важливості посиленого спостереження за хворими на целиакією та НГБЦ, що дотримуються БГД у віці старше 35 років, жінками та з позитивними титрами антитіл до tTG-IgA за оцінкою якості життя.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантом, разом з науковим керівником, було вибрано тему дослідження, розроблено план та стратегію його виконання. Проведено аналіз наукової літератури з вибраної проблеми, визначено актуальність, мету та завдання дослідження, розроблено його дизайн і сформовано групи спостереження. Було проведено клінічне обстеження, здійснена статистична

обробка та аналіз результатів. Усі розділи дисертації були написані самостійно дисертантом, здійснена систематизація та інтерпретація отриманих результатів, а також проведений аналіз та узагальнення даних. Сформульовані висновки та практичні рекомендації. Дослідник забезпечив впровадження результатів дослідження у клінічну практику. На основі матеріалів дисертації були підготовані виступи на конгресах та конференціях, опубліковані наукові статті та тези. Дисертаційна робота була самостійно оформлена та підготовлена дисертантом.

Робота проводилася на кафедрі терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри: д.мед.н., професор Губська О.Ю.), клінічна база – Київська міська клінічна лікарня №1. Також була наукова співпраця з ВГО «Українська спілка целиакії», лабораторією «Diagen» (науковий керівник: Коляда О.К.)

Апробація матеріалів дисертації.

Апробацію дисертації проведено на міжкафедральному засіданні кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (17.04.2024 р, протокол №17).

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

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Оцінка нутритивного статусу та прихильності до безглютенової дієти у пацієнтів з СПК-подібними скаргами внаслідок целиакії та непереносимості глютену без целиакії в Україні під час війни» (№ держреєстрації).

Впровадження результатів дослідження в практику.

Результати наукових досліджень, викладені у дисертаційній роботі, впроваджено у навчальний процес (використано в курсі лекцій і на практичних заняттях з лікарями-інтернами на кафедрі терапії, інфекційних хвороб та

дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, в практику терапевтичних відділень №1 та 2 КМКЛ №1 та приватному медичному центрі SUPER ЛІКАР.

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 5 наукових праць (з них 2 оглядові), зокрема 2 статті у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, 1 стаття у журналі категорії Scopus; 1 тези доповідей в матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена на 149 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, характеристики дизайну, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, 3 додатків. Робота ілюстрована 8 таблицями та 29 рисунками. Список використаної літератури містить 133 джерел, які займають 18 сторінок. Додатки займають 3 сторінки.

РОЗДІЛ 1.
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦЕЛІАКІЇ ТА НГБЦ НА ТЛІ
ЛІКУВАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ (АГЛІАДИНОВОЇ ДІЄТИ)
(огляд літератури)

1.1 Целіакія та непереносимість глютену без целіакії, як основні
глютензалежні ураження травного каналу

Целіакія — це стан підвищеної імунологічної чутливості до споживання глютену в генетично сприйнятливих осіб. Целіакія вражає 1% населення планети, лікуванням яких стала суворая, пожиттєва БГД [19]. Одночасно зростає кількість випадків того, що серед населення без ознак хвороб, що пов'язані з вживанням глютену, зростає популярність БГД, яку люди самостійно розпочинають за власним вибором. Ситуація стосується осіб, які починають БГД, як спосіб життя, або за наявності гастроентерологічної симптоматики, що за їх свідченням, пов'язана зі споживанням злакових. Також стає поширеним такий патологічний стан, як НГБЦ, який є діагнозом виключення, та також вимагає зменшення або відмову від споживання злакових [20].

Відомо, що целіакія є хронічною запальною ентеропатією, спричиненою переважно дією глютену. Зв'язок між глютену і целіакією був встановлений набагато пізніше - лише в 1940-х роках [19].

Незважаючи на це, патогенез целіакії все ще належить повністю з'ясувати й сьогодні, але чітко зрозуміло, що споживання глютену генетично схильними особами, які часто є носіями людського лейкоцитарного антигену (HLA) DQ2 та/або DQ8, призводить до Т-клітинно-опосередкованої імунних реакцій, які лежать в основі виникнення та хронізації захворювання. Вважається, що такі аномальні реакції в генетично схильних осіб на контакт зі “звичайною їжею” призводять до формування атрофії ворсинок тонкої кишки та подальших клінічних проявів глютенуваної ентеропатії [21].

Патогенез целиакії є багатофакторним і включає взаємодію між екологічними, генетичними та імунологічними чинниками. Глютен, білок, який міститься у пшениці, ячмені та житі, відіграє роль фактора, який провокує цю хворобу. Особливо важливою є розчинна у спирті фракція глютену, альфа-гліадин, яка багата на проламін і глютенін і може викликати імунну відповідь, активуючи як вроджені, так і адаптивні відділи слизової імунної системи кишечника пацієнтів з целиакією. Генетична схильність грає ключову роль у патогенезі целиакією, що підтверджується збільшеною поширеністю серед родичів першого ступеня (9,5%) та братів і сестер (11%); у гомозиготних близнюках ця поширеність становить 75% [22]. Генетична основа целиакії може бути розділена між HLA та не-HLA варіантами генів [23].

Гетеродимер HLA DQ2 присутній у 90% пацієнтів з целиакією, у 5% випадків присутній гетеродимер HLA DQ8. Гетеродимер HLA DQ2 формується бета-ланцюгом (β), який кодується алелем HLA DQB1 * 02 (HLA DQB1 * 0201 або * 0202) та альфа-ланцюгом (α), який кодується алелем HLA DQA1 * 05. Гетеродимер HLA DQ8 формується бета-ланцюгом та альфа-ланцюгом, які кодуються відповідно HLA DQB1 * 0302 і HLA DQA1 * 03 [9].

Гени комплексу HLA можуть сприяти лише на 36% збільшеному ризику розвитку целиакії у братів і сестер, що свідчить про необхідність допомоги інших не-HLA генів [22, 24].

Часта асоціація целиакією з іншими моногенними захворюваннями може свідчити про наявність зв'язку з іншими генами на хромосомі 7 (коротка гілка), що відповідають за синдром Вільямса, та на хромосомі 21, що включаються в синдром Дауна [25].

Фундаментальну роль у патогенезі відіграє кальціезалежний фермент, трансглютаміназа типу 2 (TG2). TG2 каталізує ациловий трансфер між гамма-карбоксамідною групою глютаміну та епсилон-амінною групою лізину або розчинним первинним аміном. Цей механізм формує макромолекулярні комплекси гліадину-гліадину, які вважаються неоепітопами, тобто, іншими антигенами, на які реагує імунна система [26].

В умовах низького рН, великої кількості глютамінових залишків та недостатньої кількості білків, які зв'язують лізин, TG2 каталізує деамідацію глютаміну. Деякі з цих пептидів "дезамінованого" глютену, через їхній негативний заряд, проявляють високу афінність до гетеродимера HLA-DQ2 або-DQ8. Після зв'язування з цими молекулами вони активують Т-клітини кишечника мукоциту, що викликає продукцію цитокінів та пошкоджень кишечника[27].

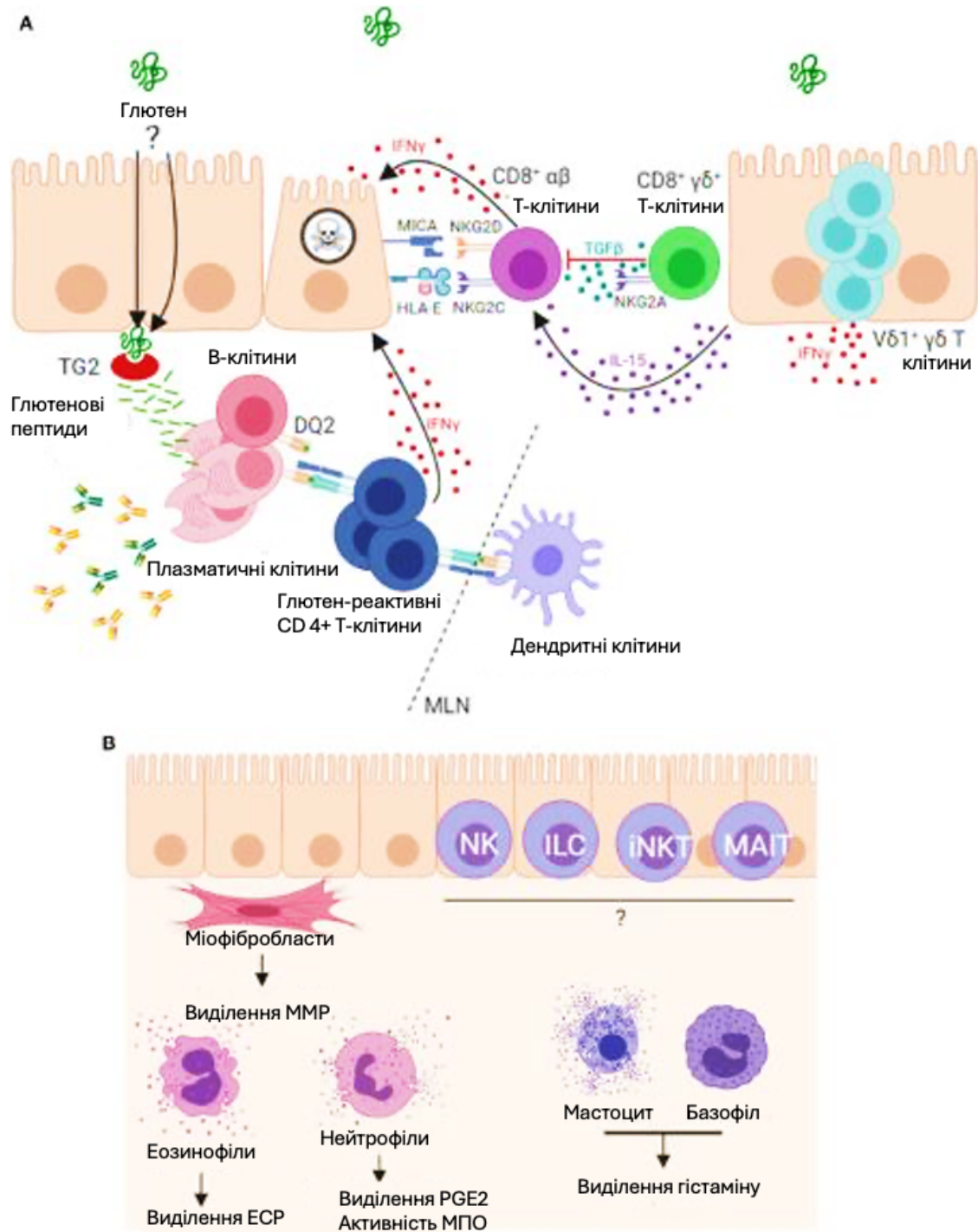


Рис. 1.1: Механізми патогенезу целиакії (Dunne, M. R., Byrne, G., Chirido, F. G., & Feighery, C. 2020) [28].

Пояснення до рис 1.1. (А) Добре відомо, що пептиди, що походять від глютену, модифікуються TG2 та презентуються антигенпрезентуючими

клітинами у мезентеричних лімфовузлах (МЛН) CD4⁺ Т-клітинам у контексті HLA-DQ2. Результатом цього є відповідь типу TH1 з продукцією IFN γ та запаленням у кишці. Хронічне запалення призводить до розширення та постійності клітин V δ 1+ γ δ Т, які також сприяють виробленню IFN γ . Пептиди глютену стимулюють вираження IL-15 та стресових молекул на ентероцитах. Підвищені рівні IL-15 сприяють набуттю NK-подібного фенотипу у CD8⁺ Т-клітин, що прямо призводить до загибелі ентероцитів. Частина CD8⁺ γ δ ⁺ Т-клітин вважається, що вона відіграє регуляторну роль за допомогою виділення TGF- β . Плазматичні клітини також є численними у ураженому місці, де багато з них виражають імунодомінуючий пептид глютену DQ2.5-glia- α 1a і стимулюються виділяти антитіла, які зв'язуються з TG2 та іншими мішенями. (В) Інші менш вивчені механізми також можуть впливати на розвиток ураження. Інтестинальні міофібробласти сприяють реконструкції тканин шляхом виділення матриксних металопротеаз (ММП) та через свої контрактильні властивості. Ці клітини сильно виражають TG2 та α -актин. Вроджені схожі на лімфоцити, включаючи природних кілерів (NK-клітини), клітини внутрішньолімфатичних лімфоїдних органів (ILC), інваріантні природні кілери (iNKT-клітини) та Т-клітини асоційовані з слизовою оболонкою (MAIT-клітини), також можуть сприяти ураженню. Гранулоцити, включаючи еозинофіли, нейтрофіли та базофіли, а також клітини мастоцитів, були виявлені у вищих рівнях і можуть брати участь у патогенезі захворювання.

Клінічні прояви целиакії неоднорідні і коливаються від так званого "класичного" синдрому з діареєю з втратою ваги та гіпотрофією до селективного порушення всмоктування мікроелементів (заліза, вітаміну В12, кальцію). До некласичних проявів входять: симптоми синдрому подразненого кишківника, підвищення печінкових проб, мозочкова атаксія, периферична нейропатія [19].

Целиакія поєднується з іншими аутоімунними захворюваннями у 25% випадків. Діабет першого типу виникає в 3%, аутоімунний тиреоїдит у 10%, аутоімунний гепатит, безпліддя і герпетиформний дерматит - менш ніж у 1%

[29]. Одне з найважчих ускладнень целиакії - розвиток злоякісних лімфопроліферативних уражень тонкої кишки [30].

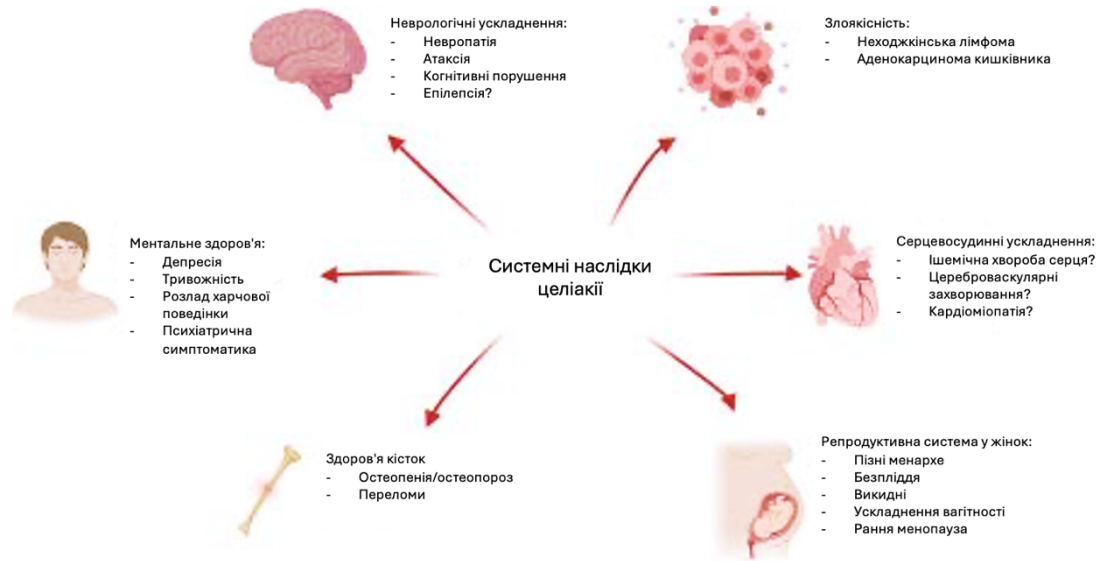


Рис 1.2: Широкий спектр можливих клінічних наслідків целиакії поза шлунково-кишкового тракту (Laurikka, P., Kivelä, L., Kurppa, K., & Kaukinen, K. 2022) [31]

Діагностика целиакії зазвичай базується на зборі анамнестичних даних, серологічному дослідженні, оцінці біоптатів тонкої кишки та відповіді на безглютенову дієту [32].

Європейське суспільство педіатричної гастроентерології, гепатології а нутриціології (ESPGHAN) дозволяє за наявності багатократного (більше 10 разів) підвищення титру антитіл ТТГ IgA та за наявності підвищеного титру анти-ЕМА у другому дослідженні в осіб з клінічними ознаками мальабсорбції, уникати виконання біопсії. [33].

БГД на сьогоднішній день є єдиним ефективним методом лікування целиакії, який дозволяє відновлення слизової оболонки кишечника, поліпшення симптомів та запобігання появі довгострокових ускладнень, таких як остеопороз та аутоімунні захворювання[34].

Проте, було зроблено багато спроб знайти альтернативну терапію для целиакії, включаючи використання біотехнологій. Це призвело до кращого розуміння молекулярних механізмів целиакії та ідентифікації патогенетичних шляхів, які можуть бути націлені новими препаратами. Наразі основні цілі досліджень включають: ендопептидази, які можуть детоксифікувати глютен для зменшення його імуногенної сили; модуляцію проникності за допомогою таблетки AT-1001; блокування антигенної презентації за допомогою інгібіторів TG2 та HLA-DQ2; модуляцію запалення за допомогою моноклональних антитіл, спрямованих проти запальних цитокінів; блокування рекрутування лімфоцитів за допомогою молекул, що інгібують міграцію до слизової оболонки кишечника; та імуномодуляцію та індукцію толерантності до глютену [35].

Непереносимість глютену без целиакії - це окрема та відносно нова форма харчового несприйняття глютену. Тригер непереносимості глютену без целиакії (НГБЦ) обговорюється, хоча споживання пшениці вважається ключовим пусковим фактором для виникнення симптомів цього захворювання [36]. Пацієнти з НГБЦ мають підвищений рівень IgG4 порівняно з хворими на Ц та здоровими особами. Вони також мають більший рівень IgG2, ніж здорові люди. Це, на відміну від вищих рівнів IgG1 та IgG3, які спостерігаються при Ц, свідчить про різницю у вродженій імунній відповіді між Ц та НГБЦ [37]. Пацієнти з НГБЦ мають підвищені рівні розчинного CD14, білка, що зв'язує ліпополісахариди (ЛПС) і реактивність антитіл (АТ) до бактеріального ЛПС й флагелліну. Цей білок є ключовим компонентом флагелярного апарату і відіграє важливу роль у русі та орієнтації бактерій, що свідчить про іншу системну імунну відповідь порівняно з хворими на целиакію. Однак основний механізм розвитку НГБЦ залишається нез'ясованим і потребує подальшого дослідження [38].

Стосовно патогенезу НГБЦ існують наступні відомості. Вміст білка в зерні пшениці становить 10-12%, з яких на глютен приходить 80% [39]. Було продемонстровано, що бар'єрна функція товстої кишки змінюється (погіршується) саме під впливом глютену. Встановлено нижчу експресію білків щільного з'єднання, що є потенційно оборотним механізмом [40]. Це

підтверджено декількома дослідженнями, які продемонстрували клінічне покращення у пацієнтів із НГБЦ після початку БГД. Однак, коли глютен був повторно введений цим особам у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні, лише одна третина обстежених змогла правильно визначити глютен раціону в якості причинного фактору своїх реакцій. Тому, можливо, етіологічним агентом НГБЦ є не сам глютен, а інші компоненти злакових (борошна) [41]. Також встановлено, що окремі (неглютенові) компоненти пшениці мають несприятливі впливи на слизову оболонку кишківника у хворих на НГБЦ. Саме інгібітори трипсину альфа-амілази (АТІ) при НГБЦ індукують вроджену імунну відповідь, яка призводить до кишкового запалення, шляхом вивільнення прозапальних цитокінів [42]. Відомі й інші компоненти: аглютиніни зародків пшениці, що змінюють проникність ентероцитів *in vitro* [43].

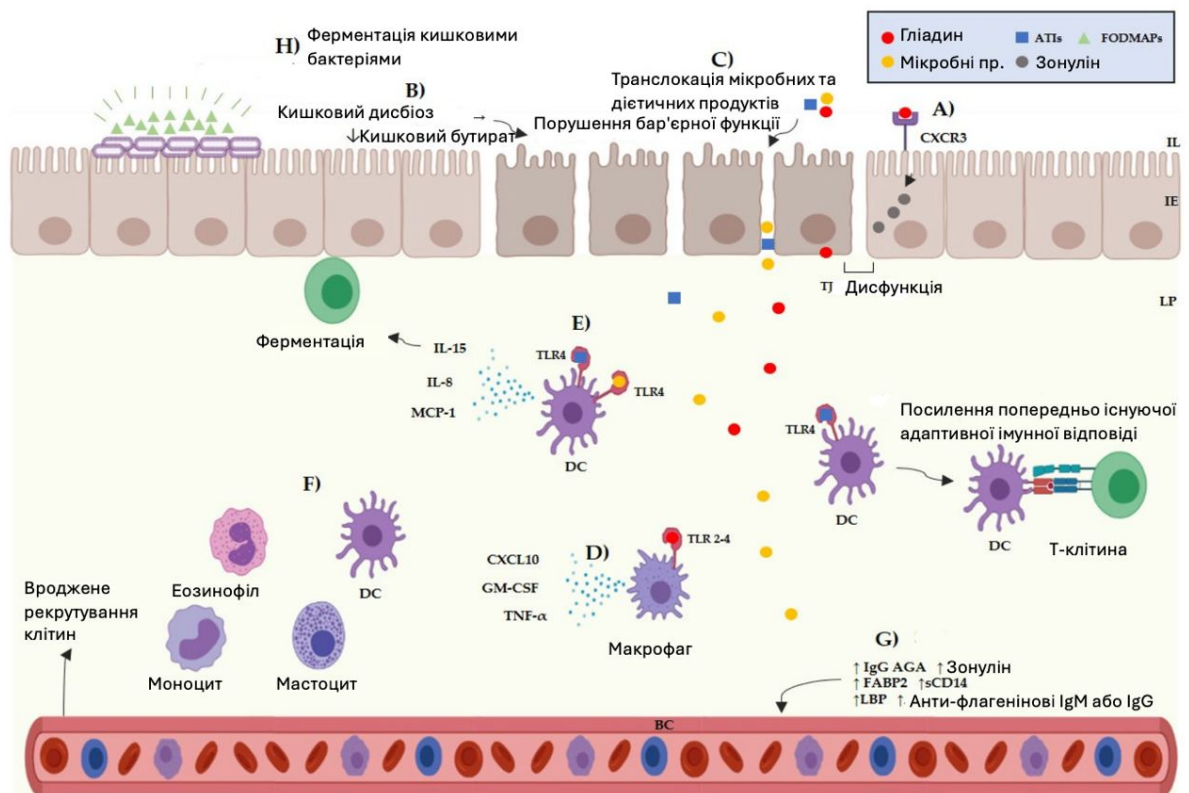


Рис 1.3.: Патогенетичний механізму НГБЦ (Cárdenas-Torres FI, Cabrera-Chávez F, Figueroa-Salcido OG, Ontiveros 2021)[44].

Пояснення до Рис 1.3. (А) Взаємодія між пептидами гліадіну та рецепторами

CXCR3 в епітелії кишечника спричиняє вивільнення зонуліну, що збільшує проникність кишечника. (B) Ланцюг реакцій, який включає зменшення бутірату в кишечнику, збільшення рівнів FABP2 та низькі рівні кишкової алкалічної фосфатази, викликаний кишковим дисбіозом, може спричинити дисфункцію кишкового бар'єри. (B) Мікробні та дієтичні продукти можуть потрапити в ламіна пропрію з кишкового просвіту через збільшену проникність кишечника. (C) Взаємодія між пептидами гліадіну та толл-подібними рецепторами 2–4 може відбуватися, спричиняючи вивільнення протизапальних цитокінів, таких як CXCL10, GM-CSF та TNF- α клітинами мієлоїдної природи. (D) Взаємодія між комплексом TLR4-MD2-CD14 та ATIs/LPS може спричинити вивільнення протизапальних цитокінів, таких як IL-8, MCP-1 та IL-15 клітинами мієлоїдної природи. ATIs можуть підсилювати адаптивну імунну відповідь у тканині кишкового лімфоїдного апарату, спричиняючи презентацію антигенів клітинам Т. (H) Вивільнення протизапальних цитокінів може сприяти рекрутації мієлоїдних клітин в ламіна пропрію, таких як маст-клітини, еозинофіли, моноцити та дендритні клітини, спричиняючи місцеве запалення. (G) Мікробні продукти можуть потрапити в кровообіг, спричиняючи системну імунну відповідь. (F) FODMAPs можуть бути ферментовані кишковою мікрофлорою, що призводить до розширення кишкового просвіту. IL: кишковий просвіт, IE: кишковий епітелій, LP: ламіна пропрія, BC: кровообіг, TJ: щільні з'єднання, ATIs: інгібітори амілази та трипсину, FODMAPs: ферментовані оліго-, ді-, моносахариди та поліоли, IEL: внутрішньоепітеліальні лімфоцити, DC: дендритні клітини, TNF- α : фактор некрозу пухлин α , MCP-1: моноцитарний хемоаттрактантний білок-1, GM-CSF: гранулоцит-макрофаговий колонію-стимулюючий фактор, AGA: антитіла проти гліадіну, FABP2: кишковий білок, що зв'язує жирні кислоти 2, LBS: білок, який зв'язує ліпополісахариди [44].

Група вуглеводів з коротким ланцюгом, відома як FODMAP (оліго-, ди-, моносахариди та поліоли), також може бути причетна до формування симптомів та скарг пацієнтів з НГБЦ. Вважається, що фруктани, FODMAP, знайдені в пшениці, призводять до появи симптомів через бродіння у товстій кишці й

надмірного утворення кишкових газів з розтягненням органа в осіб із вісцеральною гіперчутливістю [45]. Варто зазначити, що позакишкові прояви, які зазвичай спостерігаються при НГБЦ, не викликаються FODMAP-продуктами, що дещо спростовує цю гіпотезу [46].

Хоча література підтримує ідею про те, що компоненти пшениці є ймовірним тригером для симптомів НГБЦ, необхідні подальші дослідження для визначення конкретного компонента. Крім того, слід враховувати реакцію ноцебо у виникненні симптомів [47].

Глобальна зареєстрована поширеність НГБЦ коливається через проблеми з діагностикою, але, як повідомляється, становить 0,6 %–10,6 % та більше (). Наразі не існує точних діагностичних біомаркерів НГБЦ. Ускладнює діагностику значна схожість з іншими захворюваннями, такими як СПК. При цьому особи з НГБЦ більше відповідають критеріям СПК, ніж ті, хто НГБЦ не має, що ускладнює діагностику ще більше [48, 49]. Крім того, багато людей самостійно повідомляють про чутливість до глютену та намагаються пройти суворе обстеження для формального діагнозу [57]. Подібно до целиакії, пацієнти з НГБЦ на момент звернення зазвичай є дорослими середнього віку [49]. За відсутності “золотого стандарту” діагностики захворювання існує значна варіативність в діагностиці та у клінічному веденні цих пацієнтів.

Прояви НГБЦ можуть бути різними, причому пацієнти, як правило, повідомляють про кишкові та позакишкові симптоми, пов’язані зі вживанням продуктів, що містять глютен. Кишкові симптоми можуть включати здуття живота, біль у животі, діарею й починаються від кількох годин до 1 дня після споживання глютену [51]. Як і при целиакії та СПК, додаткові позакишкові симптоми включають головний біль, міалгію, втомлюваність і запаморочення [52]. Цікаво, що існує взаємозв’язок між НГБЦ і розвитком неврологічних і психіатричних проявів, таких як атаксія, шизофренія та депресія [53]. Однак відсутність біомаркерів продовжує обмежувати діагностику.

Першим важливим кроком до встановлення діагнозу НГБЦ є докази того, що целиакія та алергія на пшеницю виключені. У осіб із НГБЦ показники IgA-

тканинної трансглютамінази та IgA-ендомізіальних антитіл повинні бути негативними під час харчування, що містить глютен. Характерно підвищення зазначених антитіл класу G [54].

Алергія на пшеницю — це IgE-опосередкована реакція, симптоми якої виникають швидко та майже одразу після прийому пшениці. Протягом декількох хвилин або годин, а не протягом більш тривалого періоду часу, який спостерігається при НГБЦ [55]. Крім того, IgE-опосередкована алергія на пшеницю характерна для молодшого віку й спостерігається у 0,1–1 % дітей, рідко прогресуючи в дорослому віці [56].

Незважаючи на те, що антигліадинові IgG антитіла неспецифічні, було продемонстровано, що вони мають вищу поширеність при НГБЦ (до 50% випадків) [57]. Інші запропоновані діагностичні біомаркери, такі як сироватковий зонулін та інші залишаються суперечливими та мало придатними для використання [58].

Через відсутність діагностичних біомаркерів для діагностики НГБЦ були запропоновані критерії експертів Салерно. У осіб, що повідомляють про негативні реакції на злакові та в яких виключені Ц і АП, для підтвердження діагнозу НГБЦ використовується подвійне сліпе плацебо-контрольоване введення глютену (8 г/день) [57]. На жаль, це дуже непрактичний спосіб діагностики в повсякденній медичній практиці. Більш простою та практичною пропозицією для діагностики в клінічних умовах є оцінка симптомів при дієті, що містить глютен, порівняно з БГД протягом принаймні 1 тижня [59].

Резюмуючи цей розділ, на сьогоднішній день для лікування целиакії та НГБЦ призначається дотримання БГД. Дієта призводить до зменшення симптомів і поступової нормалізації гістологічної картини, хоча повне відновлення слизової оболонки кишечника є рідкісним і запалення слизової оболонки легкого ступеня зберігається у багатьох пацієнтів з целиакією протягом життя. Це змушує серйозніше відноситися до супроводження пацієнтів (follow-up) під час дотримання дієти та визначення чинників, що впливають на неї.

