

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ОНОФРІЙЧУК ЮЛІЯ АНАТОЛІЇВНА

УДК 616.441-002+616.441-008.64]-06:[616.34-002:616.352-008.22]-092-039.5-085

ДИСЕРТАЦІЯ

СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ ІЗ ЗАКРЕПАМИ У ПАЦІЄНТІВ З
АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ ТА ГІПОТИРЕОЗОМ: ОСОБЛИВОСТІ
ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ТА ЛІКУВАННЯ

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Ю.А. Онофрійчук

Науковий керівник: Соловйова Галина Анатоліївна, доктор медичних наук, професор

Київ-2025

АНОТАЦІЯ

Онофрійчук Ю.А. Синдром подразненої кишки із закрепами у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом та гіпотиреозом: особливості патогенезу, клінічних проявів та лікування – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2025.

Зміст анотації

Дана дисертаційна робота присвячена особливостям діагностики та лікування пацієнтів з синдромом подразненої кишки (СПК) із закрепами (СПК-3) та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом (АІТ-Г). СПК, як одне із поширених захворювань в гастроентерологічній практиці, суттєво погіршує якість життя пацієнта впливаючи на його фізичний, соціальний та психологічний компоненти, а також створюючи додаткове економічне навантаження на систему охорони здоров'я за рахунок збільшення тривалості перебування пацієнтів на лікарняному листку та кратності звернень до фахівців. Автоімунний тиреоїдит (АІТ) або тиреоїдит Хашимото є найбільш розповсюдженим автоімунним захворюванням серед осіб молодого віку з поширеністю від 15% до 30%. Науковий інтерес полягає у дослідженні взаємного впливу коморбідності двох патологій та пошуку нових терапевтичних підходів, які дозволять досягти високої та тривалої ефективності у зменшенні основних проявів захворювання та покращенні якості життя пацієнтів.

Метою даного дослідження є удосконалення діагностики та підвищення ефективності лікування СПК-3 у пацієнтів з АІТ-Г шляхом вивчення особливостей клінічних проявів, змін психологічного статусу, оцінки якості життя та змін кишкового мікробіому.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічних проявів СПК-3 у пацієнтів з АІТ-Г.
2. Визначити та порівняти склад мікробіоти товстої кишки у хворих з СПК-3 та АІТ-Г та пацієнтів з СПК-3.

3. Дослідити та проаналізувати поширеність синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) серед пацієнтів з СПК -3 та АІТ-Г.

4. Вивчити та порівняти психологічний статус та оцінку якості життя пацієнтів з СПК-3 з АІТ-Г та пацієнтів з СПК-3.

5. Проаналізувати ефективність рифаксиміну у лікуванні пацієнтів з СПК-3 у пацієнтів з АІТ-Г.

В ході дослідження виконано аналіз медичних даних 121 пацієнта із СПК-3, серед яких 77 мали супутній АІТ-Г. Групи пацієнтів співставні за віком, статтю, наявністю зайвої ваги та супутніх захворювань. Дизайн дослідження схвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень НМУ імені О. О. Богомольця (номер затвердження: 152; дата затвердження: 15 листопада 2021 року) та проведено згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації (2013). Інформована згода у письмовій формі була отримана від усіх залучених пацієнтів.

В процесі дослідження були застосовані наступні методи: загальноклінічні (з'ясування скарг, збір анамнезу захворювання та життя, сімейного та трудового анамнезу), антропометричні (зріст, вага, розрахунок індексу маси тіла), лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові на визначення рівня сироваткового тиреотропного гормону (ТТГ), вільних фракцій тироксину та трийодтироніну, антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО) та тиреоглобуліну (АТТГ), фекального кальпротектину, кількісна полімеразна ланцюгова реакція калу у реальному часі (ПЛР), інструментальні (ультразвукове дослідження щитоподібної залози (ЩЗ) та органів черевної порожнини, електрокардіографія, водневий дихальний тест з глюкозою, за наявністю показань – комп'ютерна томографія ЩЗ, тонкогolkова аспіраційна біопсія вузлів ЩЗ, анкетування (застосування опитувальника клінічних симптомів, опитувальника оцінки якості життя Short Form (36) Health Survey (SF-36), госпітальної шкали тривоги та депресії (The Hospital Anxiety and Depression Scale) (HADS), статистична обробка інформації.

Серед пацієнтів з коморбідними СПК-3 та АІТ-Г здуття живота відмічали 79,22% осіб ($p=0,001$). У пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г показник інтенсивності симптомів здуття

становив 2,95 бали, абдомінального болю – 3,87 бали, нудоти –1,84 бали, болю в епігастрії – 3,27 балів. Відповідно для пацієнтів з СПК-3 показники інтенсивності симптомів здуття складали 1,95 балів, абдомінального болю – 3,37 бали, нудоти –1,59 балів, болю в епігастрії – 2,57 балів ($p<0,05$).

Склад мікробіоти товстої кишки пацієнтів з СПК-3 за наявності супутнього АІТ-Г виявив певні особливості. Для мікрофлори кишківника пацієнтів цієї групи характерними були низькі показники співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes ($p=0,028$) та високі показники співвідношення Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii ($p=0,002$). Мікрофлора пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г характеризувалась низьким вмістом *Lactobacillus* spp. (5,30 lg, копій/мл, $p=0,003$) і *Bifidobacterium* spp. (7,85 lg, копій/мл, $p=0,018$), нижчим рівнем *Escherichia coli* (6,65 lg, копій/мл, $p=0,047$), вищою кількістю представників Bacteroides fragilis group (11,00 lg, копій/мл, $p=0,044$) та *Roseburia inulinivorans* (8,35 lg, копій/мл, $p=0,006$).

Група пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г продемонстрували вищу поширеність СНБР (66,67%, $p=0,0038$) та достовірно вищий середній показник рівня водню у повітрі що видихається (22,84 ppm, $p=0,0281$) у порівнянні з пацієнтами з СПК-3.

За результатами статистичної обробки результатів анкетування з використанням шкали HADS, при порівнянні основної та контрольної груп виявлено, що у хворих з СПК-3 та АІТ-Г частота тривоги статистично вища у порівнянні з хворими з СПК-3 без супутнього АІТ-Г ($p=0,002$). Пацієнти з СПК-3 та АІТ-Г та хворі на СПК-3 статистично не відрізняються за рівнем депресії ($p=0,180$).

Пацієнти з СПК-3 та АІТ-Г мали нижчу якість життя за доменами «Фізична працездатність», «Обмеження ролі через фізичний стан», «Обмеження ролі через емоційні проблеми», «Біль», «Загальний стан здоров'я», «Енергія/втома» та «Емоційне благополуччя» у порівнянні з пацієнтами з СПК-3 ($p<0,05$). Відсутність різниці в рівні якості життя спостерігалась лише за доменом «Соціальне функціонування» ($p\geq 0,05$).

Зважаючи на високу поширеність СНБР серед пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г та обмежену доступність препаратів, рекомендованих для контролю симптомів СПК-3, з метою покращення ефективності лікування пацієнтам було застосовано препарат

рифаксимін в дозі 1200 мг на добу розподілений на 3 прийоми на протязі 14 днів. Ефективність лікування була оцінена за змінами інтенсивності клінічних симптомів, рівня тривоги та депресії, показників якості життя, ерадикації СНБР. Пацієнти, що додатково приймали рифаксимін, продемонстрували кращу динаміку зниження інтенсивності абдомінального болю (96,77%, $p=0,037$), здуття (93,55%, $p=0,044$), нормалізації акту дефекації (77,42%, $p=0,002$), нижчу наявність тривоги (51,61%, $p=0,026$) та депресії (12,90%, $p=0,038$). Пацієнти, що отримували рифаксимін відмічали достовірне покращення показників якості життя за всіма доменами ($p \leq 0.05$), в той час як серед пацієнтів, що отримували терапію спазмолітиками не спостерігалось покращення показників за доменами «Соціальне функціонування» та «Емоційне благополуччя».

Поширеність СНБР за результатами дихального тесту з глюкозою через місяць після проведеного лікування з використанням рифаксими́ну була нижчою (30,0%, $p=0,020$). Пацієнти з СПК-3 та АІТ-Г мали нижчий рівень водню у повітрі, що видихається через місяць після проведеного лікування із використанням препарату рифаксимін (16,20 ppm, $p=0,019$).

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше продемонстровано особливості клінічних проявів у пацієнтів з СПК-3 та супутнім АІТ-Г. Встановлено, що пацієнти з коморбідними СПК-3 та АІТ-Г частіше скаржаться на здуття. Для цієї групи пацієнтів також характерна вища інтенсивність проявів абдомінального болю, здуття, нудоти та болю в епігастрії та нижча вираженість печії у порівнянні з пацієнтами без супутнього АІТ-Г.

Вперше визначені особливості складу мікробіоти кишківника пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г у вигляді низького показника співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes та високого показника співвідношення Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii, низьких кількісних показників Lactobacillus spp. та Bifidobacterium spp., нижчої кількості представників виду Escherichia coli та вищої кількості Bacteroides fragilis і Roseburia inulinivorans.

Вперше було встановлено, що пацієнти з СПК-3 за наявності супутнього АІТ-Г мають вищу частоту СНБР та достовірно вищий середній показник водню.

Аналіз психологічного статусу продемонстрував, що пацієнти з СПК-3 та АІТ-Г мають вищі показники тривоги у порівнянні з пацієнтами без супутнього АІТ-Г.

Вперше виконано порівняльний аналіз оцінки якості життя та встановлено, що пацієнти з СПК-3 та АІТ-Г мають нижчу якість життя за доменами «Фізична працездатність», «Обмеження ролі через фізичний стан», «Обмеження ролі через емоційні проблеми», «Біль», «Загальний стан здоров'я», «Енергія/втома» та «Емоційне благополуччя» у порівнянні з пацієнтами з СПК-3.

Продемонстровано, що застосування препарату рифаксимін в дозі 1200 мг на добу протягом 14 днів в лікуванні пацієнтів з СПК-3 та супутнім АІТ-Г сприяє достовірному покращенню клінічних проявів, показників якості життя та психологічного статусу, демонструє вищу ефективність в ерадикації СНБР.

Практичне значення одержаних результатів

Результати дослідження дозволяють розширити існуючі уявлення щодо особливостей мікробного складу товстої кишки та поширеності проявів СНБР серед пацієнтів з СПК-3 та супутнім АІТ-Г, сприяють удосконаленню діагностики та підвищенню ефективності лікування даної групи пацієнтів.

Висока частота СНБР серед пацієнтів з СПК-3 та супутнім АІТ-Г дозволяє виокремити цю групу пацієнтів як більш важку та використовувати дихальний тест в обстеженні пацієнтів цієї групи.

Аналіз показників психологічного статусу та якості життя демонструє високий рівень тривоги, його значний вплив на соціальні, емоційні та фізичні сфери функціонування та дозволяє використовувати ці показники як критерії ефективності лікування.

Продемонстрована ефективність використання препарату рифаксимін дозволяє створити рекомендації, щодо раціонального застосування препарату в дозі 1200 мг на добу протягом 14 днів в лікуванні пацієнтів з СПК-3 та супутнім АІТ-Г.

Результати проведених досліджень будуть впроваджені в клінічну практику комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №4», використано в навчальному процесі кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О.°Богомольця.

Висновки

У даній роботі узагальнено та обґрунтовано результати вирішення актуальної наукової проблеми внутрішніх хвороб – удосконалення клінічної оцінки та покращення ефективності лікування пацієнтів з СПК-3 та супутнім АІТ-Г, що дозволяє створити практичні рекомендації для клініцистів.

1. У пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г достовірно частіше реєструється здуття (88,31%, $p=0,001$), більш виражені клінічні прояви абдомінального болю (3,87 балів, $p<0,01$), здуття (2,95 балів $p<0,01$), болю в епігастрії (3,27 бали, $p<0,01$), нудоти (1,84, $p<0,05$) та менша вираженість клінічних проявів печії (1,51 бал, $p<0,03$), здуття дуже високої інтенсивності (10,39%, $p=0,027$).

2. Склад мікробіоти товстої кишки пацієнтів з СПК-3 та супутнім АІТ-Г характеризується низькими показниками співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (0,75, $p=0,028$) та високими показниками співвідношення *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii* (495,0, $p=0,002$), низькими кількісними показниками виду *Lactobacillus spp.* (5,30 $\log_{10}$ копій/мл, $p=0,003$) та *Bifidobacterium spp.* (7,85 $\log_{10}$ копій/мл, $p=0,018$), нижчою кількістю представників виду *Escherichia coli* (6,65 $\log_{10}$ копій/мл, $p=0,047$) та вищою кількістю представників виду *Bacteroides fragilis group* (11,00 $\log_{10}$ копій/мл, $p=0,044$) та *Roseburia inulinivorans* (8,35 $\log_{10}$ копій/мл, $p=0,006$) у порівнянні з пацієнтами з СПК-3 без супутнього АІТ-Г.

3. Частота СНБР серед пацієнтів з СПК-3 та супутнім АІТ-Г була достовірно вищою (66,67%, $p=0,0038$) в порівнянні з пацієнтами з СПК-3.

4. Пацієнти з СПК-3 та АІТ-Г демонструють достовірно вищий рівень тривоги ($p=0,002$) та не відрізняються за вираженістю проявів депресії ($p=0,180$) у порівнянні з пацієнтами без супутньої автоімунної патології ЩЗ. У пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г спостерігається зниження якості життя за доменами «Фізична працездатність» (73,08 балів, $p=0,001$) «Обмеження ролі через фізичний стан» (59,62 бали, $p=0,022$) «Обмеження ролі через емоційні проблеми» (54,37 бали, $p=0,041$), «Біль» (61,25 балів, $p=0,024$) «Загальний стан здоров'я» (60,15 балів, $p=0,007$), «Енергія/втома» (46,00 балів, $p=0,006$) та «Емоційне благополуччя» (60,89 балів, $p=0,009$).

5. Застосування препарату рифаксимін в лікуванні пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г

демонструє вищу ефективність у вигляді зниження проявів абдомінального болю (96,77%, $p=0,037$) та здуття (93,55%, $p=0,044$), зменшення проявів тривоги (38,71%, $p=0,026$) та депресії (25,81%, $p=0,038$), покращенні показників якості життя за всіма доменами ($p\leq 0,05$), ерадикації СНБР ($p=0,020$).

Ключові слова: синдром подразненої кишки, закреп, автоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, щитоподібна залоза, кишкова мікробіота, синдром надмірного бактеріального росту, здуття, дисбіоз, мікробіом, якість життя, рифаксимін, Firmicutes, Bacteroidetes, абдомінальний біль.

ABSTRACT

Onofrijchuk Y. A. «Irritable bowel syndrome with Constipation in Patients with Irritable Bowel Syndrome and Autoimmune Thyroiditis: Peculiarities of Pathogenesis, Clinical Pattern and Treatment».

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in the field of knowledge of «Healthcare» in specialty 222 «Medicine». – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2025.

Abstract Contents

The current dissertation is dedicated to the peculiarities of diagnostics and treatment of patients with irritable bowel syndrome (IBS) with constipation (IBS-C) and autoimmune thyroiditis with hypothyroidism (AIT-H). As one of the most prevalent gastroenterological disorders, IBS can severely worsen the patient's life quality by influencing its physical, social, and mental components, and by creating an additional economic load on the healthcare system by increasing the durability of the sick leave of patients and number of visits to the specialists. AIT or Hashimoto's thyroiditis is the most prevalent autoimmune disease among young patients with a prevalence between 15% and 30%. The scientific interest is in studying the mutual influence of comorbidity of these two pathologies and finding new therapeutic approaches that allow for high and durable efficiency in decreasing the main signs of the disease and improving the quality of life of the patients.

The current study aims to improve diagnostics and efficiency of treatment IBS-C in patients AIT-H by studying the peculiarities of the clinical picture, changes in mental status, assessment of quality of life, and peculiarities of gut microbial composition.

Objectives of the study:

1. Learn the peculiarities of clinical patterns of IBS-C in patients with AIT-H.
2. Determine and compare the composition of large intestine gut microbiome between patients with IBS-C and AIT-H and patients with IBS-C.
3. Study and analyze the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) among patients with IBS-C and AIT-H.
4. Define and compare the mental status and assessment of quality of life of patients with IBS-C and AIT with hypothyroidism in patients with IBS-C.
5. Assess the treatment efficiency of rifaximin in patients with IBS-C and AIT-H by studying the clinical pattern, mental status, quality of life values, and SIBO prevalence.

In the current study, the medical data of 121 patients with IBS-C was analyzed, 77 of which had comorbid AIT-H. The patient groups are matched by age, gender, presence of excess body weight, and comorbid pathologies. The study design was approved by the Bioethical Expertise and Scientific Research Ethics Committee of Bogomolets National Medical University (approval number: 152; date of approval: November 15, 2021) and was conducted by the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2013). Written informed consent was obtained from all patients enrolled in the study.

The following methods were used in the study: general clinical (discovering the complaints, collecting history of the disease and anamnesis of the life, work history), anthropometric (height, weight, body mass index calculation), laboratory (complete blood count, biochemical blood test for levels of serum thyroid-stimulating hormone, anti-thyroid peroxidase antibodies, anti-thyroglobulin antibodies, fecal calprotectin, quantitative real-time polymerase chain reaction of feces samples), instrumental (thyroid gland and abdominal ultrasound, electrocardiography, glucose hydrogen breath test, and due to the indications – computer tomography of thyroid gland and fine-needle aspiration of the thyroid nodes), surveying (use of the assessment scales: scale for the severity of gastrointestinal symptoms, SF-36, HADS, statistical processing of the information).

Among patients with the comorbid IBS-C and AIT-H, 77,22% reported bloating ($p=0,001$). In patients with IBS-C and AIT-H, according to Likert's scale, the bloating severity value was 2,95 points, abdominal pain – 3,87 points, nausea – 1,84 points, epigastric

pain – 3,27 points. The patients with IBS-C reported a bloating value of 1,95 points, abdominal pain – 3,37 points, nausea – 1,59 points, epigastric pain – 2,57 points ($p < 0,05$).

The gut microbiome composition in patients with IBS-C and AIT-H revealed several peculiarities. Gut microflora of the patients from the current group were characterized by lower values of Firmicutes/Bacteroidetes ratio ($p = 0,028$) and higher values of *Bacteroides fragilis* group/*Faecalibacterium prausnitzii* ratio ($p = 0,002$). The microbiome of patients with IBS-C and AIT-H was characterized by a higher level of *Lactobacillus* spp. i *Bifidobacterium* spp. and lower levels of *Escherichia coli* compared to the patients without comorbid AIT ($p < 0,05$). Patients with IBS-C without comorbid pathology of the thyroid gland demonstrated significantly lower amounts of *Bacteroides fragilis* group and *Roseburia inulinivorans* ($p < 0,05$).

The patient group with IBS-C and AIT-H demonstrated a higher SIBO prevalence of 66,67% ($p = 0,0038$) and a significantly higher average value of exhaled hydrogen of 22,84 ppm ($p = 0,0281$), compared to patients with IBS-C.

Due to the statistical analysis of the HADS surveying results, and the comparison of study and control groups, it was discovered that patients with IBS-C and AIT-H have significantly higher anxiety levels compared to patients with IBS-C without comorbid AIT-H ($p = 0,002$). Patients with IBS-C and AIT-H and patients with IBS-C didn't differ in terms of the depression level ($p = 0,180$).

Patients with IBS-C and AIT-H had lower values of quality-of-life domains «physical functioning», «role-physical», «role-emotional», «bodily pain», «general health», «vitality», and «mental health» compared to patients with IBS-C ($p < 0,05$). The difference was not observed in the only domain «social functioning» ($p \geq 0,05$). Considering the high prevalence of SIBO in patients with IBS-C and AIT-H and limited access to the medications recommended for the control of IBS-C symptoms, rifaximin of 1200 mg distributed for 3 doses daily was additionally prescribed for 14 days. The treatment efficiency was assessed by the changes in gastrointestinal symptoms' severity, changes in anxiety and depression levels, quality of life values, and SIBO eradication. Patients who received rifaximin additionally, demonstrated better dynamics of the decrease in the severity of the abdominal pain ($p = 0,037$), bloating ($p = 0,044$), stool normalization ($p = 0,002$), decrease in the levels of

anxiety ($p=0,026$) and depression ($p=0,038$). Patients who received combined therapy with the use of rifaximin demonstrated a significant increase in all quality-of-life domains, while there was no improvement in «social functioning» and «mental health» among patients who received spasmodic ($p\leq 0.05$).

SIBO prevalence after conducting the glucose breath test after one month of the treatment with the use of Rifaximin was lower (30,0%, $p=0,020$). Patients with IBS-C and AIT-H had lower levels of hydrogen in the exhaled air after one month of treatment with the use of Rifaximin.

Scientific Novelty of the Results

The peculiarities of the clinical symptoms in patients with IBS-C with comorbid AIT-H were demonstrated for the first time. It was revealed patients with comorbid IBS-C and AIT-H report bloating more often. Higher severity of abdominal pain, bloating, nausea, and epigastric pain, but lower severity of heartburn are also observed in the current group compared to patients without comorbid AIT-H.

The gut microbiome peculiarities of patients with IBS-C and AIT-H were demonstrated for the first time and revealed lower values of Firmicutes/Bacteroidetes ratio and higher values of *Bacteroides fragilis* group/*Faecalibacterium prausnitzii* ratio, lower quantitative values of *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. The patients of the current group were also characterized by lower levels of *Escherichia coli* species and higher *Bacteroides fragilis* and *Roseburia inulinivorans*.

It was first established that the frequency of SIBO occurrence and average hydrogen level are significantly higher in patients with IBS-C and comorbid AIT-H.

The mental status analysis showed that patients with IBS-C and AIT-H have higher levels of anxiety compared to patients without comorbid AIT-H.

The comparative analysis of quality of life was conducted for patients with IBS-C and AIT-H for the first time, and it revealed that patients with IBS-C and AIT-H reported lower quality of life in the domains «physical functioning», «role-physical», «role-emotional», «bodily pain», «general health», «vitality», and «mental health» compared to the patients with IBS-C.

It was demonstrated that the use of a rifaximin dose of 1200 mg daily for 14 days for therapy of patients with IBS-C and comorbid AIT-H significantly improved the clinical symptoms, quality of life values, and mental status, and demonstrated higher efficiency in SIBO eradication.

Practical Application of the Results

The results of the study allow us to expand the knowledge of the peculiarities of the microbial composition of the large intestine and the prevalence of SIBO manifestations in patients with IBS-C and comorbid AIT-H, improve the diagnostics and increase the treatment efficiency of the current group of patients.

Higher SIBO prevalence in patients with IBS-C and comorbid AIT-H allows the identification of such patient groups as more complicated and the inclusion of the breath test in their examination algorithm.

The mental status and quality of life analysis demonstrate higher anxiety levels and its effect on social, emotional, and physical functioning components, and allows the use of these values as treatment efficiency criteria.

The demonstrated treatment efficiency with the use of rifaximin allows to creation of guidance for rational use of the rifaximin dose of 1200 mg daily during 14 days in the treatment of IBS-C with comorbid AIT-H.

The study results will be implemented into the clinical practice of the University Clinic of Bogomolets National Medical University, Municipal Non-Commercial Enterprise «Kyiv City Clinical Hospital №4», used in the educational process of the Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, of Bogomolets National Medical University.

Conclusions

The current study generalized and substantiated the results of solving the actual scientific problem of internal medicine- improvement of clinical assessment and treatment efficiency of patients with IBS-C and comorbid AIT-H, which allows the creation of practical recommendations for clinicians.

1. Patients with IBS-C and comorbid AIT-H have a significantly higher prevalence of bloating (88,31%, $p=0,001$), have more intensive abdominal pain (3,87 points, $p<0,01$), bloating (2,95 points, $p<0,01$), epigastric pain (3,27 points, $p<0,01$), nausea (1,84 points,

$p < 0,05$), and less intensive heartburn (1,51 points, $p < 0,03$), very high intensity swelling (10.39%, $p = 0.027$).

2. The gut microbiome composition of the patients with IBS-C and AIT-H was characterized by lower values of Firmicutes/Bacteroidetes ratio (0,75, $p = 0,028$) and higher values of Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii ratio (495,0, $p = 0,002$), lower quantitative values of Lactobacillus spp. (5,30 log10copies/ml, $p = 0,003$) and Bifidobacterium spp. (log10copies/ml, $p = 0,018$), lower amount of Escherichia coli (6,65 log10copies/ml, $p = 0,047$), higher amount of Bacteroides fragilis group (11,00 log10copies/ml, $p = 0,044$) and Roseburia inulinivorans (8,35 log10copies/ml, $p = 0,006$) compared to the group with IBS-C without comorbid AIT-H.

3. The prevalence of SIBO was significantly higher (66,67%, $p = 0,0038$) among patients with IBS-C and comorbid AIT-H.

4. Patients with IBS-C and AIT-H demonstrate significantly higher levels of anxiety ($p = 0,002$) and don't differ by severity of depression ($p = 0.180$) compared to the patients without the comorbid autoimmune pathology of the thyroid gland. Patients with IBS-C and AIT-H demonstrated lower quality-of-life values in the domains «physical functioning» (73,08 points, $p = 0,001$), «role-physical» (59,62 points, $p = 0,022$), «role-emotional» (54,37 points, $p = 0,001$), «bodily pain» (61,25 points, $p = 0,024$), «general health» (60,15 points, $p = 0,007$), «vitality» (46,00 points, $p = 0,006$), and «mental health» (60,89 points, $p = 0,009$).

5. Using rifaximin in the therapy of patients with IBS-C and AIT-H demonstrates higher treatment efficiency by intensive decrease of the severity of abdominal pain (96,77%, $p = 0,037$) and bloating (93,55%, $p = 0,044$), improvement in the levels of anxiety (38,71%, $p = 0,026$) and depression (25,81%, $p = 0,038$), and improvement in all domains of quality of life ($p \leq 0,05$), SIBO eradication ($p = 0,020$).

Keywords: irritable bowel syndrome, constipation, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, gut microbiome, thyroid gland, bacterial overgrowth syndrome, bloating, dysbiosis, microbiome, quality of life, rifaximin, Firmicutes, Bacteroidetes, abdominal pain.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації

1. Onofrijchuk JA, Solovyova GA, Bogomaz VM, Kozak NP, Skrypnychenko SV, Onofrijchuk YA. Clinical features, anxiety and depression among patients with irritable bowel syndrome with constipation and Hashimoto's thyroiditis with hypothyroidism. *Modern Gastroenterology (Ukraine)*. 2024; 1:14–18. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-1-14>. *(Здобувач здійснив збір та обробку матеріалу, статистичний аналіз та узагальнення результатів, підготовку статті до публікації).*

2. Onofrijchuk JA, Svintsitskyi IA, Solovyova GA. Gut microbiome composition and frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome with constipation and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis: a pilot single-center, cross-sectional study. *Endokrynologia*. 2024; 29 (4) : 324–330. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.324. *(Здобувач здійснив збір та обробку матеріалу, статистичний аналіз та узагальнення результатів, підготовку статті до публікації).*

3. Onofrijchuk Y. Efficiency of Management of Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation and autoimmune Thyroiditis With Hypothyroidism Using Rifaximin. *Int J Endocrinol*. 2025; 21 (2): 190-197. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.2.2025.1502>. *(Здобувач здійснив збір та обробку матеріалу, статистичний аналіз та узагальнення результатів, підготовку статті до публікації).*

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Alterations in gut microbiome in patients with autoimmune thyroiditis with hypothyroidism and irritable bowel syndrome with constipation Iuliia Onofriichuk¹ & Maksym Prystupiyuk² ¹ MD, Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. Kyiv City Clinical Hospital #4, Kyiv, Ukraine; ² MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. Kyiv City Clinical Hospital #4, Kyiv, Ukraine. *Endocrine Abstracts [Internet]*. <https://doi.org/10.1530/endoabs.102.58> *(Здобувач здійснив збір та обробку матеріалу, статистичний аналіз та узагальнення результатів, підготовку тез до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	26
1.1. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез синдрому подразненої кишки	26
1.1.1. Загальні уявлення про синдром подразненої кишки	26
1.1.2. Роль змін кишкової мікробіоти в патогенезі синдрому подразненої кишки	32
1.1.3. Поширеність синдрому надмірного бактеріального росту у пацієнтів з синдромом подразненої кишки	36
1.1.4. Роль змін психологічного статусу у формуванні синдрому подразненої кишки	38
1.2. Спільні ланки патогенезу синдрому подразненої кишки та автоімунного тиреоїдиту	41
1.3. Класифікація та особливості клінічних проявів синдрому подразненої кишки	42
1.4. Синдром подразненої кишки: основні підходи до діагностики та лікування	47
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	58
2.1. Клінічна характеристика груп пацієнтів	58
2.1.1. Клінічна характеристика пацієнтів, яким визначалась інтенсивність клінічних симптомів	61
2.1.2. Клінічна характеристика пацієнтів, яким визначались особливості складу мікробіоти кишківника	62
2.1.3. Клінічна характеристика пацієнтів, яким визначалась поширеність СНБР	64

2.1.4. Клінічна характеристика пацієнтів, яким визначались особливості психологічного статусу та оцінки якості життя	65
2.1.5. Клінічна характеристика пацієнтів, які отримували лікування	66
2.2. Методи дослідження	68
2.2.1. Визначення інтенсивності клінічних симптомів	69
2.2.2. Кількісна полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі	70
2.2.3. Водневий дихальний тест з глюкозою	71
2.2.4. Оцінка показників якості життя пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепами та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом	72
2.2.5. Оцінка інтенсивності тривоги та депресії пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепами та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом	73
2.2.6. Методи лікування пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепами та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом	75
2.2.7. Методи статистичного аналізу	75
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ ІЗ ЗАКРЕПАМИ У ПАЦІЄНТІВ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ ТА ГІПОТИРЕОЗОМ	77
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ ІЗ ЗАКРЕПАМИ ТА АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ З ГІПОТИРЕОЗОМ	87
4.1. Аналіз складу мікробіоти товстої кишки пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепами та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом	87
4.2. Частота синдрому надмірного бактеріального росту серед пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепами та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом	92
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ТА ОЦІНКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ ІЗ ЗАКРЕПАМИ ТА АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ З ГІПОТИРЕОЗОМ	95
5.1. Рівень тривоги та депресії у пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепами та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом	95

5.2. Оцінка якості життя пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепами та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом	97
РОЗДІЛ 6. ЕФЕКТИВНІСТЬ РИФАКСИМІНУ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ ТА АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ З ГІПОТИРЕОЗОМ	101
6.1. Динаміка клінічних проявів у пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепам та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом при лікуванні рифаксиміном	101
6.2. Динаміка показників психологічного статусу пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепам та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом при лікуванні рифаксиміном	104
6.3. Динаміка оцінки якості життя пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепам та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом при лікуванні рифаксиміном	106
6.4. Динаміка частоти СНБР у пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепами та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом при лікуванні рифаксиміном	109
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	113
ВИСНОВКИ	127
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	129
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	130
ДОДАТКИ	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AIT	– автоімунний тиреоїдит
AIT-Г	– автоімунний тиреоїдит з гіпотиреозом
АТПО	– антитіла до тиреопероксидази
АТТГ	– антитіла до тиреоглобуліну
ВГ	– вісцеральна гіперчутливість
ГІС	– гастроінтестинальні симптоми
ЕНС	– ентєральна нервова система
КМ	– кишкова мікробіота
КЛЖК	– коротколанцюгові жирні кислоти
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція калу у реальному часі
СНБР	– синдром надмірного бактеріального росту
СПК	– синдром подразненої кишки
СПК-Д	– синдром подразненої кишки із діареєю
СПК-З	– синдром подразненої кишки із закрепамми
СПК-М	– змішана форма синдрому подразненої кишки
ТТГ	– тиреотропний гормон
ФГІР	– функціональні гастроінтестинальні розлади
ФД	– функціональна диспепсія
ЦНС	– центральна нервова система
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ЩЗ	– щитоподібна залоза
AGA	– American Gastroenterological Association (Американська гастроентерологічна асоціація)
BSFS	– Брістольська шкала форми калу

FODMAP	– fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (ферментовані олігосахариди, дисахариди, моносахариди та поліоли)
HADS	– The hospital Anxiety and Depression scale, госпітальна шкала тривоги та депресії
IgA	– імуноглобуліни класу А
ppm	- parts per million (частинок на мільйон)
SF-36	– опитувальник оцінки якості життя Short Form (36) Health Survey

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Синдром подразненої кишки (СПК) є захворюванням шлунково-кишкового тракту (ШКТ), яке найбільш часто зустрічається в практиці лікаря внутрішньої медицини і характеризується наявністю болю в животі та порушенням зміни консистенції і частоти випорожнень [1, 2].

За результатами масштабного багатонаціонального дослідження поширеність функціональних розладів ШКТ становить більше 40% населення всього світу [3]. Поширеність СПК у світі оцінюється у 15%, а симптоми СПК можуть спостерігатись у 10–20% дорослого населення. Захворювання діагностується у жінок в 3–4 рази частіше ніж у чоловіків незалежно від віку та расової приналежності [4]. При цьому для жінок характерним є переважання підтипу СПК-3 [5]. Хоча кількість пацієнтів з підтвердженим СПК зростає рік від року, близько 70% випадків СПК залишаються не діагностованими [1].

Високо розвинені країни демонструють захворюваність на рівні 30%, проте у країнах, що розвиваються спостерігається її безупинний приріст [6].

В Україні дані щодо захворюваності на СПК свідчать про поширеність від 16 до 20% [7], за даними 2019 року поширеність СПК-3 становила 25% усіх випадків [8].

Захворювання асоціюється зі зниженням якості життя пов'язаної зі здоров'ям, в тому числі суттєво впливаючи на його ментальний та соціальний компоненти, і спричинює значні витрати на медикаменти щороку [9].

Незважаючи на численні дослідження, патогенез СПК є недостатньо вивченим. Порушення на рівні генетичних факторів, зміни кишкової мікробіоти (КМ), дисфункція осі «кишківник-головний мозок», в тому числі дискоординація між центральною (ЦНС) та автономною нервовими системами, участь стресового фактору, вісцеральна гіперчутливість (ВГ), порушення моторики, харчова непереносимість, дисфункція вродженого імунітету можуть сприяти виникненню даного захворювання [10, 11].

Серед механізмів розвитку і підтримки СПК велика увага приділяється ендокринній системі, а саме – дисфункції ЩЗ. Зважаючи на вплив тиреоїдних

гормонів на перистальтику кишечника, СПК є поширеним серед пацієнтів з гіпотиреоїдними станами [12].

Нещодавні дослідження надають нові дані на користь формування нової двонаправленої осі «кишківник-щитоподібна залоза». Так застосування пробіотиків з метою корекції СНБР сприяє нормалізації рівня ТТГ та зменшенню дози замісної терапії левотироксином [13], а трансплантація фекальної мікробіоти сприяє зменшенню рівня автоантитіл до тканин ЩЗ [14]. В свою чергу, сповільнення перистальтики на тлі гіпотиреоїдного стану, може провокувати розвиток СНБР в тонкій кишці [15], і негативно впливати на всмоктування тироксину через слизову оболонку, уповільнюючи досягнення компенсації гіпотиреозу. Саме тому, при встановленні діагнозу СПК згідно Римських критеріїв IV (2016 р.) визначення рівня ТТГ рекомендовано включати до плану подальшого обстеження.

Незважаючи на те, що СПК не має впливу на тривалість життя, він здатний значно погіршувати його якість та обмежувати щоденну та соціальну активність [16].

Було встановлено, що симптоми СПК призводять до зниження працездатності в середньому від 8 днів до 1,5 тижні щомісяця [17].

Більшість рекомендованих медикаментозних методів лікування не викликають задоволення через несуттєвий вплив на частоту випорожнень та недостатнє зменшення вираженості симптомів [18]. Рівень тривоги у пацієнтів з СПК коливається від 39% до 44%, а рівень депресії від 29% до 84% [19, 20].

Враховуючи, що дані щодо розповсюдженості та особливостей клінічного перебігу СПК-3 у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом та гіпотиреозом (АІТ-Г) обмежені, згідно даних літератури, дослідження даного питання є актуальним в першу чергу як через помітне зниження якості життя та працездатності у хворих з СПК, так і через безперервне зростання поширеності обох захворювань серед осіб працездатного віку. З огляду на вищевказане, науковий інтерес представляє проведення подальших досліджень для встановлення особливостей патогенезу та клінічних проявів СПК-3 з АІТ-Г.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Патогенетичні механізми розвитку, особливості перебігу, діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів за умов мультиморбідності» (номер державної реєстрації: 0123U100952, термін виконання: 01.2023 – 12.2026). Здобувач була виконавцем зазначеного фрагменту НДР.

Мета дослідження

Метою даного дослідження є удосконалення діагностики та підвищення ефективності лікування СПК-3 у пацієнтів з АІТ-Г шляхом вивчення особливостей клінічних проявів, змін психологічного статусу, оцінки якості життя та змін кишкового мікробіому.

Завдання дослідження

1. Вивчити особливості клінічних проявів СПК-3 у пацієнтів з АІТ-Г.
2. Визначити та порівняти склад мікробіоти товстої кишки у хворих з СПК-3 та АІТ-Г та пацієнтів з СПК-3.
3. Дослідити та проаналізувати поширеність синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) серед пацієнтів з СПК -3 та АІТ-Г.
4. Оцінити та порівняти психологічний статус пацієнтів з СПК-3 з АІТ-Г та пацієнтів з СПК-3.
5. Проаналізувати ефективність рифаксиміну у лікуванні СПК-3 пацієнтів з АІТ-Г.

Об'єкт дослідження: пацієнти з СПК-3 та АІТ-Г.

Предмет дослідження: клінічні прояви, психологічний статус, якість життя, мікробіота кишківника, СНБР у пацієнтів з СПК-3 з АІТ-Г.

Методи дослідження: загальноклінічні (з'ясування скарг, збір анамнезу захворювання, життя, сімейного та трудового анамнезу), антропометричні (розрахунок індексу маси тіла), лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові на визначення рівня сироваткового ТТГ, антитіл до тиреопероксидази (АТПО) та АТТГ, фекального кальпротектину, кількісна ПЛР, водневий дихальний

тест з глюкозою, інструментальні (ультразвукове дослідження ШЗ, електрокардіографія, за наявності показань – комп'ютерна томографія ШЗ, тонкогolgкова аспіраційна біопсія вузла ШЗ, анкетування (застосування оцінювальних шкал: п'ятиступенева шкала вираженості гастроінтестинальних проявів типу Лікерта, SF-36, HADS).

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше було проведено детальний аналіз і порівняння поширеності та інтенсивності клінічних проявів у пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г в Україні. Встановлено, що для пацієнтів з коморбідними СПК-3 та АІТ-Г характерна вища частота виникнення здуття живота ($p<0,05$). Для цієї групи пацієнтів також характерна вища інтенсивність проявів абдомінального болю, здуття, нудоти та болю в епігастрії та нижча інтенсивність печії у порівнянні з пацієнтами з СПК-3 без супутнього АІТ-Г ($p<0,05$).

Вперше було виконано порівняльний аналіз складу мікробіоти товстої кишки пацієнтів з СПК-3 в залежності від наявності супутнього АІТ-Г. Встановлено, що для мікробіоти пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г характерними є низькі показники співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes та високі показники співвідношення Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii. Склад КМ пацієнтів цієї групи характеризується нижчою кількістю представників виду Escherichia coli та вищою кількістю представників виду Bacteroides fragilis group та Roseburia inulinivorans у порівнянні з пацієнтами з СПК-3 без супутнього АІТ-Г. Встановлено, що пацієнти з СПК-3 та супутнім АІТ-Г мають вищу частоту СНБР у порівнянні з пацієнтами з СПК-3 без супутнього АІТ-Г.

Вперше проведено оцінку психологічного статусу та якості життя пацієнтів з СПК-3 за наявності супутнього АІТ-Г та визначено такі характерні особливості, як вища частота клінічно значущої тривоги та низька оцінка якості життя за доменами «Фізична працездатність», «Обмеження ролі через фізичний стан», «Обмеження ролі через емоційні проблеми», «Біль», «Загальний стан здоров'я», «Енергія/втома» та «Емоційне благополуччя» у порівнянні з пацієнтами з СПК-3 ($p<0,05$).

Продemonстровано, що застосування препарату рифаксимін в дозі 1200 мг на добу протягом 14 днів в лікуванні пацієнтів з СПК-3 та супутнім АІТ-Г сприяє достовірному покращенню клінічних проявів, показників якості життя та психологічного статусу, ефективній ерадикації СНБР.

Практичне значення отриманих результатів

За результатами виконаного дослідження можливе створення рекомендацій щодо критеріїв діагностики та терапевтичних підходів для окремої групи пацієнтів з СПК-3 з АІТ-Г.

Результати дослідження дозволяють розширити існуючі уявлення щодо особливостей мікробного складу товстої кишки та поширеності проявів СНБР серед пацієнтів з СПК-3 та супутнім АІТ-Г та сприяють оптимізації діагностичних та терапевтичних підходів для даної групи пацієнтів.

Висока поширеність СНБР серед пацієнтів з СПК-3 та супутнім АІТ-Г дозволяє виокремити цю групу пацієнтів як більш важку та включити дихальний тест в алгоритм обстеження пацієнтів даної групи.

Використання шкали HADS дозволяє оцінювати пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г як таких, що мають вищий рівень тривоги, і тому потребують консультації та спостереження суміжних фахівців. Аналіз показників психологічного статусу та якості життя за шкалою SF-36 демонструє нижчу оцінку соціальної, емоційної та фізичної сфер функціонування та дозволяє використовувати ці показники як критерії ефективності лікування.

Продemonстрована ефективність лікування СПК-3 у пацієнтів з супутнім АІТ-Г із застосуванням препарату рифаксимін дозволяє створити рекомендації щодо раціонального застосування даного препарату в дозі 1200 мг на добу протягом 14 днів в лікуванні пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г.

Впровадження результатів дослідження в практику та навчальний процес

Результати проведених досліджень впроваджені в клінічну практику КНП «Київська міська клінічна лікарня №4», використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом спільно з науковим керівником обрано тему дисертаційного дослідження, розроблено план та основну програму виконання роботи. Дисертантом проведений аналіз літератури з досліджуваної проблеми, визначено актуальність, мету та задачі дослідження, розроблено його дизайн, сформовано групи спостереження, виконано весь обсяг клінічного обстеження, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів.

Дисертант брала участь у встановленні діагнозу, анкетуванні, фізикальному огляді та подальшому обстеженні пацієнтів, призначенні лікування та подальшому спостереженні протягом періоду дослідження. Здобувачем самостійно написано всі розділи дисертації, проведено систематизацію та інтерпретацію одержаних результатів, виконано аналіз та узагальнення результатів, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Дисертантом забезпечено впровадження розробок наукових досліджень у клінічну практику.

Дисертантом за матеріалами дисертаційної роботи підготовлено виступи на конференціях, опубліковано наукові статті та тези, самостійно оформлена дисертаційна робота.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались на: The 11th ESE Young Endocrinologists & Scientists (EYES) (Гельсінкі, Фінляндія, 07.09.2024).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 4 наукові роботи, у тому числі 3 статті англійською мовою у виданнях, що індексовані в наукометричних базах Scopus, 1 тези доповіді у матеріалах конференції.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 168 сторінках і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків (285 найменувань). Роботу ілюстровано 23 табл. та 23 рис.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез синдрому подразненої кишки

1.1.1. Загальні уявлення про синдром подразненої кишки

СПК – це хронічне захворювання тонкого і товстого кишківника, що проявляється болем у животі і порушенням ритму випорожнень за умови відсутності органічних чи біохімічних змін.

Поширеність СПК у світовій популяції сягає від 10% до 20%, і найчастіше розвивається у осіб працездатного віку, втричі частіше серед жінок [21]. Зважаючи на збільшення тривалості життя, спостерігається зростання кількості осіб старшого віку з СПК [22].

Згідно статистичного аналізу поширеність захворювання у країнах Європи та Америки є вищою (9–12%), ніж у країнах Азії (4,2%) та Австралії (6,9%) [23, 24].

За даними статистичного аналізу в Україні поширеність СПК на 2023 рік становить від 16 до 20% [7].

За приблизною оцінкою економічні витрати на пацієнтів з СПК в Європейських країнах складають до 6-8 млрд євро на рік [25, 26].

Перші згадки про «слизовий коліт» у пацієнтів з тривожним, іпохондричним або депресивним складом характеру, що супроводжувався колікоподібними болями у животі, описані Ослером ще у 1892 році. Вже в 1928–1929 роках опубліковано наукові праці Райла, Джордана і Кіфера, де вперше сформульовано термін «подразнена товста кишка», що був використаний для опису м'язово-неврального розладу функціонування кишківника у близько 30% гастроентерологічних амбулаторних пацієнтів [27].