1.2 Безглютенова дієта – фактори, що впливають на прихильність до лікувальної дієти

Для розробки стратегії надання допомоги пацієнтам з целиакією на БГД необхідно повне розуміння чинників, що пов'язані з суворим дотриманням дієти. Причин дотримання/недотримання БГД безліч. Огляд літератури щодо факторів, які можуть обмежити або посилити прихильність до БГД у пацієнтів з целиакією, буде детально розглянуто в цьому розділі. Наразі ми виділяємо наступні фактори впливу:

- *Перехресне забруднення глютенем*
- *Розуміння БГД*
- *Проблеми, що пов'язані з сертифікованими продуктами без глютену*
- *Вплив БГД на якість життя та інші індивідуальні фактори*

Перехресне забруднення глютенем. Перехресне забруднення глютенем продуктів – один з найголовніших чинників порушення дієти. Натуральний безглютеновий продукт може бути забрудненим зерновими культурами, що містять глютен. Це може статися під час зберігання, транспортування та виробництва. Зазвичай натуральна безглютенова продукція не перевіряється на вміст глютену, тому пацієнти вважають її безпечною. Проте низка досліджень продемонструвала, що продукти без глютену можуть бути забруднені глютенем. Наприклад, одне з досліджень показало, що деякі зерна, насіння та борошно без глютену, що використовуються для виробництва безглютенових харчових продуктів, містили глютену до 2925 мг/кг. [60]. Огляд літератури, що включає 24 перехресні дослідження, показав, що в середньому 13% промислових продуктів, позначених як «безглютенові» і 42% безглютенових продуктів, які пропонуються підприємствами харчування, перевищили поріг у 20 мг/кг. [61]. На щастя, сертифіковані продукти рідко перевищують вміст глютену вище 100 мг/кг, але можуть сприяти ненавмисному споживанню глютену. Це свідчить про те, що продукти без глютену можуть бути фактором ненавмисного порушення БГД, якого навряд чи можна уникнути.

Мало відомо про кількість глютену, яку пацієнти випадково споживають, незважаючи на БГД. Тестування ІІІГ (імуногенних пептидів глютену) - тестами у біологічних матеріалах використовували для оцінки кількості глютену, споживаного пацієнтами з целиакією після БГД протягом щонайменше одного року [19]. Всього 74 дорослих та підлітків (≥ 13 років) були запрошені на контрольне відвідування, під час якого були проведено визначення ІІІГ у калі та сечі. Розрахована середньодобова кількість спожитого глютену дорослими і підлітками, виміряна в калі, становила 244 мг, для дітей старшого віку (4-12 років) – 387 мг, а для дітей молодшого віку (0-3 роки) – 155 мг. Результат виміру ІІІГ в сечі показав - 363 мг у дорослих і підлітків і 316 мг у дітей. Деякі учасники досліджу споживали більше 600 мг глютену на добу [62].

Отже, перехресне забруднення продуктів без глютену глютенном, ймовірно, є серйозним фактором ненавмисного недотримання БГД. Кількість глютену в сертифікованих продуктах без глютену зазвичай низька (рідко вище 100 мг/кг). Безглютенові продукти, а також ліки з прихованим вмістом глютену можуть містити високу кількість глютену. Аналіз калу та сечі з використання ІІІГ показав, що пацієнти з целиакією на БГД значно перевищують дозволені кількості споживання глютену (не більше 50 мг/кг).

Розуміння БГД. Знання БГД є одним із найбільш значущих факторів якісного дотримання дієти. Багато людей з целиакією демонструють значний дефіцит у своїх знаннях про БГД і вміст глютену у харчових продуктах. 5912 членів двох канадських асоціацій целиакії заповнили анкету щодо знання БГД. Їх попросили переглянути список з 15 продуктів і інгредієнтів та визначити ті, які не дозволені при БГД. В результаті, лише 49% правильно визначили всі сім заборонених продуктів і 33% правильно визначили 6/7 заборонених продуктів [63].

В іншому італійському дослідженні 104 дорослих пацієнта з целиакією опрацювали спеціальний бланк, який містив 31 твердження про целиакію та глютенвмісні продукти. Обізнаність пацієнтів загалом була погана (тільки один пацієнт правильно відповів на всі запитання) [64].

Надійна, сучасна та всебічна освіта може відігравати важливу роль у покращенні знань при дотриманні БГД. Дієтичні та психологічні консультації, наприклад, за допомогою лікарів, можуть істотно підвищити дотримання БГД. Дослідження, що було проведено в Нью-Делі, показало, що повторне консультування пацієнтів з целиакією під час БГД помітно підвищило рівень прихильності [65]. На початку лише 53% учасників дослідження мали відмінну або хорошу прихильність до БГД. Через 6 місяців повторного консультування рівень прихильності підвищився до 92%.

Відвідування медичних працівників може покращити дотримання дієти, оскільки вони дають пацієнтам краще розуміння того, як дотримуватися дієти та підвищують цінність БГД в очах пацієнта. Однак є й негативні моменти. Неодноразово повідомлялося про неякісно донесену інформацію та слабкий рівень підтримки, який пацієнти отримують від медичних працівників. 154 дорослих пацієнта з целиакією оцінили рівень задоволеності інформацією та підтримкою, яка була надана медичними працівниками, так: дієтологи – 63%; гастроентерологи — 57%; лікарі первинної ланки 36%; та фармацевти – 23%. [66]

Окрім спілкування з медичними працівниками є інші способи надавати інформацію про це захворювання. Ефективними є наступні способи комунікації: асоціації (об'єднання пацієнтів), інтернет-ресурси, ЗМІ, кулінарні видання. Кілька досліджень продемонстрували, що членство в товариствах з целиакією пов'язане з більшою прихильністю до БГД. Асоціації пропонують практичні поради та підтримку щодо багатьох аспектів, які лікар просто не може досягнути під час консультації. Учасники таких об'єднань часто є групою пацієнтів, що мають більшу мотивацію дотримуватися БГД і мають значно кращі знання про продукти без глютену, ніж не члени асоціації [67]. Тому пацієнтів з целиакією необхідно залучати до вступу до таких соціальних об'єднань.

Психологічна підтримка – ще один важливий момент в дотриманні БГД. Консультація здатна підвищити прихильність до БГД. Когорта 66 пацієнтів з целиакією з тривожними розладами та депресією була рандомізована у дві групи. У групі А психологічна підтримка була розпочата на початку БГД, тоді як група

В не отримувала психологічної підтримки. Контроль через шість місяців показав, що учасники групи А мали значно вищий рівень прихильності до БГД (39,4%) порівняно з групою В (9,1%) [68].

Низька інформованість про БГД і продукти без/з глютенем є важливою причиною ненавмисного недотримання дієти. Заходи для покращення прихильності до БГД мають включати методи з дуже високою специфічністю та чутливістю для моніторингу впливу глютену у пацієнтів з целиакією, дієтичне та психологічне консультування медичних працівників, а також просування знань про целиакію за допомогою онлайн-ресурсів.

Проблеми, що пов'язані з сертифікованими продуктами без глютену. Низька якість та незрозуміле маркування продуктів без глютену є частими причинами навмисного порушення БГД [69]. За останні кілька десятиліть ринок сертифікованих безглютенових продуктів значно виріс. Сьогодні безглютенові продукти продають у багатьох супермаркетах та онлайн-магазинах. Тим не менш, безглютенові продукти доступні далеко не всюди і пацієнти з целиакією все ще мають труднощі з пошуком подібної продукції. Обмежений доступ до їжі без глютену в їдальнях, школах і дитячих садках або під час подорожей є додатковою перешкодою для дотримання БГД.

Опитування щодо наявності 10 повсякденних продуктів на основі пшениці та 10 відповідних безглютенових аналогів у 30 різних магазинах Лондона показало наявність 82% безглютенової продукції [70]. Звичайні супермаркети мали більшу доступність (90%), тоді як бюджетні супермаркети (9%) та магазини на «біля дому» (9%) майже не мали безглютенових аналогів.

Висока вартість продуктів без глютену є ще одним бар'єром для прихильності. Наприклад, вартість продуктів без глютену та їх аналоги, що містять глютен порівнювали в 12 різних австрійських супермаркетах [71]. У середньому безглютенові продукти коштували значно більше. Ціна коливалася від +205% (сухі сніданки) до +267% (хліб і хлібобулочні вироби) порівняно з аналогічними продуктами, що містять глютен.

У грецькому дослідженні порівнювали вартість безглютенових продуктів у супермаркетах та аптеках з вартістю їх з аналогів [72]. Усі безглютенові продукти супермаркету, крім одного, були дорожчими на 22-334%, а всі безглютенові продукти в аптеці - на 88-476%. У порівнянні з дослідженнями 2006 року вартість безглютенових продуктів знизилася з 240 до 183%.

Пацієнти часто незадоволені якістю дієтичних продуктів без глютену через поганий смак, текстуру та відчуття у роті. Незважаючи на покращення якості безглютенового хліба за останні кілька років, більшість продуктів на ринку все ще сприймаються як продукти низької якості: безглютеновий хліб без глютену часто має невеликі розміри, бліду скоринку, розсипчасту структуру, а макаронні вироби без глютену мають зовсім не ту текстуру [73]. Смак і аромат безглютенового пива, виготовленого з альтернативних інгредієнтів, неприємний для багатьох пацієнтів з целиакією. Нові стратегії виробництва високоякісного безглютенового пива, виготовленого з ячменю з наднизьким вмістом глютену, [74] можуть сприяти покращенню прихильності БГД.

Незрозуміле маркування БП – ще одна перепона на шляху до прихильності до БГД. Для того щоб дізнатися, чи можуть пацієнти з целиакією визначити продукти без глютену на основі маркування продукту, 144 пацієнтам з целиакією було представлено 25 різних продуктів харчування через 6, 12 і 24 місяці після діагностики целиакиї [75]. Точність вибору БП становила 84%, 96% і 84% через 6, 12 і 24 місяці.

Індивідуальні фактори. У ряді досліджень повідомляється про широкий спектр індивідуальних факторів, що впливають на прихильність до БГД у пацієнтів з целиакією: стать, вік, етнічна приналежність, освіта, психічне здоров'я [66]. Вплив статі на рівень прихильності оцінювався по-різному. Огляд літератури у 2013 році показав відсутність різниці між чоловіками та жінками, тоді як велике дослідження 2018 року продемонструвало, що чоловіки більш прихильні до БГД, ніж жінки [66].

Індійське дослідження за участю 134 дітей з целиакією виявило, що відсоток дітей, які дотримуються дієтичних, правил знизився з 76% у дітей віком від 2 до 5 років до 41% у дітей старше 9 років. [76]. Ці результати подібні за результатом до шведських досліджень, в яких повідомлялося, що рівень прихильності 93% у групі до 12 років знизився до 76% у віковій групі 15-17 років [77].

«Празький консенсус» зосереджував увагу на труднощах БГД під час підліткового віку [67]. Діти з целиакією можуть дотримуватися БГД завдяки контролю з боку батьків, а ось у підлітків ситуація залишається складною. Було визначено кілька механізмів для покращення прихильності до БГД у підлітків:

- регулярне залучення до роботи з досвідченою міждисциплінарною командою/спеціалістами
- використання електронних інструментів та обізнаність про точні ресурси для самостійної освіти [67].

Доведено, що особи з високим рівнем освіти мають вищу прихильність до БГД. Дослідження довгострокової прихильності до БГД серед 355 дорослих пацієнтів в США з целиакією продемонструвало, що рівень освіти значно різнився між суб'єктами з адекватною та неадекватною прихильністю [78]. Вищий рівень освіти асоціювався з адекватною прихильністю.

Не варто забувати про прості життєві обставини, що спонукають пацієнтів на БГД порушувати дієту: зайнятість, труднощі з пошуком їжі без глютену, фізичне та емоційне навантаження, втома. Доведено, що стан здоров'я пацієнтів та рівень їх прихильності до БГД мають високу кореляцію [79].

Кілька досліджень описали складнощі, пов'язані з життям дорослих із целиакією, зокрема у відношенні до впливу цього захворювання на фізичний, соціальний та емоційний стан [80]. На жаль, інтерес до сприйняття стану здоров'я у пацієнтів із целиакією був обмежений відсутністю специфічних інструментів для оцінки якості життя, які дозволяють вимірювати конкретні аспекти хвороби. Більшість досліджень, що досліджують якість життя у пацієнтів із целиакією, використовують загальні багатоелементні та багатовимірні інструменти, розроблені для хронічних захворювань. Найбільш поширеними загальними

інструментами для оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям у пацієнтів із целиакією, є анкета короткої форми для оцінки стану здоров'я та індекс загального психологічного благополуччя. Тільки останнім часом були розроблені специфічні анкети для дітей і дорослих із целиакією та перекладені на інші мови, які ми і використовуємо в нашому дослідженні[81]. Хоча здається, що виявлені за допомогою скринінгу та безсимптомні пацієнти із целиакією мають кращу якість життя, ніж пацієнти із симптомною хворобою у момент діагностики, ефект безглютенової дієти все ще залишається невизначеним. Деякі дослідження показують позитивний ефект безглютенової дієти як у симптомних, так і виявлених за допомогою скринінгу пацієнтів, але інші дослідження вказують на обмежені переваги лише для тих, хто мав симптоми [82].

Дослідження в останнє десятиліття підкреслило той факт, що неправильно збалансована БГД може призвести до набору ваги, що в свою чергу призведе до ожиріння та розвитку метаболічних порушень, таких як цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром та дисліпідемія. Тому особлива увага повинна бути приділена збереженню збалансованої безглютенової дієти як у новодіагностованих, так і в пацієнтів з вже встановленим діагнозом целиакії [83].



Рис 1.4: Мета лікування та контролю дотримання БГД (Tye-Din J. A. 2022) [84].

Зменшення імунної запаленості, спричиненої глютенном, є ключовою метою лікування, і наразі цього досягають за допомогою БГД. Успішне лікування призводить до відновлення слизової оболонки, зникнення симптомів, зменшення ризику ускладнень та поліпшення якості життя. Суворі БГД не є метою лікування, а лише поточним засобом досягнення результатів лікування, і в кінцевому підсумку може бути замінена більш ефективними підходами. Ключові компоненти медичного контрольованого обстеження спрямовані на моніторинг результатів, вказаних у зелених блоках [84].

1.3 Вплив агліадинової дієти на стан кишкової мікробіоти хворих на целиацію та НГБЦ

Кишечник є найгустіше колонізованим місцем мікрофлори в травному тракті. Розраховано, що в одному людському організмі мікрофлора перевищує кількість клітин людини в співвідношенні 1,3:1 [85].

Приблизно 1000 видів мікроорганізмів мешкають у кишечнику, мікробіом кишечника здорових людей головним чином включає в себе *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacteria*, *Actinomycetes*. Деякі дослідники оцінювали, що в кишковому тракті існує тисячі бактеріальних видів. За взаємодією з господарем кишкова флора поділяється на три категорії: пробіотики (такі як *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, тощо), патобіоти (такі як *Clostridium*, *Enterococcus faecalis*, тощо) та умовно патогенні мікроорганізми [86].

КМ здорових людей може захищати та підтримувати функцію кишкового бар'єру, сприяти обміну та всмоктуванню поживних речовин, регулювати імунітет, протидіяти старінню, запобігати раку та стримувати розвиток раку тощо. Існує взаємно симбіотичні відносини між флорою та господарем. Господар забезпечує живлення та мікросередовище для флори. Флора допомагає підтримувати гомеостаз кишкового тракту людини, беручи участь у серії фізіологічних функцій господаря [87].

Велика кількість досліджень показала, що порушення рівноваги між КМ та організмом людини може призвести до розвитку різних системних захворювань,

таких як ожиріння, діабет, атеросклероз, СПК, запальні хвороби кишечника та целиацію через метаболізм жовчних кислот, взаємодію між мозком і кишками, кишковий бар'єр, імунну систему тощо. [85–87]

Зростаюча кількість вчених підтримує гіпотезу, що зміни як у складі, так і в функціях кишкового мікробіому пов'язані з багатьма хронічними запальними захворюваннями, включаючи целиацію [88]. Однак дослідження, що стосуються мікробіоти кишечника, мають певні обмеження. Фактично, це зазвичай передбачає проведення невеликих випробувань та використання методів низької продуктивності, таких як культурні техніки та прості молекулярні техніки, які не передбачають послідовного аналізу, тому не враховують весь КМ [89].

У дослідженні Ністала Е. та ін. порівняли склад мікробіома у здорових осіб ($n = 11$) зі складом мікробіома у пацієнтів з целиацією на безглютенівій дієті ($n = 11$) та у пацієнтів, що страждали на целиацію, і не дотримувалися БГД ($n = 10$). Були виявлені різниці у складі мікробіоти, включаючи штами *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* ($p < 0,05$), між здоровими особами та пацієнтами з целиацією. Більше того, також було повідомлено, що у пацієнтів із целиацією, які дотримувалися БГД, виявлено набагато вищу концентрацію коротколанцюгових жирних кислот (SCFA) у калі [90]. Додатково, у дослідженні, де порівнювали склад мікробіоти у 24 пацієнтів із целиацією (віком 2–12 років), які не дотримувалися БГД, 18 пацієнтів із целиацією (віком 1–12 років), що дотримувалися БГД протягом принаймні 2 років та 20 здорових дітей, які не дотримувалися БГД (віком 2–11 років), було виявлено, що *Bifidobacterium*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium lituseburense* та *Faecalibacterium prausnitzii* були менш представлені ($p < 0,050$) у пацієнтів із целиацією, які не дотримувалися БГД, порівняно з контрольною групою. Однак співвідношення родів *Bacteroides-Prevotella* було більш представлене ($p < 0,050$) у пацієнтів з целиацією без БГД, ніж у контрольній групі [91]. Ще одне дослідження, в якому взяли участь діти з целиацією на БГД ($n = 19$) та здорові діти ($n = 15$), виявило, що рівні *Lactobacillus*, *Enterococcus* та *Bifidobacteria* були значно вищими (відповідно: $p = 0,028$; $p = 0,019$; $p = 0,023$) у зразках калу у здорових осіб, ніж у дітей з целиацією. Натомість

Bacteroides, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Shigella* та *Klebsiella* були виявлені у значно більшій кількості ($p = 0,014$) у дітей із целиакією, ніж у здорових суб'єктів [92].

Додатково, у дослідженні, в якому брали участь 19 дітей (віком від 6 до 12 років), які дотримувалися БГД протягом принаймні 2 років, та 15 здорових дітей, було відзначено різниці у біорізноманітті кишкової мікробіоти між групами. Додатково, серед пацієнтів із целиакією різниця була пов'язана з статусом захворювання, і *Bacteroides vulgatus* та *Escherichia coli* були виявлені частіше у цій групі пацієнтів, ніж у контрольній групі ($p < 0,0001$) [93]. Іспанське дослідження порівнювало склад мікробіоти у 20 пацієнтів із целиакією, які мають симптоми і не дотримувалися БГД, 10 пацієнтів із асимптоматичною целиакією, які дотримувалися БГД протягом 1–2 років, та 8 здоровими людьми в якості групи контролю. Роди *Bacteroides* та *Escherichia* були більш представленими у пацієнтів із целиакією з активним захворюванням, ніж у контрольній групі, тоді як співвідношення *Lactobacillus*—*Bifidobacterium* до *Bacteroides*—*Escherichia* значно зменшувалося у пацієнтів з активним захворюванням або хворобою у ремісії порівняно з контрольною групою [93]. Згідно з італійським дослідженням, в якому взяли участь асимптоматичні пацієнти з целиакією ($n = 7$), які дотримувалися БГД протягом принаймні 2 років, пацієнти з симптоматичною целиакією ($n = 7$), які не дотримувалися БГД, та здорові контрольні особи ($n = 7$), було виявлено, що кількість *Lactobacillus* була нижчою у пацієнтів з активною формою хвороби порівняно зі здоровими особами та пацієнтами на БГД. Додатково, характеристика та розрізнення штамів *Lactobacillus* у хворих на целиакією, які дотримувалися БГД, були схожими на ті, що у здорових людей. *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus rossiae* та *Lactobacillus pentosus* були виявлені лише у фекальних зразках здорових та асимптоматичних пацієнтів із целиакією. Крім того, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* та *Lactobacillus gasseri* були виявлені лише у деяких зразках калу здорових суб'єктів. Співвідношення *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* до *Bacteroides* та

Enterobacteria було нижчим у хворих на целиакією на БГД порівняно зі контрольною групою [94].

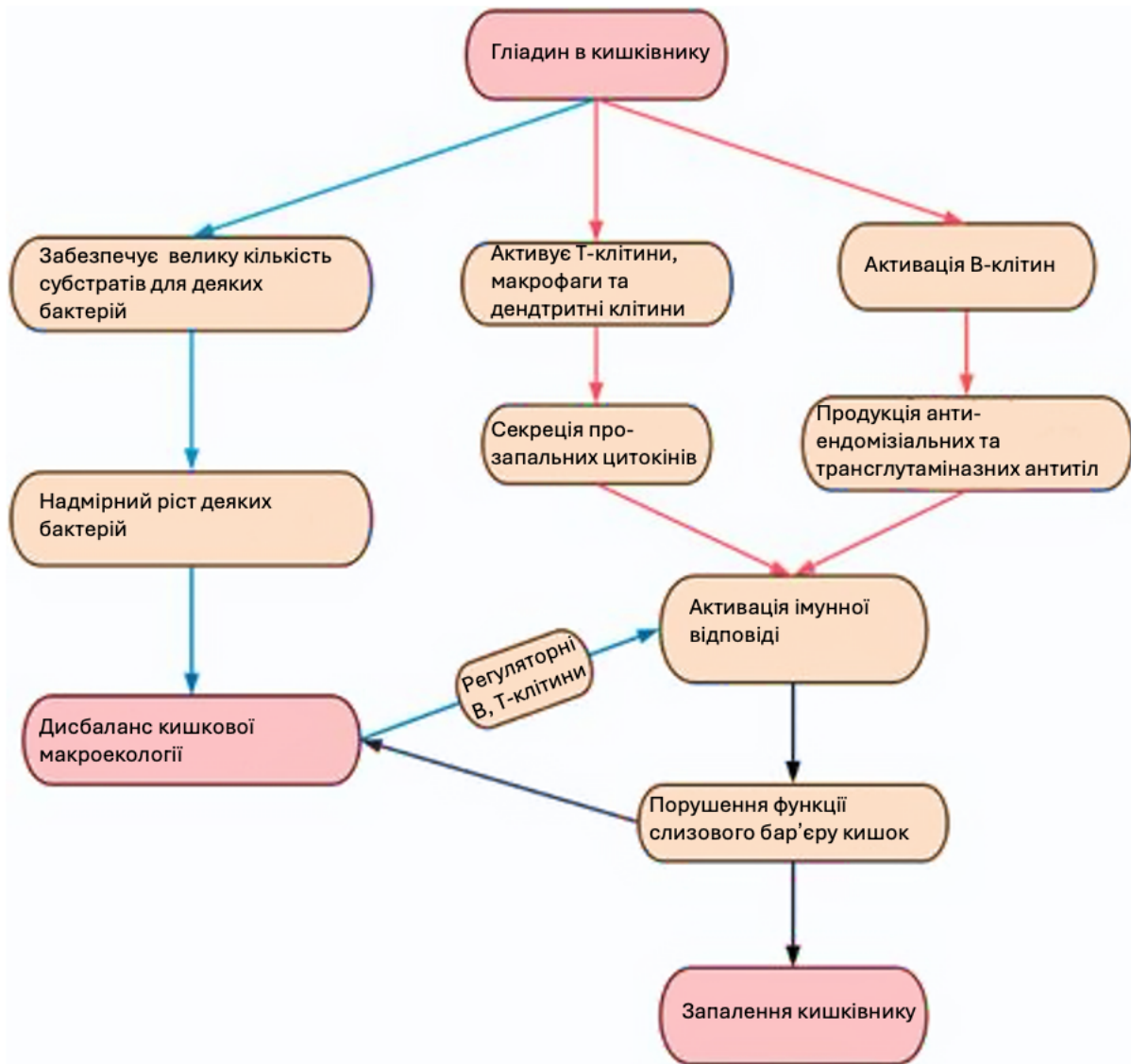


Рис 1.5: Зв'язок між кишковою флорою та проявами глютенчутливих захворювань (Sevda Zoghi, Amin Abbasi, Fatemah Sadeghpour Heravi, Mohammad Hossein Somi, Zeinab Nikniaz, Seyed Yaghoub Moaddab & Hamed Ebrahimzadeh Leylabadlo 2022) [95]

За фізіологічних умов режим харчування має певний вплив на кишкову флору [96]. Серед різних харчових компонентів клітковина позитивно впливає на мікрофлору кишечника та її метаболіти. У порівнянні зі стандартною БГД

містить менше клітковини [97]. Таким чином, можна зробити висновок, що БГД, яка містить невелику кількість клітковини, є фактором, що призводить до дисбіозу кишкової флори.

1.4 Функціональні розлади травлення у пацієнтів хворих на целиакію та непереносимість глютену без целиакії

Розлади кишково-мозкової взаємодії, раніше відомі як функціональні розлади травлення (синдром подразненого кишечника, функціональна диспепсія та функціональний запор) поширені в світі (уражають 40 % населення в різні періоди життя). Ці розлади діагностують і класифікують за стандартизованими Римськими критеріями IV. Виділено 33 розлади у дорослих та 20 — у дітей. Найпоширенішими підтипами розладів кишково-мозкової взаємодії є синдром подразненого кишечника (СПК) та функціональна диспепсія (ФД), на які припадає близько третини звернень до гастроентеролога або терапевта [98]. Ці порушення не обходять і пацієнтів з целиакією та непереносимістю глютену без целиакії, що постійно перебувають під тиском безглютенової дієти, недотримання якої призводить до загострення симптомів з боку шлунково-кишкового тракту.

В нашій роботі ми зосередимося на синдромі подразненого кишечника (СПК), тому що СПК є найпоширенішим функціональним розладом травного тракту, що викликає біль в животі, відчуття здуття, діарею та\або закреп [99]. Цей стан впливає на 10–15% населення та асоційований із зниженням якості життя. СПК класифікується на три основні підтипи в залежності від переважаючої скарги: синдром подразненого кишечника з переважанням закрепів, синдром подразненого кишечника з переважанням діареї та змішана форма [100]. Оскільки немає наявних біологічних маркерів, які чітко ідентифікують таких пацієнтів, діагноз СПК зазвичай встановлюється на основі симптомів згідно з Римськими критеріями IV [99].

Клінічна практика показує, що багато пацієнтів з целиакією мають стійкі прояви розладів травлення, незважаючи на тривалу безглютенову дієту (БГД). Присутність симптомів, незважаючи на жорсткі дієтичні обмеження, потребує досліджень та нових терапевтичних рішень.

Декілька досліджень вказують на те, що поширеність СПК-подібних симптомів серед пацієнтів з целиакією, які дотримуються безглютенової дієти, може бути вищою, ніж у загальній популяції [100], проте немає достовірних даних щодо фактичної поширеності функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту серед пацієнтів із целиакією. Крім того, асоціація з аутоімунними захворюваннями, мікроскопічним колітом чи надмірним бактеріальним ростом у тонкій кишці може бути додатковим фактором ускладнення діагностики [101]. Одне з проведених досліджень показало, що поширеність СПК-подібних симптомів у пацієнтів з целиакією становить 22%. Ще одне дослідження, проведене у 2013 році [102] визначило, що загальна поширеність СПК-подібних симптомів становила 38% серед хворих на целиакію. У іншому дослідженні [103] СПК-подібну симптоматику оцінювали під час встановлення діагнозу, через шість місяців та через один рік після БГД, використовуючи Римські критерії. При діагностиці та після року БГД критеріям діагнозу СПК відповідали 52% та 22% пацієнтів відповідно. Таким чином, можна прийти до висновку що прояви СПК були стійкими у пацієнтів на БГД з целиакією але її поширеність значно зменшилася на БГД, що ще раз доводить важливість жорсткого дотримання БГД. За даними дослідження, що було проведено в 2018 році в Англії, кожен другий пацієнт з целиакією, незважаючи на гарну прихильність до БГД, має симптоми, які відповідають функціональним розладом травлення за класифікацією Rome IV. Найпоширенішими проявами була функціональна диспепсія та СПК [104]. Тому робота з розладами взаємодії кишечника та мозку може поліпшити якість життя з глютензалежними захворюваннями.

Наявність кишкових і позакишкових симптомів, пов'язаних із продуктами, що містять глютен, без діагностичних ознак целиакії чи алергії на пшеницю,

називають НГБЦ [105]. На відміну від целиакії, для НГБЦ відсутні конкретні діагностичні маркери [106]. Комплекс кишкових симптомів, пов'язаних з НГБЦ, сильно перехрещується з симптомокомплексом при СПК та функціональній диспепсії [107]. Основна різниця між НГБЦ та функціональними розладами травлення по вісі кишечник-мозок полягає в тому, що пацієнти з НГБЦ повідомляють про погіршення стану саме після споживання глютену. [106]. Проте їжа також відіграє важливу провокативну роль і при СПК. Повідомляється, що до 80% пацієнтів з СПК скаржаться на дискомфорт після їжі [109]. Велике італійське дослідження в якому прийняло участь 486 пацієнтів з НГБЦ повідомило про високу поширеність симптомів, які асоціюються з функціональними розладами травлення: здуття живота (87%), біль у животі (83%), діарея (54%), біль в епігастрії (52%), нудоту (44%), закрепи (26%) [108].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн, матеріали дослідження та клінічна характеристика хворих

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця (Експертний висновок № 198 від 4.02.2021 року). Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Діагностичні і лікувальні заходи, що проводились під час даного дослідження, не супроводжувались ризиками для пацієнтів. Від пацієнтів була отримана поінформована згода на участь в дослідженні.

Дослідження проводилось з 2020 по 2023 рік на клінічних базах кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця, Спілка целиакії. Загалом до дослідження було залучено 91 людина обох статей.

Ми спостерігали 91 хворого з целиакією та НГБЦ з різних локацій (целиакія - 52, НГБЦ – 39), віком від 18 до 67 років. в якості контрольної групи було набраною 30 осіб аналогічного віку, у яких не було симптомів непереносимості глютену.

Критерії включення:

- Чоловіки та жінки, які хворіють на целиакію та НГБЦ;
- від 18 до 80 років;
- які дотримуються БГД >1 року;
- географічні показники: мешканці України;
- часові характеристики: пацієнти, що звернулись за медичною допомогою з 2021 по 2023 роки

Критерії виключення:

- пацієнти, що мають середні та тяжкі загально соматичні хвороби;
- наявність рефрактерної целиакії;
- пацієнти, що мають верифіковані або вірогідні структурні захворювання шлунково-кишкового тракту, такі як запальні захворювання кишечника, злаякісні новоутворення шлунково-кишкового тракту, кишкові інфекції, імунологічні розлади або будь-які інші стани, які можуть впливати на об'єктивність результатів дослідження;
- пацієнти, що мають алкогольну чи наркотичну залежність;
- пацієнти, що мають виражені психосоматичні порушення, які заважають їм розуміти сутність інформованої згоди та/або режим лікування;
- пацієнти, що нездатні виконувати рекомендації на період дослідження;
- жінки, які є вагітними.

Критерії включення до групи контролю: особи обох статей віком від 18 до 80 років, без клінічних ознак непереносимості глютену, які не дотримуються БГД з якихось інших причин, не мали синдрому подразненого кишечника чи симптомів ураження ШКТ і не лікувалися з цього приводу, не приймали антибіотики останні пів року, не мали відомих факторів ризику дисбіозу кишечника.

Середній вік ($\pm m$) пацієнтів з целиакією та НГБЦ дорівнював $37,62 \pm 2,66$ років, серед пацієнтів переважали жінки (71:20). До контрольної групи увійшли 19 жінок та 12 чоловіків, середній вік склав $30,94 \pm 1,39$ років, серед них також переважали жінки (20:10).

Загальна характеристика досліджуваної популяції

Загальна кількість	91
Чоловіки	20
Жінки	71
Целіакія	52
НГБЦ	39
Скільки років на БГД	5,5 ±2,12
Середній вік	37,62±2,66

У дослідженні більше ніж 70% - жінки. Це співпадає з даними літератури, що на целіакію та інші глютенчутливі захворювання частіше хворіють жінки, ніж чоловіки [4].

Не існує «золотого стандарту» для діагностики целіакії. Клінічні ознаки, серологія або гістологія самі по собі не можуть надати остаточного діагнозу. Замість цього, остаточний діагноз целіакії ґрунтується на поєднанні цих елементів [33].

Усі рекомендації з послідовним підходом до діагностики, що складається з серології як першої лінії висвітлення у високоризикових пацієнтів, за якою слідує біопсія дванадцятипалої кишки у випадках позитивної серології або продовженої підозри на мальабсорбцію. Позитивна серологія разом з доказами атрофії ворсинок кишечника свідчить про визначений діагноз целіакії, тоді як випадки з розбіжними результатами повинні пройти тестування HLA. Усі рекомендації також згодні, що пацієнтів з розбіжною серологією, гістологією і позитивністю HLA DQ2/DQ8 слід оцінювати індивідуально у експертних центрах. Так зване «правило чотирьох з п'яти» давно пропагується як стандарт догляду[110]. Згідно з цим правилом, чотири з наступних критеріїв достатньо для встановлення діагнозу целіакії: (1) Типові ознаки та симптоми (діарея та

мальабсорбція), (2) серозозитивність, (3) Виявлені HLA-DQ2 або HLA-DQ8, (4) Пошкодження кишечника (тобто атрофія ворсинок та незначні ушкодження); та (5) Клінічна відповідь на безглютенову дієту. Це правило також допомагає лікарям ідентифікувати різноманітні підтипи целиакії, такі як не класична целиакія (відсутність пункту 1), серонегативна целиакія (відсутність пункту 2), потенційна целиакія (відсутність пункту 4) та несприйнятлива целиакія (відсутність пункту 5). Однак «правило чотирьох з п'яти» ще не отримало визнання жодними рекомендаціями.

Через відсутність діагностичних біомаркерів для діагностики НГБЦ були запропоновані критерії експертів Салерно. У осіб, що повідомляють про негативні реакції на злакові та в яких виключені целиакії і алергії на пшеницю, для підтвердження діагнозу НГБЦ використовується подвійне сліпе плацебо-контрольоване введення глютену (8 г/день) (111). На жаль, це дуже непрактичний спосіб діагностики в повсякденній медичній практиці. Більш простою та практичною пропозицією для діагностики в клінічних умовах є оцінка симптомів при дієті, що містить глютен, порівняно з БГД протягом принаймні 1 тижня (5).

Всі пацієнти, відібрані в дослідження, є членами ВГО «Українська спілка целиакії» з встановленими діагнозами целиакія та НГБЦ на базі обласних осередків цієї організації.

В групу тих, у кого ми оцінювали КМ методом ПЛР увійшло 25 людей. В групу людей, що мали скарги, незважаючи на те, що вони дотримувалися БГД – 41 людина. Опитування щодо якості життя за допомогою CD-QOL та опитувальника Viagi (оцінка прихильності до БГД) пройшов 91 хворий на целиакію та НГБЦ.

2.2 Лабораторні методи дослідження

Крім клінічного аналізу крові, сечі та копрограми, всі наші хворі здавали кров на антитіла IgA до тканинної трансглютамінази (t-TG IgA) методом

ImmunoCap. У наших пацієнтів були відсутні клінічно значущі зміни в аналізах крові, калу та сечі.

Визначення антитіл IgA до тканинної трансглютамінази (t-TG IgA) методом ImmunoCap проводилося на базі лабораторії «ДІАГЕН». Постановка лабораторного дослідження виконувалася відповідно до інструкцій виробника реактивів. Технологія, що використовується на платформі ImmunoCAP, забезпечує високу здатність зв'язування на мг целюлози в поєднанні з оптимальною кількістю целюлози на кожній твердій фазі. Це гарантує зв'язування всіх відповідних антитіл, незалежно від їх афінності, при цьому знижуючи неспецифічне зв'язування до мінімуму. Тверда фаза ImmunoCAP складається з похідної целюлози, що міститься в капсулі. Гідрофільний, полімер забезпечує ідеальне мікросередовище для зв'язування білків.

Тест розроблено як сендвіч-імунологічний аналіз. Біотинільований препарат, зв'язаний з твердою фазою, покритою стрептавідином, реагує з препарат-специфічними антитілами класу IgE в зразку сироватки пацієнта. Після промивання додають ензимомарковані антитіла проти IgE або IgG для формування комплексу. Після інкубації неприкріплені антитіла, марковані ензимом, видаляються, а зв'язаний комплекс потім інкубується з реагентом для розробки. Після зупинки реакції вимірюється флуоресценція елюату.

Усі пацієнти виконували збір калу у пластикові контейнери згідно з наданими інструкціями та якнайшвидше здавали їх до морозильної камери. Збір калу проводився протягом двох тижнів, при температурі -23°C . Після завершення збору проби були доставлені до лабораторії. Дослідження зразків проводилося методом ПЛР у реальному часі в лабораторії "ДІАГЕН", м. Київ. У процесі аналізу в калі визначалися вміст таких типів бактерій, як *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, а також "інші" представники кишкової мікрофлори. Також визначалося співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*. Для екстрагенції ДНК використовувався фенол-хлороформний метод з аліквотами замороженого калу. Після елюції ДНК вимірювалася якість та кількість за допомогою реактивів NanoDrop ND-8000 (Thermo Scientific, США). При необхідності зразки з низькою

концентрацією ДНК піддавалися осадженню етанолом або додатковій очистці. Проведено аналіз вмісту основних типів КМ: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, та інших представників КМ. Показник "інші" відображає загальний відсоток всієї бактеріальної ДНК, крім вищезазначених представників. Також визначено співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (далі — F/B).

ДНК екстрагували з 1,5-2 г аліквотів замороженого стулу методом фенол-хлороформу за протоколом. Потім ДНК елюювали елюційним буфером об'ємом 200 мкл. Кількість та якість ДНК вимірювали за допомогою реактивів NanoDrop ND-8000 (Thermo Scientific, США). Зразки з концентрацією ДНК менше 20 нг піддавали осаджуванню етанолом для концентрування або додатково очищували відповідно до стандартів якості. Процедура визначення ДНК методом ПЛР детально описана у статті.

2.3 Методика проведення опитування

Пояснення до опитувальника **Viagi** - є надійним інструментом перевірки дотримання БГД (безглютенової дієти). Він надзвичайно швидкий і простий, і ним може використовуватися навіть персонал без певного досвіду роботи [112]. .

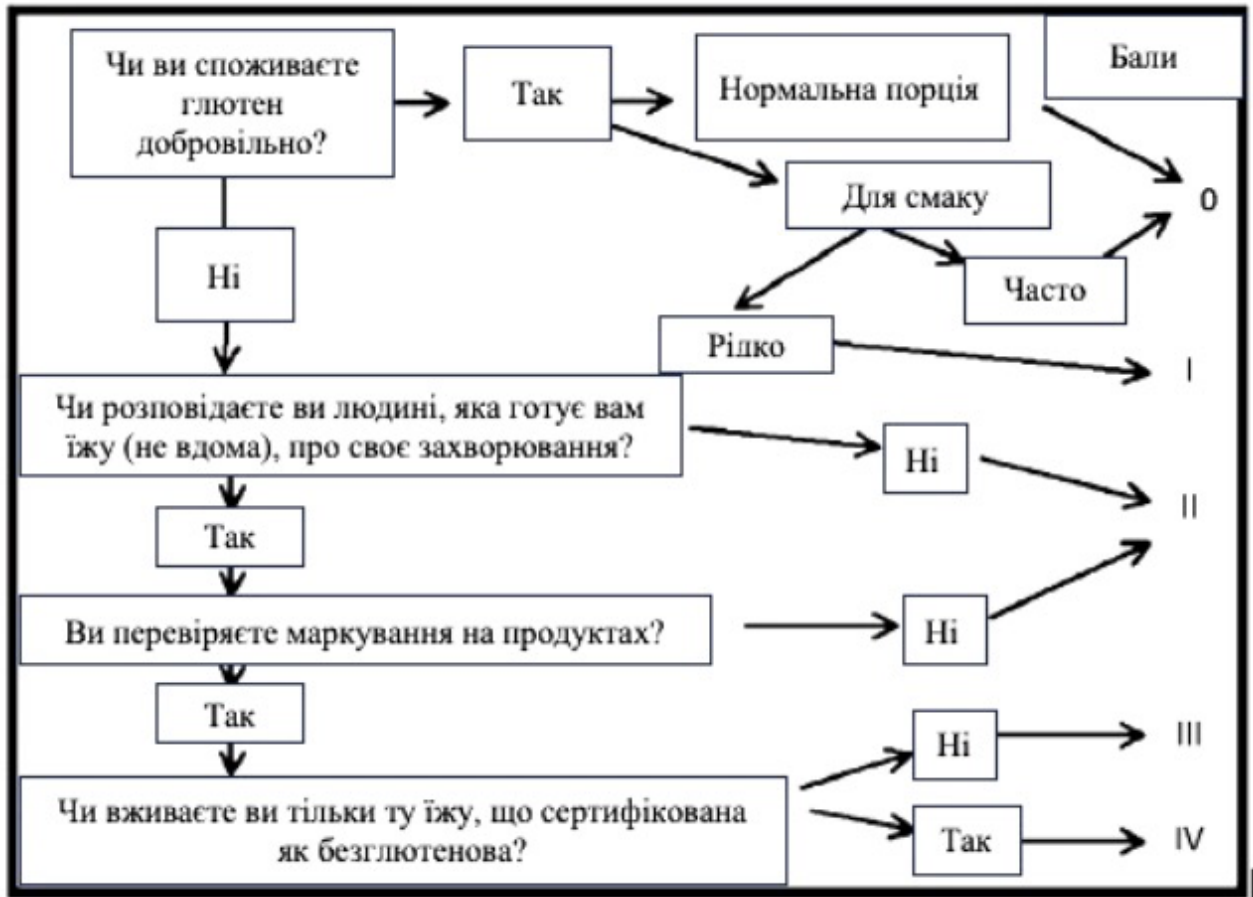


Рис 2.1 Блок схема опитувальника Viagi (інтерпретація автора)

Опитувальник складений у формі алгоритму, що умовно відносить респондентів до 5 груп: від 0 балів до 4. Пацієнти, що отримали 0 та 1 бал – не дотримуються дієти, 2 бали – дотримуються, але доволі часто її порушують, 3–4 бали – дотримуються дієти.

Опитувальник CD QOL – оцінка якості життя. CD-QOL — це опитувальник, який заповнюють самостійно, і містить 20 пунктів у чотирьох клінічно значущих підшкалах. До них відносяться підшкала занепокоєння здоров'ям, яка оцінює підвищене занепокоєння щодо проблем зі здоров'ям, підшкала лікування, яка оцінює занепокоєння щодо лікування, наприклад

відчуття неадекватності лікування або того, що хвороба невиліковна, підшкала дисфорії, яка оцінює психологічні наслідки конкретно захворювання, такі як почуття депресії, і підшкалу обмежень, яка оцінює обмеження через безглютенову дієту, труднощі в соціальних взаємодіях, соціальну стигматизацію, труднощі з подорожами тощо. Загальний бал та бал у підшкалах виражається за шкалою від 0 до 100, причому чим вище бал – тим краще якість життя, нижчий бал свідчить про погіршення стану[113]. Опитування пацієнтів проходили в онлайн форматі, заповнюючи адаптовану Google-форму з питаннями з опитувальника двічі: один раз в січні 2022 року, другий у червні-вересні 2022 року.

Опитувальник по синдрому подразненої кишки - IBS severity scoring system (IBS-SSS). Це система оцінки тяжкості проявів роздратованого кишечника (IBS-SSS). Це простий метод спостереження за перебігом хвороби та її лікування. У ньому дев'ять основних питань, три з яких стосуються болю або дискомфорту в животі. Оцінка нижче 75 балів спостерігається у здорових людей або тих, хто перебуває в стадії ремісії, у той час як 75–175 вказує на легке захворювання, 175–300 — на помірне захворювання та понад 300 — на важке захворювання [114]. Опитування пацієнтів проходило в онлайн-форматі, заповнюючи адаптовану Google-форму з питаннями з опитувальника до та після прийому полікомпонентної пробіотичної добавки.

2.4 Статистична обробка даних

Для обробки отриманих даних використовувався пакет прикладних програм “Statistica 10.0”.

1. У дисертації використовувалися основні параметри вибіркового методу:

а). Вибіркова середня: $M = \frac{1}{n} \sum_i x_i$

б). Помилка середньої:

У вигляді $M \pm m$.

в). Незміщена оцінка для середнього квадратичного відхилення: $\bar{\sigma}_x = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_i}$

У вигляді $M \pm \sigma$.

У роботі, при пошуку достовірності відмінності між групами використовувалися різні статистичні методи.

2. У разі нормального розподілу ознак використовувався параметричний метод – t-критерій Стьюдента для незалежних (незв'язаних) і залежних (зв'язаних) груп:

$$t = \bar{x} - \bar{y} \sqrt{\frac{n_1 \sigma_x^2 + n_2 \sigma_y^2}{n_1 + n_2}} \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}}$$

При застосуванні даного критерію перевірялася нульова статистична гіпотеза H_0 про відсутність відмінностей груп.

Після обчислення значення t за відповідними таблицями [115] знаходили відповідну йому ймовірність p .

Якщо в результаті розрахунків було отримане $p > 0,05$, то нульова гіпотеза про відсутність відмінностей груп за ознакою, що вивчається, не відхилялася.

Якщо в результаті розрахунків було отримане $p < 0,05$, то нульова гіпотеза відхилялася, і приймалася альтернативна гіпотеза про існування відмінностей груп за ознакою, що вивчається.

3. У випадку, якщо характер розподілу відмінний від нормального, використовувалися непараметричні методи.

Для порівняння двох незалежних (незв'язаних) груп – метод Манна-Уїтні.

Завдання про встановлення наявності або відсутності зв'язку між двома ознаками, що мають низку якісних градацій, вирішувалася за допомогою запропонованого Пірсоном критерію χ^2 з поправкою Єйтса. Міра розбіжності при

цьому виражалася таким чином:

$$\chi^2 = \sum_{ij}$$

де n_{ij} - очікувані значення величини χ^2 в припущенні відсутності зв'язку між ознаками, визначувана за допомогою виразу $n_{ij} = \frac{n_i n_j}{n}$, n_{ij} - число об'єктів, одночасно відповідних i -й градації за 1-ю ознакою і j -й градації за 2-ю ознакою; $n_i = \sum n_{ij}$ - сума чисел n_{ij} ; у i -му стовпці; ; $n_j = \sum n_{ij}$ — сума чисел n_{ij} в j -му рядку, $n_i = \sum n_i = \sum n_j$ – загальна сума чисел n_{ij} по всіх клітках таблиці.

Число мір свободи величини χ^2 визначалося як добуток $n' = (k_1 - 1) (k_2 - 1)$, де k_1, k_2 - число градацій за першою і другою ознаками.

В тому випадку, якщо кількість спостережень хоч би в одному випадку була меншою 5, використовувався точний критерій Фішера.

При цьому був вибраний двосторонній критерій статистичної значущості, із-за неможливості обґрунтувати апріорну гіпотезу про розподіл частот.

Якщо очікувані значення після складання таблиць спряженості при зіставленні якісних ознак не перевищували 5, то їх порівняння проводилося за допомогою точного критерію Фішера попарно.

Інтерпретація результатів. Отримані результати можна інтерпретувати таким чином.

Якщо $p > 0,05$, то нульова гіпотеза про відсутність відмінностей між відносними частотами значень ознаки не відхиляється.

Якщо $p < 0,05$, то нульова гіпотеза відхиляється, і приймається альтернативна гіпотеза про існування відмінностей між відносними частотами значень ознаки.

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ЦЕЛІАКІЮ ТА НЕПЕРЕНОСИМІСТЬ ГЛЮТЕНУ БЕЗ ЦЕЛІАКІЇ НА БЕЗГЛЮТЕНОВІЙ ДІЄТИ ДО ТА ПІД ЧАС ВІЙНИ В УКРАЇНІ

На першому етапі дослідження нашою метою було оцінити якість життя членів спілки «ВГО Українська спілка целіакії». Подібні дослідження не проводилися раніше в Україні, і дані щодо якості життя могли б суттєво розширити розуміння того, що потрібно виправити в спостереженні за пацієнтами, щоб їх життя з целіакією та НГБЦ наближалось до якості життя здорових людей, які не мають такої великої кількості обмежень.

В дослідження включено 91 дорослих особи, з яких 52 хворіли на целіакію та 39 – НГБЦ, всі учасники були членами ВГО «Українська спілка целіакії», які з початком війни могли отримувати підтримку з боку міжнародних організацій. Також важливим моментом є той факт, що всі члени ВГО «Українська спілка целіакії» були гарно ознайомлені в свої патології та суворо дотримувалися БГД.

Критерії виключення: неможливість заповнення анкет, значущі психіатричні діагнози (включаючи деменцію) та відмова від підписання форми інформованої згоди. Усі учасники були інформовані про характер, тривалість та мету дослідження. На момент зарахування були зібрані демографічні дані (вік та стать) та клінічні характеристики пацієнтів, такі як вік встановлення діагнозу целіакія/НГБЦ, симптоми.

Забір крові для визначення антитіл IgA до тканинної трансглютамінази проходив під час повномасштабної війни, опитування за допомогою опитувальника CD-QOL та за опитувальником Viagi були проведені двічі: до та під час повномасштабного вторгнення. Критерії включення: вік ≥ 18 років та діагноз целіакії, НГБЦ протягом принаймні 1 року на основі серологічного та гістологічного обстеження.

Всі 91 учасника дослідження відповідали діагностичним критеріям відповідно до чинних рекомендацій. Середній термін перебування на БГД

становив $5,5 \pm 2,12$ років. Під час забору крові для визначення рівня антитіл tTG-IgA в дослідження у 11 пацієнтів з целиакією спостерігалось незначне підвищення рівня антитіл tTG-IgA із середнім значенням $15,2 \pm 2,12$ Од/мл (нормальна межа тесту < 10 од/мл).

Оскільки підвищення титру антитіл є невираженим, нами було прийнято рішення не виключати пацієнтів з дослідження, а провести ретельне дієтологічне інтерв'ю для визначення причин підвищення титру антитіл (порушення комплаєнсу, контамінації їжі глютенем, відсутність умов приготування спеціальної їжі). Під час опитування пацієнтів не було виявлено скарг з боку ШКТ. 54.5% пацієнтів були змушені переїжджати в межах України через бойові дії. Саме в них були підвищені рівні антитіл за межами референтних значень. Нами було зроблено припущення, що саме зміна побутових умов, дезорієнтація в доступі до безглютенової продукції могла бути причиною цих змін.

За результатами опитування за опитувальником Biagi нами отримані наступні дані. Суворе дотримання БГД, що відповідало балу $3,3 \pm 1,23$ опитувальника, свідчило про високу прихильність до БГД. Частина учасників дослідження змінювали місце проживання після початку повномасштабної війни: 29 змінило, 62 - не змінювало. Всі пацієнти дотримувалися БГД більше 1 року ($n=91$), з них дотримувалися БГД більше 5 років $n=46$ (50,55%).

3.1. Оцінка якості життя хворих на целиакию та НГБЦ до повномасштабного вторгнення

Середній загальний бал CD-QoL становив $75,54 \pm 1,8$. Оцінка підшкал опитувальника дала наступні результати: підшкала «дисфорія» становила $17,6 \pm 0,3$, підшкала харчових обмежень — $33,5 \pm 1,0$, підшкала занепокоєння власним здоров'ям — $18,9 \pm 0,6$, підшкали відчуття неадекватності лікування — $5,7 \pm 0,4$ (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Оцінка загальної якості життя та підшкали опитувальника CD-QOL у пацієнтів (n=91) до повномасштабного вторгнення

CD-QOL	M±m
Загальний бал	$75,54 \pm 1,8$
Підшкала дисфорії	$17,6 \pm 0,3$
Підшкала харчових обмежень	$33,5 \pm 1,0$
Підшкала занепокоєння власним здоров'ям	$18,9 \pm 0,6$
Підшкала відчуття неадекватності лікування	$5,7 \pm 0,4$

Для розуміння та інтерпретації отриманих результатів, ми розділили загальну оцінку CD-QoL на три тертили. Кожен з тертилів відображує ступінь зниження якості життя від низького до високого.

45 пацієнтів мали загальний бал CD-QoL у першому тертилі (діапазон 44–77), що відповідає низькій якості життя, 23 — у другому тертилі (діапазон 78–88) і 20 — у третьому тертилі (діапазон 89–99).

Таблиця 3.2

Розподіл обстежених до повномасштабного вторгнення пацієнтів за тертилями життя (n=91)

Якість життя	Низька (n=45)	Середня (n=23)	Висока (n=20)
Кількість балів	44-77	78-88	89-99

Як видно з таблиці 3.2 до початку повномасштабної війни в Україні якість життя за опитувальником CD-QOL 49% пацієнтів відмічало низьку якість життя на БГД, що є достатньо низьким показником в порівнянні з результатами інших Європейських досліджень 80.54 ± 11.91 [115].

3.2 Оцінка якості життя хворих на целиакією та НГБЦ під час повномасштабного вторгнення в Україну


Середній загальний бал CD-QoL становив $68,54 \pm 2,5$. У деталях оцінка підшкали дисфорія становила $15,7 \pm 0,5$, оцінка підшкали харчових обмежень — $30,3 \pm 1,3$, оцінка підшкали занепокоєння власним здоров'ям — $17,3 \pm 0,8$, а оцінка підшкали відчуття неадекватності лікування — $5,3 \pm 0,4$ (таблиця 3.2). Якщо розділяти результати опитувальники на тертили, то ми побачимо, що 72 мали загальний бал CD-QoL у першому тертилі (діапазон 44–77), що відповідає низькій якості життя, 10 — у другому тертилі (діапазон 78–88) і 9 — у третьому тертилі (діапазон 89–99).

Таблиця 3.4

Оцінка за опитувальником якості життя CD-QOL під час повномасштабного вторгненням

CD-QOL (n-24)	M±m
Загальний бал	$68,4 \pm 2,5$
Підшкала дисфорії	$15,7 \pm 0,5$
Підшкала харчових обмежень	$30,3 \pm 1,3$
Підшкала занепокоєння власним здоров'ям	$17,3 \pm 0,8$
Підшкала відчуття неадекватності лікування	$5,3 \pm 0,4$

3.3. Порівняння оцінки якості життя пацієнтів з целиакією та НГБЦ до війни та під час війни в Україні

Враховуючи важливість оцінки фактору впливу війни на якість життя пацієнтів з целиакією та НГБЦ ми провели порівняння результатів опитувальника CD-QOL до війни та під час війни в Україні у пацієнтів з целиакією та НГБЦ, повторно опитавши учасників нашого дослідження. Результати опитування представлені на  рисунку 3.1.

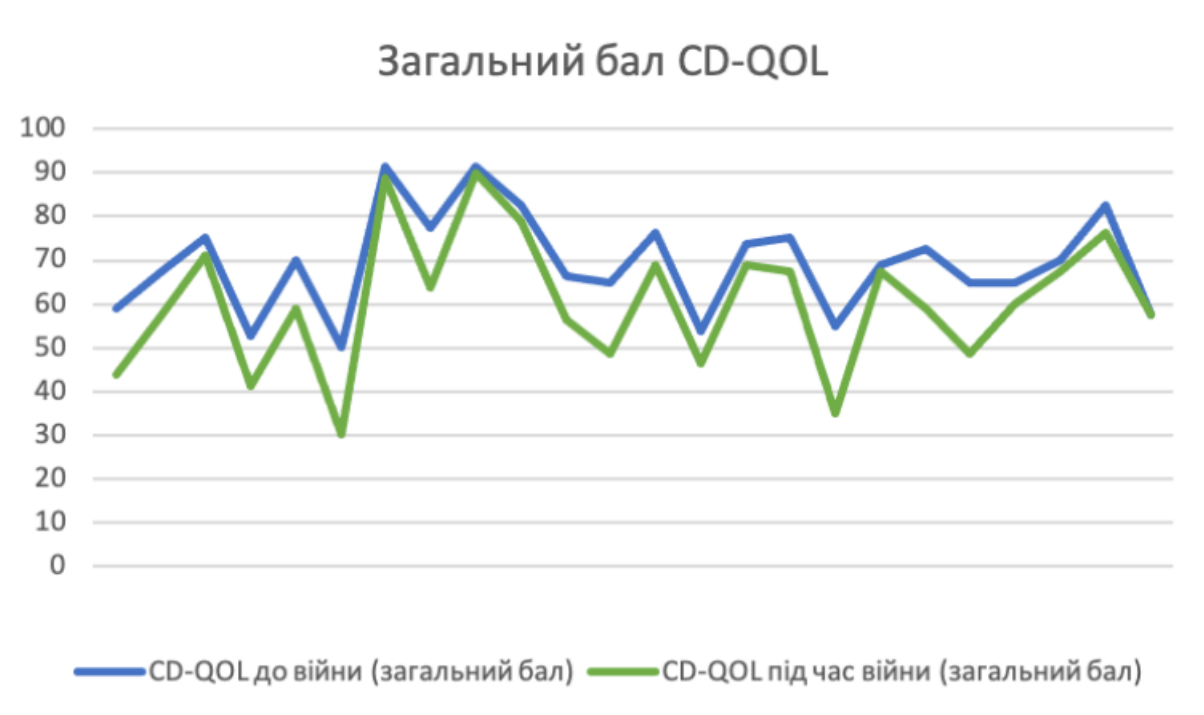


Рис. 3.1 Порівняння якості життя хворих на целиакию та НГБЦ за загальним балом опитувальника CD-QoL до початку та під час повномасштабного вторгнення.

З даних поданих на рисунку 3.1., видно що загальний бал якості життя до війни був достовірно вищий ($p=0,000001$). Якість життя на тлі повномасштабного вторгнення достовірно знизилася, як за результатами загального балу, так і за тертями ступенів зниження якості життя. Якщо врахувати невтішні результати оцінки під час повномасштабної війни, де більшість пацієнтів ($n=72$) мали загальний бал CD-QoL у першому тертилі (діапазон 44–77) , 10 — у другому тертилі (діапазон 78–88) і 9— у третьому тертилі (діапазон 89–99), до повномасштабної війни результати були більш обнадійливими та позитивними: 45 пацієнтів мали загальний бал CD-QoL у першому тертилі (діапазон 44–77), 23 — у другому тертилі (діапазон 78–88) і 20— у третьому тертилі (діапазон 89–99).

Достовірність зниження якості життя обстежених за опитувальником CD-QoL та його підшкалами до війни та під час повномасштабного вторгнення

CD-QOL	P
Загальний бал CD-QOL до війни	0,000001
Загальний бал CD-QOL під час війни	
Підшкала дисфорії до війни	0,000009
Підшкала дисфорії під час війни	
Підшкала харчових обмежень до війни	0,000012
Підшкала харчових обмежень під час війни	
Підшкала занепокоєння власним здоров'ям до війни	0,00015
Підшкала занепокоєння власним здоров'ям під час війни	
Підшкала відчуття неадекватності лікування до війни	0,04
Підшкала відчуття неадекватності лікування під час війни	

Як видно з таблиці 3.4, усі показники усіх підшкал опитувальника CD-QoL були вірогідно вищими у пацієнтів до повномасштабної війни, ніж під час війни, що доводить її негативний вплив на якість життя пацієнтів.

3.4. Аналіз змін якості життя пацієнтів за окремими ознаками

Після отриманих результатів ми вирішили розділити учасників дослідження на підгрупи: за статтю (чоловіки/жінки), за віком (старші/молодші за 35 років), за основним діагнозом (целиакія/НГБЦ), за переміщенням в межах України (змінювали/не змінювали), за імунологічним статусом (серопозитивність/серогенативність за титром антитіл до tTG-IgA), за часом перебування на БГД (більше/менше 5 років).