У 1947 році у журналі Канзаської медичної спільноти (The Journal of the Kansas Medical Society), P.W. Brown вперше описав концепцію «подразненої кишки» і пізніше розширив у 1950 році з метою виокремити пацієнтів із розладами

випорожнень та абдомінальним болем, але без будь-яких наявних ознак інфікування [28, 29].

«Manning criteria» розроблені в Брістолі у 1978 році надали діагностичним ознакам для СПК з діареєю (СПК-Д) більш чіткого формулювання і включали в себе наступні 6 ознак:

- видиме здуття живота;
- полегшення болю під час дефекації;
- більш рідкий стілець при появі болю;
- збільшення частоти випорожнень при появі болю;
- виділення слизу з прямої кишки;
- відчуття неповної евакуації після акту дефекації [30].

Наприкінці 1980-х років, накопичені знання щодо наявності функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР), потребували систематизації, створення специфічних діагностичних критеріїв та розробки рекомендацій для стандартизованого дослідження пацієнтів [31].

Перші методичні вказівки щодо визначення та діагностики СПК були опубліковані в 1989 році за результатами роботи Міжнародної робочої групи з дослідження функціональної патології ШКТ.

В подальшому ключову роль в реалізації цього процесу відіграло створення Римського фонду, який здійснив обробку, узагальнення та розповсюдження інформації щодо ФГІР у 1994 році. В наступних консенсусах Римського фонду, відомих під назвою «Римських критеріїв», які були висвітлені відповідно у 2000, 2006 та 2016 рр, дані щодо ФГІР доповнювались та уточнювались відповідно до клінічних та наукових спостережень. Якщо в постулатах Римського фонду I функціональні розлади кишківника розглядались як самостійне захворювання, то вже у висновках Римського фонду II та III відмічається наявність збігу та перекриття основних симптомів між дисфункцією шлунку, кишківника, стравоходу та аноректальної зони до 68% [32].

Починаючи з Римських критеріїв II перегляду для СПК були сформульовані симптоми тривоги або «симптоми червоного прапора», наявність яких свідчила на

користь органічної патології. Згідно консенсусу Римського фонду III перегляду характер абдомінального болю визначається як рецидивуючий, а необхідна для встановлення діагнозу тривалість симптомів, що супроводжуються розладами дефекації, була скорочена з 12 до 6 міс.

Класифікація підтипів СПК починає здійснюватися відповідно до Брістольської шкали форми калу. Важливим діагностичним критерієм СПК, згідно даних консенсусу, було полегшення симптомів після акту дефекації [33].

Якщо за висновками Римського фонду I-III перегляду СПК розцінювався як функціональний розлад, який не має визначених етіологічних чинників або органічних змін, то починаючи від Римських критеріїв IV термін «порушення осі «кишківник-головний мозок» визнано таким, що покращує розуміння етіопатогенезу цієї групи захворювань. Через неспецифічність та потенційну стигматизацію терміну «функціональний», його використання було вилучено з формулювання більшості патологій [9].

Відповідно до Римських критеріїв IV серед ФГПР виділяють 6 розладів кишечника (рис. 1.1).

C1. СПК
• СПК із переважанням закрепів • СПК із переважанням діареї • СПК зі змішаним типом випорожнень • некласифікований СПК
C2. Функціональний закреп
C3. Функціональна діарея
C4. Функціональне абдомінальне здуття/розтягнення
C5. Неспецифічний функціональний розлад кишечника
C6. Опіоїд-індукований закреп

Рис. 1.1. Розлади кишечника згідно Римських критеріїв IV [31]

Відтак, з 2016 року, СПК визначається як рецидивуючий біль у животі, який виникає не рідше 1 разу на тиждень протягом останніх 3 міс, пов'язаний з двома або

більше з наступних критеріїв, що мають бути наявні не менше 6 міс до моменту встановлення діагнозу:

1. Пов'язаний з дефекацією.
2. Пов'язаний зі зміною частоти випорожнень.
3. Пов'язаний зі зміною форми (зовнішнього вигляду) калу.

Американська колегія гастроентерологів визначає СПК як стан, який спричинює повторюваний біль у животі та розлади дефекації (діарея, закреп або обидва) [34].

Численні дослідження, що демонструють складний патогенез ФГІР загалом та безпосередньо СПК, основну патогенетичну роль відводять порушенням регуляції між тілом та розумом, що відображено у вигляді біопсихосоціальної моделі.

Описана Engel у 1977 році модель запропонувала пояснення двостороннього взаємозв'язку між психосоціальними факторами та розвитком захворювання, при якому психосоціальні фактори спричиняють розвиток захворювання, психологічні симптоми можуть бути наслідком хвороби, або стресові чинники здатні впливати на виникнення фізіологічних ефектів [35]. З появою біопсихосоціальної моделі стало можливим пояснення розвитку захворювання не тільки з біомедичної точки зору, але й як наслідок поєднаного впливу біомедичних, психосоціальних та психоемоційних чинників [36]. Пізніше, модель була доповнена і набула остаточного вигляду відображеного у Римських критеріях IV (рис. 1.2).

Біопсихосоціальна модель пропонує розглядати фактори раннього періоду життя, а саме спадковість, перенесені травми та інфекційні захворювання, особливості культурного та навколишнього середовища, підходи до виховання та ставлення до захворювань у родині, як такі, що можуть започаткувати розвиток СПК.

Зокрема, сімейне дослідження Locke et al (2000) продемонструвало, що наявність абдомінального болю або «проблем з кишківником» у родичів першого ступеня спорідненості суттєво пов'язане із зверненням до лікаря з приводу СПК [37]. Ford et al (2020) стверджує, що схильність до соматизації, негативізм, гіперпильність щодо власного здоров'я, тривога та депресія можуть бути важливими передумовами для виникнення СПК [38].



Рис. 1. 2. Біопсихосоціальна модель розвитку СПК [31]

Дія факторів раннього періоду життя у подальшому може бути реалізована у вигляді змін у психологічному статусі, розвитку структурних та функціональних змін у ЦНС та у змінах з боку фізіології кишечника. Серед фізіологічних процесів, що можуть провокувати появу гастроінтестинальних симптомів, найбільше значення надається розладам моторики, ВГ, порушенню імунної регуляції, запаленню та бар'єрній дисфункції, змінам КМ, ферментації продуктів харчування з утворенням субстратів для бактеріального розмноження [39].

Сукупна дія соціальних, фізіологічних, структурних та психологічних факторів призводить до розвитку клінічних проявів хвороби. Врахування впливу всіх вищеописаних факторів у Римських критеріях IV полегшує клінічну оцінку пацієнта та дає можливість відокремити об'єктивні симптоми захворювання від суб'єктивних відчуттів пацієнта [38, 39].

Патогенез СПК є багатофакторним, і пояснюється поєднаним впливом психосоціальних, середовищних та генетичних факторів в тій чи іншій комбінації (рис. 1.3) [40].

Основні механізми порушення взаємодії «кишківник-головний мозок» реалізуються через:

1) порушення моторики кишківника внаслідок змін продукції та транспорту нейромедіаторів гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковою системою [42, 43];



Рис. 1.3. Патогенез СПК (адаптовано з Campbell B, 2022) [41]

2) розвиток ВГ внаслідок зміни активності чутливих рецепторів в кишківнику та зниження здатності головного мозку до сприйняття больових сигналів з кишківника. ВГ може проявлятися у вигляді гіпералгезії – надмірної реакції на звичайний больовий подразник або аллодинії – розвитку больової реакції на зазвичай безболісний подразник.

У пацієнтів з СПК прояви ВГ спостерігаються у 33%–50% випадків та зазвичай корелюють з тяжкістю гастроінтестинальних симптомів (ГІС) [44–46];

3) порушення кишкового епітеліального бар'єру внаслідок структурних та функціональних дефектів білків провокує підвищення кишкової проникності, подальше переміщення мікробіоти через кишковий епітелій та розвиток запальних реакцій [38, 47];

4) підсилену продукцію прозапальних цитокінів у відповідь на вплив мікробних агентів та порушення функції місцевого імунітету [48–51];

5) зміни мікробного складу кишківника провокують порушення синтезу коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) та створюють вплив на ентерохромафінні клітини [52].

Таким чином, згідно сучасних поглядів, патогенез СПК є складним порушенням взаємодії мозку та кишківника, моторики та секреції ШКТ, змін кишкової проникності та складу мікробіоти кишківника [40, 53].

1.1.2. Роль змін кишкової мікробіоти в патогенезі синдрому подразненої кишки

Мікробіом кишківника – це узагальнене поняття мікроорганізмів у кишківнику, які включають в себе бактерії, віруси, гриби та найпростіші. Бактерії становлять понад 99% всього складу, тому саме їх найчастіше називають кишковою мікробіотою [54]. За даними дослідження 2020 року вага бактерій, що складають мікробіом кишечника, становить близько 100 г [55]. Початок досліджень мікроорганізмів кишківника можна датувати 1681 роком, коли голандець Антоні Ван Левенгук за допомогою мікроскопу виявив у людських фекаліях та зубному нальоті живі мікроорганізми [56].

Формування власного складу мікробіоти кишківника починається одразу після народження і досягає відносно сталого складу в 2-3х річному [57]. З цього періоду мікробіота кишківника складається з 6 типів бактерій, які включають в себе Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria та Verrucomicrobia, серед яких домінують Firmicutes і Bacteroidetes [58]. Більшість досліджень демонструють мінливість мікробного складу товстої кишки протягом життя в межах одного організму і унікальність її складу для кожної окремої людини [59].

У ШКТ людини одночасно співіснує близько 100 трильйонів мікроорганізмів, роль яких полягає не тільки в ферментації харчових волокон, а й продукції КЛЖК та антиоксидантів, покращенні ліпідного обміну, підвищенні чутливості до інсуліну, детоксикації індоксил-сульфатів, синтезі вітамінів, переважно групи В, та багатьох інших [60]. У здорових дорослих осіб 90% мікробіоти загалом представлено бактеріями типу Bacteroidetes (основні роди – Bacteroides і Prevotella) та Firmicutes

(роди *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* і *Ruminococcus*) та відносно меншою часткою *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* і *Verrucomicrobia* phyla [57, 61]. Дисбактеріоз – це будь-яке порушення балансу у складі та/або метаболічній здатності мікробіоти: зміни різноманітності бактерій, зникнення або мутація певних видів [62, 63]. Основні задачі мікробної спільноти кишківника полягають в метаболізмі поживних речовин, участі в обміні вуглеводів та ліпідів, формуванні імунної відповіді шляхом синтезу імунних клітин та формуванні загальної опірності організму до впливу патологічних агентів [63]. Розвитку кишкового дисбіозу можуть сприяти інфекційні та запальні захворювання, прийом певних медикаментів, спадковість, особливості харчування і навіть порушення добових ритмів [64]. Проте, не зважаючи на різноманітність та мінливість складу під впливом зовнішніх факторів, більшість бактерій мають подібні метаболічні функції, що забезпечує певну метаболічну стійкість [65].

Реалізація більшості ефектів КМ в організмі хазяїна здійснюється, переважно, шляхом продукції бактеріями метаболітів: КЛЖК, вторинних жовчних кислот, поліамінів, лігандів, вітамінів, гормонів та ін., більшість з яких мають спільні ефекти, такі як посилення бар'єрної функції кишківника, модуляція прозапальної та імунної відповіді хазяїна, продукція нейромедіаторів та ін. [66].

Метаболіти є продуктами процесів мікробної ферментації і катаболізму макроелементів та сигнальними молекулами, які впливають на біологічні функції організму [67, 68]. Численні дослідження демонструють можливий взаємозв'язок змін продукції метаболітів у кишківнику з симптомами СПК [69–71].

Бактерії кишківника та їхні метаболіти продукують нейромедіатори та нейропептиди (серотонін, гамма-аміномасляна кислота, мозковий нейротрофічний фактор), КЛЖК (ацетат, бутират, пропіонат, лактат та ін.) та незамінні амінокислоти (лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, таурин, треонін, триптофан, валін, аргінін, гліцин та ін.) [72, 73].

Вплив на периферичну нервову систему та регуляція моторики кишківника здійснюється через такі кишкові метаболіти як гамма-аміномасляна кислота,

серотонін та гістамін шляхом прямої активації аферентних нейронів у стінці товстої кишки або опосередковано – за рахунок підвищення кишкової проникності [74].

Регуляція перистальтики кишківника реалізується через спеціальні рецептори епітеліальних клітин, такі як аналітичні Нод-подібні рецептори та активуючі Толл-подібні рецептори (Toll-like receptors) [75]. Детально роль кишкового дисбіозу в патогенезі розвитку СПК зображена на рис. 1.4.

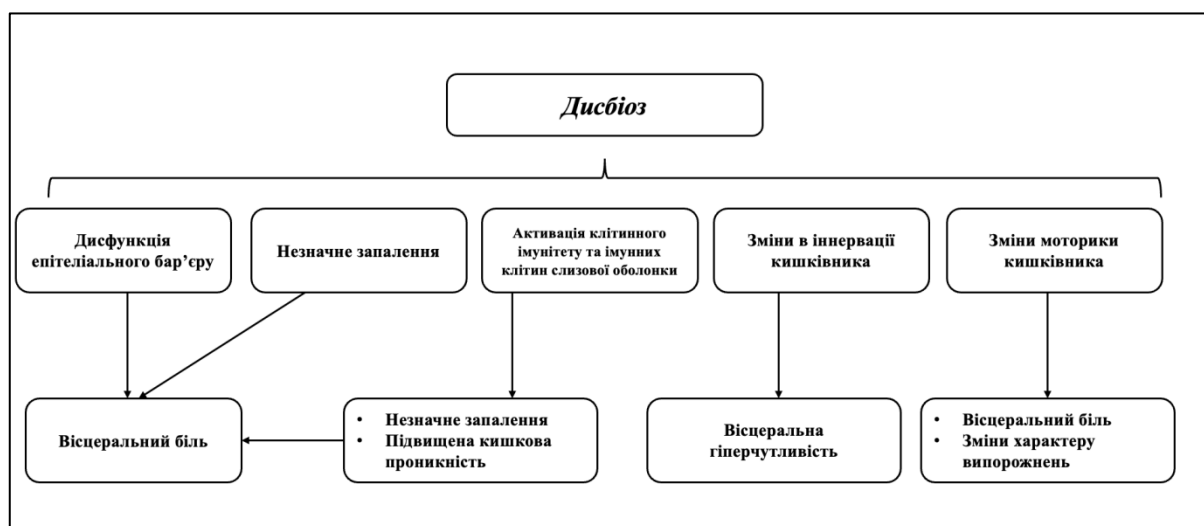


Рис. 1.4. Роль мікроорганізмів в патогенезі СПК [69]

Водночас метаболіти сприяють розвитку центральної або периферичної сенсibiliзації, тим самим потенціюючи передачу сигналів [76]. В свою чергу КЛЖК мають потужний цитопротекторний ефект, здатні долати гематоенцефалічний бар'єр, активувати блукаючий нерв шляхом впливу на нейрони ентеральної нервової системи (ЕНС) та передавати інформацію до головного мозку.

Не зважаючи на певну автономію ЕНС в регуляції роботи ШКТ, основний регуляторний вплив здійснюється ЦНС. Саме головний мозок відповідає за формування сприйняття абдомінального болю та загального дискомфорту у відповідь на отриману від нейронів інформацію [77].

Між кишківником та головним мозком існує двонаправлений взаємозв'язок, який отримав назву осі «кишківник-головний мозок». Встановленню цього зв'язку сприяють метаболічні, нейронні, ендокринні та імунні шляхи [78]. Детально взаємодію між кишківником та головним мозком відображено на рис. 1.5.

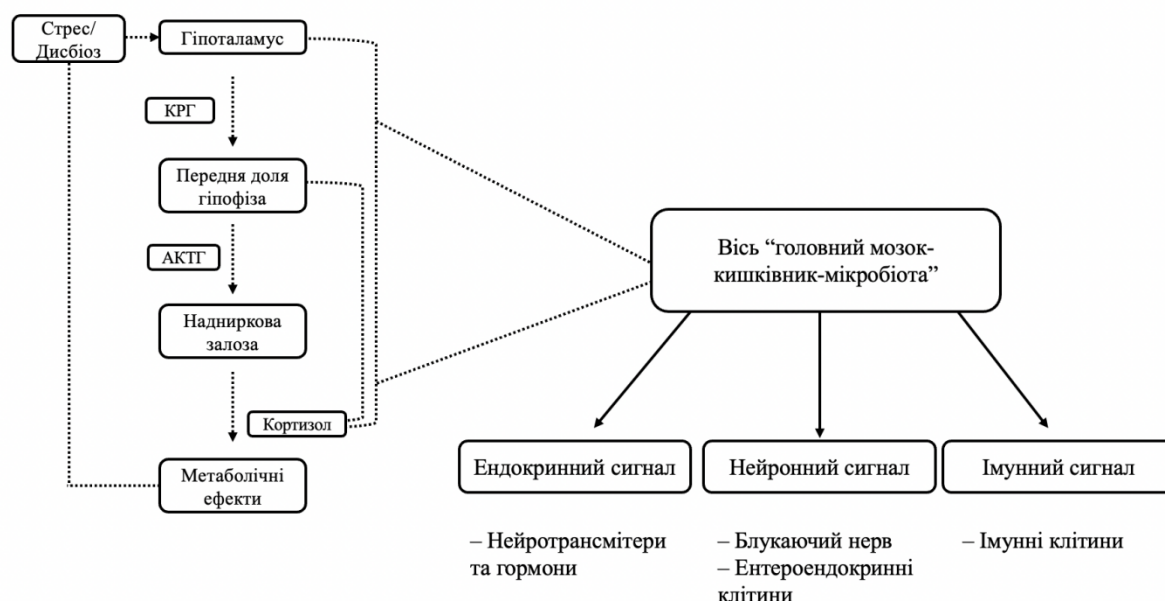


Рис. 1.5. Вісь «кишківник-мікробіота-головний мозок» [79]

Останні десятиліття наукові дослідження зосередились на вивченні того факту, що порушення функції епітеліального бар'єру кишечника та дисбаланс мікробіоти впливають на розвиток вісцеральної гіпералгезії в нейронах, які іннервують нижні відділи кишечника. Порушення мікробного балансу в кишечнику сприяє підвищенню кишкової проникності та розвитку запальних процесів через вплив на підслизову оболонку чужорідних агентів [80, 81].

Дослідження В. Dalile із співавт. підтвердило значущість впливу КМ на ЦНС шляхом зниження синтезу кортизолу у відповідь на стрес та посилення загальної опірності організму після ведення безпосередньо в товсту кишку КЛЖК [82]. Внаслідок посиленого виробництва запальних цитокінів і розвивається ВГ, яка провокує виникнення абдомінального болю [83].

На сьогоднішній день накопичено достатньо даних, щоб зробити висновок про те, що КМ може вважатися ключовим фактором збереження здоров'я та довголіття людського організму [84]. Таким чином, подальше вивчення змін КМ та можливостей її модуляції можуть відкрити нові терапевтичні шляхи для вирішення такої проблеми, як розвиток СПК.

1.1.3. Поширеність синдрому надмірного бактеріального росту у пацієнтів з синдромом подразненої кишки

Надмірний бактеріальний ріст у тонкій кишці – це стан, при якому спостерігається ріст та розмноження бактерій товстої кишки в тонкому кишківнику внаслідок зниження захисних властивостей слизових оболонок [85]. Американська гастроентерологічна асоціація (AGA) визначає СНБР як стан, «при якому симптоми, клінічні ознаки та/або лабораторні аномалії пояснюються змінами в кількості бактерій або в складі бактеріальної популяції в тонкій кишці» [86]. Загальна бактеріальна маса цього відділу характеризується меншим об'ємом та нижчою різноманітністю в порівнянні з товстою кишкою і сягає від 10^{4-5} КУО/мл в дванадцятипалій кишці до 10^{7-8} КУО/мл у дистальному відділі клубової кишки. Бактерії, які зазвичай зустрічаються в тонкій кишці, відносяться до родів *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Veillonella* та *Bacteroides*. Основною функцією цієї екосистеми є метаболізм простих вуглеводів [87]. Підтриманню балансу мікрофлори сприяють нормальна секреція шлункового соку, анатомічна цілісність травного тракту, пропульсивна перистальтична активність, адекватна секреція імуноглобулінів класу А (IgA), слини, жовчі та панкреатичного соку. Порушення будь-якої ланки з цього ланцюга може сприяти розвитку СНБР [86].

Клінічні симптоми СНБР різноманітні та в своїй більшості повторюють симптоми СПК. До них відносять абдомінальний біль (часто у верхніх відділах живота), здуття живота, метеоризм, діарею або закреп, необґрунтоване коливання ваги тіла, тривогу та депресію і навіть симптом «затуманеного мозку». Прояви макроцитарної анемії, невропатій та дефіциту ваги також можуть бути зумовлені СНБР [88].

Тривалий час діагностика СНБР асоціювалась з труднощами через необхідністю забору аспіратів з тонкої кишки, проте поява водневих дихальних тестів відкрила можливості для скринінгового аналізу надмірного росту бактерій [89, 90]. Глюкоза та лактулоза є найбільш популярними вуглеводними субстратами для проведення дихальних тестів з вищою чутливістю глюкози (62% проти 52) [91].

СНБР часто існує поруч з іншими захворюваннями ШКТ, в тому числі – СПК [74]. Деякі дослідження демонструють численні випадки наявності надмірного росту бактерій серед пацієнтів з СПК-3 [92]. Інші – поширеність СНБР серед пацієнтів з формою СПК-Д [93]. Частина досліджень взагалі ставлять під сумнів роль СНБР у розвитку функціональних порушень ШКТ і акцентують увагу на значущості таких факторів, як індивідуальні харчові звички, вік, історія попередніх оперативних утручань та прийому антибактеріальних препаратів [94].