За результатами статистичного аналізу встановлено, що загальний бал CD-QoL у пацієнтів чоловічої статі, був достовірно вищим порівняно з суб'єктами жіночої статі ($p = 0,05$, таблиця 3.3). Загальний бал CD-QoL був вищим у пацієнтів молодших за 35 років ($p = 0,04$, таблиця 3). Пацієнти з позитивними антитілами tTG-IgA ($n=11$) мали нижчий бал за загальною шкалою якості життя CD-QoL ($p = 0,05$, таблиця 3.5). Не виявлено статистично значущої різниці у показниках якості життя в групах порівняння між целиакією та НГБЦ, переміщеними та непереміщеними особами та терміном перебування на БГД.

Порівняння показників якості життя між проаналізованими підгрупами за загальними результатами опитувальника CD-QoL

Примітка: *результат порівняння достовірний

Групи порівняння	M±m	p
Чоловіки	75,8±4,91	0,05*
Жінки	66,05±2,78	
Целиакія	66,06±3,84	0,2
НГБЦ	72,5±1,64	
Не змінювали місце проживання	70±5,17	0,74
Зміна місце проживання	68,3±2,48	
tTG-IgA+	60,8±3,7	0,04*
tTG-IgA-	71,05±2,94	
Безглютенова дієта >5 років	64,1±3,94	0,086
Безглютенова дієта <5 років	72,8±2,78	
35> років	62,44±3,59	0,05*
35<років	72,1±3,14	

3.5. Аналіз якості життя пацієнтів за модифікованим опитувальником

Для оцінки впливів війни до традиційного опитувальника CD-QOL ми вирішили розширити його додатковими питаннями, що дало нам можливість розширити розуміння фактора війни, як чинника, що впливає на якість життя.

Додаткові запитання в опитувальнику були наступними (авторська модифікація):

1. Чи був у вас доступ до безглютенових продуктів з початком війни?
2. Чи змінилося Ваше харчування з початком війни?
3. Чи погіршився ваш стан здоров'я після початку війни?
4. Як довго тривало погіршення стану?
5. Які симптоми Вас турбували?
6. Яким чином ви намагалися собі допомогти?

Отримання відповідей на питання передбачалися в вербальному форматі: для питань 1,2,3 – відповіді в форматі «так» - «ні», для 4,5,6 – в форматі розгорнутих речень.

Отримані результати представлені в рисунках - Рисунок 3.2-3.8

Чи був у Вас доступ до безглютенових продуктів з початком війни?

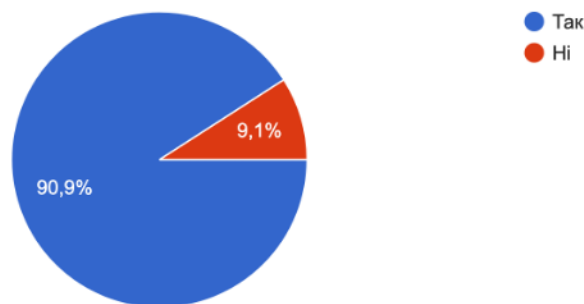


Рис. 3.2 Результати першого пункту додаткового опитування («Чи був у Вас доступ до безглютенових продуктів з початком війни?»)

Як видно з рисунку 3.2, у переважній більшості (90,1%) учасників нашого дослідження зберігався доступ до безглютенової продукції з початком повномасштабного вторгнення завдяки потужній гуманітарній підтримці АОЕCS та скоординованій роботі ВГО «Українська спілка целиакії».

Чи змінилося Ваше харчування після початку війни?

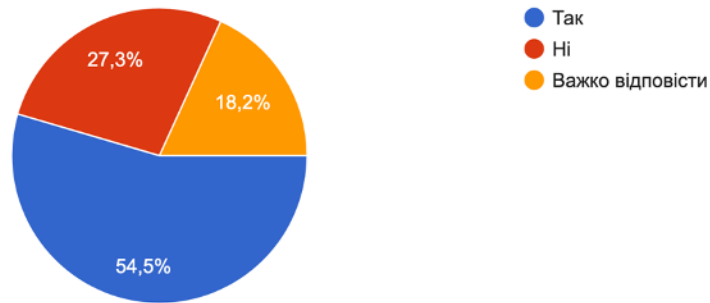


Рис. 3.3 Результати другого пункту додаткового опитування («Чи змінилося Ваше харчування під час війни?»)

Як видно з опитувальника 3.3 видно, що початок повномасштабного вторгнення в Україні вплинув на харчування більшості пацієнтів (54.5%). 27.3% не відчули впливу на особливості харчування.

Чи погіршився Ваш стан після початку бойових дій?

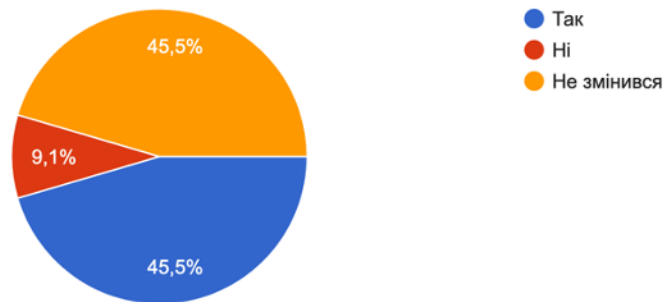


Рис. 3.4. Результати третього пункту додаткового опитування («Чи погіршився Ваш стан після початку бойових дій?»)

За результатами третього пункту додаткового опитувальника лише 9.1% не відмітили змін свого стану з початком повномасштабного вторгнення.

Якщо було погіршення стану, то скільки воно тривало?

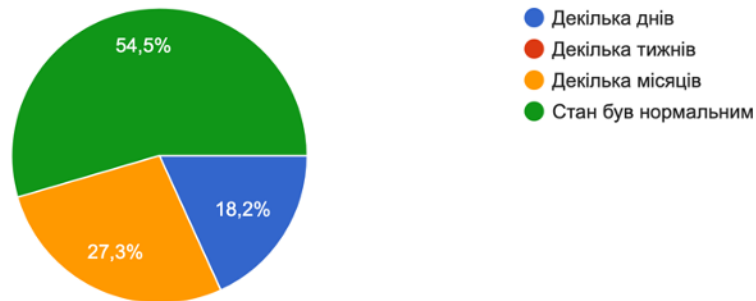


Рис. 3.5. Результати четвертого пункту додаткового опитування («Якщо було погіршення, то скільки воно тривало?»)

За результатами оцінки відповідей на пункт 4 суттєвих даних ми не отримали.

Вкажіть симптоми, що Вас турбували

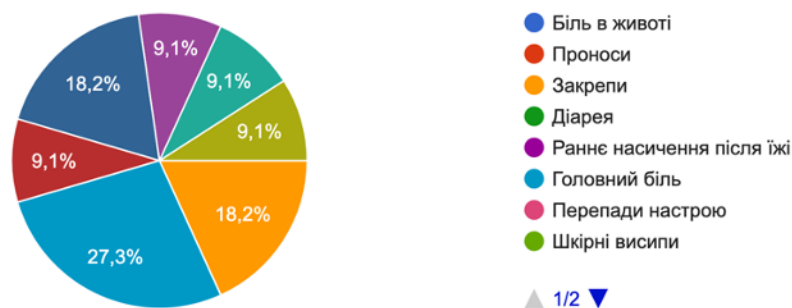


Рис. 3.6. Результати п'ятого пункту додаткового опитування («Вкажіть симптоми, що Вас турбували?»)

Як видно з рисунку 3.6 основною скаргою на самопочуття був головний біль – 27,3%. Другою за поширеністю серед хворих на целиакию та НГБЦ скаргою стали болі в животі – 18,2%, та у 18, 2%.

Саме результати цього опитувальника змусили нас зосередитися на діагностиці розладів кишково-мозкової взаємодії у пацієнтів з целиакією та НГБЦ, який буде висвітлено у наступному розділі 4.

Яким чином Ви намагалися стабілізувати стан?

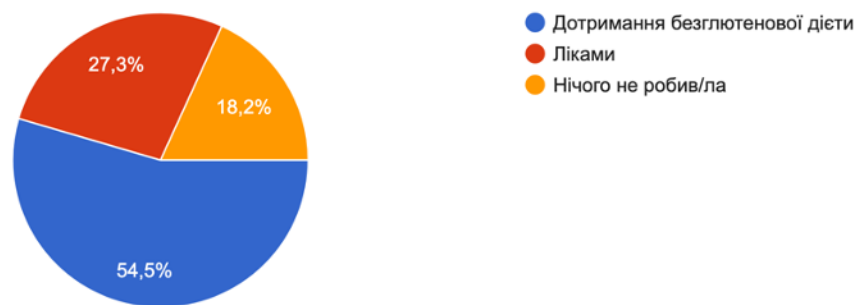


Рис. 3.7. Результати шостого пункту додаткового опитування («Яким чином Ви намагалися стабілізувати свій стан?»)

Основним елементом корекції свого стану більшість пацієнтів вважали важливість дотримання БГД – 54,5%. 27,3% намагалися лікуватися симптоматично (використовували в основному нестероїдні протизапальні препарати, спазмолітики та пробіотики).

Таким чином, результати додаткового опитування показали, що більшість пацієнтів не мали серйозного загострення основного захворювання та погіршення загального стану з початком повномасштабної війни. Ключовими аспектами у відсутності виражених порушень в стані пацієнтів, став доступ до безглютенових продуктів та суворе дотримання БГД.

3.5. Обговорення результатів, представлених у розділі 3

CD-QoL є простим інструментом для розуміння сприйняття обмежень і труднощів у повсякденному житті пацієнтів, що постійно притримуються безглютенової дієти. Перевага використання опитувальника CD-QoL у порівнянні з іншими опитувальниками, які оцінюють якість життя, полягають в тому, що включені запитання є специфічними для хворого на целиакію та НГБЦ. Більше того, порівняно з іншими опитувальниками, що стосуються целиакії, наприклад загальної анкетою щодо целиакії (CDQ- Celiac Disease Questionnaire), CD-QoL є коротшим і займає менше часу для пацієнтів [116]

Наше дослідження показало переважання низької якості життя у пацієнтів з целиакією та НГБЦ в Україні. На відміну від наших результатів, загальний середній бал CD-QoL, який отримали пацієнти в 2020 в італійському дослідженні склав - 80,54 бали [115]., тоді як в нашому дослідженні він досяг 68,54. Ймовірно, це пов'язане з багатьма факторами: гірша обізнаність пацієнтів про своє захворювання, відсутність спеціалізованих медичних центрів для роботи з глютенчутливими патологіями та загальне соціально-економічне становище в Україні до та на тлі повномасштабного вторгнення. Суттєвим фактором погіршення якості життя хворих стало повномасштабне вторгнення – якість життя критично знизилася ($p=0,000001$).

РОЗДІЛ 4

НАЙПОШИРЕНІШІ РОЗЛАДИ ПО ВІСІ КИШЕЧНИК-ГОЛОВНИЙ МОЗОК У ХВОРИХ НА ГЛЮТЕНЗАЛЕЖНІ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ТЛІ ЛІКУВАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ КОРЕКЦІЇ

4.1 Аналіз розладів по вісі кишечник-головний мозок у хворих на целиакію та НГБЦ на моделі синдрому подразненого кишечнику.

Раніше вважалося, що БГД мала позбавляти хворих на целиакію від усіх скарг. Більш пізні дослідження, в тому числі Губська О.Ю (2009) [117], показали, що це не так. За сучасними літературними даними щонайменше 20% хворих на целиакію продовжують мати скарги під час БГД [46]. Інші оцінки показують, що більше однієї третини людей з целиакією мають симптоми, подібні тим, що виникають при розладах кишково-мозкової взаємодії (зокрема, синдромі подразненого кишковика (СПК) або функціональної диспепсії). Подібним чином близько 25% людей із НГБЦ також продовжують мати скарги під час БГД. Дані про те, що 45.5% обстежених нами пацієнтів (результати подані в Розділі 3) на тлі суворої БГД мали симптоми, що можуть виникати при порушенні кишково-мозкової взаємодії, а саме синдромі подразненої кишки. Тому ми вирішили оцінити вираженість скарг на СПК-подібну симптоматику у хворих на целиакію та НГБЦ, а також дослідити можливість корекції цих симптомів.

Розлади кишково-мозкової взаємодії, раніше відомі як функціональні розлади травлення (синдром подразненого кишечника, функціональна диспепсія та функціональний запор) поширені в світі (уражають 40 % населення в різні періоди життя). Ці розлади діагностують і класифікують за стандартизованими Римськими критеріями IV. Виділено 33 розлади у дорослих та 20 — у дітей. Найпоширенішими підтипами розладів кишково-мозкової взаємодії є синдром подразненого кишечника (СПК) та функціональна диспепсія (ФД), на які припадає близько третини звернень до гастроентеролога або терапевта [98]. Ці порушення не обходять і пацієнтів з целиакією та НГБЦ,

що постійно перебувають під тиском БГД, недотримання якої призводить до загострення симптомів з боку шлунково-кишкового тракту.

У нашому дослідженні ми зосередилися на синдромі подразненого кишечника (СПК), тому що СПК найбільшою мірою супроводжує НГБЦ та целиацію, як прояв ураження кишечника. Крім того, прояви СПК подібні до тих, що виникають у хворих на глютенчутливі захворювання: болі в животі, здуття, закрепи, пронос. СПК і целиакія (НГБЦ) є захворюваннями, що потребують обов'язкової диференціальної діагностики відповідно до існуючих гайдлайнів. Крім того СПК є фактором суттєвого зниження якості життя 10–15% населення. На сьогоднішній день відсутні чіткі біомаркери діагностики СПК, а діагноз СПК встановлюється на основі симптомів згідно з Римськими критеріями IV [99].

Декілька досліджень вказують на те, що поширеність СПК-подібних симптомів серед пацієнтів з целиацією, які дотримуються безглютенової дієти, може бути вищою, ніж у загальній популяції [20].

Наразі актуальною є теорія, що неповне розщеплення глютену та інших білків пшениці дозволяє неперетравленим пептидам пройти через слизовий бар'єр та викликати симптоми з боку шлунково-кишкового тракту. Цей патофізіологічний механізм може бути присутнім і у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника [118]. Протягом останніх кількох років інтерес до можливості впливу кишкової мікробіоти на самопочуття пацієнтів з глютензалежними захворюваннями зростає так само як і до взаємозв'язків порушення стану КМ із СПК-подібною симптоматикою та проявами СПК. Дослідження на мишах показали, що КМ впливає на функціонування гладеньких м'язів, проникність епітеліальних клітин, ентеральну нейрорепердачу та внутрішньокишкову чутливість. Більшість з цих факторів в певній мірі порушені у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника [119]. Суворобмежувальна БГД сама собою стає фактором впливу подальших змін КМ. З іншого боку, вплив на КМ, в тому числі за допомогою корекції харчування, призначення пре-і пробіотиків може порушити кишкову проникність та бути фактором формування мікрозапалення [120].

КМ відповідальна за різноспрямовані впливи на організм людини, які не обмежуються травним каналом, а й обумовлює певні особливості метаболізму, відповідальні за регуляцію маси тіла та поведінку (психоемоційний, ментальний стан) [121]. Існують різні штами, які в різних дослідженнях показали себе як ефективний механізм впливу на такі скарги як здуття, болі в животі, порушення випорожнень.

Найбільш часто використовувані мікроорганізми, які входять в пробіотичні добавки це - *Streptococcus thermophilus*, штами *Lactobacillus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* і штами *Bifidobacterium*. Дослідження підтвердили, що вони поліпшують скарги при функціональних розладах шлунково-кишкового тракту [122].

Нашу увагу привернула комбінація трьох різних пробіотичних бактерій *Lactobacillus plantarum* CETC7484, *Lactobacillus plantarum* CETC7485, *Pediococcus acidilactici* CETC748 - не менше 3×10^9 КУО. Вона перевершила плацебо щодо покращення якості життя пацієнтів з СПК та зменшення її проявів. Тому ми зробили припущення, що ця комбінація пробіотиків може зменшити СПК-подібну симптоматику у пацієнтів з целиакією та НГБЦ.

4.2 Оцінка тяжкості СПК-подібної симптоматики за опитувальником IBS-SSS

В дослідження увійшли 91 пацієнтів ВГО «Українська спілка целиакії. Після обстеження та опитування була виокремлена група з 41 пацієнта з целиакією та НГБЦ, які мали скарги на здуття, болі в животі, закрепи та проноси, незважаючи на дотримання жорсткої БГД. Цей симптомокомплекс найбільше відповідає проявам, що характерні для СПК. Серед пацієнтів, що мали СПК-подібну симптоматику 21 (52,38 %) були хворі на целиакію та 20 (47,62 %) – НГБЦ. Середній вік пацієнтів склав (38.90 ± 11.63) років. Середній термін перебування на БГД 6.6 ± 3.35 років. В статевому співвідношенні 28 учасників дослідження були представлені жінками та 13 чоловіками.

Клінічні дослідження у хворих на целиакію та НГБЦ проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008),

відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000, № 355 від 25.09.2002.09), в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р., № 1118 від 21.12.2012 р.). Згода на проведення наукових досліджень була видана комісією з біоетики.

Всі пацієнти, включені в дослідження, були обстежені клінічно. Виявлено наступний спектр скарг: здуття, закрепи, проноси, болі в животі. Лабораторно оцінювалася активність глютензалежних захворювань за допомогою визначення антитіл до тканинної трансглютамінази IgA , щоб оцінити активність глютензалежного захворювання та відсутність загострення або порушення БГД. Опитування пацієнтів за допомогою анкети IBS severity scoring system (IBS-SSS) – анкета для оцінки важкості проявів синдрому подразненого кишківника. Інтерпретація опитувальника IBS-SSS здійснювалася при переведенні балів опитування в оцінку важкості проявів симптомів СПК. А саме, хворі, що набрали від 75 до 175 балів – мали легкий перебіг СПК, 175-300 балів – помірні прояви СПК, 300 та більше балів - важкі прояви СПК. Також проходила оцінка прихильності до БГД за опитувальником Viagi – надійного інструменту для оцінки прихильності до БГД.

Дослідження проводилося в 2023 році до та після прийому полікомпонентного пробіотику, що містить *Lactobacillus plantarum* СЕТС7484, *Lactobacillus plantarum* СЕТС7485, *Pediococcus acidilactici* СЕТС748 - не менше 3×10^9 КУО. Тривалість застосування препарату 30 днів. Інтерпретація опитувальника IBS-SSS відбувалася при переведенні відповідних балів в оцінку важкості проявів симптомів СПК: від 75 до 175 балів – легкий перебіг СПК, 175-300 балів – помірні прояви СПК, 300 та більше балів - важкі прояви СПК.

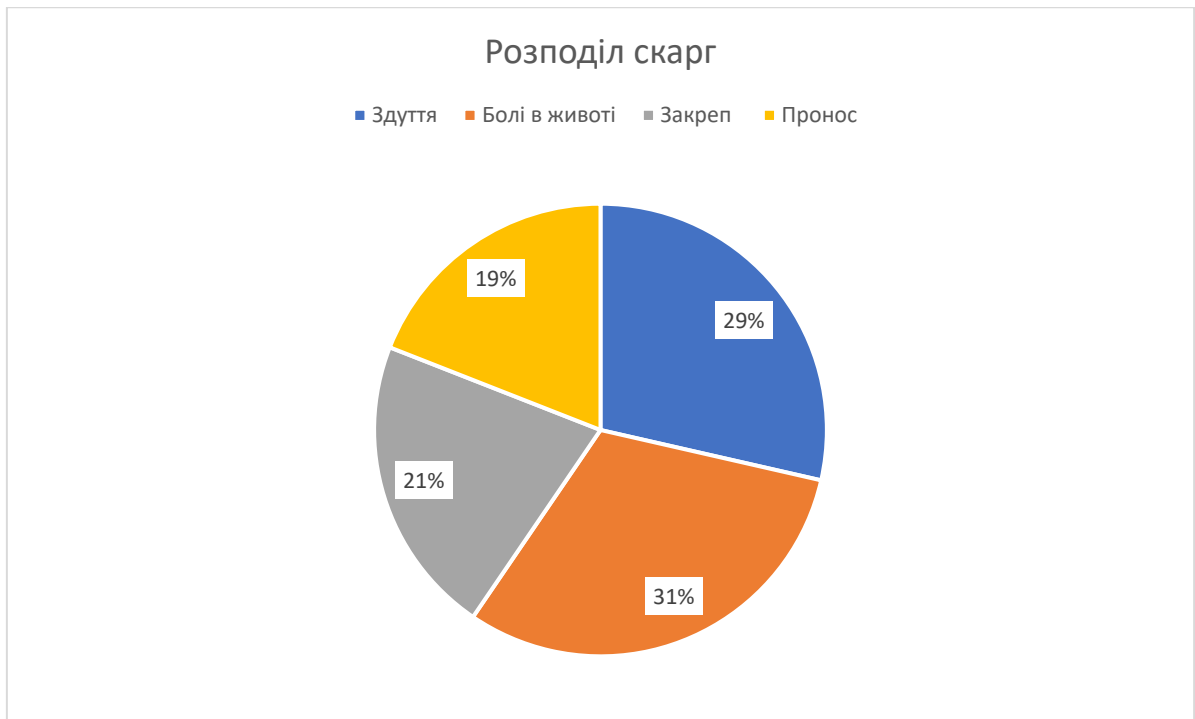


Рис. 4.1, Структура скарг СПК-подібних скарг у пацієнтів з глютенчутливими захворюваннями

Тобто переважаючими проявами були біль (31%) та здуття (29%). При початковому оцінюванні за допомогою опитувальника IBS-SSS до прийому пробіотичного препарату вираженість СПК-подібних скарг у досліджуваній групі була наступна та представлена у вигляді Рис. 4.2.

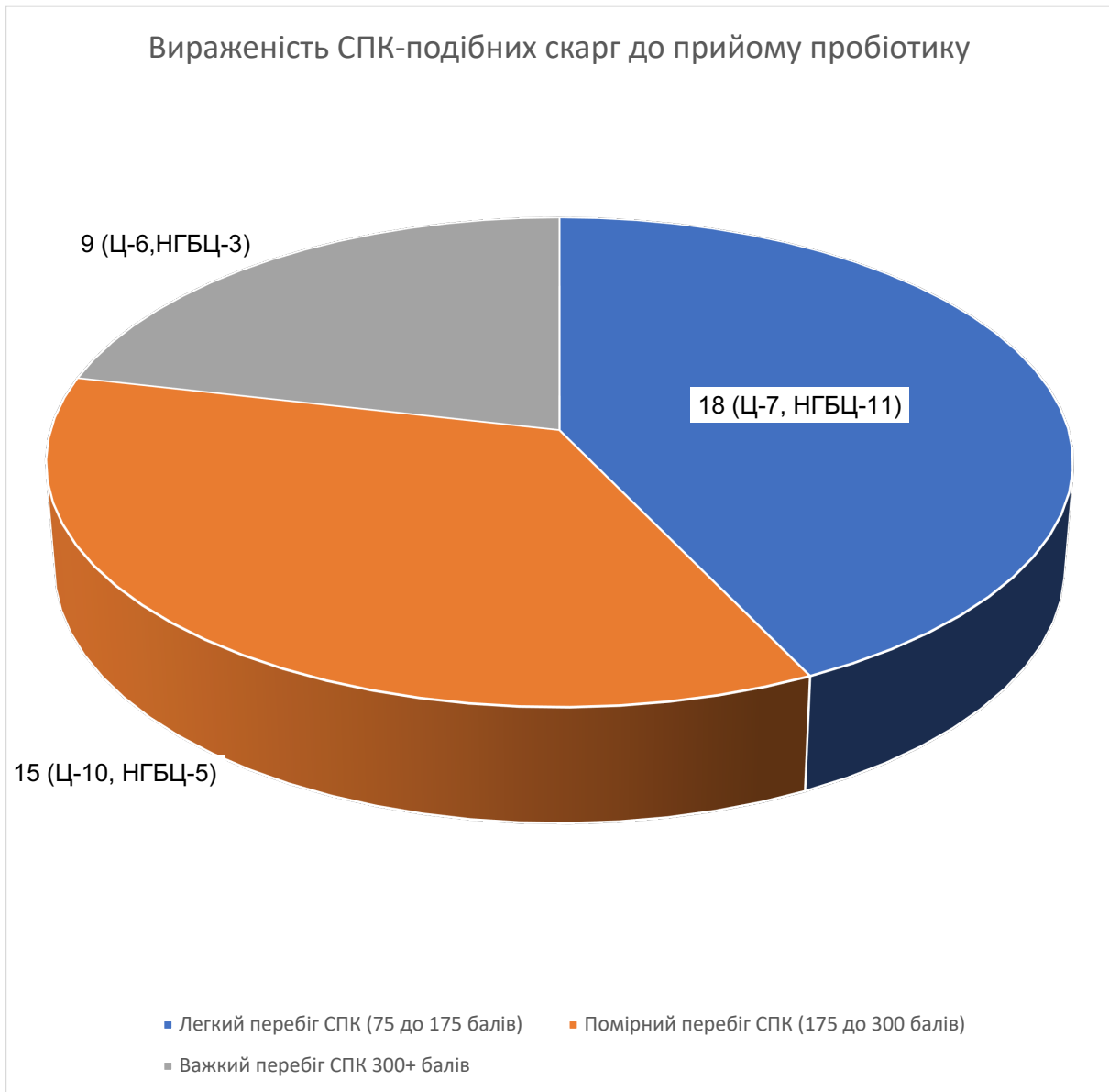


Рис. 4.2. Вираженість СПК-подібних скарг до прийому пробіотику

Нами був призначений полікомпонентний пробіотичний препарат, що містив *Lactobacillus plantarum* CETC7484, *Lactobacillus plantarum* CETC7485, *Pediococcus acidilactici* CETC748 - не менше 3×10^9 КУО. Його призначали по 1 капсулі 1 раз в день під час прийому їжі протягом 30 днів.

Оцінка ефективності полікомпонентного пробіотику здійснювалася на підставі аналізу повторного опитування пацієнтів за допомогою опитувальника IBS severity scoring system (IBS-SSS).

4.3. Вивчення можливостей корекції СПК-подібної симптоматики за опитувальником IBS-SSS

Так, встановлено, що після 30-денного курсу прийому пробіотику у хворих у більшості пацієнтів з глютенчутливою патологією достовірно знизилася вираженість СПК-подібної симптоматики ($p=0,00005$). За повторного опитування після прийому пробіотику зменшення симптоматики відмічено у 29 пацієнтів, стан без змін - у 7 пацієнтів, погіршення стану та збільшення вираженості скарг - у 6 пацієнтів.



Рис. 4.3 Загальні результати опитувальника IBS-SSS після 30 днів прийому пробіотику.

Як видно з Рис. 4.3, покращення стану було у 69% пролікованих пацієнтів. Аналізуючи причини ймовірного погіршення стану найменшої підгрупи пацієнтів, що приймали комплексний пробіотичний препарат, ми сформуваємо гіпотезу, що прийом пробіотичного препарату послабив пильність пацієнтів, щодо прихильності до БГД. Пацієнти «відчули», що можуть більш вільно харчуватися, що призвело до погіршення їх стану (за результатами додаткового доопитування).

Позитивна динаміка зменшення скарг представлена на Рис 4.4. та виражена в балах за опитувальником IBS severity scoring system.

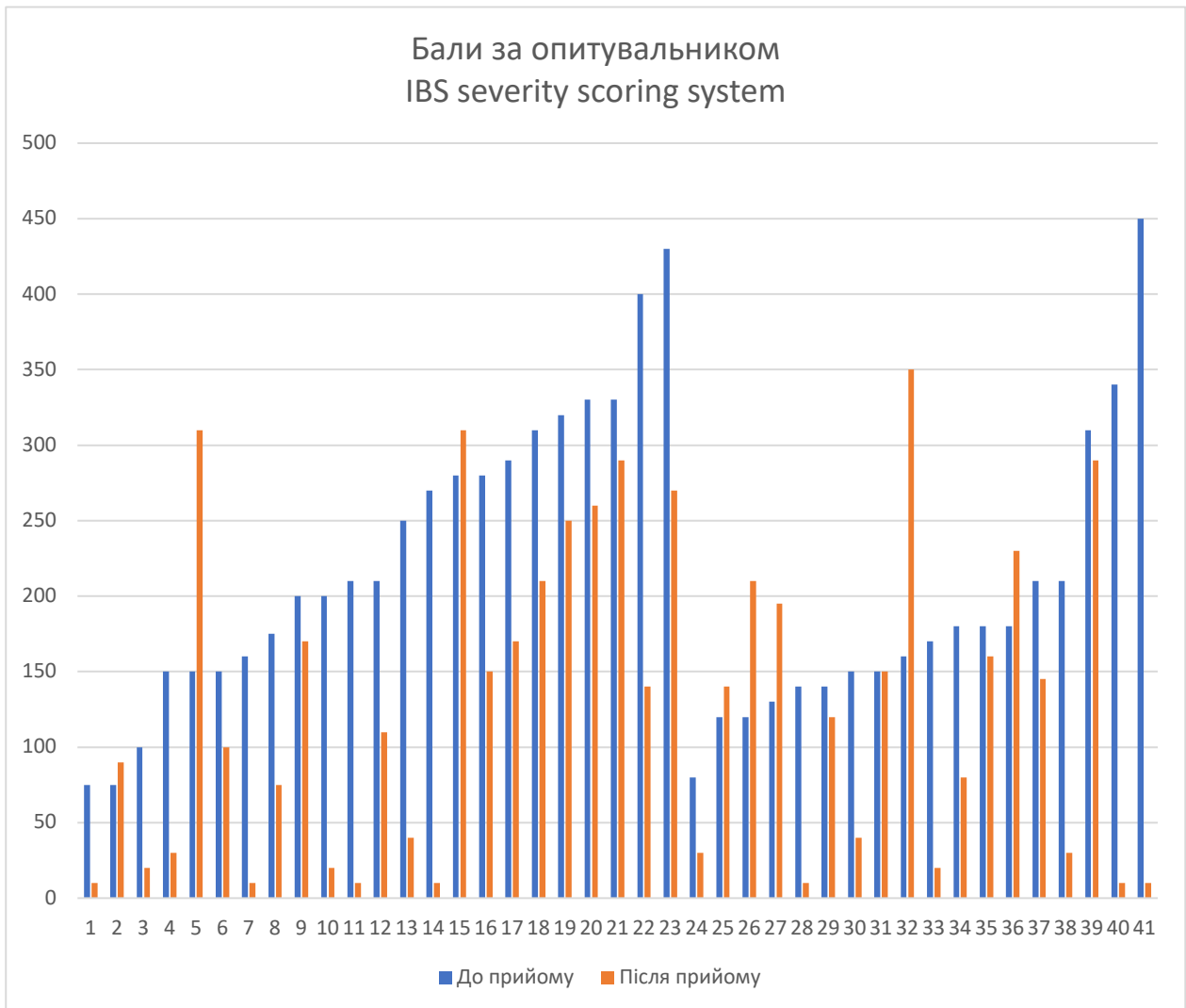


Рис. 4.4 (подивитись іншу візуалізацію) Вираженість СПК-подібної симптоматики у хворих на целиакію та НГБЦ за опитувальником IBS severity scoring system (n=41) до та після корекції пробіотичної добавкою

Надалі ми розділили учасників дослідження на підгрупи та порівняли між собою. Результати порівняння ми відобразили в таблиці №4.1.