Найбільш детально інформація про поширеність СНБР серед пацієнтів з СПК представлена Ayesha Shah та ін. в 2020 році в мета-аналізі 25 досліджень за участю 3192 пацієнтів із СПК у порівнянні із 3320 здоровими особами. За результатами дихального тесту поширеність СНБР при СПК склала 35,5% порівняно з контролем, а культуральні тести продемонстрували майже втричі вищу поширеність СНБР в дослідній групі (13,9% проти 5,0%) [95]. За допомогою дихального тесту зафіксовано асоціацію підвищення рівня водню у видихуваному повітрі з подовженим часом транзиту харчового кому через ШКТ та інтенсивністю таких симптомів як нудота, здуття живота і абдомінальний біль, що демонструє значущість утворення газів при закрепах [53]. За наявності СНБР в процесі ферментації продуктів харчування такі гази, як водень, метан або вуглекислий газ, продукуються в надмірній кількості, що сприяє виникненню проявів здуття та метеоризму. Здатність метану сповільнювати кишковий транзит та провокувати розвиток закрепів доведена численними дослідженнями. В свою чергу, уповільнення перистальтики сприяє подальшому росту і розмноженню бактерій [96]. Підвищена кількість бактерій, що метаболізують сульфати, спричиняють надмірну продукцію сірководню та ацетату, які в свою чергу провокують мікроскопічні запальні зміни слизових оболонок кишківника [97]. Одночасно з цим, характерні для СПК збільшення кількості ентерохромафінних клітин та синтез 5-гідрокситриптаміну можуть бути наслідком імунної активації при СНБР [98].

Таким чином, не зважаючи на, те чи є СНБР причиною, чи наслідком розвитку СПК, його роль у виникненні та підтримці основних проявів захворювання залишається незаперечною.

1.1.4. Роль змін психологічного статусу у формуванні синдрому подразненої кишки

Роль тривоги та депресії в розвитку СПК відзначалась ще на початку 20 сторіччя. Нариси з історії медицини демонструють перші згадки про наявність певного зв'язку між кишківником та мозком в роботах французького анатома вісімнадцятого століття Марі Франсуа Ксав'є Біша [99].

Протягом XIX–XX ст. науковці все частіше асоціюють проблеми травлення з порушеннями емоційної сфери [100]. З розвитком високотехнологічних методик розпочинається активний період детального вивчення механізмів взаємного впливу кишківника і головного мозку, який припадає на кінець XX сторіччя. В 1982 році Drossman проаналізував опитування групи з 789 осіб, що складалась із студентів та працівників медичної установи, та виявив дисфункцію кишківника у 17% опитуваних. Ці особи частіше повідомляли про вплив стресу на роботу кишківника, необхідність періодичного звернення до лікарів із гастроінтестинальними скаргами та підвищену потребу у використанні проносних засобів [101]. В свою чергу Latimer в 1983 році зробив припущення, що пацієнти з СПК є підкласом «невротичних розладів». В 1987 році J.E. Kellow у дослідженні, що включало 16 пацієнтів з діагнозом СПК, із тривалістю перебігу не менше двох років, продемонстрував зміни моторики товстої кишки у відповідь на психологічні стресори [102]. При опитуванні 142 пацієнтів виявлено, що 47% з них в першу чергу очікують від лікаря психологічного заспокоєння [103]. Групою дослідників з Японії, шляхом одночасного вимірювання тиску в тонкій та товстій кишці та аналізом спектру спектру електроенцефалографії, продемонстровано підвищену чутливість кишківника та мозку до психічного стресу та холінергічної стимуляції. Результати продемонстрували помірне підвищення моторики кишківника, зниження частки альфа ритму та збільшення частки бета та тета – ритмів у пацієнтів з СПК у порівнянні із здоровими особами [104]. Пацієнти з СПК демонструють високу активацію префронтальної кори, таламуса та мозочка, а також більший об'єм сірої речовини та товщі кори в соматосенсорній корі та підкіркових ділянках [32].

Найбільш глибокий аналіз змін психологічного статусу пацієнтів з різними підтипами СПК був виконаний Mark A. Sykes та співавт. в 2003 році. Детально вивчивши не тільки поширеність тривоги та депресії серед 188 пацієнтів з СПК, автори проаналізували і співвідношення часових проміжків виникнення ментальних розладів та появи ГІС. Результати цієї роботи продемонстрували, що 77% пацієнтів мали тривожний розлад до розвитку ознак соматичної патології ШКТ. При цьому, незважаючи на те, що більшість пацієнтів не мали ознак депресії на момент участі в дослідженні, депресивний розлад в анамнезі був досить поширеним. Результати дослідження свідчать на користь «психофізіологічної» теорії розвитку захворювання [105]. В 2004 році Lackner J.M. та Gurtman M.B. продемонстрували кореляцію між попереднім досвідом стресових подій та загостренням/розвитком симптомів СПК та схильність [106]. Метааналіз 11 досліджень, виконаний в 2016, продемонстрував, що наявність тривоги та депресії вдвічі підвищують ризик виникнення СПК [107]. Роль психологічних факторів у розвитку та підтримці симптомів захворювання підтвердили і Z. Hu із співавт., проте не знайшли істотної різниці в рівнях тривоги/депресії між різними підтипами СПК [108]. Аналогічно L. Yan та ін., в огляді 22 наукових статей демонструють прямий взаємозв'язок між розвитком ФГІР та впливом психологічних факторів [109]. В свою чергу потужний метааналіз Zamani M. et al, 2019, до якого було включено 73 статті, повідомляє про поширеність симптомів тривоги та депресії серед пацієнтів з СПК на рівні 39,1% і 29,0% відповідно. Ризик виникнення тривоги або депресії у пацієнтів з СПК оцінюється як втричі вищий в порівнянні із здоровими особами [110]. В той же час підвищення рівня тривоги здатне посилювати інтенсивність гастроінтестинальних проявів у пацієнтів з СПК, що сприяє підтримці та хронізації захворювання [111].

В останні роки особлива увага була зосереджена на взаємозв'язку змін КМ з синтезом нейропептидів, оскільки вони посідають значне місце в регуляції діяльності головного мозку. До них відносять такі кишково-мозкові пептиди, як грелін та інсулін, які продукуються в кишківнику [112].

Численні дослідження тривожних та депресивних розладів та СПК демонструють спільні зміни КМ, такі як зменшення різноманітності мікрофлори,

підвищення кількості протеобактерій і родів, що виділяють токсини [113, 114]. Дослідження, що включало 30 пацієнтів з СПК, продемонструвало зворотню кореляцію між рівнями серотоніну, вітаміну Д та мозкового нейротрофічного фактору і інтенсивністю ГПС [115]. Підтвердженням значущості ролі «кишківник-головний мозок» є виявлені функціональні та структурні зміни головного мозку, асоційовані з СПК. Системне запалення може провокувати функціональні зміни в гіпокампі [116]. Метаболіти кишкової мікрофлори щурів, такі як L-глутамін, L-тирозин, гідроксиламін і 3-фосфогліцерінова кислота, під час дії хронічного легкого стресу зазнають суттєвих змін не тільки у гіпокампі, але і в порожнині товстої кишки і провокують подальшу депресивну та тривожну поведінку щурів [117].

В 2021 році було опубліковано результати дослідження, які продемонстрували значне зниження психологічної та фізіологічної стійкості до дії тривалого стресу серед пацієнтів з СПК, що сприяє не тільки розвитку захворювання, а й хронізації його перебігу. Для таких осіб характерними є посилена реакція на стрес та надмірне збудження вегетативної нервової системи, катастрофічне сприйняття очікуваних результатів, надмірна зосередженість на симптомах, когнітивна негнучкість [77]. Зважаючи на цей факт, рекомендації відвідування психолога, психіатра та проведення когнітивно-поведінкової терапії винесені в практичні рекомендації менеджменту пацієнтів з функціональними розладами ШКТ та, власне, СПК [118].

Нарешті, результати масштабного геномного дослідження із залученням 53400 осіб із діагностованим СПК демонструють спільні генетичні механізми з розвитком тривоги, що може підтверджувати наявність спільних етіологічних факторів між СПК і тривогою, а не послідовно-наслідковий зв'язок у виникненні обох захворювань [119].

Незважаючи на значний обсяг накопичених наукових даних, як «психофізіологічна» та «соматопсихічна» теорії розвитку СПК постійно отримують нові підтвердження, що змушує науковців до подальших поглиблених досліджень. АГА винесла застосування трициклічних антидепресантів та кишково-орієнтованої психотерапії в клінічні настанови лікування СПК [34].

1.2. Спільні ланки патогенезу синдрому подразненої кишки та автоімунного тиреоїдиту

Протягом останнього десятиліття особлива увага приділяється пошуку можливих взаємних впливів змін мікробіоти на інші органи та системи. Зважаючи на потребу в окремих мікроелементах, таких як йод, цинк, залізо та селен, для трансформації гормонів ЩЗ та значущість імунних процесів в розвитку патології цього органу, патогенетичний ефект кишкового дисбіозу в розвитку АІТ не залишає жодних сумнівів. Взаємозв'язок дисфункцій ЩЗ та органів ШКТ, відомий під назвою «тиреогастральний синдром», досліджувався з другої половини ХХ сторіччя [120]. Результати останніх досліджень запропонували існування нової двонаправленої осі «кишківник-щитоподібна залоза». АІТ або тиреоїдит Хашимото є одним з найпоширеніших автоімунних захворювань в світі, що охоплює близько 15% популяції. Розвиток захворювання спричинений аутоагресією антитіл до тканини ЩЗ, а тривалий перебіг призводить до поступової руйнації фолікулів і, як наслідок, розвитку гіпотиреозу [14, 121, 122]. Лікування гіпотиреоїдизму полягає в заміщенні дефіциту гормону шляхом перорального прийому препаратів левотироксину протягом тривалого періоду. Частота призначення левотироксину в деяких когортах посідає друге місце після препаратів ацетилсаліцилової кислоти серед осіб працездатного віку, що підтверджує високу розповсюдженість гіпотиреоїдизму серед осіб молодого віку [50, 123]. Порушення балансу КМ, втрата бар'єрної функції слизових оболонок, знижена продукція КЛЖК призводять до імунної активації та вироблення прозапальних цитокінів, що може стати рушійною ланкою розвитку автоімунного захворювання. Дисбіоз провокує зниження кількості захисних *Faecalibacterium*, які мають протизапальні властивості та сприяє формуванню хронічного процесу [49]. Зниження кількості таких бактерій, як *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, асоціюється з розвитком АІТ через їх подібність за послідовністю білків до тиреоїдної пероксидази та АТТГ. Завдяки цим структурним особливостям вони здатні зв'язувати антитіла до тиреопероксидази (АТПО) та АТТГ тим самим зменшуючи прояви автоімунної агресії [124]. Метааналіз 8 досліджень, які включали 196 пацієнтів з АІТ демонструє участь КМ в регуляції імунної системи кишківника у

вигляді зменшення загальної імунної агресії через секрецію метаболітів. В той же час здатність кишківника пацієнтів з первинним гіпотиреозом продукувати КЛЖК, в першу чергу- бутират, була значно знижена, що призвело до порушення захоплення йоду. Дефіцит *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* також призводить до порушень метаболізму селену, цинку та заліза – вкрай важливих для нормального функціонування ЩЗ мікроелементів [125]. Гіпотиреоз, в свою чергу, здатний уповільнювати перистальтику кишківника та подовжувати час кишкового транзиту що створює сприятливі умови для розвитку СНБР, що підтверджується численними дослідженнями. Враховуючи продемонстрований на тваринних моделях кишково-печінковий цикл трансформації гормонів ЩЗ, наявність СНБР може призводити до потреби у вищих дозах левотироксину [15, 50, 120, 126]. Zhu та ін. демонструють нові терапевтичні можливості зниження автоімунної активності при АІТ шляхом модуляції кишкової мікрофлори, тим самим ще раз підтверджуючи існування осі «кишківник-щитоподібна залоза» [122]. Огляд К. Yan надає додаткові данні на підтримку існування осі і демонструє міцний складний взаємозв'язок між змінами КМ, підвищенням кишкової проникності та активацією імунної системи. Дослідники закликають на подальших, багатоцентричних, довгострокових досліджень, які будуть зосереджені на спробах змін автоімунної агресії шляхом модуляції кишкової мікрофлори [127].

1.3. Класифікація та особливості клінічних проявів синдрому подразненої кишки

Зростання чисельності пацієнтів з ГІС та відсутніми органічними змінами в клінічній практиці, а також потреба в визначених ідентифікаторах пацієнтів з функціональними розладами ШКТ вимагали розробки стандартних діагностичних критеріїв ФГІР. Вперше класифікація СПК за підтипами, які ґрунтувались на консистенції, а не на частоті випорожнень, була запропонована в Римських критеріях III перегляду. Численні дослідження етіологічних та патогенетичних чинників за 10 років призвели до накопичення достатнього обсягу наукових даних для формулювання чітко окреслених критеріїв діагностики СПК [21]. На відміну від Римських критеріїв III перегляду із діагностичних критеріїв СПК виключено термін

«дискомфорт» через неоднозначність визначення поняття та збільшено частоту виникнення болю з трьох днів на місяць до 1 дня на тиждень. Поняття «полегшення після дефекації» замінено на «асоціюється з дефекацією» через те, що багато пацієнтів не відмічають полегшення стану після акту дефекації та інколи навіть відзначають посилення болю [21, 128].

Відповідно до Римських критеріїв IV діагностичними критеріями СПК є:

Рецидивуючий біль в животі, який турбує не менше 1 дня на тиждень протягом останніх трьох місяців і асоціюється з двома або більше з наступних симптомів:

1. пов'язаний з дефекацією;
2. пов'язаний зі зміною частоти випорожнень;
3. пов'язаний зі зміною консистенції (форми) випорожнень.

Обов'язковою умовою є поява симптомів не менше ніж за 6 міс до встановлення діагнозу. Слід зазначити, що перехід від Римських критеріїв III до Римських критеріїв IV вдвічі зменшив поширеність СПК в загальній популяції, а також зменшив частку змішаної форми СПК (СПК-М) за рахунок додаткового виокремлення осіб з СПК-З та СПК-Д [3, 21, 129]. При когортних аналізах особи, яким встановлено діагноз СПК відповідно до Римських критеріїв IV, мали вищу інтенсивність ГІС, гірші показники ментального статусу та якості життя [130, 131].

В подальшому, Рада директорів Римського фонду модифікувала діагностичні критерії Риму IV для полегшення застосування їх в рутинній клінічній практиці. Відповідно до консенсусу рекомендовано застосовувати додаткові фактори для оцінки клінічних симптомів:

- характер симптомів (відповідність якісним параметрам та ідентифікаторам, визначеним в Римських критеріях IV);
- надсадність (здатність симптому до обмеження повсякденної діяльності, провокування занепокоєння та погіршення якості життя);
- аналіз частоти та нагальності симптомів (за умови, коли симптоми потребують негайного звернення до лікаря, ініціації лікування та підтверджують діагноз, частота виникнення симптому може не бути обов'язковим діагностичним критерієм);

- тривалість (рекомендована тривалість в 6 міс від появи симптомів та 3-х міс відповідності діагностичним критеріям може бути скорочена до 8 тижнів за умови адекватної оцінки клініцистами відповідності діагнозу та виключення інших можливих причин) [132].

Якщо згідно Римських критеріїв III, підтипи СПК класифікували за загальними змінами характеру випорожнень, Римські критерії IV пропонують оцінювати зміни калу виключно в ті дні, коли такі зміни наявні [21]. Розподіл підтипів СПК ґрунтується на змінах форми та консистенції випорожнень відповідно до Брістольської шкали форми калу (BSFS) – порядкової шкали типів випорожнень у супроводі ілюстрації та описового текстового визначення [133]. За BSFS виділяють 7 типів випорожнень:

Тип I - окремі тверді грудки, що важко виводяться з організму.

Тип II - ковбаскоподібний, але грудкуватий кал.

Тип III - ковбаскоподібний кал з наявністю тріщини на поверхні.

Тип IV - ковбаскоподібний кал з гладкою поверхнею.

Тип V - окремі м'які грудки з гладкими краями, що легко виводяться з організму.

Тип VI - окремі м'які, пухнасті грудки з рваними краями.

Тип VII - рідкий, без твердих компонентів.

Класифікація підтипів СПК:

1. СПК-З діагностується, якщо більше 25% випорожнень відповідають типам 1 або 2 за BSFS та менше 25% випорожнень відповідають типам 6 або 7.

2. Для СПК-Д характерними є більше 25% випорожнень відповідають типам 6 або 7 за BSFS та менше 25% випорожнень відповідають типам 1 або 2.

3. Випорожнення при СПК-М характеризуються поєднанням змін форми калу, коли більше 25% випорожнень відповідають типам 1 або 2 та більше 25% випорожнень відповідають типам 6 або 7.

4. При некласифікованому СПК пацієнти відповідають діагностичним критеріям СПК, але за характером форми калу не можуть бути віднесені до жодного з попередніх підтипів.

Важливим аспектом у встановленні підтипу СПК є виключення впливу фармакотерапевтичних втручань, які можуть бути застосовані пацієнтами для корекції евакуаторної функції кишківника. Аналіз характеру випорожнень застосовується виключно до днів наявності симптомів захворювання [128].

Європейські країни демонструють наступну поширеність різних підтипів СПК. В дослідженні із залученням 500 дорослих осіб на СПК-3 припадає 58% випадків, СПК-Д діагностують у 28% випадків, СПК-М – 14% випадків [5]. В свою чергу К. Cheng зі співавт. в багатонаціональному дослідженні, аналізуючи 507 випадків, продемонстрували суттєву перевагу змішаного підтипу (51,0%), в той час як частка підтипу із закрепами становила 33%, а на підтип з діареєю припадало всього лише 16% випадків [4]. В Америці, за даними 2020 року, при опитуванні 5414 осіб з майже однаковою частотою зустрічались СПК-М та СПК-З (33,9% та 33,6% відповідно), а поширеність СПК-Д становила 28,1%. Частка некласифікованого СПК склала всього лише 4,4% [134].

Біль в животі та здуття є основними гастроінтестинальними проявами СПК поряд з розладами випорожнення. Наявність абдомінального болю, зумовленого проявами ВГ, є найбільш виразним симптомом захворювання. Характер та локалізація абдомінального болю залежить від підтипу СПК. Пацієнти з СПК-З зазвичай повідомляють про більш надсадний, триваліший біль поширеного характеру, що створює суттєві обмеження в повсякденній діяльності у порівнянні з іншими підтипами [95, 134]. Враховуючи суб'єктивний характер болю пацієнти часто описують його як виражений спазм або судоми, що посилюються після прийому їжі або стресу. Саме вираженість проявів болю і погіршення якості життя, а не розлади випорожнень, корелюють з частотою відвідування медичних установ [135]. Здуття живота також відноситься до поширених, проте не патогномонічних симптомів СПК. Keren Hod зі співавт. проаналізували характер симптомів у 484 осіб. За результатами аналізу частота проявів здуття вдвічі частіше відмічалась у пацієнтів з СПК-З поряд з вищими показниками тривоги [136].

Близько 50% пацієнтів відмічають наявність додаткових соматичних проявів паралельно з симптомами дисфункції ШКТ. Серед них найчастіше зустрічаються

порушення сну, хронічний головний, тазовий або інший м'язовий біль, прискорене серцебиття, розлади сечовипускання та порушення статевих функцій.

Коморбідна патологія створює суттєвий вплив на особливості клінічного перебігу СПК, призводить до збільшення кількості візитів до лікаря, подовження періоду непрацездатності та провокує необґрунтоване призначення додаткових медикаментів, а в деяких випадках – проведення необґрунтованих оперативних втручань. Так за даними ретроспективного аналізу пацієнти з СПК мають вищу частоту оперативних втручань на органах репродуктивної системи, холецистектомій та апендектомій [119].

При опитуванні 264 пацієнтів з встановленим діагнозом СПК, проведеному клінікою Mayo, лише 3% респондентів повідомили про відсутність супутніх захворювань [137]. В більшості випадків перебіг СПК поєднується з патологією інших органів ШКТ, проте досить поширеними є прояви ураження нервової системи та алергічні захворювання. Згідно наукових даних частота виявлення гастроезофагеальної рефлюксної хвороби коливається від 40% до 65%, функціональна диспепсія (ФД) діагностується в 48–60% випадків, поширеність фіброміалгії серед пацієнтів становить від 22% до 52%, сезонну алергію відзначають до 50% пацієнтів, хронічний біль в попереку виявляється в 29–37% випадків [138–141]. Пацієнти з СПК мають в декілька разів вищий ризик розвитку синдрому неспокійних ніг, мігрені, синдрому хронічної втоми та синдрому хронічного тазового болю [142–145]. Одночасне доєднання інших патологій до СПК у осіб працездатного віку сприяє підвищенню інтенсивності симптомів основного захворювання, погіршенню показників ментального статусу, зниженню якості життя та створює додаткове економічне навантаження на медичні системи [20, 146, 147]. В дослідженні із залученням 384 пацієнтів від 18 до 70 років виявлено, що пацієнти молодого віку із діагностованим СПК демонструють більшу кількість супутніх захворювань та важчий перебіг у порівнянні з пацієнтами старшого віку [141]. Kibune Nagasako демонструє поширеність тривоги та депресії, ізольовано або в поєднанні, у 81,5% пацієнтів з СПК [148].

1.4. Синдром подразненої кишки: основні підходи до діагностики та лікування

Через відсутність чітких біологічних маркерів, діагноз СПК ґрунтується на поєднанні клінічних проявів та виключенні органічної патології.

Не зважаючи на те, що дослідження останніх років продемонстрували більш високу чутливість Римських критеріїв IV перегляду серед пацієнтів Великобританії у порівнянні з Римськими критеріями III, останні визнані для більш широкого використання в клінічній практиці, тоді як для наукових досліджень краще відбирати пацієнтів у відповідності до Римських критеріїв IV [130, 149]. Діагностичний алгоритм пацієнта з підозрою на СПК представлений на рис. 1.6.

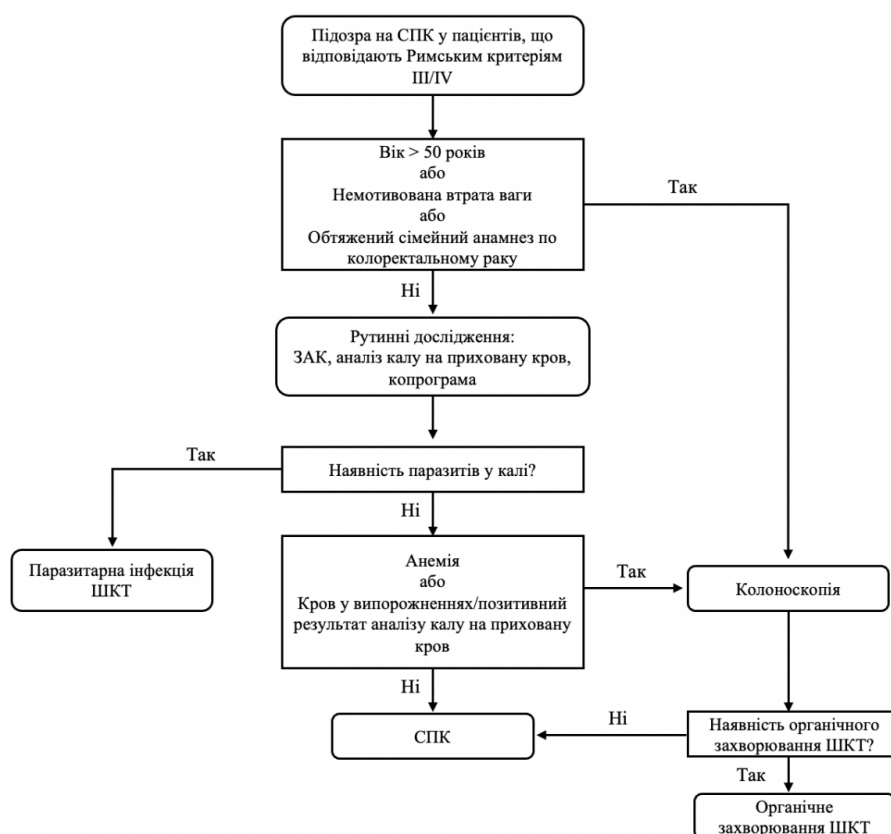


Рис. 1.6. Алгоритм діагностики СПК [149].

При встановленні діагнозу СПК лікарем-клініцистом найбільшої уваги вимагає ретельний збір анамнезу для уточнення наявності та періодичності абдомінального болю, порушень випорожнення, їх асоціацію з больовими відчуттями та фізикальний огляд з виключенням зовнішніх ознак органічної патології, як то наявності об'ємних

утворень та вільної рідини в черевній порожнині, проведення аноректального дослідження з оцінкою аноректального тону. Важливим завданням під час опитування та огляду є виключення симптомів «червоних прапорців» – специфічних ознак, присутність яких може свідчити про наявність органічної патології [150]. До симптомів «червоних прапорців» при СПК відносять [151]:

- поява ознак захворювання у віці старше 50 років;
- наявність ректальних кровотеч;
- лабораторні ознаки залізодефіцитної анемії;
- необґрунтовану втрату ваги;
- необґрунтовану лихоманку та потовиділення;
- обтяжений сімейний анамнез за злоякісними новоутвореннями кишківника.

Всесвітня гастроентерологічна організація (World Gastroenterology Organization , WGO) акцентує увагу, що детальний збір анамнезу дозволяє додатково виявити тригерні чинники, симптоми «червоних прапорців» або іншу патологію, що має подібні з ФГІР симптоми. Деталізація характеру абдомінального болю має обов'язково включати оцінку його типу, особливості виникнення перших епізодів, локалізацію, взаємозв'язок з прийомами їжі, дефекацією, часом доби. Особливості дефекації потребують уточнення наявності домішок у випорожненнях, негайність покликів, наявність тенезм та відчуття неповної евакуації вмісту товстої кишки. Збір сімейного анамнезу має містити інформацію про випадки запальних захворювань кишківника, целиакії та колоректального раку [152].

Діагностичні рекомендації провідних установ містять деякі відмінності. Так AGA рекомендує обов'язкове виконання лабораторних досліджень як метод виявлення маркерів запалення, одночасного виключення ознак хронічної крововтрати та можливої супутньої патології (клінічний аналіз крові, визначення рівня С-реактивного протеїну, фекального кальпротектину, оцінка функції ЩЗ та визначення антитіл до тканинної транслугтамінази) [153].

В свою чергу Канадська асоціація гастроентерологів не рекомендує рутинне визначення С-реактивного протеїну та фекального кальпротектину у пацієнтів з СПК для виключення запальних захворювань кишківника, а також дихальних тестів з

лактозою/глюкозою через низьку достовірність даних тестів та виступає за регулярне проведення скринінгової колоноскопії пацієнтам молодше 50 років [154].

Британський консенсус менеджменту СПК рекомендує обов'язкове визначення гемоглобіну у випорожненнях з метою виключення прихованої крововтрати [155–157].

Зважаючи на попередні заклики до обмеження діагностичних втручань у пацієнтів з підозрою або підтвердженням СПК, в 2013 році Луїза Бегтруп з колегами з університету Оденсе в Данії довели високу ефективність стратегії позитивного діагностичного тестування, спрямовану безпосередньо на підтвердження наявності захворювання, у порівнянні з тактикою виключення [158]. Подальші спостереження пацієнтів, до яких була застосовано цей діагностичний підхід, на протязі 2–5 років продемонстрували підтвердження органічної патології не більше ніж в 1% випадків [159, 160]. Проте отримані результати, які дозволяють скоротити час до початку терапії та зменшують економічне навантаження, не призвели до суттєвого скорочення інвазивних діагностичних втручань і більшість клініцистів продовжують сприймати СПК радше як діагноз-виключення [161].

Виконання колоноскопії не рекомендоване як рутинний метод діагностики СПК і демонструє низьку діагностичну ефективність у пацієнтів з відсутністю тривожних симптомів для пацієнтів до 50 років [162–164]. В 2022 році група науковців на чолі з Z. Asghar опублікували результати глобального аналізу висновків колоноскопії 646 пацієнтів, 98% з яких мали «симптоми тривоги». Виявлення органічної патології коливалось від 6% для пацієнтів з СПК-З до 17% за наявності СПК-Д, переважно за рахунок мікроскопічного коліту. Згідно висновків дослідження, діагностична ефективність колоноскопії при відсутності симптомів «червоних прапорів» прирівнюється до скринінгу здорових осіб [162]. За рекомендаціями AGA колоноскопія має бути проведена у пацієнтів без наявності тривожних ознак у віці старше 45 років, при відсутності попереднього скринінгового обстеження та обов'язково у пацієнтів віком старше 60 років. Для мешканців Індії оптимальним віком скринінгу злоякісних новоутворень визначено 46,5 років [165].

За попередніми даними наявність симптомів тривоги у пацієнтів із підозрою на СПК становила 75,34%. За наявності анемії органічна патологія діагностувалась у 22,92%, прихованої крові в калі – в 19,35% при безпричинній втраті ваги – в 16,48%. За наявності всіх трьох факторів органічна патологія діагностувалась у 100% випадків [166].

Згідно консенсусу країн Азії до обов'язкових методик включене додаткове обстеження на наявність кишкових паразитів в країнах з високою поширеністю гельмінтозів [167].

Консенсусом Delphi, розробленим за участі 7 італійських наукових товариств [163], та клінічними настановами AGA [34], настановами Канадської асоціації гастроентерології [154] та рекомендаціями Британського товариства гастроентерології [168], визначення антитіл до тканинної трансглютамінази IgA та кількісне визначення IgA включено до протоколу обстеження пацієнтів з преобладаючою діареєю з метою виключення целиакії. Високу поширеність антитіл до глютену та інших харчових білків продемонстрована численними дослідженнями із залученням пацієнтів з СПК-Д [169, 170].

Індійський консенсус із залученням 18 фахівців в подальшому модифікував Консенсус Delphi та вніс перенесену інфекцію COVID-19 до можливих етіологічних чинників СПК [165, 171, 172].

Таким чином, не зважаючи на відсутність чітких біохімічних маркерів захворювання, встановлення клінічного діагнозу СПК формується, в першу чергу, не на виключенні іншої патології, а на підтвердженні відповідності діагностичним критеріям Римського фонду.

Лікування пацієнтів, незалежно від підтипу СПК, демонструє найбільшу ефективність при комплексному терапевтичному підході, який включає поєднання модифікації способу життя, корекції раціону харчування, психотерапевтичних заходів та фармакотерапії, яка має бути застосована після відсутності клінічної відповіді на немедикаментозні засоби [17, 77, 173]. Практичні клінічні поради AGA щодо терапії хронічного шлунково-кишкового болю при розладах взаємодії «кишківник-головний мозок» пропонують розглядати немедикаментозні методи

лікування як первинний та основний напрямок, що дозволить уникнути призначення опіоїдних аналгетиків та наголошують на максимально швидкому старті терапії, адже інколи пацієнти витрачають більше 10 років на встановлення діагнозу [174, 175]. За настановами Бельгійського консенсусу в терапевтичній стратегії найголовнішим є детальна поінформованість пацієнтів про доброякісну природу, особливості перебігу захворювання та функціональні можливості немедикаментозних методів лікування [155]. Пацієнт-центрична концепція дозволяє досягнути максимальної клінічної ефективності та підвищити якість життя із мінімальним застосуванням фармакотерапії [176]. При порівнянні очікувань від лікування з боку пацієнтів та лікарів університетської клініки Маастрихтського університету, перші акцентували увагу на доступності відвідувань лікаря та підвищену потребу в емпатії, заради чого вони готові були поступитися швидкістю настання терапевтичного ефекту та можливими побічними ефектами терапії. В свою чергу, лікарі з досвідом лікування СПК близько 20 років визначали низьку ефективність, тривалий час очікування відповіді та надмірні витрати як основні причини припинення пацієнтами терапії [177].

Психотерапевтичні втручання, які відносяться до немедикаментозних методів корекції, демонструють високу ефективність і мають бути рекомендовані пацієнтам з встановленим діагнозом СПК. Фахівці Європейської гастроентерологічної асоціації одностайно визнають вплив психосоціальних факторів на розвиток СПК та визначають когнітивно-поведінкову психотерапію як можливу альтернативу фармакотерапії [178]. Аналогічно Бельгійський консенсус рекомендує надавати перевагу когнітивно-поведінковій терапії та розглянути можливість застосування гіпнотерапії, психотерапії усвідомленості та дозовані фізичні вправи [155]. Так, Elyse R Thakur з співавт. в 2024 році провела систематичний огляд 12 досліджень та продемонструвала позитивний вплив йоги на зниження інтенсивності клінічних та психологічних симптомів і покращення якості життя у пацієнтів з розладами осі «кишківник-головний мозок» [179].

На рівні з психотерапевтичним втручанням модифікація режиму та застосування дієтичного харчування може створювати істотний вплив на перебіг захворювання.

Група дослідників на чолі з Elise Nordin продемонстрували достовірно вищу інтенсивність симптомів СПК серед пацієнтів із підвищеним вживанням ферментованих оліго-, ди-, моносахаридів та поліолів у порівнянні зі збільшеним споживанням глютену серед 103 пацієнтів [180]. Аналогічно метааналіз 12 досліджень, виконаний Anne-Sophie van Lanen з колегами підтвердив вищу ефективність дієти з низьким вмістом ферментованих олігосахаридів, дисахаридів, моносахаридів та поліолів (FODMAP) (LFD) у порівнянні з контрольною дієтою через зниження інтенсивності симптомів СПК в середньому на 45 балів за шкалою тяжкості симптомів синдрому подразненого кишечника (IBS – symptom severity scale) при цьому не провокуючи розвитку аліментарних дефіцитів як при короткостроковому, так і при довготривалому застосуванні [181].

Клінічні практичні рекомендації, сформульовані представниками Канадської асоціації гастроентерологів, вважають дієту з низьким вмістом ферментованих олігосахаридів, дисахаридів, моносахаридів та поліолів та застосування псиліуму важливими в комплексному лікуванні СПК. При цьому експерти радять уникати застосування пшеничних висівків та безглютенової дієти [154]. В той же час експерти AGA рекомендують обмежене застосування дієтичних утрочань із низьким вмістом FODMAP через недостатню якість доказів та надати перевагу підвищеному вмісту розчинної клітковини в раціоні [34]. В деяких дослідженнях отримано результати, що дієти з низьким вмістом FODMAP, особливо при тривалому застосуванні, можуть суттєво змінити склад мікробіоти кишківника [84, 182]. Клінічні рекомендації, створені фахівцями Європейської організації нейрогастроентерології та моторики (European Society of Neurogastroenterology and Motility) та Європейської асоціації гастроентерологів (United European Gastroenterology) рекомендують вдаватися до короткочасного застосування LFD у пацієнтів з СПК-Д за відсутності ефекту від інших втручань, при цьому уникаючи обмеження глютену [178].

Застосування нефармакологічних терапевтичних методик може бути достатнім для контролю клінічних проявів у пацієнтів з легкими та помірними проявами захворювання. При відсутності клінічного ефекту протягом 4–8 тижнів після початку

до лікування слід долучити фармакологічні засоби, вибір яких має базуватися на домінуючому клінічному симптомі.

В березні 2025 року експертами AGA на чолі з Kenneth W. Hung було опубліковано результати аналізу рекомендацій з 42 клінічних настанов та консенсусних висновків з метою формулювання індикаторів якості менеджменту СПК, що дозволить зменшити різноманітність застосованих клініцистами діагностичних та терапевтичних методик [153].

Індикаторами якості фармакотерапії, схваленої експертами управління контролю якості харчових продуктів та медикаментів США (U.S. Food and Drug Administration, FDA), при СПК-Д було визнано призначення:

- антагоністів 5HT₃ серотонінових рецепторів (алосетрон);
- змішаних агоністів μ -опіоїдних і антагоністів δ -опіоїдних рецепторів (елюксадолін);
- несистемні антибіотики (рифаксимін);
- трициклічні антидепресанти (амітриптилін, буспірон).

Для лікування СПК-З рекомендовано використання:

- агоністи гуанілатциклази 2C (лінаклотид);
- активаторів хлоридних каналів (лубіпростон) ;
- інгібіторів натрій-протонного обміну NHE3 (тенапанор);
- агоністів рецепторів гуанілатциклази (плеканатид);
- трициклічних антидепресантів (амітриптилін, буспірон).

Вибір медикаментозної терапії має здійснюватися з врахуванням супутніх захворювань, харчових звичок пацієнтів та доступності препаратів для використання [183–187]. Так алосетрон, що пригнічує вивільнення серотоніну ентерохромафінними клітинами кишечника, тим самим сповільнюючи перистальтику та підсилюючи реабсорбцію води, у пацієнтів з супутньою судинною патологією здатний спровокувати розвиток ішемії товстої кишки [130, 188]. Експерти Європейської асоціації гастроентерологів та Європейського товариства нейрогастроентерології та моторики а також AGA, рекомендують обмежене застосування антагоністів 5-HT₃ для лікування резистентної форми СПК-Д у пацієнтів жіночої статі за умови

відсутності ефекту інших терапевтичних методик через високий ризик розвитку серотонінового синдрому [178, 183, 189]. Азіатсько-тихоокеанський консенсус рекомендує тримебутин, як препарат першої ланки в лікуванні СПК з переважною локалізацією болю у верхніх відділах живота [190].

Ефективність антидепресантів, продемонстрована в систематичному огляді досліджень із залученням загалом 1127 дорослих осіб, виконаному А.С. Ford із співавт., пояснюється центральним нейромодуючим впливом на вісь «кишківник-головний мозок» та розглядається як патогенетичне лікування СПК [191, 192]. Проте, застосування трициклічних антидепресантів в групі пацієнтів СПК-3 мають певні обмеження через високий ризик посилення проявів закрепи [191].

Напівсинтетичний несистемний антибактеріальний препарат широкого спектру дії рифаксимін створює активність проти грампозитивних і грамнегативних, анаеробних і аеробних бактерій через пригнічення синтезу бактеріальних РНК та білків. Рифаксимін практично не всмоктується з ШКТ, створюючи високу концентрацію в порожнині кишечника. Рифаксимін продемонстрував переваги в полегшенні ГІС та зменшенні проявів СНБР серед пацієнтів з різними підтипами СПК [34, 193, 194]. Так, 7 тижнів прийому рифаксими́ну здатне призвести до зниження стресу та покращення якості життя, а застосування препарату на протязі всього лише 7 днів покращує такі когнітивні функції, як пам'ять та увага [195].

Повторне призначення курсу препарату продовжує безрецидивний період до 18 тижнів у 57,9 % пацієнтів (Ефективність рифаксими́ну в лікуванні абдомінального болю при синдромі подразненого кишечника [196].

Потужний метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень лікування різних підтипів СПК, переважно з діареєю, із застосуванням рифаксими́ну, виконаний Zarghuna Khan та співавт. в 2023 році, демонструє беззаперечну ефективність та високий профіль безпеки препарату [197].

Механізм дії елуксадоліну полягає в активації μ -опіоїдних рецепторів, що призводить до уповільнення перистальтики та секреції органів ШКТ. Одночасний антагонізм δ -опіоїдних рецепторів сприяє формуванню фізіологічної моторної активності кишечника. Група дослідників з США на чолі з Darren M. Brenner

продемонструвала достовірне зниження максимальної інтенсивності абдомінального болю на більше ніж 40% після 12 тижнів прийому елуксадоліну в дозуванні 200 мг на добу у порівнянні з плацебо серед 346 пацієнтів з СПК-Д [198]. Проте використання елуксадоліну має суттєві обмеження для пацієнтів з холецистектомією в анамнезі через високий ризик розвитку спазму сфінктеру Одді та гострого панкреатиту. Відповідно, на час прийому препарату рекомендовано суворе обмеження вживання алкогольних напоїв [199, 200].

Агоністи гуанілілциклази C (GUCY2C) сприяють підвищенню рівня циклічного гуанозинмонофосфату та одночасно пригнічує абсорбцію натрію і стимулює секрецію хлору у просвіт кишечника, що сприяє концентрації рідини в порожнині товстої кишки [200]. Лінаклотид продемонстрував достовірно вищу ефективність в зменшенні часу кишкового транзиту та зниженні інтенсивності абдомінального болю більше ніж 30% у порівнянні з плацебо серед 659 пацієнтів у дослідженні Li Hua Peng та співавт. проведеному в Китаї [201]. Комбінація лінаклотид+ПЕГ демонструє високу ефективність в зменшенні проявів болю, здуття, нудоти та блювання при мінімальних побічних ефектах і високій прихильності пацієнтів до 88,5% [202].

Лубіпростон- аналог простагландину E1 що посилює секрецію в порожнину кишечника шляхом активації хлоридних каналів. Одночасно препарат демонструє ефект покращення бар'єрної функції кишечника збільшуючи кількість білку в епітеліальних з'єднаннях [203].

На відміну від препаратів, що стимулюють секрецію, тенапанор пригнічує NHE3 та сприяє пригніченню всмоктування натрію та фосфатів і затримці рідини в кишкової порожнині. Препарат продемонстрував високі ефективність та профіль безпеки в численних дослідженнях на пацієнтах з СПК-3 [204–206].

Окрім зазначених рецептурних препаратів в менеджменті СПК застосовуються засоби для зниження перистальтики (лоперамід), секвестранти жовчних кислот (коlestирамін, коlestипол), олія м'яти перцевої, препарати розчинної клітковини, осмотичні проносні засоби та пробіотики, проте вони не віднесені до індикаторів якості через їх сумнівну ефективність та низький рівень доказів [153].

Якщо клініцисти в 43% випадків призначають анальгетики як препарати першої ланки при СПК, спазмолітики посідають лише друге місце із частотою призначення 39%, а проносні та протидіарейні засоби застосовують відповідно у 18% та 11%, то пацієнти зазначають спазмолітики та засоби для зниження перистальтики як найбільш часто самотійно вживані препарати [207]. Клінічний ефект спазмолітиків досягається шляхом створення прямого релаксуючого впливу на гладку мускулатуру ШКТ, через блокування зв'язування ацетилхоліну з М-холіноергічними рецепторами у нейронах або пригнічуючи транспорт кальцію в гладкі м'язи. Застосування спазмолітиків (отилонію бромід, мебеверин, дротаверину гідрохлориду, пінаверію броміду, гіосцину бутилброміду) продемонструвало ефективність в окремих дослідженнях, в переважній більшості – при симптомах низької інтенсивності [208–213]. Так, Chiara Traini зі співавт. на щурячій моделі СПК, спровокованій впливом хронічного стресу, продемонстрували ефективність отилонію броміду в модифікації холінергічної активації, зменшенні секреції слизу та зниженні амплітуди скорочень стінки товстої кишки [209, 211].

Не зважаючи на доведену ефективність медикаментозної терапії, саме емпатія та комплаєнс між лікарем та пацієнтом є ключовими моментами ефективності терапії. Згідно дослідження групи науковців на чолі з E. Shah, проведеного в США із залученням 717 пацієнтів з СПК-3, спостереження за якими тривало більше 2-х років, від 20 до 25% пацієнтів припиняють лікування протягом 3х міс через незадоволеність клінічним ефектом, а 30-50% пацієнтів паралельно з лікуванням змушені застосовувати ненаркотичні та наркотичні знеболюючі препарати [214]. Аналогічні результати отримані в ході дослідження CONTOR: аналіз опитувальників 2052 пацієнтів з СПК-3 зібраних протягом 12 міс продемонстрував, що 55,3% пацієнтів залишаються незадоволеними ефектом лікування [215]. Подібні дані продемонстровані результатами загальнонаціонального опитування 3254 пацієнтів та 302 лікарів первинної ланки та гастроентерологів, що здійснюють лікування СПК проведеного в США, де лише 15% пацієнтів висловили задоволеність ефективністю безрецептурних препаратів в лікуванні СПК незалежно від підтипу [207].

В Україні лікування СПК регулюється клінічною настановою 00184. «Функціональні захворювання кишечника та синдром подразненого кишечника (СПК)». Згідно рекомендацій настанови в лікуванні СПК основний акцент створюється на встановленні довірчих стосунків між лікарем та пацієнтом, застосуванні лікувальної дієти, психотерапевтичної корекції та фізичних вправ. Медикаментозна терапія, що повинна першочергово полегшувати симптоми захворювання, може включати в себе антихолінергічні препарати, трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, пробіотики, що містять *Bifidobacterium infantis*, лінаклотид, лоперамід та рифаксимін. Проте більшість препаратів мають певні обмеження при наявності проявів закрепу. Так трициклічні антидепресанти та антихолінергічні препарати мають використовуватись з обережністю в групі пацієнтів СПК-3 через високий ризик посилення проявів закрепу [191]. Селективний агоніст гуанілатциклази С-лінаклотид, що має найвищий профіль безпеки та ефективність у зменшенні ВГ та абдомінального болю, схвалений експертами управління контролю якості харчових продуктів та медикаментів США для лікування закрепу, наразі не зареєстрований в державному реєстрі лікарських засобів України. Аналогічно з ним не внесені до державного реєстру і такі препарати, як тегасерод, лубіпростон, тенапанор та плеканатид, що створює суттєві обмеження в лікуванні пацієнтів.