Таблиця 4.1.

Оцінка ефективності прийому полікомпонентного пробіотику у хворих на целиацію та НГБЦ у корекції СПК-подібних скарг за результатами опитувальника IBS severity scoring system. (Статистично значущі р - значення виділені жирним шрифтом)

Підгрупи	M±m		P
	До пробіотику	Після пробіотику	
Целиакія (n 11)	232,3±20.3	132,8±22.5	0,000051
НГБЦ (n 11)	190±21.4	123,3±24.4	0,074153
Більше 5 років на БГД та менше 5 років на БГД			
<5 років (n 14)	189,6±23.8	102,1±22.5	0,005069
5> років (n 34)	226,2±18.9	142,4±21.7	0,003055
Чоловіки та жінки			
Чоловіки (n 14)	230±27.3	104,6±35	0,019525
Жінки (n 28)	206,2±18	139,8±17.7	0,000551

Старші 35 років та молодші 35 років			
<35 років (n 21)	195±18.9	106±21.4	0,004483
35> років (n 21)	212,8 ±22.8	145,9±21.6	0,003564
Легка, помірна та важка симптоматика			
Легка (n 17)	130,5±7.5	107,9±26.8	0,378924
Помірна (n 15)	221,6±10.6	114±22.7	0,000379
Важка (n 10)	357,7±18	192,2±37.7	0,009376
Болі в животі, закреп, проноси, здуття			
Болі в животі (n 13)	188±22.9	108,4±33.9	0,070858
Закреп (n 9)	182,2±26	128,3±33.3	0,095082
Пронеси (n 8)	194,3±27.6	150,6±36.7	0,155603
Здуття (n 11)	284±32.9	136,8±29.5	0,00369

При порівнянні між собою групи пацієнтів з целиакією та НГБЦ було виявлено, що пробіотична добавка мала більший вплив на вираженість СПК-подібної симптоматики у хворих на целиакію ($p=0,000051$).

При порівнянні між собою чоловіків та жінок статистично значимої різниці в ефективності полікомпонентного пробіотику не було виявлено: зменшення симптомів були виявлені, як у чоловіків, так і у жінок.

Тривалість перебування на БГД, а також вік пацієнтів не впливав на ефективність пробіотику - у всіх підгрупах пацієнти відмітили статистично значуще покращення самопочуття.

При порівнянні підгруп по вираженості симптомів з'ясувалося, що прийом пробіотику більш ефективно впливає на хворих з важким перебігом СПК ($p=0,009376$) та помірним ($p=0,000379$). На легкий перебіг СПК-подібних скарг у пацієнтів з найбільш поширеними формами глютензалежних захворювань вплив був статистично незначимим ($p=0,378924$).

Порівняння скарг показало, що пробіотик найбільш ефективно зменшив здуття ($p=0,003699$). Вплив на болі в животі, проноси та закрепи виявилися статистично незначимим.

4.4 Обговорення Розділу 4.

Найважливіший висновок цього етапу дослідження полягає в тому, що СПК-подібні симптоми поширені серед пацієнтів з целиакією та НГБЦ та потребують корекції. Комбінація 3 різних пробіотичних бактерій, які приймали пацієнти з найпоширенішими глютенчутливими захворюваннями щодня протягом 1 місяця, мала позитивний вплив на зменшення СПК-подібної симптоматики за результатами опитувальника IBS severity scoring system.

Під час клініко-лабораторного обстеження ($n=91$) групи пацієнтів ВГО «Українська спілка целиакії», ми визначили, що 45,5% пацієнтів із глютенчутливими захворюваннями на тлі безглютенової дієти мали стійкі та постійні симптоми. В цьому аспекті наші дані дещо перевищують результати досліджень в інших країнах, де поширеність СПК-подібних скарг серед пацієнтів

із глютенчутливими захворюваннями коливалась в межах 22-40%[22]. Одною з можливих причин могла стати складна соціально-економічна ситуація в Україні, обмежений доступ до БГД продукції.

Опитувальник IBS-SSS можна використовувати як метод для оцінки СПК-подібної симптоматики у пацієнтів з целиакією та НГБЦ. Використовуючи його, ми виявили, що зменшення симптоматики відбулося у 29 пацієнтів (69%), стан залишився без змін у 7 пацієнтів (17%), погіршення стану та збільшення виразності скарг відзначено у 6 пацієнтів (14%). Погіршення стану могло бути викликане різними причинами, враховуючи складні умови життя в Україні. Провівши опитування пацієнтів щодо можливих причин погіршення стану, з'ясувалося, що вони мали значні стресові перевантаження. Можливо, це спричинило загострення стану. Але більшість пацієнтів відмітило покращення самопочуття. Таким чином, користь від лікування пробіотиками за оцінкою опитувальника IBS-SSS була не тільки статистично значущою, але й клінічно значущою.

На цьому етапі дослідженні ми використовували суміш трьох пробіотичних бактерій: двох штамів *Lactobacillus plantarum* (СЕСТ7484 і СЕСТ7485) і одного *Pediococcus acidilactici* (СЕСТ7483). За допомогою цієї формули ми виявили швидкий і клінічно значущий ефект комбінації пробіотиків на СПК-подібну симптоматику у пацієнтів із целиакією та НГБЦ, що було пов'язано зі зменшенням симптомів: діареї, болей в животі, здуття. Ми визначили, що з цих комбінацій двох штамів *Lactobacillus plantarum* (СЕСТ7484 і СЕСТ7485) і одного *Pediococcus acidilactici* (СЕСТ7483) має кращий ефект на такий симптом, як здуття, і проявляє більш виразний ефект на пацієнтів із целиакією.

Важливим моментом є той факт, що пацієнти з целиакією краще відповіли на прийом пробіотичного препарату, ніж пацієнти з НГБЦ. Це може бути пов'язане з тим, що в розвитку симптомів при НГБЦ може бути задіяний не тільки глютен, а й інші харчові тригери. Вірогідно, при більш ретельному дієтологічному інтерв'ю вдалось би виявити їх, але на момент проведення дослідження не вдалось це зробити.

Отже, ця комбінація пробіотиків може бути корисною для лікування пацієнтів із глютенчутливими захворюваннями та синдромом подразненого кишечника.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ КИШКОВОГО МІКРОБІОМУ У ХВОРИХ З ГЛЮТЕНЧУТЛИВИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ НА БЕЗГЛЮТЕНОВІЙ ДІЄТІ

На завершальному етапі нашого дослідження нами було прийнято рішення дослідити вплив БГД на мікробіом пацієнтів, що мали скарги, незважаючи на суворе дотримання БГД. Можливо, не тільки стресові чинники мали вплив на СПК-подібну симптоматику у хворих на целиацію та НГБЦ.

В цей етап дослідження було залучено 25 пацієнтів з підгрупи тих, хто мав скарги, незважаючи на дотримання БГД. 14 (56 %) мали целиацію та 11 (44 %) – НГБЦ. Середній вік хворих на целиацію склав $44,21 \pm 15,01$ роки, серед них було 12 (85,7%) жінок та 2 (14,3%) чоловіки. Середній вік хворих на НГБЦ склав $38,9 \pm 11,63$ роки, серед них було 6 жінок та 4 чоловіки. Групи хворих на целиацію та НГБЦ були співставні за віком ($p=0,345$) та статтю ($p=0,192$).

У якості контрольної групи включені 24 особи без клінічних чи анамнестичних ознак глютенчутливої патології чи захворювань шлунково-кишкового тракту. Середній вік групи контролю склав $25,17 \pm 1,69$ років, серед них було 13 (54,17 %) жінок та 9 (37,5 %) чоловіків.

Всі пацієнти у домашніх умовах згідно завчасно виданої їм інструкції зібрали аналіз калу у одноразові пластикові контейнери, який у найкоротший термін був доставлений до морозильної камери. Збір калу проходив протягом 2 тижнів. Проби зберігалися при температурі -23°C , і, одразу після завершення етапу збору, були доставлені до лабораторії.

Дослідження зібраних взірців виконувалося лабораторією "Діаген", м. Київ, методом ПЛР у реальному часі (real-time PCR). У процесі дослідження у калі визначався вміст наступних типів бактерій: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, інших представників КМ (показник «інші», який відображає загальний відсоток всієї бактеріальної ДНК, крім представників, наведених вище), а, також, вираховувалося співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (далі –

«Співвідношення *F/B*»). Визначення їх вмісту проводилося методом ПЛР у реальному часі генетичною лабораторією Діаген (м. Київ), на термоциклері Rotor-Gene 6000 (QIAGEN, Німеччина) з використанням 16S rRNA-праймерів, які вказані на табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Праймери, які було використано для визначення вмісту основних типів кишкової мікрофлори

Тип мікроорганізмів	Напрямок	Нуклеотидна послідовність (праймер)
<i>Bacteroidetes</i>	F	5'-CRAACAGGATTAGATACCCT-3'
	R	5'-GGTAAGGTTCCCTCGCGTAT-3'
<i>Firmicutes</i>	F	5'-TGAAACTYAAAGGAATTGACG-3'
	R	5'-ACCATGCACCACCTGTC-3'
<i>Actinobacteria</i>	F	5'-TACGGCCGCAAGGCTA-3'
	R	5'-TCRTCCCCACCTTCCTCCG-3'
	R	5'-CGTAAGGGCCATGATG-3'
16S rRNA («інт»)»	F	5'-AAACTCAAAGGAATTGACGG-3'
	R	5'-CCCCGTCAATTCCTTTGAGTT-3'

Медіани часу перебування на дієті склали у групі целиакії 9 (IQR 6-12) років, НГБЦ – 4 (IQR 3-5) роки, різниця статистично не значуща ($p=0,087$). Час перебування на дієті та вік хворих корелювали з фекальним вмістом *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, їх співвідношенням (*F/B*) та *Actinobacteria*, та не

корелювали з вмістом «інших» типів. Детальніше ці кореляції описані нижче, після аналізу вмісту кожного з типів.

5.1 Bacteroidetes

Вміст бактерій типу *Bacteroidetes* склав 28,4 (IQR 6,58-39,28) % у хворих на целиацію, 24,98 (IQR 8,83-31,04) % у хворих на НГБЦ та 6,83 (IQR 3,69-9,22) % у групі контролю (рис. 5.1).

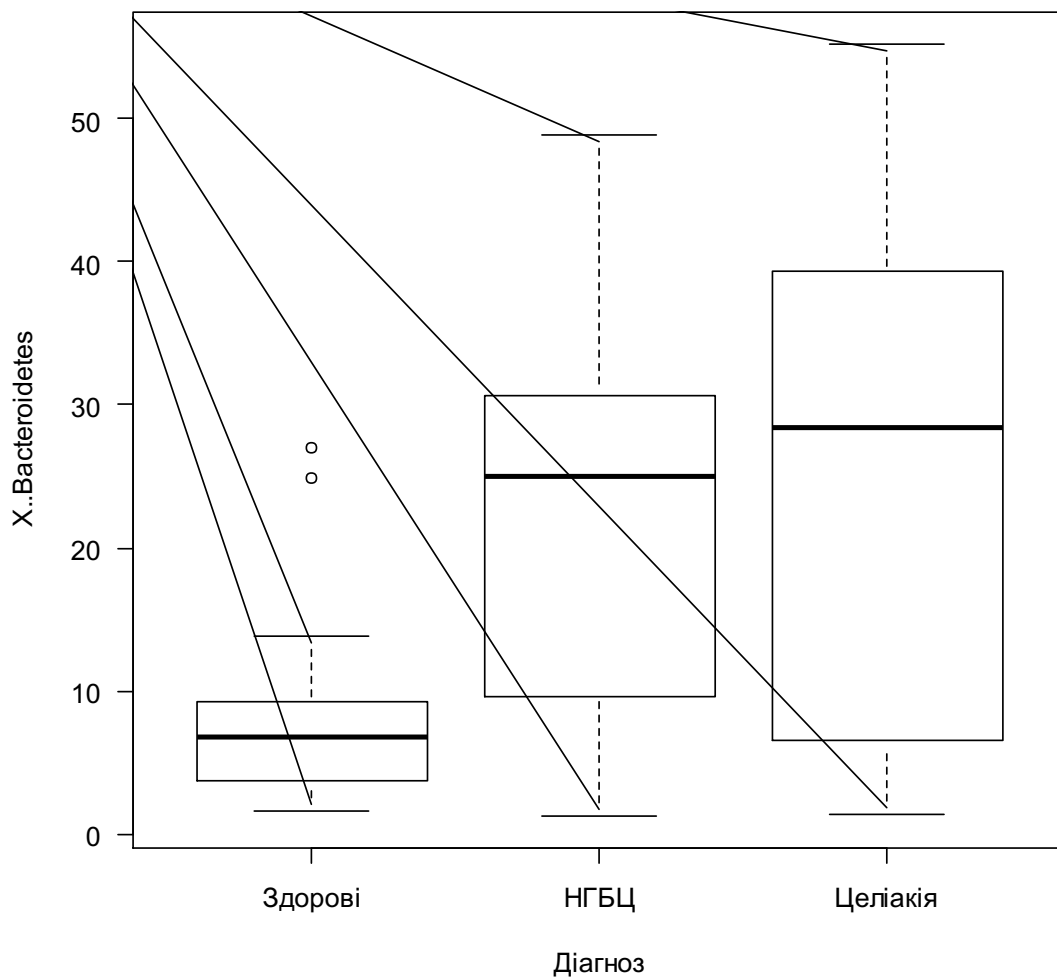


Рис 5.1. Фекальний вміст *Bacteroidetes* у досліджуваних групах осіб, %

Примітка: *- $p < 0,05$. Жирна риска – медіана, «коробка» - міжквартильний розмах, «вуса» - абсолютний діапазон значень, кола – «викиди»

Виявлено позитивну кореляцію середньої сили з віком ($\rho=0.4703$, $p=0.00065$, рис. 5.2) та тривалістю перебування на дієті ($\rho=0.3977$, $p=0.00564$, рис. 5.3.)

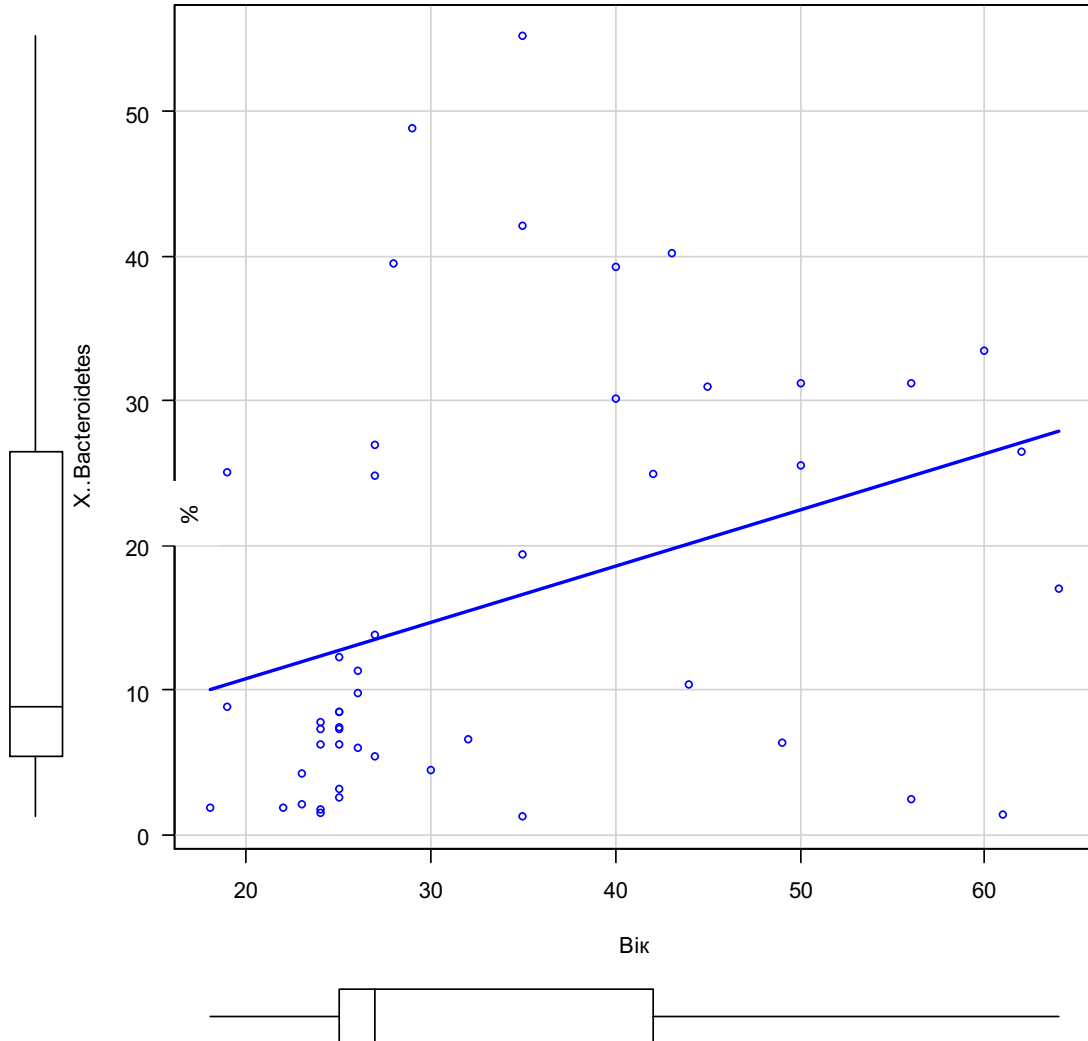


Рис. 5.2. Кореляція між фекальним вмістом *Bacteroidetes* та віком.

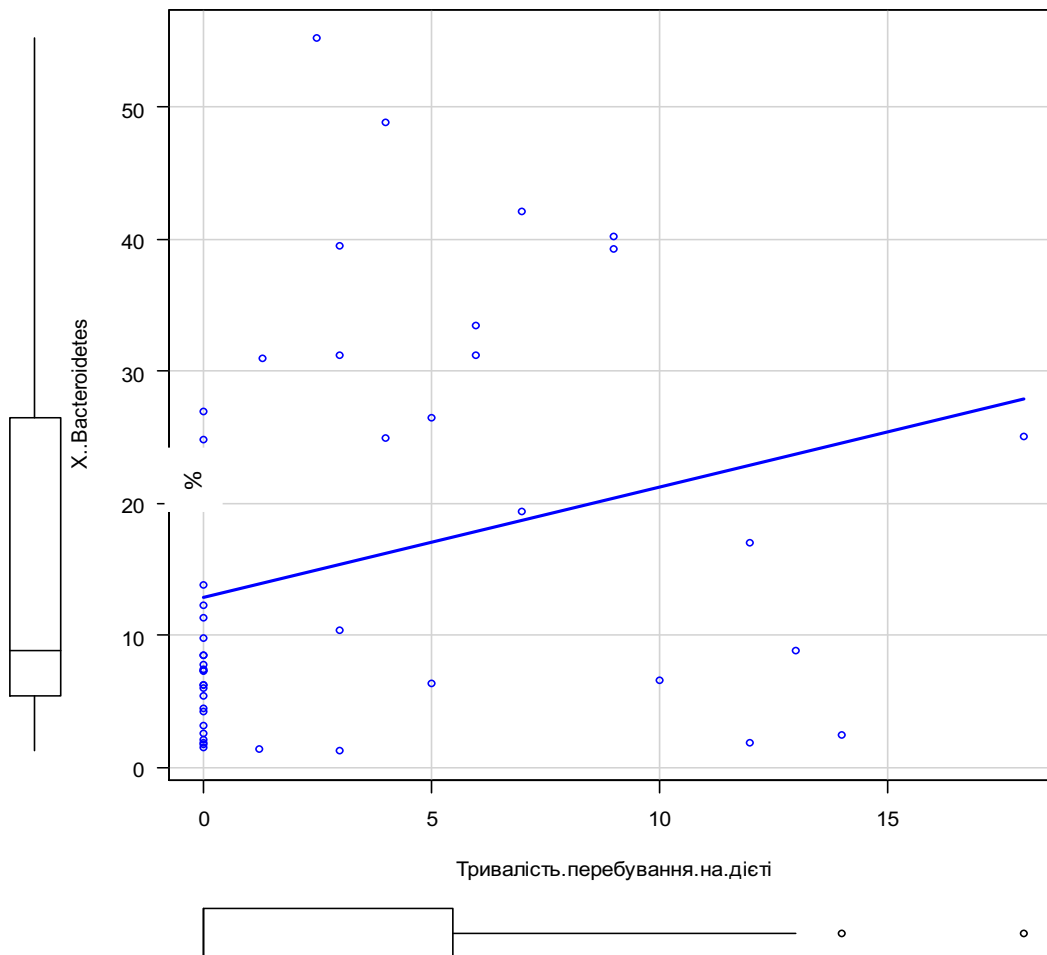


Рис. 5.3 Кореляція між фекальним вмістом *Bacteroidetes* та часом перебування на дієті.

5.2 Firmicutes

Вміст бактерій типу *Firmicutes* склав 53,47 (IQR 49,98- 57,21) % у хворих на целиакію, 53,0 (IQR 47,13-71,95) % у хворих на НГБЦ та 69,89 (IQR 58,58-74,1) % у осіб групи контролю (рис. 5.4).

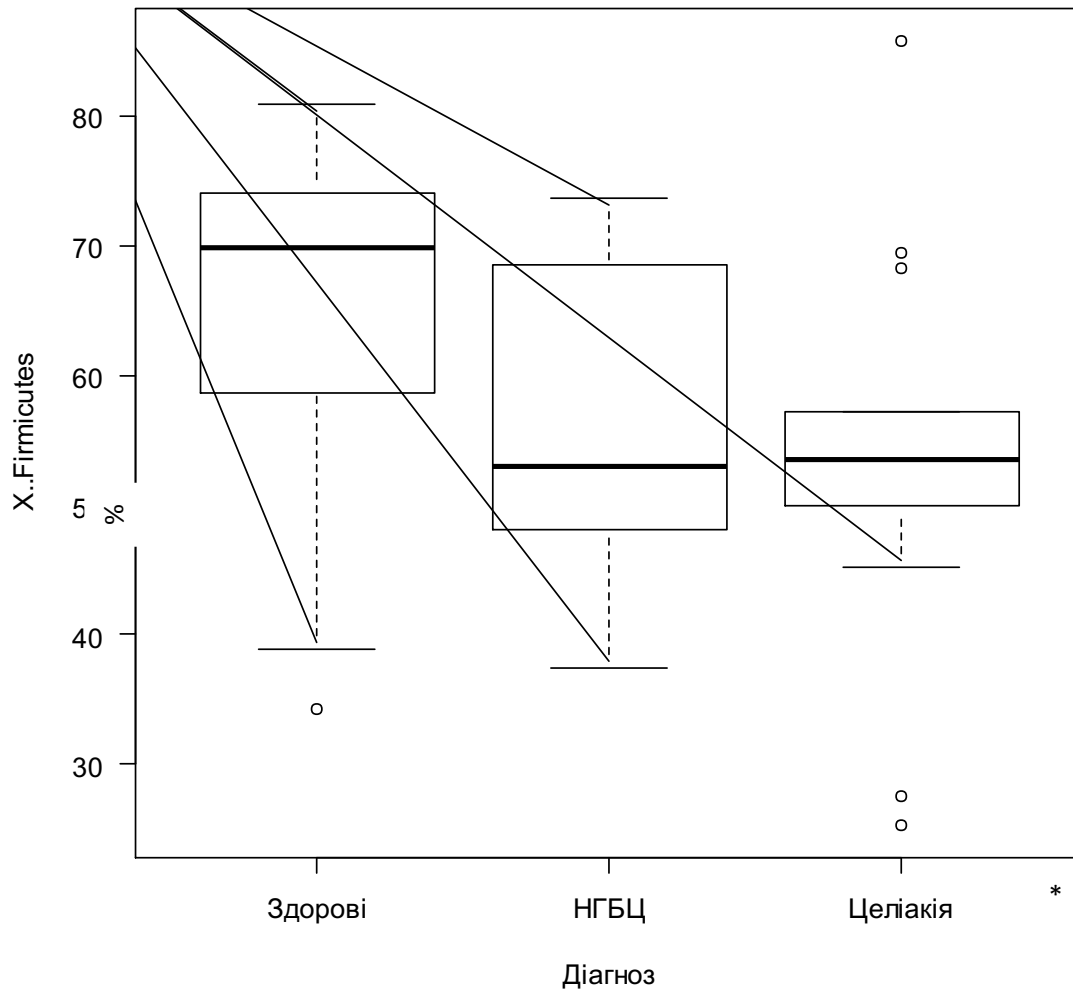


Рис. 5.4. Фекальний вміст *Firmicutes* у досліджуваних групах осіб,%. Примітка: *- $p < 0,05$. Жирна риска – медіана, «коробка» - міжквартильний розмах, «вуса» - абсолютний діапазон значень, кола – «викиди»-.

Як видно з рис. 5.4, у хворих на целіакію спостерігається достовірно нижчий вміст типу *Firmicutes*, ніж у здорових осіб ($p=0,014$), а група НГБЦ відрізнялася від контрольної недостовірно ($p=0,073$). Різниця між групами хворих з глютенчутливістю за цим показником відсутня ($p=0,942$).

Виявлено негативні кореляційні зв'язки середньої сили з віком ($\rho=-0.4202$, $p=0.00265$, рис. 5.5) та слабкий зв'язок з тривалістю перебування на дієті ($\rho=-0.3545$, $p=0.0145$, рис. 5.6)

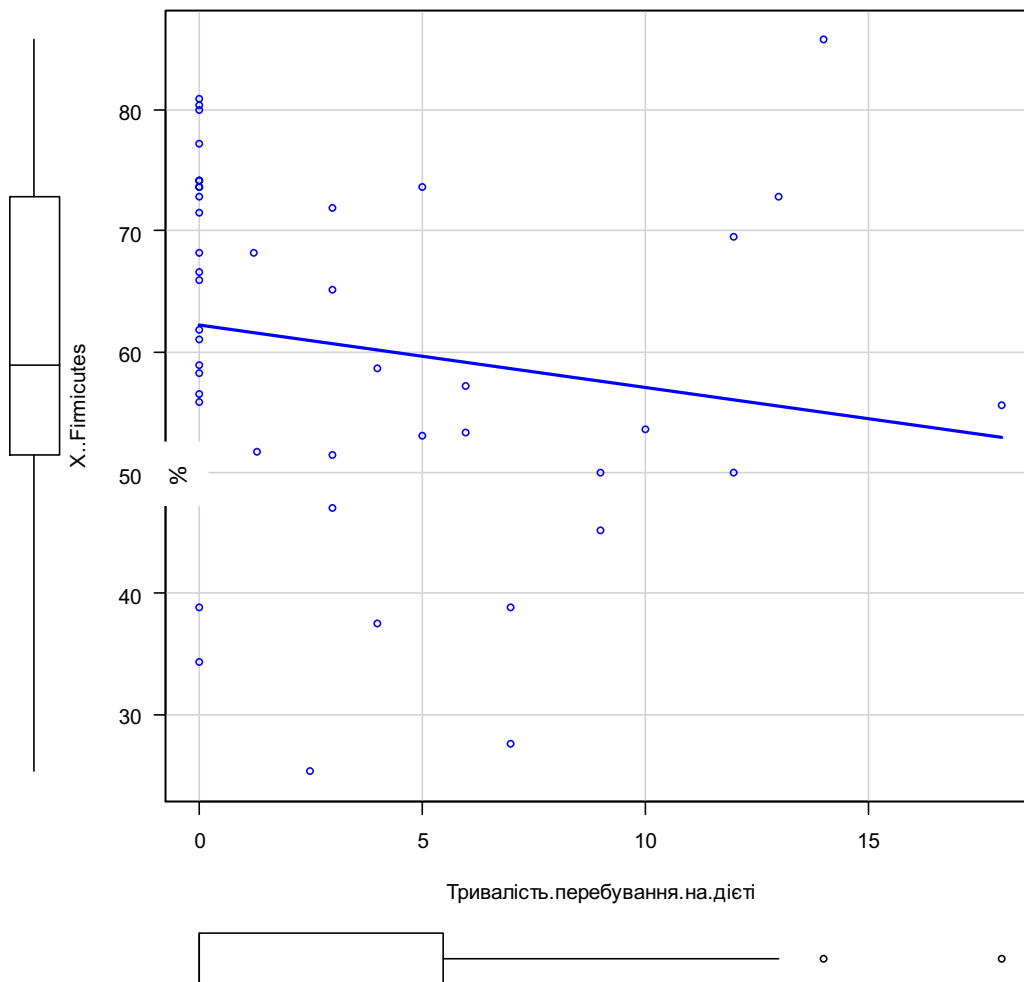


Рис. 5.6 Кореляція між фекальним вмістом *Firmicutes* та часом перебування на дієті.