Застосування осмотичних проносних засобів та лактулози в лікуванні СПК-3 не підтвердило впливу на інтенсивність абдомінального болю і навіть може призвести до посилення клінічних симптомів [154, 165]. Враховуючи, що в основі патогенезу СПК лежить розлад осі «кишківник-головний мозок», модуляція КМ є перспективним шляхом в боротьбі з захворюванням. Терапія пробіотиками, симбіотиками та шляхом трансплантації КМ надає хоча і обнадійливі, проте тимчасові та обмежено ефективні результати що спонукає до думки про необхідність індивідуалізованого терапевтичного підходу [32, 216].

Враховуючи наведені дані, пошук нових ефективних та безпечних методів контролю симптомів СПК залишається актуальним питанням.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика пацієнтів

В основу роботи покладено детальний аналіз результатів обстеження та лікування 121 (100%) пацієнта з СПК-3. Обстеження та лікування пацієнтів проводилось на базі Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 4». Дослідження проводилось в період з 2021 по 2024 роки.

До дослідження були залучені пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 18 років. Всі пацієнти попередньо надали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз СПК було встановлено на основі критеріїв Римського консенсусу IV перегляду. Підтип СПК-3 було встановлено за переважанням типу I (окремі тверді грудки, що важко виводяться з організму) та II (ковбаскоподібний, але грудкуватий кал) консистенції випорожнень відповідно до BSFS [133]. Для виключення запальних захворювань кишківника всім пацієнтам було визначено рівень фекального кальпротектину. В залежності від наявності супутнього АІТ-Г пацієнти були розподілені на дві групи – основну та контрольну. До основної групи увійшли 77 пацієнтів з СПК-3 та супутнім АІТ-Г, контрольна група складалась з 44 пацієнтів з СПК-3. Діагноз АІТ-Г було встановлено за результатами УЗ дослідження ЩЗ, визначення рівня АТПО та АТТГ. В дослідження були включені пацієнти, що мали історію зниження функції ЩЗ за результатами біохімічних показників ТТГ, вільних фракцій тироксину та трийодтироніну. На момент включення в дослідження всі пацієнти досягли медикаментозної компенсації гіпотиреозу шляхом прийому препаратів левотироксину. Критерієм компенсації було визначено показник ТТГ в межах від 1 до 2,5 мкМО/мл.

Обидві групи були співставні за показниками фекального кальпротектину та рівня ТТГ ($p > 0,05$). Результати статистичного аналізу показників наведені в табл. 2.1.

З кожним пацієнтом проведено детальний збір скарг, анамнезу життя та захворювання, виконано об'єктивне обстеження з вимірюванням антропометричних даних, проаналізовано медичну документацію.

Таблиця 2.1

Характеристика фекального кальпротектину та ТТГ пацієнтів основної та контрольної груп до лікування ($M \pm m$, $n=121$)

Показники	Основна ($n=77$)	Контрольна ($n=44$)
Фекальний кальпротектин, мкг/г	$16,60 \pm 1,25$	$18,40 \pm 1,71$
p	0,3984	
ТТГ	$1,80 \pm 0,06$	$1,83 \pm 0,09$
p	0,0665	

Примітка.

p – рівень значущості розбіжностей між показниками основної та контрольної груп до лікування

Критеріями виключення були: наявність симптомів «червоного прапора» (поява перших ознак захворювання у віці старше 50 років, наявність ректальних кровотеч, лабораторні ознаки залізодефіцитної анемії або запального процесу, необґрунтована втрата ваги, необґрунтована лихоманка та потовиділення, обтяжений сімейний анамнез за злоякісними новоутвореннями кишківника), наявність супутньої соматичної патології в стані декомпенсації, онкологічна патологія органів ШКТ в анамнезі, ВІЛ-інфекція, вагітність, відмова пацієнта від участі в дослідженні, психічні захворювання, що порушують можливість співпраці, недотримання лікарських рекомендацій та відсутність взаємодії з лікарем.

Серед супутніх захворювань у пацієнтів досліджуваних груп відзначались: вузловий зоб, метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, ФД, хронічний холецистит, хронічний гастрит, хронічний панкреатит, цукровий діабет II типу, розлади вегетативної нервової системи, сечокам'яна хвороба, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, алергічний риніт, хронічний пієлонефрит, остеохондроз хребта. Варто зазначити, що 12 пацієнтів основної групи та 6 пацієнтів контрольної

групи не повідомляли про наявність супутніх захворювань на момент включення в дослідження. Всі пацієнти перебували в фазі компенсації за супутніми захворюваннями та не потребували корекції медикаментозної терапії.

Згідно результатів досліджень, наявність супутніх гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби та ФД у пацієнтів з СПК-3 вдвічі обтяжує клінічний перебіг захворювання в порівнянні з ізольованою формою. Особи жіночої статі часто відзначають супутні порушення функції опорно-рухового апарату, ідіопатичний м'язовий біль, синдром хронічної втоми та розлади сну [217, 218].

Дисфункція ЩЗ та високий ризик розвитку гіпотиреозу часто асоціюються з СПК [219]. Більша кількість супутніх захворювань асоціюється зі значним зниженням якості життя [137].

Детальна інформація щодо поширеності супутньої патології в досліджуваних групах представлена в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Супутні захворювання пацієнтів n, % (n=121)

№ з/п	Супутні захворювання	Групи (n; %)		χ^2	p -п
		основна (n=77)	контрольна (n=44)		
1	2	3	4	5	6
1.	Алергічний риніт	2; 2,6	1; 2,27	0,012	0,912
2.	Вузловий зоб	4; 5,19	0; 0,00	2,364	0,124
3.	Гіпертонічна хвороба	10; 12,99	11; 25,00	2,817	0,093
4.	Ішемічна хвороба серця	6; 3,90	4; 9,09	0,062	0,803
5.	Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки	10; 12,99	7; 15,91	0,198	0,656
6.	Поширений остеохондроз хребта	4; 5,19	0; 0,00	2,364	0,124
7.	Розлад вегетативної нервової системи	10; 12,99	4; 9,09	0,415	0,519

Продовження табл. 2.2

1	2	3	4	5	6
8.	Сечокам'яна хвороба	1; 1,30	3; 6,82	2,669	0,102
9.	ФД	13; 16,88	3; 6,82	2,472	0,116
10.	Хронічний гастрит	3; 3,90	1; 2,27	0,231	0,631
11.	Хронічний панкреатит	1; 1,30	1; 2,27	0,163	0,686
12.	Хронічний пієлонефрит	1; 1,30	0; 0,00	0,576	0,449
13.	Хронічний некалькульозний холецистит	6; 7,79	6; 13,64	1,071	0,301
14.	Цукровий діабет II типу	8; 10,39	6; 13,64	0,289	0,591
15.	Відсутні	12; 15,58	6; 13,64	0,084	0,772

Примітка.

p – рівень значущості розбіжностей між показниками основної та контрольної груп до лікування

Статистичний аналіз продемонстрував, що супутні захворювання зустрічались в обох групах з однаковою частотою ($p > 0,05$). Таким чином, обидві групи були співставні за наявністю супутніх захворювань.

2.1.1. Клінічна характеристика пацієнтів, яким визначалась інтенсивність клінічних симптомів

Визначення інтенсивності гастроентерологічних симптомів було проведено 121 (100,00%) особам, при цьому в основну групу було включено 77 (63,64%) хворих, в контрольну – 44 (36,36%) пацієнта.

В основну групу увійшли 50 (64,94%) жінок та 27 (35,06%) чоловіків, в контрольну – 27 (61,36%) жінок та 17 (38,64%) чоловіків, відповідно ($p = 0,694$).

Середній вік хворих в основній групі склав 37,83 років, в контрольній – 43,84 роки, відповідно ($p = 0,96$).

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів при визначенні гастроентерологічних симптомів наведено у табл. 2.3.

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів
при визначенні гастроентерологічних симптомів (n=121)

Група Характеристика	Основна (n=77)	Контрольна (n=44)
Жіноча (n; %)	50,00; 64,94	27,0; 61,36
Чоловіча (n; %)	27,0; 35,06	17,0; 38,64
p, χ^2	0,694; 0,154	
Середній вік, роки (M $\pm$ m)	37,83 $\pm$ 2,97	43,84 $\pm$ 3,41
p	0,96	
ІМТ (M $\pm$ m)	28,63 $\pm$ 0,60	28,32 $\pm$ 0,74
p	0,215	
Паління (n; %)	45; 58,44	24; 54,55
p, χ^2	0,677; 0,173	

Примітка.

p – рівень значущості розбіжностей між показниками основної та контрольної груп до лікування

Статистичних відмінностей розподілу за статтю та середнім віком по групах пацієнтів не встановлено ($p \geq 0,05$).

Середній ІМТ хворих в основній групі склав 28,63, в контрольній – 28,32, відповідно. Статистичної відмінності розподілу за ІМТ по групах хворих не встановлено ($p=0,215$).

Поширеність паління серед пацієнтів основної групи складала 58,44% (n=45), в контрольній групі – 54,55% (n=24). Статистичної відмінності розподілу за поширеністю паління по групах хворих не встановлено ($p=0,677$).

2.1.2. Клінічна характеристика пацієнтів, яким визначались особливості мікробіоти кишківника

Визначення особливості мікробіоти кишківника було проведено 39 (32,23%, 100%) особам.

Основну групу сформовано з 26 (66,78%) пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г. Контрольну групу сформовано з 13 (33,32%) пацієнтів з СПК-3.

В основну групу увійшли 17 (65,39) жінок та 9 (34,62%) чоловіків, в контрольну групу – 8 (61,54%) жінок та 5 (38,46%) чоловіків ($p=0,813$).

Середній вік хворих в основній групі склав 41,27 років, в контрольній групі – 42,72, відповідно ($p=0,41$).

Статистичних відмінностей розподілу за статтю та середнім віком по групах пацієнтів не встановлено ($p \geq 0,05$).

Середній ІМТ хворих в основній групі склав 28,88, в контрольній – 29,42, відповідно. Статистичної відмінності розподілу за ІМТ по групах хворих не встановлено ($p=0,497$).

Поширеність паління серед пацієнтів основної групи складала 57,69% ($n=15$), в контрольній групі – 61,53% ($n=8$). Статистичної відмінності розподілу за поширеністю паління по групах хворих не встановлено ($p=0,818$).

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів при визначенні особливості мікробіоти кишківника наведено у табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів
при визначенні особливості мікробіоти кишківника ($n=39$)

Група	Основна ($n=26$)	Контрольна ($n=13$)
Жіноча (n ; %)	17; 65,39	8; 61,54
Чоловіча (n ; %)	9; 34,61	5; 38,46
p, χ^2	0,813; 0,056	
Середній вік, роки ($M \pm m$)	41,27 $\pm$ 1,02	42,72 $\pm$ 0,67
p	0,410	
ІМТ ($M \pm m$)	28,88 $\pm$ 1,15	29,42 $\pm$ 1,82
p	0,497	
Паління (n ; %)	15; 57,69	8; 61,53
p, χ^2	0,818; 0,053	

Примітка.

p – рівень значущості розбіжностей між показниками основної та контрольної груп до лікування

2.1.3. Клінічна характеристика пацієнтів, яким визначалась частота СНБР

Визначення частоти СНБР було виконано 98 (80,99%, 100%) особам, при цьому в основну групу було включено 66 (67,35%) хворих з СПК-3 та АІТ-Г, в контрольну групу – 32 (32,65%) пацієнта з СПК-3.

В основну групу увійшли 46 (69,70%) жінок та 20 (30,30%) чоловіків, в контрольну групу – 22 (68,75%) жінок та 10 (31,25%) чоловіків, відповідно ($p=0,813$).

Середній вік хворих в основній групі склав $39,59 \pm 0,96$ років, в контрольній – $41,17 \pm 0,52$, відповідно ($p=0,38$).

Статистичних відмінностей розподілу за статтю та середнім віком по групах пацієнтів не встановлено ($p \geq 0,05$).

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів при визначенні частоти СНБР наведено у табл. 2.5.

Таблиця 2.5

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів
при визначенні частоти СНБР (n=98)

Характеристика	Основна (n=66)	Контрольна (n=32)
Жіноча (n; %)	46; 69,70	22; 68,75
Чоловіча (n; %)	20; 30,30	10; 31,25
p, χ^2	0,816; 0,054	
Середній вік, роки ($M \pm m$)	$39,59 \pm 0,96$	$41,17 \pm 0,52$
p	0,380	
ІМТ ($M \pm m$)	$28,39 \pm 0,66$	$28,51 \pm 0,95$
p	0,342	
Паління (n; %)	39; 59,09	16; 50,0
p, χ^2	0,395; 0,723	

Примітка.

p – рівень значущості розбіжностей між показниками основної та контрольної груп до лікування

Середній ІМТ хворих в основній групі склав $28,21 \pm 0,05$, в контрольній – $28,31 \pm 0,05$, відповідно. Статистичної відмінності розподілу за ІМТ по групах хворих не встановлено ($p=0,723$).

Поширеність паління серед пацієнтів основної групи складала 59,09% (n=39), в контрольній групі – 50,0% (n=16). Статистичної відмінності розподілу за поширеністю паління по групах хворих не встановлено (p=0,395).

2.1.4. Клінічна характеристика пацієнтів, яким проводилась оцінка психологічного статусу

Оцінка психологічного статусу була виконана у 96 (79,33%, 100%) особам, при цьому в основну групу було включено 65 (67,7%) хворих з СПК-3 та АІТ-Г, в контрольну групу – 31 (32,3%) пацієнта з СПК-3.

В основну групу увійшли 42 (64,62%) жінки та 23 (35,38%) чоловіки, в контрольну групу – 18 (58,07%) жінок та 13 (41,93%) чоловіків, відповідно (p=0,535).

Середній вік хворих в основній групі склав 37,92 роки, в контрольній – 40,68 років, відповідно.

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів при оцінці психологічного статусу наведено у табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів при визначенні частоти СНБР (n=96)

Група Характеристика	Основна (n=65)	Контрольна (n=31)
Жіноча (n; %)	42; 64,62	18; 58,07
Чоловіча (n; %)	23; 35,38	13; 41,93
p, χ^2	0,535; 0,384	
Середній вік, роки (M±m)	37,92±2,18	40,68±2,76
p	0,077	
ІМТ (M±m)	28,31±0,66	28,45±0,98
p	0,374	
Паління (n; %)	38; 58,46	15; 48,38
p, χ^2	0,949; 0,004	

Примітка.

p – рівень значущості розбіжностей між показниками основної та контрольної груп до лікування

Середній ІМТ хворих в основній групі склав 28,31, в контрольній – 28,45, відповідно. Статистичної відмінності розподілу за ІМТ по групах хворих не встановлено ($p=0,374$).

Поширеність паління серед пацієнтів основної групи складала 58,46% ($n=38$), в контрольній групі – 48,38% ($n=15$). Статистичної відмінності розподілу за поширеністю паління по групах хворих не встановлено ($p=0,949$).

2.1.5. Клінічна характеристика пацієнтів, які отримували лікування

З метою оцінки ефективності лікування основна група з 77 пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г була рандомно розподілена на дві підгрупи. В групу I було включено 31 (40,26%) пацієнт, а в групу II – 46 (59,74%) пацієнтів.

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів при визначенні клінічних симптомів, рівня тривоги та депресії та оцінки якості життя до та після лікування наведено у табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів
при визначенні ефективності лікування ($n=77$)

Група	I ($n=31$)	II ($n=46$)
Характеристика		
Жіноча (n ; %)	19; 61,29	31; 67,39
Чоловіча (n ; %)	12; 38,71	15; 32,61
p , χ^2	0,582; 0,303	
Середній вік, роки ($M \pm m$)	39,04 $\pm$ 2,01	35,96 $\pm$ 1,79
p	0,230	
ІМТ ($M \pm m$)	28,83 $\pm$ 1,03	28,53 $\pm$ 0,73
p	0,111	
Паління (n ; %)	17; 54,83	28; 60,87
p , χ^2	0,816; 0,277	

Примітка.

p – рівень значущості розбіжностей між показниками I та II груп до та після лікування

В групу I увійшли 19 (61,29%) жінок та 12 (38,71%) чоловіків, в групу II – 31 (67,39%) жінка та 15 (32,61%) чоловіків, відповідно ($p=0,582$).

Середній вік хворих в I групі склав 39,04 років, в II – 35,96 років, ($p=0,230$).

Середній ІМТ хворих в групі I склав 28,83, в групі II – 28,53, відповідно. Статистичної відмінності розподілу за ІМТ по групах хворих не встановлено ($p=0,111$).

Поширеність паління серед пацієнтів I групи складала 54,83% ($n=17$), в II групі – 60,87% ($n=28$). Статистичної відмінності розподілу за поширеністю паління по групах хворих не встановлено ($p=0,816$).

Визначення поширеності СНБР до та після проведеного лікування було виконано 66 (85,71%, 100%) особам, при цьому в групу I було включено 30 (96,77%) хворих, в групу II – 36 (78,26%) пацієнтів (табл. 2.8).

Таблиця 2.8

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів
при визначенні поширеності СНБР ($n=66$)

Група	I ($n=30$)	II ($n=36$)
Характеристика		
Жіноча (n ; %)	19; 63,33	27; 75,00
Чоловіча (n ; %)	11; 36,67	9; 25,00
p , χ^2	0,305; 1,055	
Середній вік, роки ($M \pm m$)	39,04 $\pm$ 2,01	35,96 $\pm$ 1,79
p	0,230	
ІМТ ($M \pm m$)	28,39 $\pm$ 0,66	28,51 $\pm$ 0,95
p	0,342	
Паління (n ; %)	17; 56,57	21; 58,33
p , χ^2	0,891; 0,019	

Примітка.

p – рівень значущості розбіжностей між показниками I та II груп до та після лікування

В групу I увійшли 19 (63,33%) жінок та 11 (36,67%) чоловіків, в групу II – 27 (75,0%) жінок та 9 (25,0%) чоловіків, відповідно ($p=0,305$).

Середній вік хворих в I групі склав $39,59 \pm 0,96$ років, в II – $41,17 \pm 0,52$, відповідно ($p=0,38$).

Середній ІМТ хворих в групі I склав 28,39, в групі II – 28,51, відповідно. Статистичної відмінності розподілу за ІМТ по групах хворих не встановлено ($p=0,342$).

Поширеність паління серед пацієнтів I групи складала 56,57% ($n=17$), в II групі – 58,33% ($n=21$). Статистичної відмінності розподілу за поширеністю паління по групах хворих не встановлено ($p=0,891$) (табл. 2.8).

2.2. Методи дослідження

Усім учасникам дослідження було виконано загальноклінічний аналіз крові, біохімічне дослідження крові з визначенням рівня печінкових трансаміназ, показників азотистого обміну, визначення С-реактивного протеїну, ТТГ та рівня АТПО та АТТГ, визначення рівня фекального кальпротектину та гемоглобіну в калі, визначення складу мікробіоти товстої кішки.

Загальний аналіз крові проводився за допомогою аналізатора Misra count Plus (Agappe Diagnostics Switzerland GmbH, Швейцарія).

Аналіз калу на приховану кров було проведено із використання СІТО TEST Fecal Occult Blood (FOB). Біохімічне дослідження крові виконувалось на апараті Respons 940 (DiaSys Diagnostics System GmbH, Німеччина).

Визначення рівня ТТГ, АТТГ та АТПО в крові було виконано на хемілюмінесцентному імуноферментному аналізаторі Dirui CM-180 (Dirui Industrial, Китай). Визначення складу мікробіоти виконували методом кількісної ПЛР у молекулярно-генетичній лабораторії «Діаген» (Київ, Україна) за допомогою флуоресцентного детектора BioRad CFX 96.

З метою проведення водневого дихального тесту з глюкозою було застосовано аналізатор Gastro+Gastrolyzer SN GP 020893 (Bedfont Scientific Ltd, Велика Британія).

Реєстрація ЕКГ була виконана на апараті 600 G (Heaco LTD, Китай). УЗ візуалізація органів черевної порожнини та ЩЗ виконувалося за допомогою апарату Mindray DC-80 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co, Китай).

Пацієнтам із переважною локалізацією болю у верхніх відділах живота, була виконана езофагогастродуоденоскопія з політопною біопсією із використанням ендоскопу Pentax EG29-i10 з ендоскопічним відеопроцесором Pentax EPK-i5000 (Pentax, Японія).

Для пацієнтів, у яких симптоми захворювання виникли у віці старше 50 років, за умов відсутності протоколу колоноскопії протягом року до залучення в дослідження або за наявності ознак можливої органічної патології, додатково було виконано ілеоколоноскопію із використанням ендоскопу відеоколоноскопу Pentax EC34-i10L з ендоскопічним відеопроцесором Pentax EPK-i5000 з технологією i-scan (Pentax, Японія).

2.2.1. Визначення інтенсивності гастроінтестинальних симптомів

Оцінка ступеню вираженості ГІС виконувалась із застосуванням розробленого опитувальника, побудованого за типом п'ятиступеневої психометричної шкали Лікерта (Likert scale). Заповнення опитувальника здійснювалось безпосередньо респондентом.

У всіх учасників дослідження було оцінено наступні симптоми: абдомінальний біль, здуття, біль в епігастрії, печія, нудота та блювання.

Інтенсивність кожного окремого симптому оцінювалась за наступним діапазоном:

- 1 бал – незначний (майже непомітний) прояв симптому;
- 2 бали – легка інтенсивність симптому;
- 3 бали – помірна інтенсивність симптому;
- 4 бали – висока інтенсивність симптому;
- 5 балів – дуже висока інтенсивність симптому.

2.2.2. Кількісна полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі калу

Визначення складу мікробіоти виконували методом кількісної ПЛР у Діаген Молекулярно-генетичній лабораторії (Київ, Україна) за допомогою флуоресцентного детектора BioRad CFX 96.

Процес підготовки та аналізу:

- напередодні збору матеріалу пацієнтам було рекомендовано утримання від споживання важкої їжі (м'ясо, ковбаса, баранячий жир);
- за 3 доби до проведення дослідження було виключено препарати, що впливають на перистальтику або змінюють колір випорожнень;
- зразки калу збиралися у стерильні контейнери з метою забезпечення мінімальної можливості контамінації;
- транспортування матеріалу здійснювалося при температурі $\leq 22^{\circ}\text{C}$ не більше 6 год.

Етапи проведення дослідження:

1. Екстракція – відокремлення ДНК від решти клітинних компонентів у зразку за допомогою QIAGEN QIAamp PowerFecal DNA Kit.