5.3 Actinobacteria

Вміст бактерій типу *Actinobacteria* склав 4,8 (IQR 3,73 – 7,2) % у хворих на целиацію, 5,37 (IQR 3,89- 8,56) % у хворих на НГБЦ та 11,36 (IQR 7,07- 15,34) % у групі контролю (рис. 5.7).

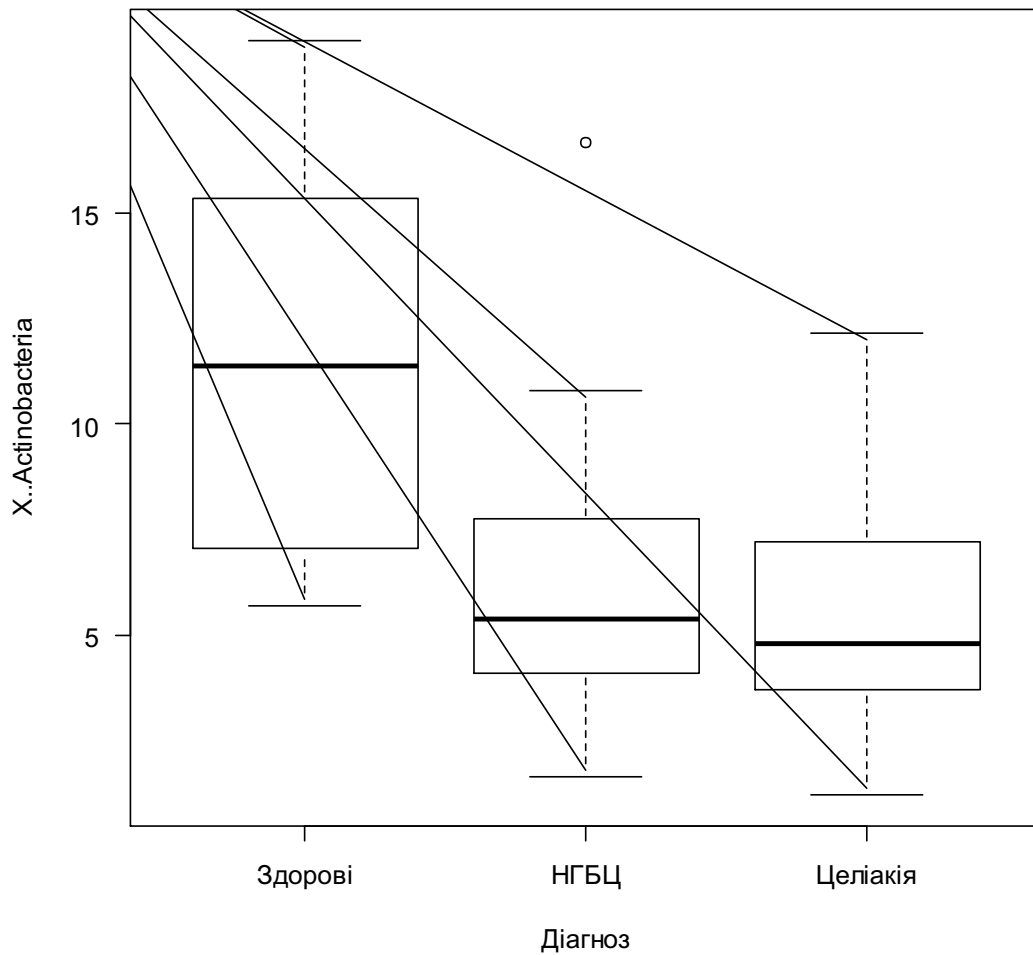


Рис. 5.7. Фекальний вміст *Actinobacteria* у досліджуваних групах осіб, %

Примітка: * $-p < 0,05$. Жирна риска – медіана, «коробка» - міжквартильний розмах, «вуса» - абсолютний діапазон значень, кола – «викиди»

За нашими результатами, у хворих з глютенчутливою патологією спостерігається достовірно нижчий вміст типу *Actinobacteria*, ніж у здорових осіб ($p=0,0003$ для целіакії та $p=0,009$ для НГБЦ); різниця між групами хворих з глютенчутливістю і за цим показником відсутня ($p=0,819$). Виявлено негативну кореляцію середньої сили з віком ($p=-0.5277$, $p=0.0000977$, рис. 5.8) та тривалістю перебування на дієті ($p=-0.5008$, $p=0.000337$, рис. 5.9)

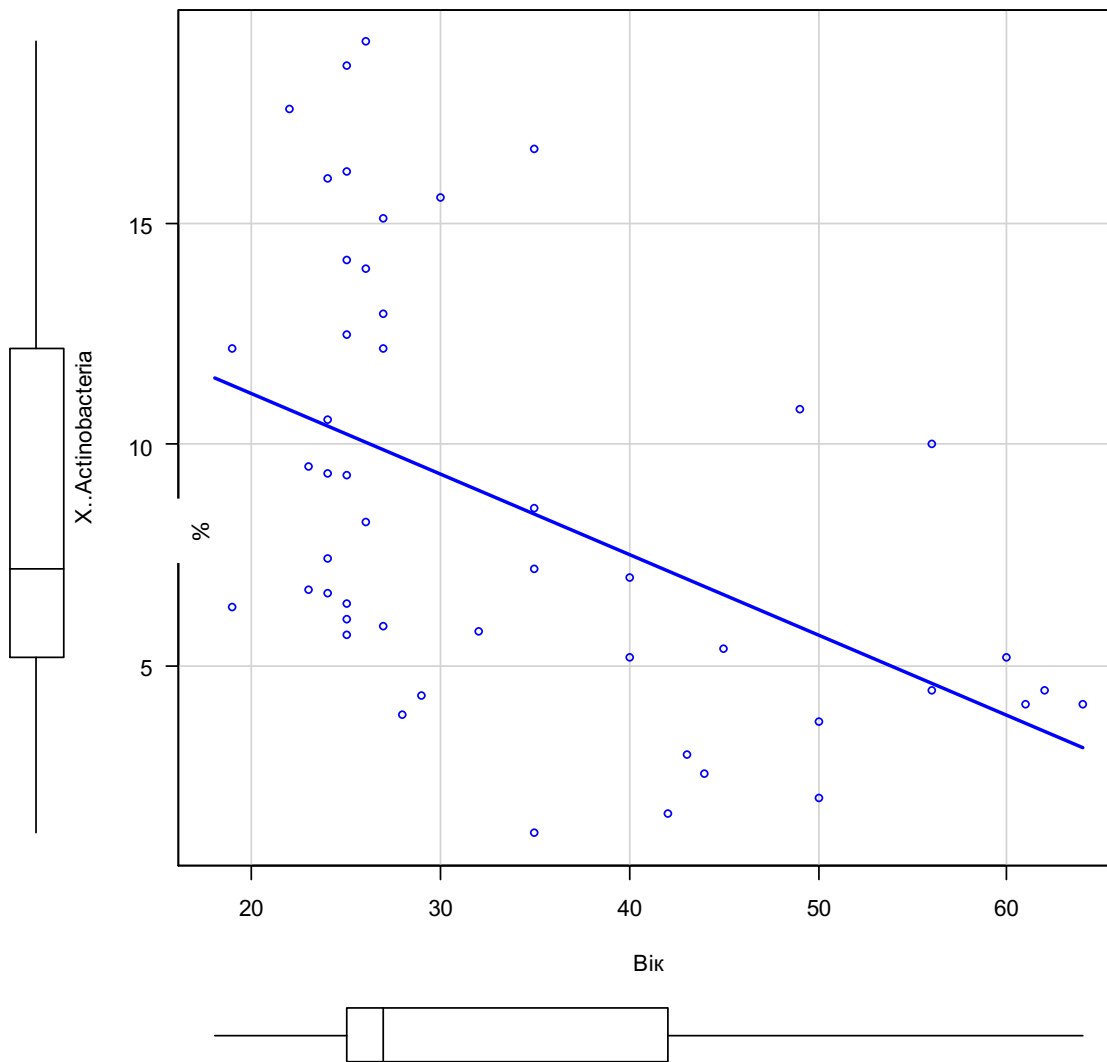


Рис. 5.8 Кореляція між фекальним вмістом *Actinobacteria* та віком.

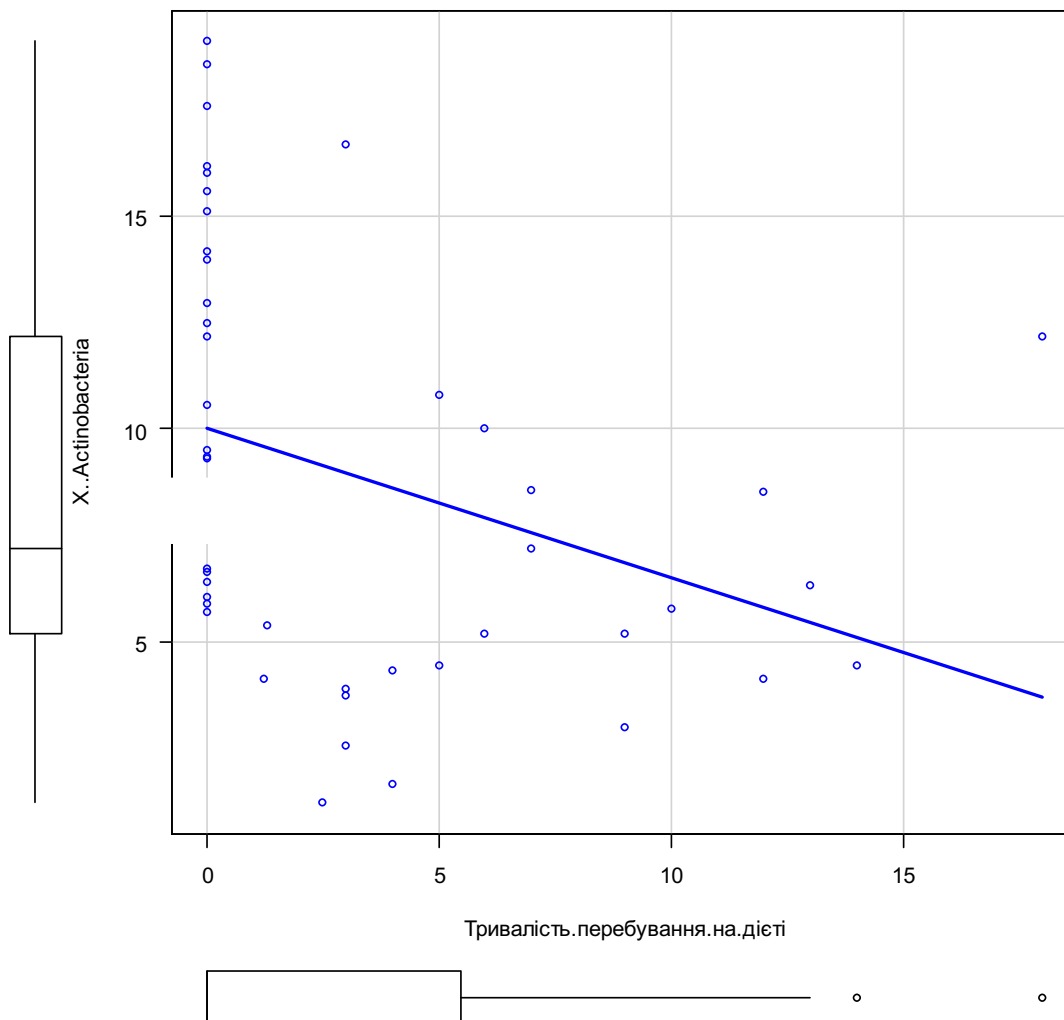


Рис. 5.9 Кореляція між фекальним вмістом *Actinobacteria* та часом перебування на дієті.

5.4 F/B

Співвідношення F/B дорівнювало 1,996 (IQR 1,27-8,15) у пацієнтів з целиакією, 2,0 (IQR 1,63-8,25) у пацієнтів з НГБЦ та 9,986 (IQR 6,37-18,80) у осіб групи контролю (рис. 5.10).

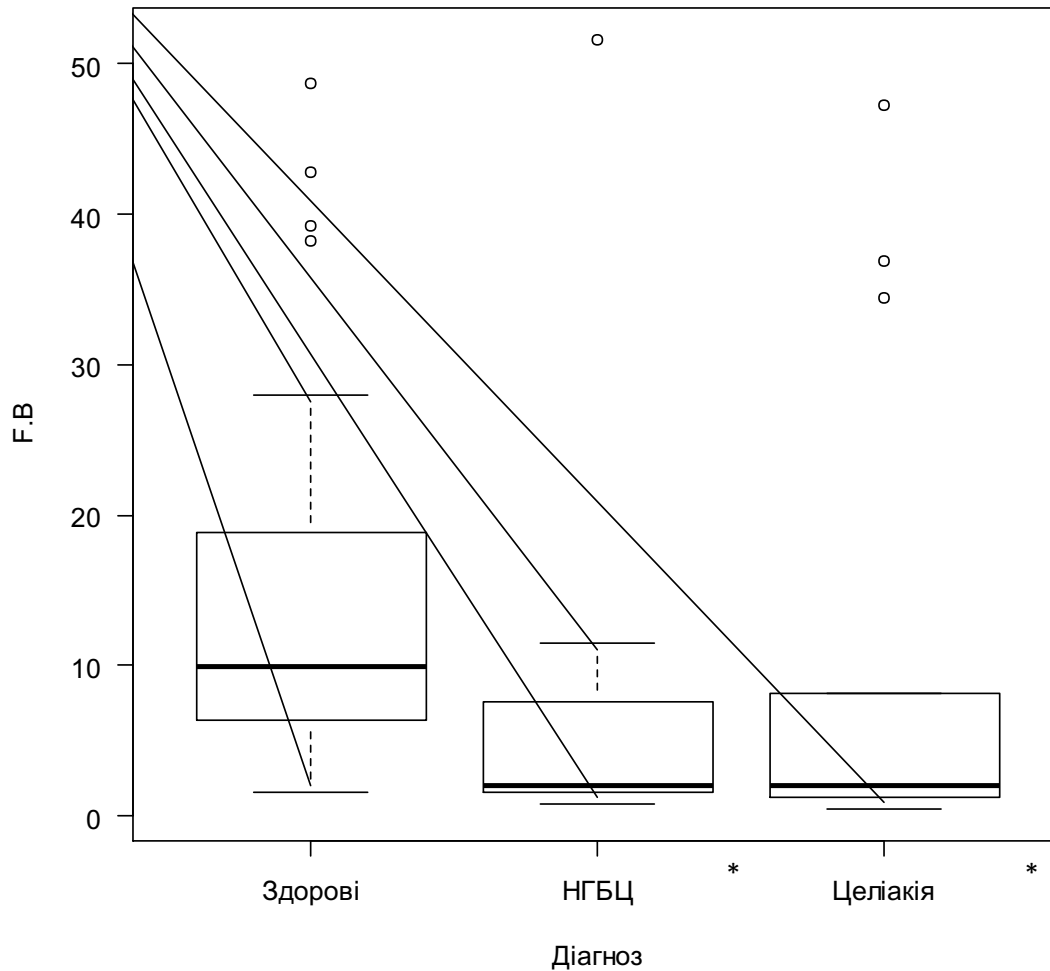


Рис. 5.10. Показник співвідношення F/B у досліджуваних групах осіб, %

Примітка: *- $p < 0,05$. Жирна риска – медіана, «коробка» - міжквартильний розмах, «вуса» - абсолютний діапазон значень, кола – «викиди»

Як видно з наведеного на рис.5.10, у хворих з глютенчутливою патологією спостерігається достовірно нижче співвідношення F/B , ніж у здорових осіб ($p=0,031$ для целіакії та $p=0,023$ для НГБЦ); різниця між групами хворих з глютенчутливістю і за цим показником відсутня ($p=0,8997$).

Виявлено негативні кореляційні зв'язки середньої сили з віком ($\rho=-0.4600$, $p=0.000882$, рис. 5.11) та з тривалістю перебування на дієті ($\rho= -0.3762$, $p=0.00915$, рис. 5.12)

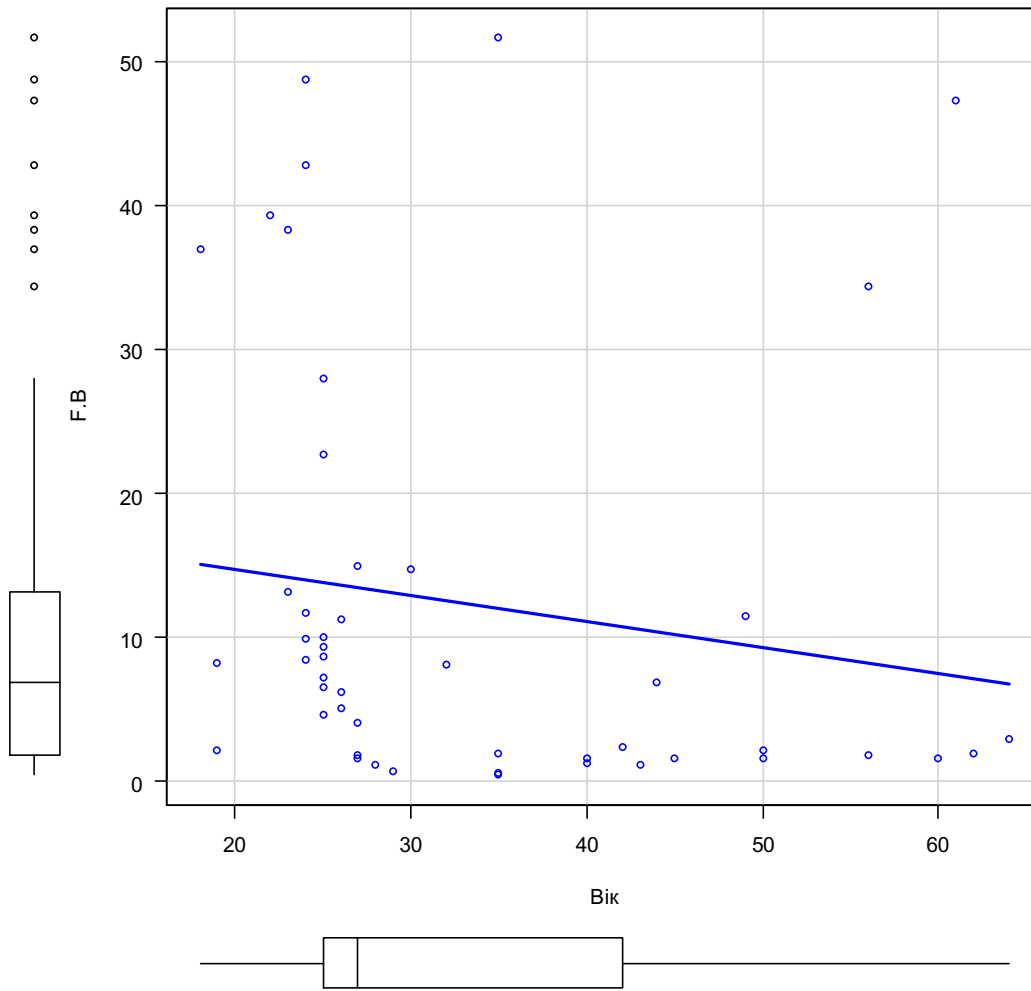


Рис. 5.11. Кореляція між фекальним вмістом F/B та віком.

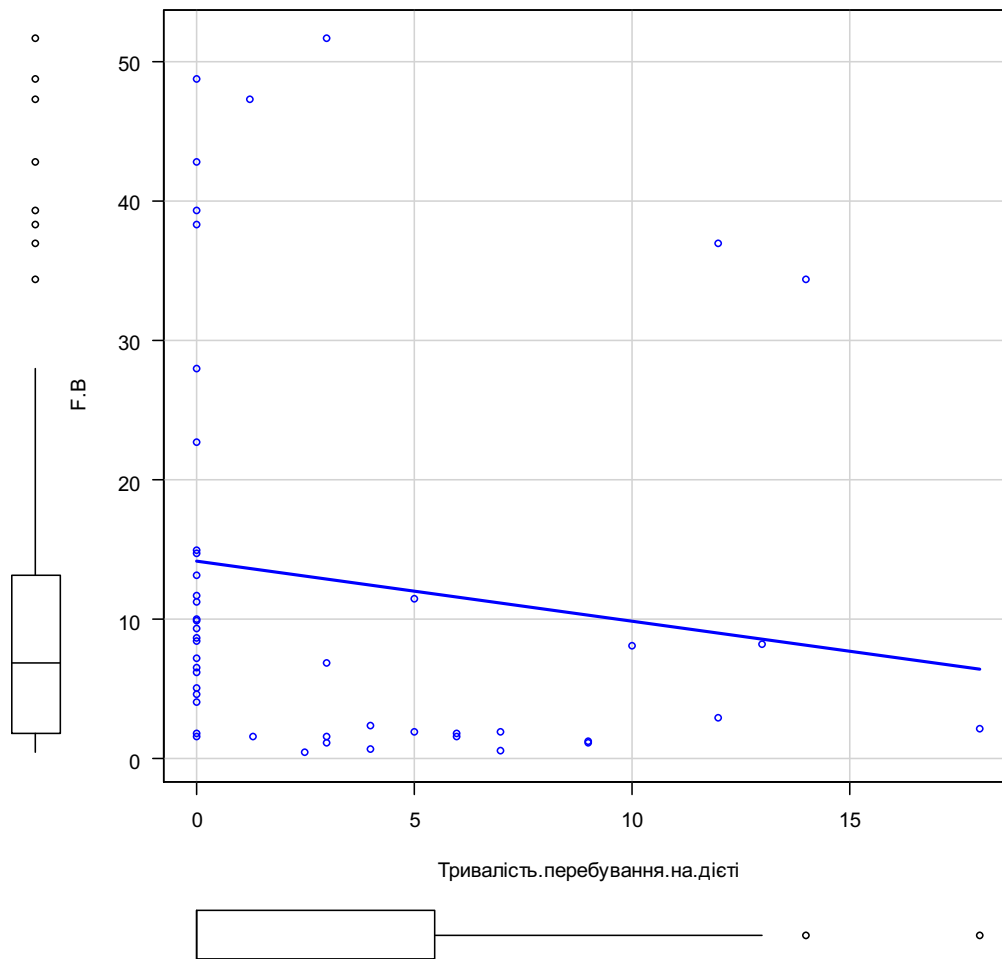


Рис. 5.12 Кореляція між фекальним вмістом F/B та часом перебування на дієті.

5.5 «Інші»

Вміст «інших» типів кишкової мікрофлори склав 15,39 (IQR 7,25-23,06) % у пацієнтів з целиакією, 13,78 (IQR 9,48-16,05) у пацієнтів з НГБЦ та 13,66 (IQR 8,43-17,78) у осіб групи контролю (рис. 5.13).

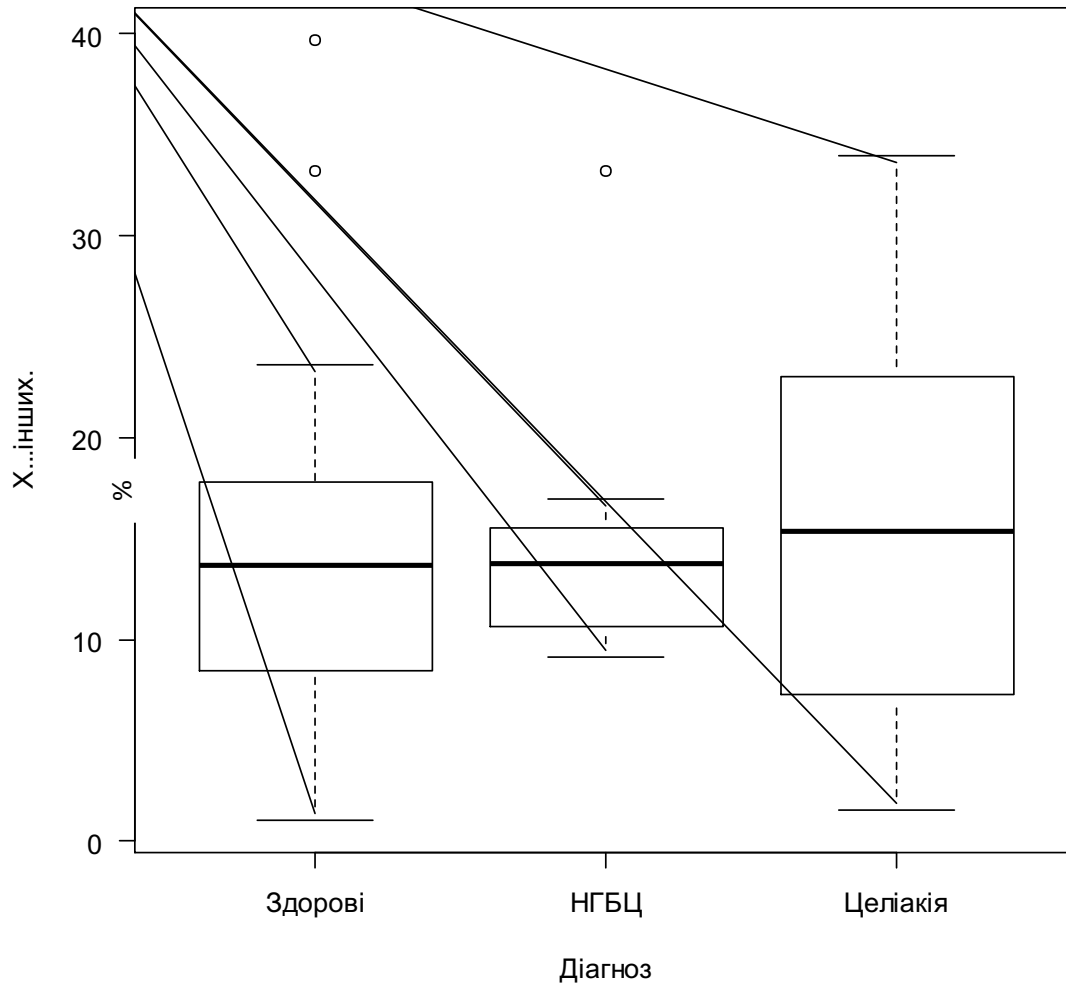


Рис. 5.13. Фекальний вміст "інших" типів мікрофлори у досліджуваних групах осіб, %

Як видно з рис.5.13, між всіма 3 групами достовірно не виявилось відмінностей ($p > 0,99$) за цим показником. Кореляції вмісту «інших» типів кишкової мікрофлори з віком чи тривалістю перебування на дієті також виявлено не було ($p > 0,7$).

Виходячи з дуже схожого зв'язку між дослідженими показниками і віком з одного боку, та часом перебування на дієті, з іншого, ми вирішили перевірити наявність кореляційного зв'язку між віком та тривалістю перебування на агліадиновій дієті та виявили позитивний зв'язок середньої сили між цими показниками (рис. 5.14):

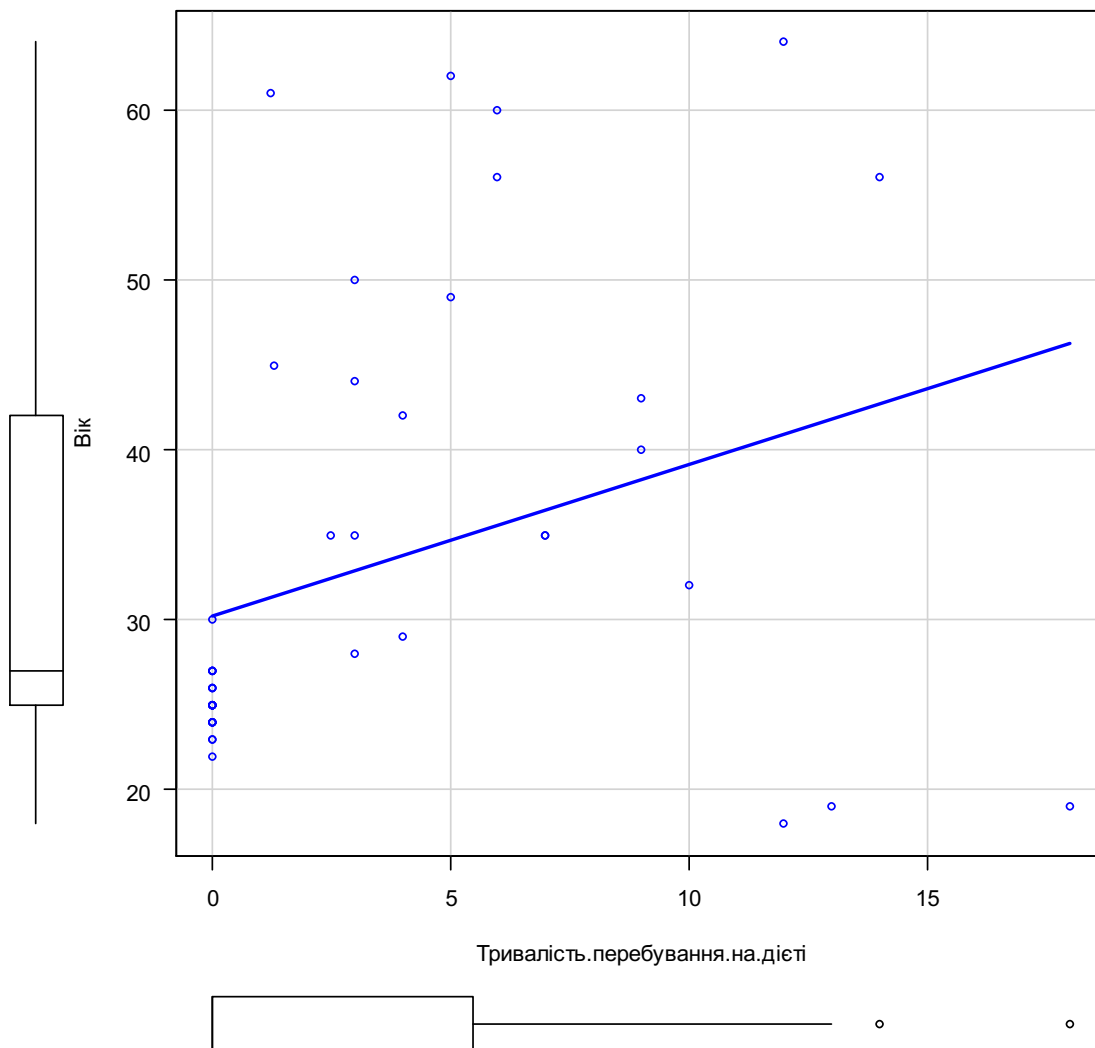


Рис. 5.14. Кореляційний зв'язок між віком пацієнтів та тривалістю їх перебування на агліадиновій дієті

5.6 Обговорення результатів Розділу 5

На підставі проведених досліджень спостерігався ширший діапазон абсолютних значень вмісту типів кишкових бактерій у груп з глютенчутливою патологією за такий у здорових осіб. На нашу думку, ця особливість може бути обумовлена великим діапазоном значень терміну перебування пацієнтів на агліадиновій дієті. Ми не виявили різниці між складом КМ – раніше не було такого скорочення у пацієнтів з целиакією та НГБЦ, натомість, виявили достовірну відмінність за 3 типами КМ між обома означеними групами та здоровими особами групи контролю. На нашу думку, особливості КМ у обстежених пацієнтів вказують на те, що причинним фактором виявлених нами змін КМ є саме дотримання агліадинової дієти, а не власне глютенчутливі захворювання.