2. Ампліфікація окремих фрагментів ДНК за допомогою ферменту полімерази з метою збільшення кількості копій. Процедура здійснювалася за допомогою ДТ Prime термоциклеру з модулем «гарячої кришки», що підтримує температуру кришок пробірок на рівні $105^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$. Процес ампліфікації складається з послідовних етапів денатурації, відпалу та елонгації:

- денатурація подвійної спіралі ДНК здійснювалось шляхом попереднього нагрівання до 94°C з експозицією 300 с;
- відпал – приєднання праймерів до одноланцюгової ДНК-мішені, проводився при температурі 55°C ;
- елонгація – синтез нового ланцюга (подвоєння) ДНК здійснювалось за температури 72°C .

3. Детекція ампліфікованих праймерів методом множинної експозиції з використанням п'яти каналів флуоресценції, що забезпечує широкий динамічний діапазон ідентифікації визначеної ДНК.

Результати дослідження були інтерпретовані з урахуванням встановлених норм та порівняльних даних.

Референтні значення для різних видів мікроорганізмів вказані в табл. 2.9.

Таблиця 2.9

Референтні значення для різних видів мікробіоти

Тип мікробіоти	Референтний діапазон (копій/мл)
Загальна кількість бактерій	10^{11} – 10^{13}
Відношення Firmicutes/Bacteroidetes	1–5
<i>Bacteroides fragilis</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,01–100
<i>Lactobacillus</i> spp.	10^7 – 10^8
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10^9 – 10^{10}
<i>Escherichia coli</i>	10^6 – 10^8
<i>Bacteroides fragilis</i> group	10^9 – 10^{12}
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	$<10^{12}$
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	10^8 – 10^{11}
<i>Enterococcus</i> spp.	$<10^8$

2.2.3. Водневий дихальний тест з глюкозою

Водневий дихальний тест з глюкозою використовували для діагностики СНБР.

Процедура тестування проводилася з використанням апарату Gastro+Gastrolyzer SN GP 020893 (Bedfont Scientific Ltd, Велика Британія).

Проведення тесту здійснювалось не раніше ніж через 4 тижні після виконання колоноскопії. За 3 доби до дослідження рекомендовано було припинити прийом препаратів, що впливають на моторику ШКТ.

Перед виконанням дослідження учасникам були надані дієтичні рекомендації з виключенням з раціону молочних продуктів, капусти, цибулі, часнику, бобових, свіжих та консервованих фруктів та овочів.

За 14 годин до проведення тесту пацієнтам заборонено вживати будь-яку їжу, окрім негазованої води, рекомендована відмова від паління та жування жувальної гумки.

В день проведення дослідження був дозволений плановий прийом медикаментів за виключенням антибактеріальних препаратів, прокінетиків, вітамінів. Зранку в день дослідження пацієнтам було рекомендовано випити стакан теплої води.

Процедура виконання водневого дихального тесту з глюкозою здійснювалась за наступним алгоритмом:

- пацієнт робив глибокий вдих, після чого повільно видихав повітря у трубку пристрою протягом 15 сек;
- після початкового вимірювання пацієнту пропонували поступово випити 50 г глюкози, розчиненої у 250 мл води;
- подальші вимірювання рівня водню у повітрі, що видихається, здійснювались 4 рази з інтервалами 15 хв;
- Загальна тривалість тесту становила близько 120 хв;

Критерієм встановлення наявності СНБР, було визначено підвищення рівня ≥ 20 ppm (часток на мільйон) від початкового вимірювання [88, 91].

2.2.4. Оцінювання показників якості життя

З метою оцінки показників якості життя було використано шкалу SF-36, одну із найпоширеніших інструментів оцінки якості життя, який використовується для дослідження загального стану здоров'я пацієнтів у клінічних та наукових дослідженнях для пацієнтів [220].

SF-36 дозволяє оцінити фізичний, емоційний та соціальний добробут пацієнта, а також вплив хронічних захворювань на його повсякденну активність. Перевагами застосування SF-36 є комплексна оцінка як фізичного так і психічного компонентів здоров'я, стандартизований і широко застосовуваний у міжнародних дослідженнях, дозволяє оцінювати динаміку змін у стані здоров'я особливо у випадках хронічних захворювань. Його використання допомагає лікарям і дослідникам отримати об'єктивні дані про вплив захворювань на повсякденну активність пацієнтів, що

сприяє розробці персоналізованих підходів до лікування [221]. Опитувальник валідований для використання у пацієнтів з коморбідною патологією [222].

Структура опитувальника складається з 36 питань, згрупованих у вісім основних доменів:

- Фізична працездатність – оцінює здатність виконувати повсякденні фізичні завдання.
- Обмеження ролі через фізичний стан – відображає обмеження у виконанні роботи чи інших справ через фізичні проблеми.
- Біль – оцінює інтенсивність болю та його вплив на повсякденну активність.
- Загальний стан здоров'я – визначає загальну оцінку стану здоров'я та його прогноз.
- Енергія/втома – вимірює рівень енергії та втомлюваності.
- Соціальне функціонування – оцінює вплив здоров'я на соціальні взаємодії.
- Обмеження ролі через емоційні проблеми – відображає обмеження у виконанні роботи через емоційні проблеми.
- Емоційне благополуччя – визначає рівень психологічного добробуту та емоційної стабільності.

Респонденти заповнювали опитувальник самостійно або під контролем дослідника. Оцінка здійснюється за шкалою від 0 до 100 балів, де 100 балів відповідає максимально високій якості життя, а 0 балів – абсолютно низькій якості показника. Всі результати групуються у дві головні категорії:

Результати тестування були перенесені та автоматично розраховані онлайн-версією SF-36 (<https://www.physiotutors.com/uk/questionnaires/sf-36-rand-36-mos/>). Інтерпретація результатів виконувалась за допомогою керівника Центру ментального здоров'я комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №4», лікаря-психіатра Петренко Н.С.

2.2.5. Оцінка інтенсивності тривоги та депресії

Оцінка показників тривоги та депресії була виконана за допомогою шкали HADS. HADS – це психологічний інструмент, розроблений для скринінгу рівня тривоги та депресії серед пацієнтів, які перебувають у медичних закладах. Вона дозволяє

виявляти психологічні порушення без впливу на результати фізичних симптомів захворювань.

Шкала HADS була створена у 1983 році Zigmond & Snaith для оцінки емоційного стану пацієнтів у лікарнях, зокрема тих, хто має хронічні соматичні захворювання та продемонструвала високу ефективність в оцінці психологічного статусу пацієнтів з СПК [223].

Шкала HADS валідизована в Україні для діагностики та оцінки ступеню вираженості тривоги і депресії у пацієнтів з соматичною патологією та затверджена Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги при депресії (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25 грудня 2014 року № 1003).

Основними перевагами шкали HADS є швидкість та зручність у використанні (середній час заповнення опитувальника становить 5-10 хвилин), відсутність прямих питань про фізичні симптоми (уникнення тригерних механізмів), широке використання в клінічній та науковій практиці (адапована та валідизована різними мовами) [224, 225].

Шкала HADS містить 14 запитань, які розділені на дві субшкали:

- HADS-A (тривога) – 7 питань, що оцінюють симптоми тривоги (наприклад, напруженість, занепокоєння, панічні симптоми).
- HADS-D (депресія) – 7 питань, що оцінюють депресивний стан (наприклад, втрата інтересу, пригніченість, зниження мотивації).

Респонденти самостійно заповнювали паперову форму опитувальника. Кожне питання може бути оцінено від 0 до 3 балів. Максимальна сума балів для кожної субшкали становить 21 бал.

Інтерпретація результатів за кожною окремою субшкалою здійснюється відповідно до суми балів:

- 0–7 балів – відсутність клінічно значущих ознак тривоги або депресії).
- 8–10 балів – субклінічна тривога або депресія.
- 11–21 балів – клінічно значуща тривога або депресія.

Інтерпретація результатів виконувалась за допомогою керівника Центру ментального здоров'я комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №4», лікаря-психіатра Петренко Н.С.

2.2.6. Методи лікування пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепом та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом

Згідно клінічної настанови 00184. «Функціональні захворювання кишечника та синдром подразненого кишечника (СПК)» лікування пацієнтів з СПК базується на побудові позитивних взаємовідносин між лікарем та пацієнтом і має поєднувати корекцію харчування, медикаментозну терапію та психотерапію.

Медикаментозна терапія може включати антихолінергічні препарати, трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, пробіотики, що містять *Bifidobacterium infantis*, лінаклотид (для СПК-З), рифаксимін та лоперамід (для СПК-Д). Застосування трициклічних антидепресантів та холінергічних препаратів у пацієнтів з СПК-З обмежується високим ризиком посилення закрепів.

Всім пацієнтам була рекомендована корекція дієти. Медикаментозна терапія складала:

Група I – спазмолітик (мебеверин, отілонію бромід) + несистемний антибіотик рифаксимін в дозі 1200 мг на добу, розподілений на 3 прийоми по 400 мг.

Група II – спазмолітик (мебеверин, отілонію бромід).

Тривалість медикаментозної терапії складала 14 днів. Стан учасників дослідження оцінювався перед початком дослідження (день 0) та через 1 місяць після завершення лікування (день 45).

2.2.7. Методи статистичного аналізу

Накопичення та первинна обробка первинних даних проводилась на персональному комп'ютері MacBook Air з використанням можливостей Microsoft Excel.

Отримані в ході наукового дослідження цифрові дані аналізували за допомогою статистичної програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 17, під управлінням Windows Vista (32-ої редакції).

Вирахування відхилення від нормального розподілу, із застосуванням тесту Шапіро-Уїлка (`scipy.stats.shapiro()`), було проведено з метою оцінки наскільки дані відповідають теоретичному нормальному розподілу, відсутність/наявність значних відхилень та вибору методів статистичного аналізу.

З метою верифікації значущих змін у динаміці всередині груп використовували параметричний критерій для в t-тесті Ст'юдента (`scipy.stats.student.Paired Two Sample for Means()`). Визначення статистичної значущості порівнювався з рівнем значущості $\alpha=0,05$. За нульову гіпотезу (H_0) було прийнято «Немає різниці між середніми значеннями до та після лікування», вона була відхилена по всім гастроентерологічним симптомах та доменам шкали SF-36, як в основній, так і в контрольній групах.

У разі отримання рівних значень даних дисперсії проводився t-тест Ст'юдента (`scipy.stats.student.Two-Sample.Assuming.Equal.Variances()`), нерівних – t-тест Манна-Уїтні (`scipy.stats.mann_whitney_test. Two-Sample.Assuming.Unequal.Variances ()`). Т-тест Ст'юдента припускає, що вибіркові середні значення, які порівнюються, для двох генеральних сукупностей розподілені нормально, і сукупності мають однакові дисперсії. Т-тест Манна-Уїтні використовується для нерівних дисперсії сукупності, за умови ненормальності розподілу даних.

При статистичному аналізі кількісних показників мікробіоти товстої кишки безперервні змінні, що не підпорядковувалися нормальному розподілу, описувались за допомогою інтерквартильного діапазону (IQR) із урахуванням 25-75-го процентилів. Категоріальні змінні були представлені як кількість випадків та відсотки.

Для оцінки рівня значущості розбіжностей між групами також використовувався χ^2 -квадратний тест (тест на відповідність), що дозволило оцінити, чи існує значуща різниця між очікуваними та фактичними частотами в категоріальних даних. Достовірними відмінності вважали при $p<0,05$, якщо отримували $p>0,05$, – відмінність не вважалась статистично значущою.

Всі значення подано у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартне відхилення даних або $M \pm SD$, де M – середнє значення показника, SD – стандартне відхилення середньої величини.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ ІЗ ЗАКРЕПАМИ У ПАЦІЄНТІВ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ ТА ГІПОТИРЕОЗОМ

3.1. Оцінка клінічних симптомів у пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепами та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом

В ході наукового дослідження проведено аналіз частоти та інтенсивності клінічних симптомів при СПК-3 у пацієнтів з супутнім АІТ-Г. Частота визначалась для таких симптомів, як біль в епігастрії, здуття, нудота, блювання, печія та зниження апетиту. Абдомінальний біль був присутній у всіх 100% пацієнтів.

Окремо проаналізовано зміни абдомінального болю під впливом таких чинників, як прийом їжі та акт дефекації.

Результати статистичного аналізу частоти клінічних симптомів серед пацієнтів основної та контрольної груп представлені в табл. 3.1.

Статистичний аналіз частоти клінічних симптомів продемонстрував наступні результати. Біль в епігастрії відмічали 92,21% (n=71) пацієнтів основної групи та 88,64% (n=39) пацієнтів контрольної групи (p=0,511). Здуття живота відзначили 88,31% (n=68) респондентів основної групи та 63,64% (n=28) осіб контрольної групи (p=0,001). Нудота спостерігалась у 53,25% (n=41) пацієнтів основної групи та 47,73% (n=21) осіб контрольної групи (p=0,559).

Наявність блювання відмічали 27,27% (n=21) респондентів основної групи та 25,0% (n=11) пацієнтів контрольної групи (p=0,785). Прояви печії турбували 36,36% (n=28) та 52,27% (n=23) пацієнтів основної та контрольної групи відповідно (p=0,088). Зниження апетиту спостерігалось у 31,17% (n=24) осіб основної групи та 27,27% (n=12) пацієнтів контрольної групи (p=0,652).

Детально наявність клінічних симптомів у пацієнтів досліджуваних груп представлені на рис. 3.1.

Частота клінічних симптомів серед пацієнтів
основної та контрольної груп (n, %)

№ з/п	Симптом (n;%)	Групи	
		основна (n=77)	контрольна (n=44)
1.	Біль в епігастрії	71; 92,21	39; 88,64
	χ^2 основна-контрольна	0,432	
	p основна-контрольна	0,511	
2.	Здуття	68; 88,31	28; 63,64
	χ^2 основна-контрольна	10,100	
	p основна-контрольна	0,001*	
3.	Нудота	41; 53,25	21; 47,73
	χ^2 основна-контрольна	0,341	
	p основна-контрольна	0,559	
4.	Блювання	21; 27,27	11; 25,00
	χ^2 основна-контрольна	0,075	
	p основна-контрольна	0,785	
5.	Печія	28; 36,36	23; 52,27
	χ^2 основна-контрольна	2,906	
	p основна-контрольна	0,088	
6.	Відсутність апетиту	24; 31,17	12; 27,27
	χ^2 основна-контрольна	0,203	
	p основна-контрольна	0,652	

Примітка.

* – χ^2 , рівень значущості розбіжностей між показниками основної та контрольної груп ($p < 0,05$)

Для всіх пацієнтів було виконано аналіз вираженості таких клінічних симптомів, як абдомінальний біль, здуття живота, біль в епігастрії, печія, нудота, блювання та відсутність апетиту.

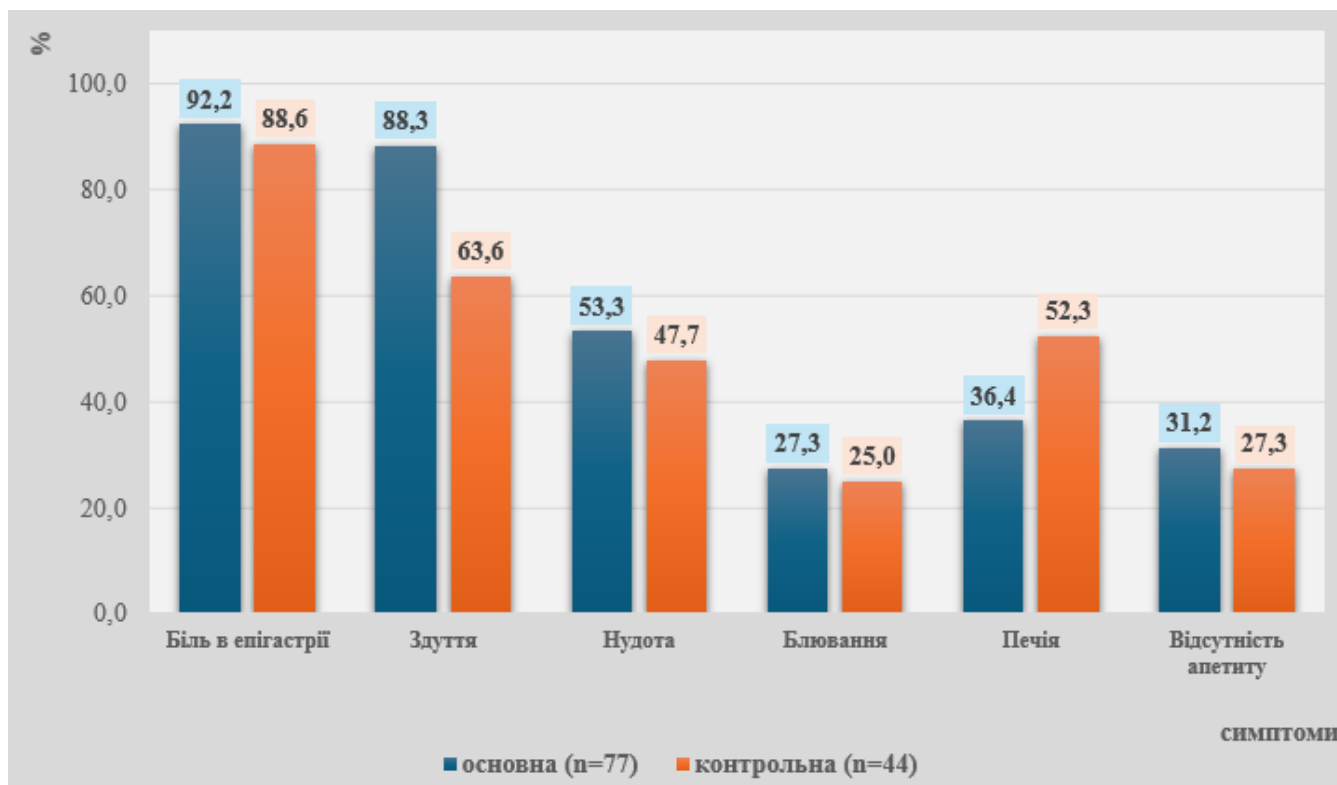


Рис. 3.1. Порівняльна діаграма частоти клінічних симптомів основної та контрольної груп (n=121, %)

Для всіх пацієнтів було виконано аналіз вираженості таких клінічних симптомів, як абдомінальний біль, здуття живота, біль в епігастрії, печія, нудота та блювання. Результати порівняльного аналізу інтенсивності клінічних симптомів продемонстрували достовірно вищу інтенсивність проявів здуття живота ($p < 0,01$), абдомінального болю ($p < 0,01$), болю в епігастрії ($p < 0,01$) та нудоти ($p < 0,05$) серед пацієнтів основної групи. Результати оцінки інтенсивності ГІС наведено у табл. 3.2.

Детальний аналіз вираженості клінічних симптомів продемонстрував достовірно вищу інтенсивність проявів здуття живота, абдомінального болю, болю в епігастрії та нудоти серед пацієнтів основної групи ($p < 0,05$). Середній показник болю в епігастрії складав 3,27 балів в основній групі. Інтенсивність даного симптому серед пацієнтів контрольної групи склала 2,57 бали ($p < 0,01$).

Вираженість проявів нудоти була оцінена в 1,84 та 1,59 бали для пацієнтів основної та контрольної групи, відповідно ($p < 0,05$).

Інтенсивність клінічних симптомів
у пацієнтів досліджуваних груп ($M \pm m$, $n=121$)

№ з/п	Групи Симптоми	Основна ($n=77$)	Контрольна ($n=44$)
1.	Біль в епігастрії	$3,27 \pm 1,28$	$2,57 \pm 0,86$
	p основна-контрольна	$<0,01^*$	
2.	Печія	$1,51 \pm 0,60$	$1,82 \pm 0,80$
	p основна-контрольна	$<0,03^*$	
3.	Нудота	$1,84 \pm 0,84$	$1,59 \pm 0,48$
	p основна-контрольна	$<0,05^*$	
4.	Блювання	$1,27 \pm 0,25$	$1,21 \pm 0,17$
	p основна-контрольна	$\geq 0,05$	
5.	Здуття живота	$2,95 \pm 1,23$	$1,95 \pm 0,79$
	p основна-контрольна	$<0,01^*$	
6.	Абдомінальний біль	$3,87 \pm 0,13$	$3,37 \pm 0,15$
	p основна-контрольна	$<0,01^*$	

Примітка.

p – рівень значущості розбіжностей між показниками основної та контрольної груп

Показник інтенсивності здуття в основній групі становив 2,95 балів. Вираженість проявів здуття живота серед пацієнтів контрольної групи становила 1,95 балів ($p < 0,01$). Середній показник інтенсивності абдомінального болю становив 3,87 та 3,37 балів для основної та контрольної груп відповідно ($p < 0,01$).

Середній показник проявів печії склав 1,51 бал для пацієнтів основної групи та 1,82 бали – для пацієнтів контрольної групи. Інтенсивність печії була достовірно вищою серед пацієнтів контрольної групи ($p < 0,03$).

Не спостерігалось достовірної статистичної різниці у вираженості блювання серед пацієнтів обох груп ($p \geq 0,05$).

Детально результати оцінки інтенсивності симптомів серед пацієнтів обох груп зображені на рис. 3.2.