Згідно отриманих нами результатів, різниця між групою НГБЦ та групою здорового контролю за фекальним вмістом *Firmicutes* не досягла рівня статистичної значущості ($p=0.07$). На нашу думку, різниця могла б вийти достовірною за умов залучення більшої кількості досліджуваних осіб.

У хворих на глютенчутливі ураження кишкового (целиакію та НГБЦ) спостерігаються суттєві мікробіомні зміни в кишковоки в бік підвищення вмісту *Bacteroidetes* за рахунок зниження вмісту *Firmicutes* та *Actinobacteria*. Показник співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* виявився настільки ж показовим, наскільки показовою є різниця між його складовими. Ступінь змін КМ прямо залежить від часу перебування на агліадиновій дієті. Виявлені зміни КМ, найімовірніше, є наслідком особливостей харчування таких хворих, а саме побічним ефектом дотримання агліадинової дієти.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У зв'язку з потребою хворих на целиацію та НГБЦ суворо дотримуватися БГД, що є єдиним методом лікування цього захворювання, ми дослідили вплив лікувального харчування (БГД) на якість життя пацієнтів, вплив БГД дієти на мікробіом, а також розвиток у хворих на целиацію та НГБЦ розладів по вісі кишковик-головний мозок. Ми провели оцінку стану 91 пацієнта цієї категорії, використовуючи клінічні та лабораторні методи дослідження.

Всі пацієнти, які були включені в дослідження, були членами ВГО «Українська спілка целиакії». Всі вони вже мали попереднє обстеження, а з моменту встановлення діагнозу і стаж прихильності до БГД був більше 1 року. Діагностика целиакії та НГБЦ була заснована на чинних діагностичних рекомендаціях європейських протоколів. Об'єм діагностичних обстежень включав: визначення антитіла IgA до тканинної трансглютамінази, визначення вмісту основних типів кишкового мікробіому в калі, використання опитувальника CD-QoL для оцінки якості життя хворих на целиацію та НГБЦ до початку повномасштабної війни та під час, а також опитувальника IBS-SSS, який дозволяє оцінити вираженість СПК-подібної симптоматики та опитувальника Віагі для оцінки прихильності до БГД. Також ми оцінили можливість корекції СПК-подібної симптоматики у хворих на целиацію та НГБЦ за допомогою полікомпонентної пробіотичної добавки.

Результати нашого дослідження вказують на низьку якість життя хворих на целиацію та НГБЦ за опитувальником CD-QoL, яка достовірно знизилася після початку повномасштабного вторгнення ($p=0,000001$). До початку повномасштабного вторгнення в Україну середній бал за опитувальником CD-QoL становив $75,54 \pm 1.8$. 47,25% хворих на целиацію та НГБЦ мали середню та високу якість життя. Після повномасштабного вторгнення загальний середній бал CD-QoL становив $68,54 \pm 2.5$. Якщо порівняти результати оцінки якості життя

за результати італійського дослідження, в якому середній бал за CD-QoL склав $80,54 \pm 2,4$, ми бачимо велику різницю в якості життя таких хворих. [115].

Для кращого сприйняття результатів опитувальника ми розділили загальний бал пацієнтів за опитувальником CD-QoL на тертилі: перший тертиль відповідає низькій якості життя (діапазон 44–77), другий тертиль відповідає середній якості життя (діапазон 78–88), третій тертиль відповідає високій якості життя (діапазон 89–99). За результатами цього поділу ми побачили, що кількість пацієнтів, які відповідають низькій якості життя після початку повномасштабного вторгнення значно збільшилася. До початку війни пацієнти з низькою якістю життя склали – 52,75%, після початку повномасштабного вторгнення – 79,12%. Ми не маємо можливості порівняти наші результати з іншими дослідженнями, тому що фактор впливу війни на якість життя хворих на целиацію та НГБЦ не вивчався.

Опитувальник CD-QoL складається з чотирьох основних підшкал, які дозволяють оцінити різні аспекти життя хворого, який дотримується БГД: підшкала харчових обмежень, підшкала занепокоєння власним здоров'ям, підшкала відчуття неадекватності лікування, підшкала дисфорії. Кожна з цих підшкал є складовою загального балу опитувальника CD-QoL. При статистичному порівнянні результатів опитувальника до повномасштабної війни та під час війни, ми виявили достовірне зниження якості життя по всіх підшкалах: підшкала дисфорії ($p=0,000009$), підшкала харчових обмежень ($p=0,000012$), підшкала занепокоєння власним здоров'ям ($p=0,00015$), підшкала відчуття неадекватності лікування ($p=0,04$). З цього ми робимо висновок, що зниження якості життя достовірно відобразилося по всіх підшкалах, в той час, якщо порівнювати з результатами європейських досліджень, де зниження відбувалося лише за рахунок шкали дисфорії.

Важливим етапом оцінки якості життя було порівняння різних підгруп пацієнтів для визначення найбільш чутливих. За результатами розподілу опитувальника CD-QoL під час повномасштабного вторгнення ми виділили наступні підгрупи пацієнтів для порівняння результатів: за статтю (чоловіки/жінки), за захворюванням (целиація/НГБЦ), за переміщенням в межах

України (змінювали/не змінювали), за серопозитивністю (позитивні антитіла до tTG-IgA/негативні), часом перебування на БГД (більше/менше 5 років), віком (старші/молодші за 35 років). Результати статистичного аналізу свідчать, що загальний бал CD-QoL у чоловіків був вищим, ніж у жінок ($p = 0,05$). Основні причини, на нашу думку, є менша емоційність чоловіків та більш легковажне ставлення до власного здоров'я, бо менший загальний бал в вони отримали в основному за рахунок меншої кількості балів по підшкалі дисфорії та занепокоєнню власним здоров'ям. Ці дані збігаються результатами опитувальника та висновками в дослідженні [123].

Загальний бал CD-QoL був достовірно вищим у пацієнтів молодшого віку (до 35 років), ніж у тих, хто був старший за 35 років ($p=0,04$). Пацієнти з позитивними антитілами tTG-IgA також в основному менший бал за шкалою якості життя CD-QoL, що було статистично доведено ($p=0,05$). Ймовірно, це може бути пов'язано з тим, що більшість пацієнтів проінформовані про те, що з віком підвищується розвиток ускладнень, що пов'язані з глютенчутливими захворюванням [124]. Попередні дослідження також повідомляли про негативну кореляцію між якістю та віком, оскільки літні пацієнти часто повідомляють про супутні захворювання, що впливають здоров'я і, відповідно, на якість життя [125]. Вірогідно, це пов'язано з тим, що вони мають більше симптомів, що безпосередньо впливає на їх якість життя [82]. Що цікаво, в попередніх дослідженнях, аналізуючи пацієнтів з целиакією, які тривалий час перебували на БГД, визначено, що якість життя не була порушена у пацієнтів з целиакією, у яких виявлено підвищений титр антитіл tTG-IgA до целиакії [126]. Не було виявлено статистично значущої залежності в групі порівняння між целиакією та НГБЦ, переїжджаючими та непереїжджаючими особами, а також терміном перебування на безглютенівій дієті. Загалом, той факт, що ми не виявили статистично значних різниць в якості життя в цих підгрупах, можливо, пов'язаний не лише з невеликою вибіркою, але й з тим, що всі пацієнти в нашій досліджуваній групі мали гарну прихильність до БГД. Середній бал за шкалою Viagi склав $3,3 \pm 0,3$, що відповідає гарній прихильності.

Також ми б хотіли відмітити специфічність та зручність використання опитувальника CD-QoL. CD-QoL - це зручний інструмент для розуміння труднощів і обмежень у повсякденному житті пацієнтів, які постійно дотримуються безглютенової дієти. Використання CD-QoL має переваги перед іншими анкетами, призначеними для оцінки якості життя: вона містить запитання, специфічні для хворих на целиацію та НГБЦ. Крім того, порівняно з іншими анкетами, які використовуються для оцінки целиакії, такими як загальна анкета щодо целиакії (CDQ- Celiac Disease Questionnaire), CD-QoL є більш короткою та займає менше часу для заповнення пацієнтами [116].

Резюмуючи вищесказане, наше дослідження показало загальну низьку якість життя у пацієнтів з целиакією та НГБЦ в Україні. Ймовірно, це пов'язане з багатьма факторами: недостатня обізнаність пацієнтів про своє захворювання, відсутність спеціалізованих медичних центрів для роботи з глютенчутливими патологіями та загальне соціально-економічне становище в Україні. Більшу увагу в при оцінці та спостереженням за пацієнтами з целиакією та НГБЦ необхідно приділяти жінкам, людям, що старші за 35 років, та серопозитивним пацієнтам.

Наступним нашим кроком стала оцінка поширеності та вираженості СПК-подібної симптоматики серед досліджуваної групи, незважаючи дотримання БГД, а також оцінка можливості корекції цих скарг за допомогою полікомпонентної пробіотичної добавки.

Під час клінічно-лабораторного обстеження (n=91) групи пацієнтів ВГО «Українська спілка целиакії» ми виявили, що 45,5% (n=41) пацієнтів із глютенчутливими захворюваннями, які дотримувалися БГД, мали стійкі та постійні симптоми. Поширеність скарг, незважаючи на БГД в нашому дослідженні є трохи вищою, ніж в інших аналогічних дослідженнях. В них частота СПК-подібних скарг серед пацієнтів із глютенчутливими захворюваннями коливалася від 22% до 40%. Однією з можливих причин більш високих показників в Україні СПК-подібних скарг, може бути складна соціально-економічна ситуація в Україні, що посилює персистенцію цих

симптомів та впливає на якість життя. У даної групи було виявлено наступний спектр скарг: здуття (29%), закрепи (21%), проноси (19%), болі в животі (31%). Ці скарги є типовими для СПК, що співпадає з результатами подібних досліджень.

Оцінка ступеня важкості синдрому подразненого кишківника та ефективності застосування полікомпонентного пробіотичного препарату, що містив *Lactobacillus plantarum* CETC7484, *Lactobacillus plantarum* CETC7485, *Pediococcus acidilactici* CETC748 - не менше 3×10^9 КУО здійснювалася шляхом проведення анкетування пацієнтів за допомогою шкали оцінки важкості симптомів IBS severity scoring system (IBS-SSS) до та через місяць після прийому пробіотику. Оцінка результатів анкетування полягала в тому, що бали опитування переводилися у відповідні категорії важкості проявів СПК. Зокрема, пацієнти, які набрали від 75 до 175 балів, вважалися з легким перебігом СПК, від 175 до 300 балів - з помірними проявами СПК, а 300 і більше балів - з важкими проявами СПК.

Нами було встановлено, що після 30-денного курсу прийому пробіотику у хворих у більшості пацієнтів з глютенчутливою патологією достовірно знизилася вираженість СПК-подібної симптоматики ($p=0,00005$). Середній бал за опитувальником IBS-SSS становив до прийому $217,25 \pm 25,7$ та після полікомпонентного пробіотичного препарату $128,65 \pm 28,5$.

Використовуючи опитувальник IBS-SSS до та після прийому полікомпонентного препарату, ми виявили, що зменшення симптоматики відбулося у 29 пацієнтів (69%), стан залишився без змін у 7 пацієнтів (17%), погіршення стану та збільшення виразності скарг відзначено у 6 пацієнтів (14%).

В процесі аналізу причин можливого погіршення стану у найменшій підгрупі пацієнтів, які приймали комплексний пробіотичний препарат, ми розробили гіпотезу, що прийом пробіотика може зменшити увагу пацієнтів до дотримання безглютенової дієти. Пацієнти почували, що тепер можуть дозволити собі трохи більше в дієтичному плані, що може призвести до

погіршення їхнього стану. Цей висновок ми зробили на підставі додаткового опитування, яке було проведено нами.

При порівнянні між собою групи пацієнтів з целиакією та НГБЦ було виявлено, що пробіотична добавка мала більший вплив на вираженість СПК-подібної симптоматики у хворих на целиакію ($p=0,000051$). Можливо, це може бути пов'язане з тим, що виникнення симптомів у людей з НГБЦ може спричинятися не лише глютенем, а й іншими компонентами їжі. Імовірно, більш детальне дієтологічне опитування дозволило б виявити їх, але на момент проведення дослідження це не було можливо.

При порівнянні між собою чоловіків та жінок статистично значимої різниці в ефективності полікомпонентного пробіотику не було виявлено: зменшення симптомів були виявлені, як у чоловіків ($p=0,019525$), так і у жінок ($p=0,000551$).

Тривалість перебування на БГД, а також вік пацієнтів не змінює ефективність полікомпонентного пробіотику. У всіх підгрупах хворі на целиакію та НГБЦ виявилися статистично значуще покращення самопочуття за опитувальником IBS-SSS: БГД > 5 років ($p=0,003055$), БГД < 5 років ($p=0,005069$), 35 років > ($p=0,003564$), < 35 років ($p=0,004483$).

При порівнянні підгруп по вираженості симптомів з'ясувалося, що прийом пробіотику більш ефективно впливає на хворих з важким перебігом СПК ($p=0,009376$) та помірним ($p=0,000379$). На легкий перебіг СПК-повідних симптомів у хворих на целиакію та НГБЦ вплив був статистично незначимим ($p=0,378924$).

При оцінці полікомпонентного пробіотику на конкретні скарги за опитувальником IBS-SSS скарг нами визначено, що пробіотик найбільш ефективно зменшив здуття ($p=0,003699$). Вплив на болі в животі, проноси та закрепи виявилися статистично незначущими. Це могло бути пов'язано з тим, що використана в дослідженні суміш трьох пробіотичних бактерій: двох штамів *Lactobacillus plantarum* (СЕСТ7484 і СЕСТ7485) і одного *Pediococcus acidilactici* (СЕСТ7483) може зменшувати активність CH_4 та H_2S за рахунок окислювання,

що впливає на підвищення вісцеральної чутливості, а також на надмірний бактеріальний ріст [127].

Сучасні дослідження, які використовують нові методи кількісного визначення кишкової мікробіоти, виявили різницю у складі мікробіоти у пацієнтів з синдромом подразненого кишківника порівняно зі здоровими особами. Зокрема, було виявлено збільшення кількості *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Enterobacteriaceae*, *Enterobacter* та *Ruminococcus*, при одночасному зниженні кількості *Bifidobacterium* [128]. Крім змін у кількісних показниках, також спостерігалася зменшена активність *Lactobacilli* та *Bifidobacteria* у осіб з синдромом подразненого кишківника, а також виявлено негативну кореляцію між типом кишкової мікробіоти та вираженістю симптомів синдрому подразненого кишківника [129].

У цьому дослідженні ми використовували суміш трьох пробіотичних бактерій: двох штамів *Lactobacillus plantarum* (СЕСТ7484 і СЕСТ7485) і одного *Pediococcus acidilactici* (СЕСТ7483). За допомогою цієї формули ми виявили швидкий і клінічно значущий ефект комбінації пробіотиків на СПК-подібну симптоматику у пацієнтів із целиакією та НГБЦ, що було пов'язано зі зменшенням симптомів: діареї, болю в животі, здуття. Подібні позитивні результати були отримані під час корекції проявів СПК, що позитивно вплинуло на якість життя пацієнтів в дослідженні, яке було проведено в Іспанії [130]. Суміш трьох пробіотичних бактерій: двох штамів *Lactobacillus plantarum* (СЕСТ7484 і СЕСТ7485) і одного *Pediococcus acidilactici* (СЕСТ7483) сприяє продукції великої кількості коротколанцюгових жовчних кислот, переважно ацетату. Крім того, протизапальний ефект реалізується за рахунок утворення ацетилхоліну (АХ), який є важливим регулятором запалення слизової оболонки через нікотинові ацетилхолінові рецептори. На жаль, там не проводилася оцінка конкретних симптомів. Отже, ця комбінація пробіотиків може бути корисною для лікування пацієнтів із глютенчутливими захворюваннями та синдромом подразненого кишечника. Потрібно оцінювати інші пробіотичні комбінації для визначення найбільш оптимальної комбінації штамів.

На завершальному етапі дослідження було проаналізовано склад кишкового мікробіому у пацієнтів, які страждають на целиакію та НГБЦ. Виявлено, що вміст бактерій типу *Bacteroidetes* становив 28,4% (IQR 6,58-39,28) у пацієнтів з целиакією, 24,98% (IQR 8,83-31,04) у хворих на НГБЦ та 6,83% (IQR 3,69-9,22) у групі контролю. Співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* складало 1,996 (IQR 1,27-8,15) у пацієнтів з целиакією, 2,0 (IQR 1,63-8,25) у хворих на НГБЦ та 9,986 (IQR 6,37-18,80) у осіб групи контролю. Вміст "інших" типів кишкової мікрофлори склав 15,39% (IQR 7,25-23,06) у пацієнтів з целиакією, 13,78% (IQR 9,48-16,05) у хворих на НГБЦ та 13,66% (IQR 8,43-17,78) у групі контролю.

На основі проведених досліджень було виявлено широкий діапазон значень вмісту типів кишкових бактерій у групах із глютенчутливою патологією в порівнянні зі здоровими особами. Цю особливість, на нашу думку, може бути пояснено великим розмахом терміну дотримання агліадинової дієти у пацієнтів. Ми не виявили різниці в складі кишкового мікробіому між пацієнтами з целиакією та НГБЦ, однак виявили значну відмінність за 3 типами кишкової мікрофлори між обома групами та здоровими особами групи контролю. На наш погляд, особливості кишкового мікробіому у досліджених пацієнтів свідчать про те, що причиною виявлених нами змін є саме дотримання агліадинової дієти, а не глютенчутливість.

Згідно отриманих результатів, різниця між групою НГБЦ та групою здорового контролю за фекальним вмістом *Firmicutes* не досягла статистичної значущості ($p=0.07$). Ми вважаємо, що ця різниця могла бути виявлена, якби було залучено більше досліджуваних осіб.

У хворих на глютенчутливі ураження кишковика (целиакію та НГБЦ) спостерігаються значні зміни у кишковому мікробіомі, що виявляються у збільшенні вмісту *Bacteroidetes* за рахунок зменшення вмісту *Firmicutes* та *Actinobacteria*. Співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* виявилось досить виразним, що свідчить про суттєвість різниці між складовими кишкового мікробіому. Зміни у кишковому мікробіомі безпосередньо залежать від тривалості дотримання агліадинової дієти. Виявлені зміни, ймовірно, є

результатом особливостей харчування цих пацієнтів, що є побічним ефектом дотримання агліадинової дієти.

Загалом досліджень щодо впливу пробіотиків на целиакію була невелика кількість Olivares та ін. виявили, що *B. longum* СЕСТ 7347 може допомогти покращити стан здоров'я пацієнтів з целиакією, які мають тенденцію до порушень у складі КМ [131]. Дослідження показують, що пробіотики в поєднанні з безглютеновою дієтою можуть відновити кишкову мікробіоту у пацієнтів з целиакією. Дослідження підтвердили, що співвідношення *Firmicutes* до *Bacteroides* та кількість *Actinobacteria* зменшуються у дітей з целиакією порівняно з контролем. Діти на безглютеновій дієті протягом 3 місяців приймали пробіотики, що містять два штами *Bifidobacterium* (B632 та BR03). Порівняно з дітьми на безглютеновій дієті без прийому пробіотиків, співвідношення *Firmicutes* до *Bacteroides* та кількість *Actinobacteria* збільшилися більше, ніж до того, і були схожими на склад КМ здорових дітей [132]. Прийом пробіотиків чітко виявив негативну залежність між *Firmicutes* та протизапальним TNF- α . [133].

Таким чином, нами вивчена якість життя хворих на целиакію та НГБЦ в Україні до та під час повномасштабної війни, оцінена поширеність СПК-подібних скарг та можливості її корекції за допомогою полікомпонентної пробіотичної добавки, а також вивчений склад кишкового мікробіому у хворих на целиакію та НГБЦ на тлі БГД.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення та набуло подальшого розвитку вирішення наукової задачі оцінки якості життя та кишкового мікробіому хворих на целиацію та НГБЦ в умовах війни та можливості корекції СПК-подібної симптоматики у цієї категорії хворих за допомогою полікомпонентної пробіотичної добавки.

1. За результатами опитування CD-QoL в Україні була виявлена низька якість життя хворих на целиацію та НГБЦ. Суттєвим фактором стала війна – до початку повномасштабного вторгнення якість життя була достовірно вищою ($p=0,000001$).

2. Тривала та суворя БГД не завжди позбавляє хворих на целиацію та НГБЦ симптомів. 45,5% пацієнтів із глютенчутливими захворюваннями на тлі БГД мали стійкі та постійні симптоми.

3. Суміш трьох пробіотичних бактерій: двох штамів *Lactobacillus plantarum* (СЕСТ7484 і СЕСТ7485) і одного *Pediococcus acidilactici* (СЕСТ7483) ефективно покращила самопочуття хворих на целиацію та НГБЦ ($p=0,00005$). Найбільш виражений вплив був виявлений щодо зменшення здуття ($p=0,003699$).

4. У хворих на целиацію та НГБЦ спостерігаються суттєві мікробіомні зміни в кишковоки в бік підвищення вмісту *Bacteroidetes* за рахунок зниження вмісту *Firmicutes* та *Actinobacteria*. Показник співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* виявився настільки ж показовим, наскільки показовою є різниця між його складовими. Ступінь змін КМ прямо залежить від часу перебування на агліадиновій дієті.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При спостереженні за хворими на целиацію та НГБЦ на БГД особливу увагу слід звертати на жінок, пацієнтів старше за 35 років та серопозитивних за антитілами до tTG-IgA. Ці групи пацієнтів більше схильні до низької якості життя, що тягне за собою порушення прихильності до БГД.
2. Якщо хворий на целиацію та НГБЦ має скарги, незважаючи на те, що він дотримується БГД, варто діагностувати та проводити оцінку можливості наявності у нього розладів кишково-мозкової взаємодії (синдрому подразненого кишечника, функціональної диспепсії).
3. Суміш трьох пробіотичних бактерій: двох штамів *Lactobacillus plantarum* (СЕСТ7484 і СЕСТ7485) і одного *Pediosoccus acidilactici* (СЕСТ7483) можна використовувати для корекції СПК-подібної симптоматики у хворих на целиацію та НГБЦ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Gubska, O. Y., Kuzminets, A. A., Bashynska, V. V., Moseiko, V. V., Dolko, O. A., Zaplatnikov, Y. S., Borysovykh, Y. G., Zahorodnia, O. O., Koliada, O. K., & Naumova, O. O. (2020). Study of genetic features of patients with gluten-sensitive diseases in Ukraine. *Modern Gastroenterology*, (2), 18–23. <https://doi.org/10.30978/mg-2020-2-18>.
2. Sergi, C., Villanacci, V., & Carroccio, A. (2021). Non-celiac wheat sensitivity: rationality and irrationality of a gluten-free diet in individuals affected with non-celiac disease: a review. *BMC gastroenterology*, 21(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01568-6>.
3. Itzlinger, A., Branchi, F., Elli, L., & Schumann, M. (2018). Gluten-Free Diet in Celiac Disease-Forever and for All?. *Nutrients*, 10(11), 1796. <https://doi.org/10.3390/nu10111796>
4. Sainsbury, A., Sanders, D. S., & Ford, A. C. (2013). Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 11(4), 359–65.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.033>
5. Biesiekierski, J. R., & Iven, J. (2015). Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European gastroenterology journal*, 3(2), 160–165. <https://doi.org/10.1177/2050640615578388>
6. Shewry, P. R., Napier, J. A., & Tatham, A. S. (1995). Seed storage proteins: structures and biosynthesis. *The Plant cell*, 7(7), 945–956. <https://doi.org/10.1105/tpc.7.7.945>
7. Raju, S. A., Rej, A., & Sanders, D. S. (2023). The truth about gluten! *British Journal of Nutrition*, 129(2), 255–261. doi:10.1017/S0007114522001933
8. Freeman, Hugh James. "The Neolithic Revolution and Subsequent Emergence of the Celiac Affection." *International Journal of Celiac Disease* 1.1 (2013): 19-22.

9. Sollid, L. M., Markussen, G., Ek, J., Gjerde, H., Vartdal, F., & Thorsby, E. (1989). Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *The Journal of experimental medicine*, *169*(1), 345–350. <https://doi.org/10.1084/jem.169.1.345>.
10. Roberts, S. E., Morrison-Rees, S., Thapar, N., Benninga, M. A., Borrelli, O., Broekaert, I., Dolinsek, J., Martin-de-Carpi, J., Mas, E., Miele, E., Pienar, C., Ribes-Koninckx, C., Thomassen, R. A., Thomson, M., Tzivinikos, C., Thorne, K., John, A., & Williams, J. G. (2021). Systematic review and meta-analysis: the incidence and prevalence of paediatric coeliac disease across Europe. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *54*(2), 109–128. <https://doi.org/10.1111/apt.16337>.
11. Catassi, C., Gatti, S., & Lionetti, E. (2015). World perspective and celiac disease epidemiology. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, *33*(2), 141–146. <https://doi.org/10.1159/000369518>.
12. Lionetti, E., Castellaneta, S., Francavilla, R., Pulvirenti, A., Catassi, C., & SIGENP Working Group of Weaning and CD Risk (2017). Mode of Delivery and Risk of Celiac Disease: Risk of Celiac Disease and Age at Gluten Introduction Cohort Study. *The Journal of pediatrics*, *184*, 81–86.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.01.023>.
13. Farrukh, A., & Mayberry, J. F. (2020). Punjabis and Coeliac Disease: A Wake-Up Call. *Gastrointestinal Disorders*, *2*(2), 171–174. <https://doi.org/10.3390/gidisord2020018>.
14. Wahab, P. J., Meijer, J. W., & Mulder, C. J. (2002). Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *American journal of clinical pathology*, *118*(3), 459–463. <https://doi.org/10.1309/EVXT-851X-WHLC-RLX9>.
15. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):359-65.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2012.11.033
16. Parker S, Palsson O, Sanders DS, et al. Functional Gastrointestinal

Disorders and Associated Health Impairment in Individuals with Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(6):1315-1325.e4. doi:10.1016/j.cgh.2021.07.026

17. Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., De Giorgio, R., Catassi, C., & Fasano, A. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC medicine*, 17(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>

18. Parker S, Palsson O, Sanders DS, et al. Functional Gastrointestinal Disorders and Associated Health Impairment in Individuals with Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(6):1315-1325.e4. doi:10.1016/j.cgh.2021.07.026.

19. Rubio-Tapia, A., Hill, I. D., Kelly, C. P., Calderwood, A. H., Murray, J. A., & American College of Gastroenterology (2013). ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *The American journal of gastroenterology*, 108(5), 656–677. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79>

20. Dale, H. F., Biesiekierski, J. R., & Lied, G. A. (2019). Non-coeliac gluten sensitivity and the spectrum of gluten-related disorders: an updated overview. *Nutrition research reviews*, 32(1), 28–37. <https://doi.org/10.1017/S095442241800015X>.

21. Namatovu, F., Lindkvist, M., Olsson, C., Ivarsson, A., & Sandström, O. (2016). Season and region of birth as risk factors for coeliac disease a key to the aetiology?. *Archives of disease in childhood*, 101(12), 1114–1118. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310122>

22. Bonamico, M., Ferri, M., Mariani, P., Nenna, R., Thanasi, E., Luparia, R. P., Picarelli, A., Magliocca, F. M., Mora, B., Bardella, M. T., Verrienti, A., Fiore, B., Uccini, S., Megiorni, F., Mazzilli, M. C., & Tiberti, C. (2006). Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 42(2), 150–154. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000189337.08139.83>

23. Price, P., Witt, C., Allcock, R., Sayer, D., Garlepp, M., Kok, C. C., French, M., Mallal, S., & Christiansen, F. (1999). The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunological reviews*, 167, 257–274. <https://doi.org/10.1111/j.1600->

065x.1999.tb01398.x

24. Karell, K., Louka, A. S., Moodie, S. J., Ascher, H., Clot, F., Greco, L., Ciclitira, P. J., Sollid, L. M., Partanen, J., & European Genetics Cluster on Celiac Disease (2003). HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Human immunology*, *64*(4), 469–477. [https://doi.org/10.1016/s0198-8859\(03\)00027-2](https://doi.org/10.1016/s0198-8859(03)00027-2)
25. Bonamico, M., Mariani, P., Danesi, H. M., Crisogianni, M., Failla, P., Gemme, G., Quartino, A. R., Giannotti, A., Castro, M., Balli, F., Lecora, M., Andria, G., Guariso, G., Gabrielli, O., Catassi, C., Lazzari, R., Balocco, N. A., De Virgiliis, S., Culasso, F., Romano, C., ... SIGEP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology) and Medical Genetic Group (2001). Prevalence and clinical picture of celiac disease in italian down syndrome patients: a multicenter study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *33*(2), 139–143. <https://doi.org/10.1097/00005176-200108000-00008>
26. Schuppan, D., Junker, Y., & Barisani, D. (2009). Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*, *137*(6), 1912–1933. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.008>
27. Fleckenstein, B., Qiao, S. W., Larsen, M. R., Jung, G., Roepstorff, P., & Sollid, L. M. (2004). Molecular characterization of covalent complexes between tissue transglutaminase and gliadin peptides. *The Journal of biological chemistry*, *279*(17), 17607–17616. <https://doi.org/10.1074/jbc.M310198200>
28. Dunne, M. R., Byrne, G., Chirido, F. G., & Feighery, C. (2020). Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. *Frontiers in immunology*, *11*, 1374. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01374>.
29. Rubio-Tapia, A., & Murray, J. A. (2010). Celiac disease. *Current opinion in gastroenterology*, *26*(2), 116–122. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32833365263>
30. Freeman H. J. (2004). Lymphoproliferative and intestinal malignancies in

214 patients with biopsy-defined celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 38(5), 429–434. <https://doi.org/10.1097/00004836-200405000-00008>.

31. Laurikka, P., Kivelä, L., Kurppa, K., & Kaukinen, K. (2022). Review article: Systemic consequences of coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 56 Suppl 1(Suppl 1), S64–S72. <https://doi.org/10.1111/apt.16912>

32. Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I., Kurppa, K., Mearin, M. L., Ribes-Koninckx, C., Shamir, R., Troncone, R., Auricchio, R., Castillejo, G., Christensen, R., Dolinsek, J., Gillett, P., Hróbjartsson, A., Koltai, T., Maki, M., Nielsen, S. M., Popp, A., Størdal, K., Werkstetter, K., ... Wessels, M. (2020). European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 70(1), 141–156. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497>

33. Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., Mulder, C. J., & Lundin, K. E. A. (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal*, 7(5), 583–613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>

34. Myléus, A., Reilly, N. R., & Green, P. H. R. (2020). Rate, Risk Factors, and Outcomes of Nonadherence in Pediatric Patients With Celiac Disease: A Systematic Review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 18(3), 562–573. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.046>.

35. Schuppan, D., Junker, Y., & Barisani, D. (2009). Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*, 137(6), 1912–1933. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.008>

36. Carroccio, A., Mansueto, P., Iacono, G., Soresi, M., D'Alcamo, A., Cavataio, F., Brusca, I., Florena, A. M., Ambrosiano, G., Seidita, A., Pirrone, G., & Rini, G. B. (2012). Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *The American journal of*

gastroenterology, 107(12), 1898–1907. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.236>

37. Uhde, M., Caio, G., De Giorgio, R., Green, P. H., Volta, U., & Alaedini, A. (2020). Subclass Profile of IgG Antibody Response to Gluten Differentiates Nonceliac Gluten Sensitivity From Celiac Disease. *Gastroenterology*, 159(5), 1965–1967.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.032>

38. Uhde, M., Ajamian, M., Caio, G., De Giorgio, R., Indart, A., Green, P. H., Verna, E. C., Volta, U., & Alaedini, A. (2016). Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut*, 65(12), 1930–1937. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311964>.

39. Rubio-Tapia, A., Ludvigsson, J. F., Brantner, T. L., Murray, J. A., & Everhart, J. E. (2012). The prevalence of celiac disease in the United States. *The American journal of gastroenterology*, 107(10), 1538–1545. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.219>.

40. Vazquez-Roque, M. I., Camilleri, M., Smyrk, T., Murray, J. A., Marietta, E., O'Neill, J., Carlson, P., Lamsam, J., Janzow, D., Eckert, D., Burton, D., & Zinsmeister, A. R. (2013). A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology*, 144(5), 903–911.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.049>

41. Di Sabatino, A., Volta, U., Salvatore, C., Biancheri, P., Caio, G., De Giorgio, R., Di Stefano, M., & Corazza, G. R. (2015). Small Amounts of Gluten in Subjects With Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 13(9), 1604–12.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.01.029>.

42. Junker, Y., Zeissig, S., Kim, S. J., Barisani, D., Wieser, H., Leffler, D. A., Zevallos, V., Libermann, T. A., Dillon, S., Freitag, T. L., Kelly, C. P., & Schuppan, D. (2012). Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *The Journal of experimental medicine*, 209(13), 2395–2408. <https://doi.org/10.1084/jem.20102660>.

43. de Punder, K., & Pruimboom, L. (2013). The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients*, *5*(3), 771–787. <https://doi.org/10.3390/nu5030771>.
44. Cárdenas-Torres, F. I., Cabrera-Chávez, F., Figueroa-Salcido, O. G., & Ontiveros, N. (2021). Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update. *Medicina*, *57*(6), 526. <https://doi.org/10.3390/medicina57060526>.
45. Skodje, G. I., Sarna, V. K., Minelle, I. H., Rolfsen, K. L., Muir, J. G., Gibson, P. R., Veierød, M. B., Henriksen, C., & Lundin, K. E. A. (2018). Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology*, *154*(3), 529–539.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.040>.
46. Catassi, C., Alaedini, A., Bojarski, C., Bonaz, B., Bouma, G., Carroccio, A., Castillejo, G., De Magistris, L., Dieterich, W., Di Liberto, D., Elli, L., Fasano, A., Hadjivassiliou, M., Kurien, M., Lionetti, E., Mulder, C. J., Rostami, K., Sapone, A., Scherf, K., Schuppan, D., ... Sanders, D. S. (2017). The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. *Nutrients*, *9*(11), 1268. <https://doi.org/10.3390/nu9111268>.
47. De Giorgio, R., Volta, U., & Gibson, P. R. (2016). Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction?. *Gut*, *65*(1), 169–178. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309757>.
48. Tanpowpong, P., Ingham, T. R., Lampshire, P. K., Kirchberg, F. F., Epton, M. J., Crane, J., Camargo, C. A., Jr, & New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group (2012). Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. *Archives of disease in childhood*, *97*(1), 12–16. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300248>
49. Aziz, I., Lewis, N. R., Hadjivassiliou, M., Winfield, S. N., Rugg, N., Kelsall, A., Newrick, L., & Sanders, D. S. (2014). A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *European journal of gastroenterology & hepatology*, *26*(1), 33–39. <https://doi.org/10.1097/01.meg.0000435546.87251.f7>

50. Catassi, C., Elli, L., Bonaz, B., Bouma, G., Carroccio, A., Castillejo, G., Cellier, C., Cristofori, F., de Magistris, L., Dolinsek, J., Dieterich, W., Francavilla, R., Hadjivassiliou, M., Holtmeier, W., Körner, U., Leffler, D. A., Lundin, K. E., Mazzarella, G., Mulder, C. J., Pellegrini, N., ... Fasano, A. (2015). Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*, 7(6), 4966–4977. <https://doi.org/10.3390/nu7064966>
51. Volta, U., Bardella, M. T., Calabrò, A., Troncone, R., Corazza, G. R., & Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity (2014). An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC medicine*, 12, 85. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-85>
52. Dale, H. F., Biesiekierski, J. R., & Lied, G. A. (2019). Non-coeliac gluten sensitivity and the spectrum of gluten-related disorders: an updated overview. *Nutrition research reviews*, 32(1), 28–37. <https://doi.org/10.1017/S095442241800015X>.
53. Lionetti, E., Leonardi, S., Franzonello, C., Mancardi, M., Ruggieri, M., & Catassi, C. (2015). Gluten Psychosis: Confirmation of a New Clinical Entity. *Nutrients*, 7(7), 5532–5539. <https://doi.org/10.3390/nu7075235>.
54. Sapone, A., Bai, J. C., Ciacci, C., Dolinsek, J., Green, P. H., Hadjivassiliou, M., Kaukinen, K., Rostami, K., Sanders, D. S., Schumann, M., Ullrich, R., Villalta, D., Volta, U., Catassi, C., & Fasano, A. (2012). Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC medicine*, 10, 13. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-13>.
55. Aziz, I., Hadjivassiliou, M., & Sanders, D. S. (2015). The spectrum of noncoeliac gluten sensitivity. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 12(9), 516–526. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.107>.
56. Poole, J. A., Barriga, K., Leung, D. Y., Hoffman, M., Eisenbarth, G. S., Rewers, M., & Norris, J. M. (2006). Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics*, 117(6), 2175–2182. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1803>.
57. Catassi, C., Elli, L., Bonaz, B., Bouma, G., Carroccio, A., Castillejo, G.,

Cellier, C., Cristofori, F., de Magistris, L., Dolinsek, J., Dieterich, W., Francavilla, R., Hadjivassiliou, M., Holtmeier, W., Körner, U., Leffler, D. A., Lundin, K. E., Mazzarella, G., Mulder, C. J., Pellegrini, N., ... Fasano, A. (2015). Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*, 7(6), 4966–4977. <https://doi.org/10.3390/nu7064966>

58. Talley, N. J., Holtmann, G. J., Jones, M., Koloski, N. A., Walker, M. M., Burns, G., Potter, M. D. E., Shah, A., & Keely, S. (2020). Zonulin in serum as a biomarker fails to identify the IBS, functional dyspepsia and non-coeliac wheat sensitivity. *Gut*, 69(9), 1–3. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318664>.

59. Leonard, M. M., Sapone, A., Catassi, C., & Fasano, A. (2017). Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA*, 318(7), 647–656. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9730>ϕ.

60. Marsh M. N. (1992). Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*, 102(1), 330–354.

61. Gass, J., Bethune, M. T., Siegel, M., Spencer, A., & Khosla, C. (2007). Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue. *Gastroenterology*, 133(2), 472–480. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.028>.

62. Monzani, A., Rapa, A., Fonio, P., Tognato, E., Panigati, L., & Oderda, G. (2011). Use of deamidated gliadin peptide antibodies to monitor diet compliance in childhood celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 53(1), 55–60. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182145511>.

63. Rubio-Tapia, A., & Murray, J. A. (2010). Celiac disease. *Current opinion in gastroenterology*, 26(2), 116–122. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3283365263>

64. Gutowski, E. D., Weiten, D., Green, K. H., Rigaux, L. N., Bernstein, C. N., Graff, L. A., Walker, J. R., Duerksen, D. R., & Silvester, J. A. (2020). Can individuals with celiac disease identify gluten-free foods correctly?. *Clinical nutrition ESPEN*, 36, 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.01.012>.

65. Holmes, G. K., & Moor, F. (2012). Coeliac disease in Asians in a single centre in southern Derbyshire. *Frontline gastroenterology*, 3(4), 283–287. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2012-100200>.
66. Sainsbury, K., & Marques, M. M. (2018). The relationship between gluten free diet adherence and depressive symptoms in adults with coeliac disease: A systematic review with meta-analysis. *Appetite*, 120, 578–588. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.10.017>
67. Samasca, G., Lerner, A., Girbovan, A., Sur, G., Lupan, I., Makovicky, P., Matthias, T., & Freeman, H. J. (2017). Challenges in gluten-free diet in coeliac disease: Prague consensus. *European journal of clinical investigation*, 47(5), 394–397. <https://doi.org/10.1111/eci.12755>.
68. Bathrellou, E., Georgopoulou, A., & Kontogianni, M. (2023). Perceived barriers to gluten-free diet adherence by people with celiac disease in Greece. *Annals of gastroenterology*, 36(3), 287–292. <https://doi.org/10.20524/aog.2023.0798>.
69. Olsson, C., Lyon, P., Hörnell, A., Ivarsson, A., & Sydner, Y. M. (2009). Food that makes you different: the stigma experienced by adolescents with celiac disease. *Qualitative health research*, 19(7), 976–984. <https://doi.org/10.1177/1049732309338722>
70. Singh, J., & Whelan, K. (2011). Limited availability and higher cost of gluten-free foods. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*, 24(5), 479–486. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2011.01160.x>.
71. O'Shea, N., Arendt, E., & Gallagher, E. (2014). State of the art in gluten-free research. *Journal of food science*, 79(6), R1067–R1076. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12479>
72. Panagiotou, S., & Kontogianni, M. D. (2017). The economic burden of gluten-free products and gluten-free diet: a cost estimation analysis in Greece. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*, 30(6), 746–752. <https://doi.org/10.1111/jhn.12477>
73. Tanner, G. J., Blundell, M. J., Colgrave, M. L., & Howitt, C. A. (2016).

Creation of the first ultra-low gluten barley (*Hordeum vulgare* L.) for coeliac and gluten-intolerant populations. *Plant biotechnology journal*, 14(4), 1139–1150. <https://doi.org/10.1111/pbi.12482>.

74. Halmos, E. P., Deng, M., Knowles, S. R., Sainsbury, K., Mullan, B., & Tye-Din, J. A. (2018). Food knowledge and psychological state predict adherence to a gluten-free diet in a survey of 5310 Australians and New Zealanders with coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 48(1), 78–86. <https://doi.org/10.1111/apt.14791>.

75. Sample, D., & Turner, J. (2019). Improving gluten free diet adherence by youth with celiac disease. *International journal of adolescent medicine and health*, 33(5), 10.1515/ijamh-2019-0026. <https://doi.org/10.1515/ijamh-2019-0026>.

76. Garg, A., & Gupta, R. (2014). Predictors of Compliance to Gluten-Free Diet in Children with Celiac Disease. *International scholarly research notices*, 2014, 248402. <https://doi.org/10.1155/2014/248402>

77. Ljungman, G., & Myrdal, U. (1993). Compliance in teenagers with coeliac disease--a Swedish follow-up study. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 82(3), 235–238. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1993.tb12649.x>.

78. Villafuerte-Galvez, J., Vanga, R. R., Dennis, M., Hansen, J., Leffler, D. A., Kelly, C. P., & Mukherjee, R. (2015). Factors governing long-term adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(6), 753–760. <https://doi.org/10.1111/apt.13319>.

79. Casellas, F., Rodrigo, L., Lucendo, A. J., Fernández-Bañares, F., Molina-Infante, J., Vivas, S., Rosinach, M., Dueñas, C., & López-Vivancos, J. (2015). Benefit on health-related quality of life of adherence to gluten-free diet in adult patients with celiac disease. *Revista espanola de enfermedades digestivas*, 107(4), 196–201..

80. Sainsbury, K., Mullan, B., & Sharpe, L. (2013). Reduced quality of life in coeliac disease is more strongly associated with depression than gastrointestinal symptoms. *Journal of psychosomatic research*, 75(2), 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.05.011>.

81. Nachman, F., Mauriño, E., Vázquez, H., Sfoggia, C., Gonzalez, A.,

Gonzalez, V., Plancer del Campo, M., Smecuol, E., Niveloni, S., Sugai, E., Mazure, R., Cabanne, A., & Bai, J. C. (2009). Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, *41*(1), 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.05.011>

82. Paavola, A., Kurppa, K., Ukkola, A., Collin, P., Lähdeaho, M. L., Huhtala, H., Mäki, M., & Kaukinen, K. (2012). Gastrointestinal symptoms and quality of life in screen-detected celiac disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, *44*(10), 814–818. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.04.019>.

83. See, J. A., Kaukinen, K., Makharia, G. K., Gibson, P. R., & Murray, J. A. (2015). Practical insights into gluten-free diets. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, *12*(10), 580–591. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.156>

84. Tye-Din J. A. (2022). Review article: Follow-up of coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *56 Suppl 1*(Suppl 1), S49–S63. <https://doi.org/10.1111/apt.16847>.

85. Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. V., & Knight, R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature medicine*, *24*(4), 392–400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>.

86. Tap, J., Mondot, S., Levenez, F., Pelletier, E., Caron, C., Furet, J. P., Ugarte, E., Muñoz-Tamayo, R., Paslier, D. L., Nalin, R., Dore, J., & Leclerc, M. (2009). Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environmental microbiology*, *11*(10), 2574–2584. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x>.

87. Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nature reviews. Microbiology*, *11*(4), 227–238. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2974>.

88. Valitutti, F., Cucchiara, S., & Fasano, A. (2019). Celiac Disease and the Microbiome. *Nutrients*, *11*(10), 2403. <https://doi.org/10.3390/nu11102403>

89. Chibbar, R., & Dieleman, L. A. (2019). The Gut Microbiota in Celiac

- Disease and probiotics. *Nutrients*, *11*(10), 2375. <https://doi.org/10.3390/nu11102375>.
90. Nistal, E., Caminero, A., Vivas, S., Ruiz de Morales, J. M., Sáenz de Miera, L. E., Rodríguez-Aparicio, L. B., & Casqueiro, J. (2012). Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie*, *94*(8), 1724–1729. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.03.025>.
91. De Palma, G., Nadal, I., Medina, M., Donat, E., Ribes-Koninckx, C., Calabuig, M., & Sanz, Y. (2010). Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. *BMC microbiology*, *10*, 63. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-63>
92. Di Cagno, R., De Angelis, M., De Pasquale, I., Ndagijimana, M., Vernocchi, P., Ricciuti, P., Gagliardi, F., Laghi, L., Crecchio, C., Guerzoni, M. E., Gobbetti, M., & Francavilla, R. (2011). Duodenal and faecal microbiota of celiac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC microbiology*, *11*, 219. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-219>
93. Schippa, S., Iebba, V., Barbato, M., Di Nardo, G., Totino, V., Checchi, M. P., Longhi, C., Maiella, G., Cucchiara, S., & Conte, M. P. (2010). A distinctive 'microbial signature' in celiac pediatric patients. *BMC microbiology*, *10*, 175. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-175>.
94. Di Cagno, R., Rizzello, C. G., Gagliardi, F., Ricciuti, P., Ndagijimana, M., Francavilla, R., Guerzoni, M. E., Crecchio, C., Gobbetti, M., & De Angelis, M. (2009). Different fecal microbiotas and volatile organic compounds in treated and untreated children with celiac disease. *Applied and environmental microbiology*, *75*(12), 3963–3971. <https://doi.org/10.1128/AEM.02793-08>
95. Wu, X., Qian, L., Liu, K., Wu, J., & Shan, Z. (2021). Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Annals of Medicine*, *53*(1), 1797–1805. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1990392>.
96. Albenberg, L. G., & Wu, G. D. (2014). Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*, *146*(6), 1564–1572. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.058>.

97. Sonnenburg, E. D., Smits, S. A., Tikhonov, M., Higginbottom, S. K., Wingreen, N. S., & Sonnenburg, J. L. (2016). Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*, *529*(7585), 212–215. <https://doi.org/10.1038/nature16504>.

98. Gubska, O. Y., & Prykashchykova, H. I. (2023). Psychogastroenterology of disorders of intestinal-brain interaction. Review with own research. *Modern Gastroenterology*, (3), 61–66. <https://doi.org/10.30978/mg-2023-3-61>

99. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. Published online February 19, 2016. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032.

100. Shivaji UN, Ford AC. Prevalence of functional gastrointestinal disorders among consecutive new patient referrals to a gastroenterology clinic. *Frontline Gastroenterol*. 2014;5(4):266-271. DOI:10.1136/flgastro-2013-100426.

101. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(1):59-76. DOI:10.14309/ajg.0000000000002075.

102. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):359-65.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2012.11.033

103. Parker S, Palsson O, Sanders DS, et al. Functional Gastrointestinal Disorders and Associated Health Impairment in Individuals with Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(6):1315-1325.e4. doi:10.1016/j.cgh.2021.07.026

104. Parker, S., Palsson, O., Sanders, D. S., Simren, M., Sperber, A. D., Törnblom, H., Urwin, H., Whitehead, W., & Aziz, I. (2022). Functional Gastrointestinal Disorders and Associated Health Impairment in Individuals with Celiac Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, *20*(6), 1315–1325.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.07.026>

105. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015;7(6):4966-4977.

Published 2015 Jun 18. DOI:10.3390/nu7064966

106. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, et al. The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. *Nutrients*. 2017;9(11):1268. Published 2017 Nov 21. DOI:10.3390/nu9111268

107. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, et al. The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. *Nutrients*. 2017;9(11):1268. Published 2017 Nov 21. DOI:10.3390/nu9111268

108. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*. 2014;12:85. Published 2014 May 23. DOI:10.1186/1741-7015-12-85

109. Elli L, Tomba C, Branchi F, et al. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients*. 2016;8(2):84. Published 2016 Feb 8. DOI:10.3390/nu8020084

110. Catassi, C., & Fasano, A. (2010). Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *The American journal of medicine*, 123(8), 691–693. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.02.019>

111. Catassi, C., Elli, L., Bonaz, B., Bouma, G., Carroccio, A., Castillejo, G., Cellier, C., Cristofori, F., de Magistris, L., Dolinsek, J., Dieterich, W., Francavilla, R., Hadjivassiliou, M., Holtmeier, W., Körner, U., Leffler, D. A., Lundin, K. E., Mazzarella, G., Mulder, C. J., Pellegrini, N., ... Fasano, A. (2015). Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*, 7(6), 4966–4977. <https://doi.org/10.3390/nu7064966>

112. Biagi, F., Bianchi, P. I., Marchese, A., Trotta, L., Vattiato, C., Balduzzi, D., Brusco, G., Andrealli, A., Cisarò, F., Astegiano, M., Pellegrino, S., Magazzù, G., Klersy, C., & Corazza, G. R. (2012). A score that verifies adherence to a gluten-free diet: a cross-sectional, multicentre validation in real clinical life. *The British journal of*

nutrition, 108(10), 1884–1888. <https://doi.org/10.1017/S0007114511007367>

113. Dorn, S. D., Hernandez, L., Minaya, M. T., Morris, C. B., Hu, Y., Leserman, J., Lewis, S., Lee, A., Bangdiwala, S. I., Green, P. H., & Drossman, D. A. (2010). The development and validation of a new coeliac disease quality of life survey (CD-QOL). *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 31(6), 666–675. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04220.x>.

114. Francis, C. Y., Morris, J., & Whorwell, P. J. (1997). The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 11(2), 395–402. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1997.142318000.x>.

115. Marsilio, I., Canova, C., D'Odorico, A., Ghisa, M., Zingone, L., Lorenzon, G., Savarino, E. V., & Zingone, F. (2020). Quality-of-Life Evaluation in Coeliac Patients on a Gluten-Free Diet. *Nutrients*, 12(10), 2981. <https://doi.org/10.3390/nu12102981>

116. Häuser, W., Gold, J., Stallmach, A., Caspary, W. F., & Stein, J. (2007). Development and validation of the Celiac Disease Questionnaire (CDQ), a disease-specific health-related quality of life measure for adult patients with celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 41(2), 157–166. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000225516.05666.4e>

117. Целиакія: поширеність, особливості клінічного перебігу, діагностики, лікування та одужання хворих: дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: 14.01. 36/Олена Юріївна Губська

118. Elli L, Tomba C, Branchi F, et al. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients*. 2016;8(2):84. Published 2016 Feb 8. DOI:10.3390/nu8020084.

119. Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simrén M. 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;108(5):634-641. DOI:10.1038/ajg.2013.105

120. Lei M, Guo C, Wang D, Zhang C, Hua L. The effect of probiotic *Lactobacillus casei Shirota* on knee osteoarthritis: a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Benef Microbes*. 2017;8:697–703.
121. Kok CR, Hutkins R. Yogurt and other fermented foods as sources of health-promoting bacteria. *Nutr Rev*. 2018;76(Suppl 1):4-15.
122. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C. L31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8709-8716. DOI:10.3748/wjg.v20.i26.8709
123. Ring Jacobsson, L., Friedrichsen, M., Göransson, A., & Hallert, C. (2012). Does a Coeliac School increase psychological well-being in women suffering from coeliac disease, living on a gluten-free diet?. *Journal of clinical nursing*, 21(5-6), 766–775. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2011.03953.x>
124. Biagi, F., Schiapatti, A., Malamut, G., Marchese, A., Cellier, C., Bakker, S. F., Mulder, C. J., Volta, U., Zingone, F., Ciacci, C., D'Odorico, A., Andrealli, A., Astegiano, M., Klersy, C., & Corazza, G. R. (2014). PROgnosticating COeliac patieNts SURvival: the PROCONSUL score. *PloS one*, 9(1), e84163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084163>
125. C, D., Berry, N., Vaiphei, K., Dhaka, N., Sinha, S. K., & Kochhar, R. (2018). Quality of life in celiac disease and the effect of gluten-free diet. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*, 2(4), 124–128. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12056>
126. Paavola, A., Kurppa, K., Ukkola, A., Collin, P., Lähdeaho, M. L., Huhtala, H., Mäki, M., & Kaukinen, K. (2012). Gastrointestinal symptoms and quality of life in screen-detected celiac disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 44(10), 814–818. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.04.019>
127. Pyleris, E., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Tzivras, D., Koussoulas, V., Barbatzas, C., & Pimentel, M. (2012). The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Digestive diseases and sciences*, 57(5), 1321–1329.

<https://doi.org/10.1007/s10620-012-2033-7>

128. Rajilić-Stojanović, M., Jonkers, D. M., Salonen, A., Hanevik, K., Raes, J., Jalanka, J., de Vos, W. M., Manichanh, C., Golic, N., Enck, P., Philippou, E., Iraqi, F. A., Clarke, G., Spiller, R. C., & Penders, J. (2015). Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena?. *The American journal of gastroenterology*, *110*(2), 278–287. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.427>

129. Tap, J., Derrien, M., Törnblom, H., Brazeilles, R., Cools-Portier, S., Doré, J., Störsrud, S., Le Nevé, B., Öhman, L., & Simrén, M. (2017). Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, *152*(1), 111–123.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.049>.

130. Lorenzo-Zúñiga, V., Llop, E., Suárez, C., Alvarez, B., Abreu, L., Espadaler, J., & Serra, J. (2014). I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World journal of gastroenterology*, *20*(26), 8709–8716. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i26.8709>

131. Olivares, M., Castillejo, G., Varea, V., & Sanz, Y. (2014). Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *The British journal of nutrition*, *112*(1), 30–40. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000609>

132. Quagliariello, A., Aloisio, I., Bozzi Cionci, N., Luiselli, D., D'Auria, G., Martinez-Priego, L., Pérez-Villarroya, D., Langerholc, T., Primec, M., Mičetić-Turk, D., & Di Gioia, D. (2016). Effect of *Bifidobacterium breve* on the Intestinal Microbiota of Coeliac Children on a Gluten Free Diet: A Pilot Study. *Nutrients*, *8*(10), 660. <https://doi.org/10.3390/nu8100660>

133. Primec, M., Klemenak, M., Di Gioia, D., Aloisio, I., Bozzi Cionci, N., Quagliariello, A., Gorenjak, M., Mičetić-Turk, D., & Langerholc, T. (2019). Clinical intervention using *Bifidobacterium* strains in celiac disease children reveals novel microbial modulators of TNF- α and short-chain fatty acids. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *38*(3), 1373–1381. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.931>

ДОДАТКИ

ДОДАТОК 1

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Губська О. Ю., Денесюк О. Р. Целиакія: фокус на прихильність до безглютенової дієти. Аналітичний огляд літератури. *Current aspects of military medicine. Сучасні аспекти військової медицини*. 2022. Т. 29. URL: <https://doi.org/10.32751/2310-4910-2022-29-5>.
2. Gubska, O., & Denesyuk, O. (2023). Номенклатура та діагностика серонегативної целиакії і хронічних ентеропатій, не пов'язаних із целиакією, у дорослих. *Гастроентерологія - Gastroenterologia*, 57(1), 43–49. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.1.2023.528>
3. Gubska, O., Kuzminets, A., Denesyuk, O., Koliada, O., Moseyko, V., & Dolko, O. (2023). Features of the intestinal microbiome in patients with gluten-sensitive diseases who are on a gluten-free diet. *GASTROENTEROLOGY*, 57(2), 96–100. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.2.2023.538>
4. Денесюк, О., Губська, О. (2024). Оцінка якості життя хворих на целиакію та непереносимість глютену без целиакії на безглютеновій дієті до та під час війни в Україні. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 144(1), 118-124. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.118-124](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.118-124).
5. Денесюк, О., Губська, О. (2024). Найпоширеніші розлади по вісі кишечник-головний мозок у хворих на глютензалежні захворювання на тлі лікувального харчування та можливості їх корекції. *Журнал «Медична наука України» (НМУ)*, 20(1), 67-74. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2024.09>.

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні теоретичні та практичні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях:

1. Конференція української академії функціональної медицини та гастропсихології до дня здорового травлення травлення (2023). Україна, Київ. 01.06.2023.
2. SSIEM Annual Symposium 2023 (Israel, Jerusalem) 29.08.2023
3. International Webinar on Obesity and Weight Management 2023 (Dubae, UAE) 04.12.2023

ДОДАТОК 3

Подяка

Ми висловлюємо вдячність ВГО «Українська спілка целиакії» за допомогу у проведенні досліджень. Окрему подяку хочемо висловити президенту спілки Наумовій Ользі Олександрівни та секретарю ВГО «Українська спілка целиакії» за підтримку в організації досліджень. Ми вдячні Rome Foundation за надання в ліцензійне користування опитувальників CD-QoI та IBS-SSS на безоплатній основі для нашого дослідження. Ми висловлюємо вдячність лабораторії Діаген (м. Київ) та її засновнику і науковому директору Коляді О.К за матеріальну, технічну та організаційну допомогу у проведенні досліджень методом ПЛР та для визначення антитіл до tTG-IgA.