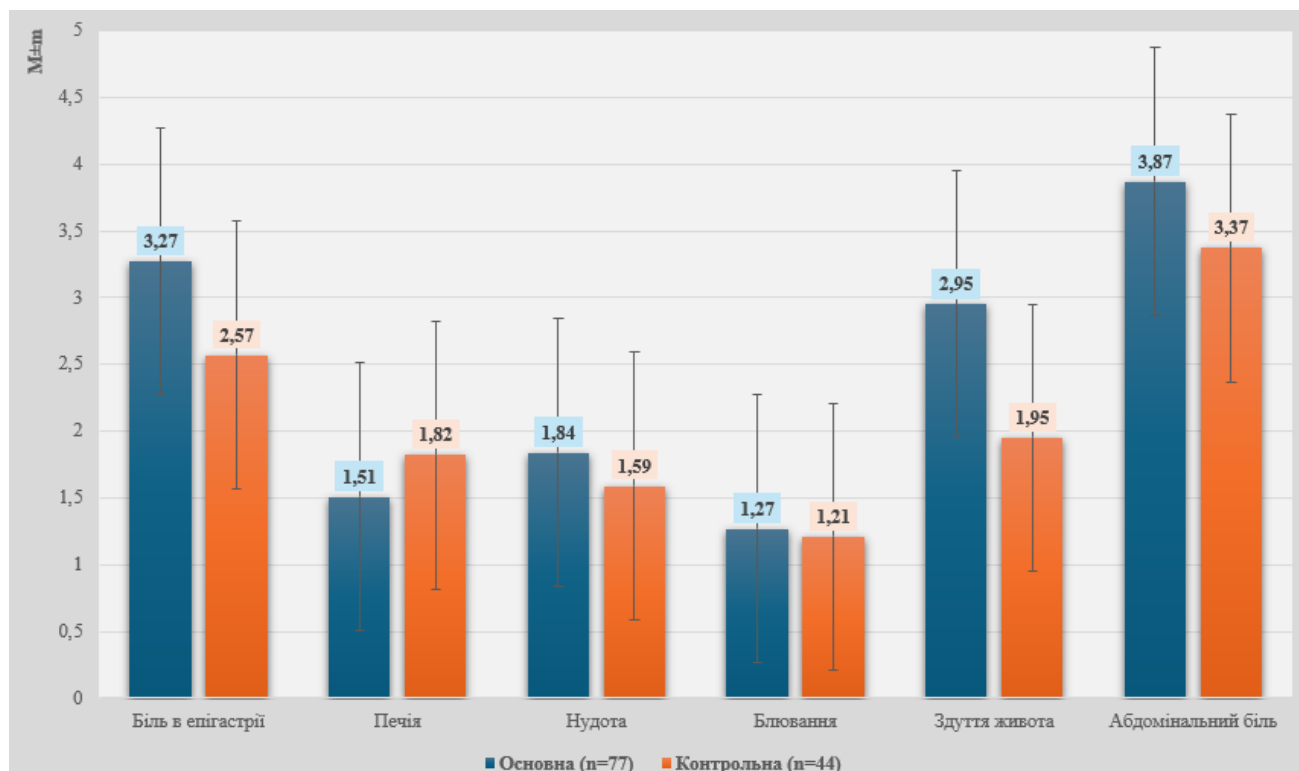


Рис. 3.2. Порівняльна діаграма інтенсивності клінічних симптомів основної та контрольної груп (n=121, $M \pm m$)

Таким чином, за результатами статистичного аналізу, здуття живота достовірно частіше реєструвалось в групі пацієнтів з коморбідною патологією СПК-3 та АІТ-Г ($p=0,001$). Не спостерігалось достовірної різниці в частоті виникнення болю в епігастрії, печії, нудоти, блювання та відсутності апетиту ($p \geq 0,05$).

Для таких клінічних симптомів СПК-3 у пацієнтів з АІТ-Г, як здуття та абдомінальний біль, виконано детальний аналіз вираженості. Результати детального аналізу інтенсивності проявів здуття живота та абдомінального болю пацієнтів досліджуваних груп представлений в табл. 3.3.

Порівняльний аналіз інтенсивності здуття живота та абдомінального болю серед пацієнтів досліджуваних груп продемонстрував наступні результати.

Інтенсивність абдомінального болю та здуття живота серед пацієнтів досліджуваних груп ($M \pm m$, $n=121$)

№ з/п	Групи Симптом	Інтенсивність	Основна ($n=77$)	Контрольна ($n=44$)	χ^2	p основна-контрольна
1.	Здуття живота	відсутнє	9; 11,69	16; 36,36	10,400	0,001*
		дуже легкої інтенсивності	0; 0,0	0; 0,00	-	$\geq 0,005$
		легкої інтенсивності	6; 7,79	6; 13,64	1,070	0,301
		помірної інтенсивності	28; 36,36	14; 31,82	0,255	0,613
		високої інтенсивності	26; 33,77	8; 18,18	3,366	0,067
		дуже високої інтенсивності	8; 10,39	0; 0,00	4,895	0,027*
2.	Абдомінальний біль	відсутній	0; 0,0	0; 0,00	-	$\geq 0,05$
		дуже легкої інтенсивності	0; 0,0	0; 0,00	-	$\geq 0,05$
		легкої інтенсивності	7; 9,09	8; 18,18	2,131	0,144
		помірної інтенсивності	16; 20,78	17; 38,64	4,502	0,339
		високої інтенсивності	34; 44,16	13; 29,55	2,516	0,113
		дуже високої інтенсивності	20; 25,97	6; 13,63	2,526	0,112

Примітка.

* – χ^2 , рівень значущості розбіжностей між показниками основної та контрольної груп ($p < 0,05$)

Про відсутність здуття живота повідомляли 11,69% (n=9) пацієнтів основної групи 36,36% (n=16) пацієнтів контрольної групи ($p=0,001$). Жоден з пацієнтів не повідомляв про наявність незначних проявів здуття ($p>0,05$). Здуття живота легкої інтенсивності спостерігалось у 7,79% (n=6) пацієнтів основної та 13,64% (n=6) пацієнтів контрольної груп ($p=0,301$). Прояви здуття помірної інтенсивності спостерігались у 36,36% (n=28) осіб основної та 31,82% (n=14) осіб контрольної груп ($p=0,613$). Здуття живота високої інтенсивності відмічалось у 33,77% (n=26) пацієнтів основної та 18,18% (n=8) пацієнтів контрольної групи ($p=0,067$). Про наявність здуття дуже високої інтенсивності повідомляли 10,39% (n=8) пацієнтів основної групи. Жоден з пацієнтів контрольної групи не відзначав проявів здуття дуже високої інтенсивності ($p=0,027$) (рис. 3.3).

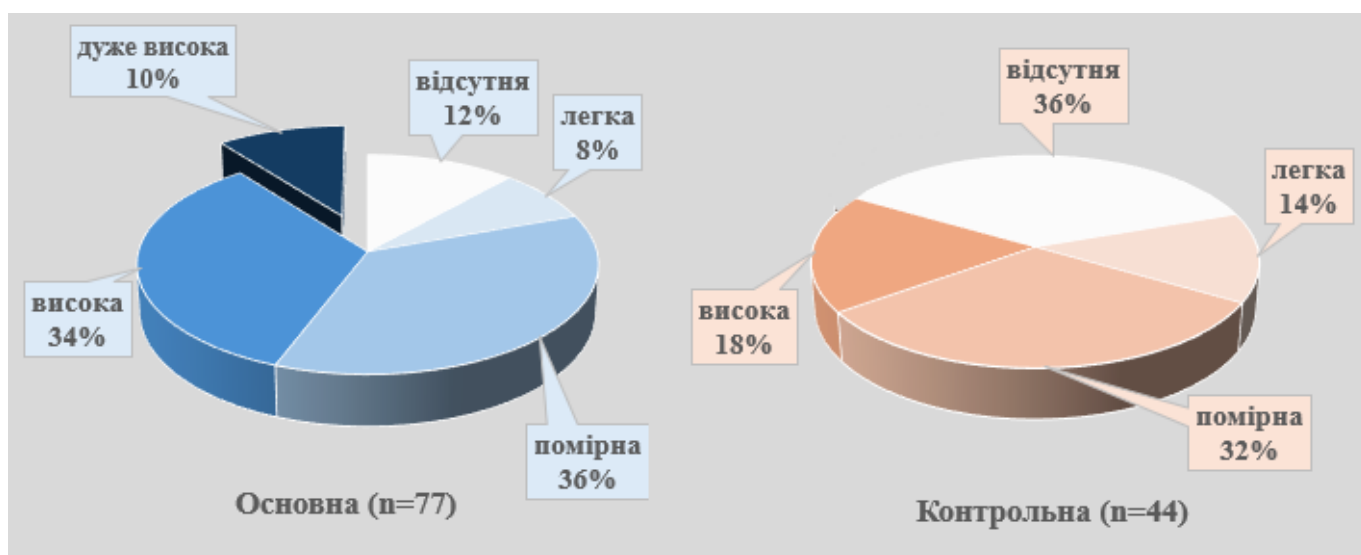


Рис. 3.3. Порівняльна діаграма інтенсивності здуття живота серед пацієнтів досліджуваних груп ($M \pm m$, $n=121$)

Абдомінальний біль був присутній у всіх пацієнтів досліджуваних груп ($p>0,05$). Жоден з пацієнтів основної та контрольної груп не повідомляв про наявність незначних проявів абдомінального болю ($p>0,05$).

Абдомінальний біль легкої інтенсивності спостерігався у 9,09% (n=7) пацієнтів основної та 18,18% (n=8) пацієнтів контрольної групи ($p=0,144$).

Абдомінальний біль помірної інтенсивності спостерігався у 20,78% (n=16) осіб основної та 38,64% (n=17) осіб контрольної груп (p=0,339).

Абдомінальний біль високої інтенсивності відмічали 44,16% (n=34) пацієнтів основної та 29,55% (n=13) пацієнтів контрольної груп (p=0,113).

Про наявність абдомінального болю дуже високої інтенсивності повідомляли 25,97% (n=20) пацієнтів основної та 13,63% (n=6) пацієнтів контрольної груп (p=0,112). Детально ці відмінності зображені на рис. 3.4.

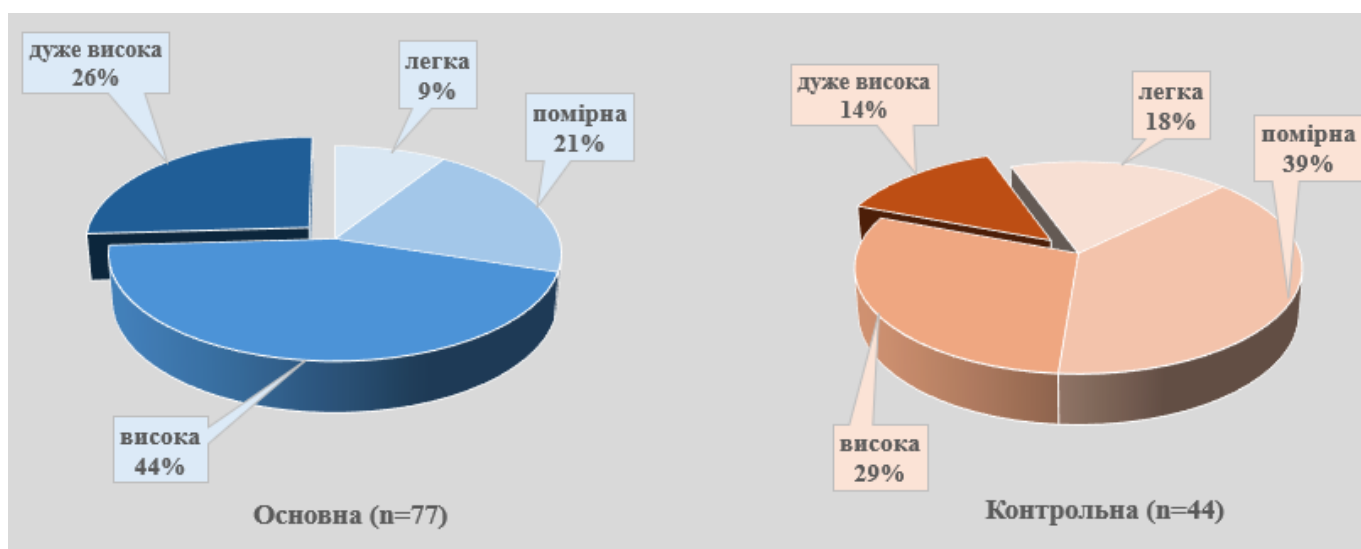


Рис. 3.4. Порівняльна діаграма інтенсивності абдомінального болю серед пацієнтів досліджуваних груп ($M \pm m$, n=121)

Отже, за результатами статистичного аналізу, відсутність проявів здуття достовірно частіше спостерігалась серед пацієнтів контрольної групи (36,36%, p=0,001). Пацієнти основної групи достовірно частіше скаржились на наявність здуття дуже високої інтенсивності (10,39%, p=0,027). Не спостерігалось статистичної різниці в розподілі інтенсивності проявів абдомінального болю між пацієнтами досліджуваних груп (p>0,05).

Для пацієнтів обох груп, окрім частоти та інтенсивності клінічних симптомів, було визначено характерні тригерні чинники: зв'язок виникнення абдомінального болю з прийомом їжі та його полегшення після акту дефекації. Дані щодо взаємозв'язку виникнення та полегшення абдомінального болю з прийомом їжі та актом дефекації представлені в табл. 3.4.

Зв'язок абдомінального болю з прийомом їжі та актом дефекації
у пацієнтів досліджуваних груп (n=121; %)

№ з/п	Групи Чинники	Основна (n=77)	Контрольна (n=44)
		n; %	n; %
1.	Виникнення/посилення абдомінального болю після прийому їжі	46; 59,74	32; 72,73
	χ^2 основна-контрольна	2,062	
	p основна-контрольна	0,151	
2.	Зменшення проявів абдомінального болю після акту дефекації	43; 55,84	25; 56,82
	χ^2 основна-контрольна	0,011	
	p основна-контрольна	0,917	

Примітка.

p – рівень значущості розбіжностей між показниками основної та контрольної груп

В основній групі зменшення проявів болю після акту дефекації відмічали 55,84% (n=43) пацієнтів, в контрольній – 56,82% (n=25) осіб. Статистичний аналіз продемонстрував, що пацієнти обох груп з однаковою частотою відмічали полегшення проявів абдомінального болю після акту дефекації (p=0,917).

Виникнення або посилення болю після прийому їжі відмічали 59,74% (n=46) пацієнтів основної та 72,73% (n=32) контрольної груп.

Не спостерігалось достовірної статистичної різниці в посиленні абдомінального болю після прийому їжі (p=0,151). Детально результати зв'язку виникнення та полегшення абдомінального болю з прийомом їжі та актом дефекації зображені на рис. 3.5.

Отже, пацієнти обох груп з однаковою частотою відмічали виникнення або посилення абдомінального болю після прийому їжі (p=0,151) та полегшення проявів абдомінального болю після акту дефекації (p=0,917).

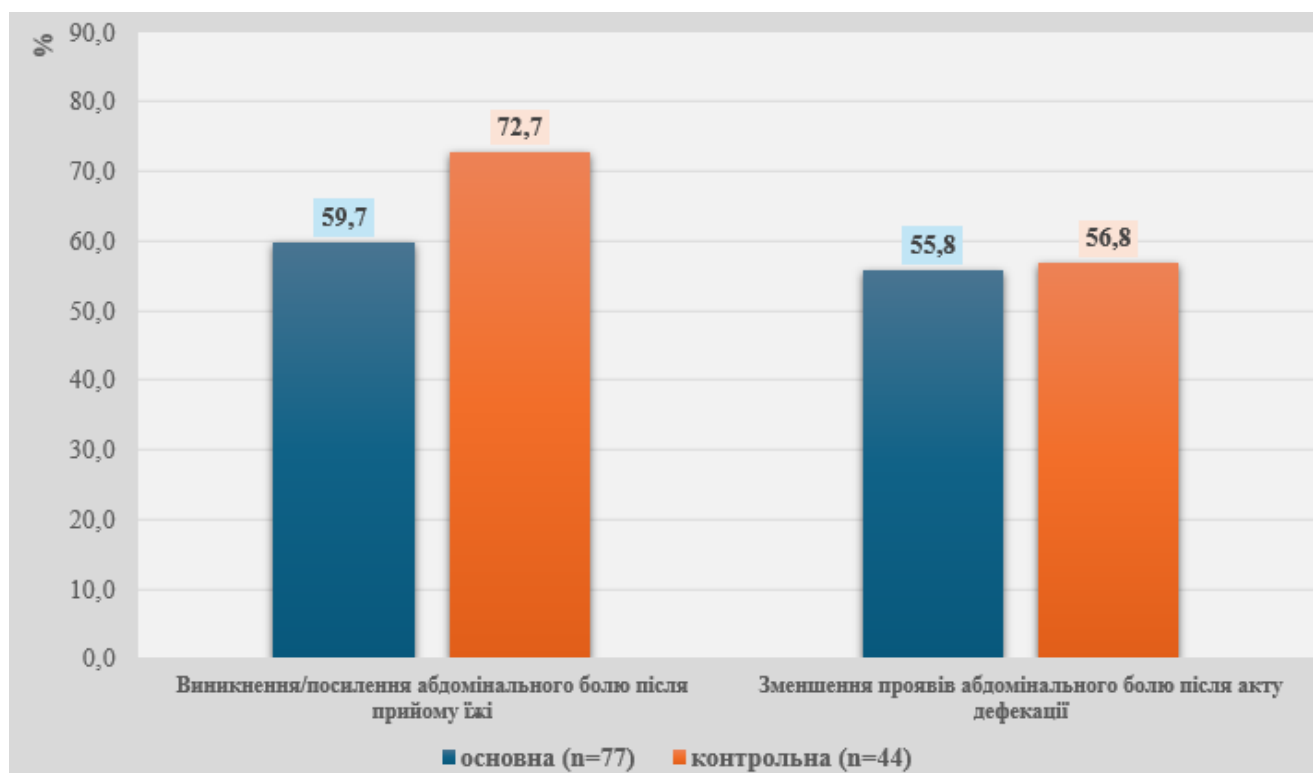


Рис. 3.5. Зв'язок абдомінального болю з прийомом їжі та актом дефекації у пацієнтів досліджуваних груп (n=121, %)

Таким чином, для пацієнтів з коморбідними СПК-3 та АІТ-Г характерна вища частота виникнення здуття живота, вища інтенсивність проявів абдомінального болю, здуття живота, болю в епігастрії та нудоти.

Серед пацієнтів цієї групи частіше спостерігалось здуття живота дуже високої інтенсивності. Пацієнти обох груп однаково часто пов'язували виникнення абдомінального болю з прийомом їжі та відчували полегшення болю після акту дефекації.

Матеріали розділу висвітлені в публікації: Onofrijchuk JA, Solovyova GA, Bogomaz VM, Kozak NP, Skrypnichenko SV, Onofrijchuk YA. Clinical features, anxiety and depression among patients with irritable bowel syndrome with constipation and Hashimoto's thyroiditis with hypothyroidism. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2024; 1:14-18. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-1-14>. [226].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ КИШКОВОГО МІКРОБІОМУ ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ ІЗ ЗАКРЕПАМИ ТА АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ З ГІПОТИРЕОЗОМ

4.1. Аналіз складу мікробіоти товстої кишки пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепами та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом

З метою визначення особливостей складу мікробіоти товстої кишки пацієнтів з СПК-З та АІТ-Г було виконане кількісне дослідження мікробіому методом кількісної ПЛР у реальному часі.

Характеристика загальних показників мікробіоти товстої кишки наведена у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Показники складу кишкової мікробіоти у пацієнтів досліджуваних груп (n=39)

Показники	I (n=26)	II (n=13)
Загальна бактеріальна маса, lg (копій/мл)	11,90 (11,05; 12,80)	10,80 (10,30; 11,95)
p	0,074	
Firmicutes/Bacteroidetes співвідношення	0,75 (0,25; 1,18)	1,45 (0,90; 2,70)
p	0,028*	
Bacteroides fragilis group / Faecalibacterium prausnitzii співвідношення	495,0 (210,0; 720,0)	60,0 (50,0; 95,0)
p	0,002*	

Примітка.

p* – рівень значущості розбіжностей між показниками досліджуваних груп <0,05
Загальна бактеріальна маса товстої кишки пацієнтів I групи складала 11,90 log₁₀копій/мл, II групи – 10,80 log₁₀копій/мл (p=0,074) (рис. 4.1).

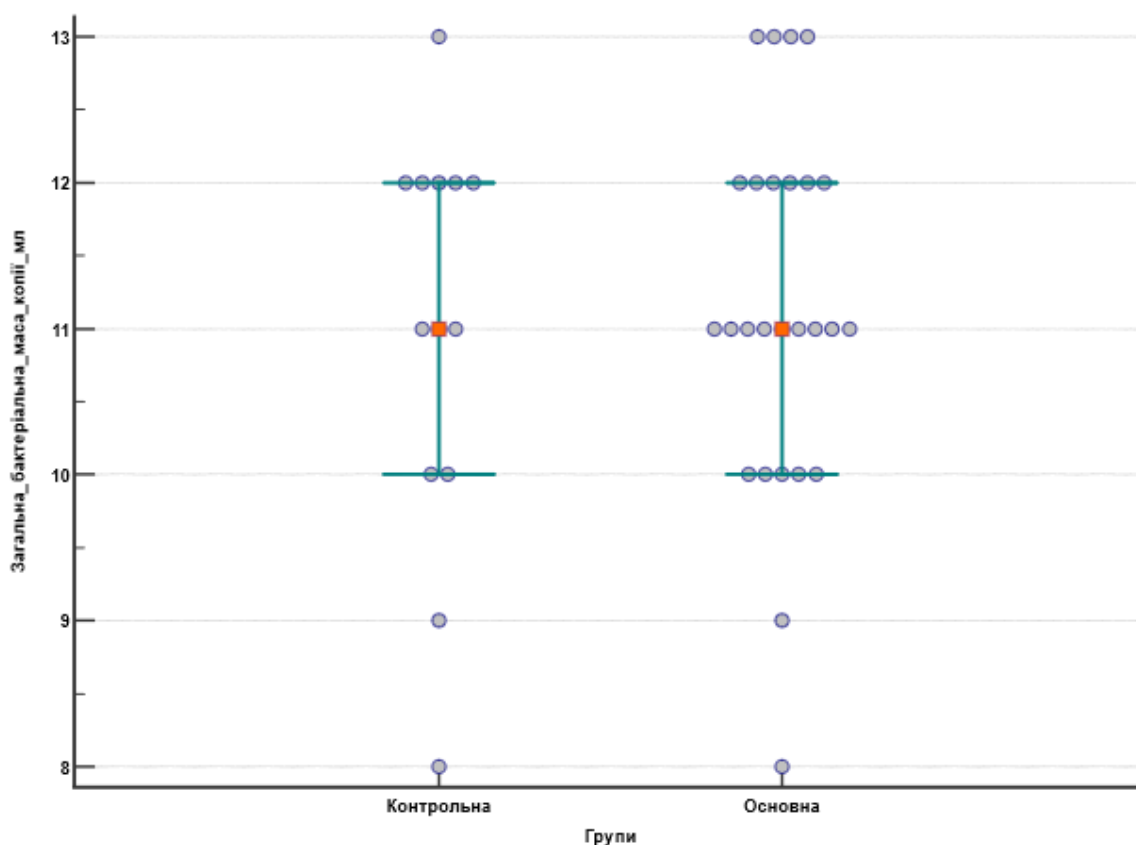


Рис. 4.1. Загальна бактеріальна маса в досліджуваних групах (n=39, lg, копій/мл, медіана (25–75%)).

Показник співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes для пацієнтів I групи складав 0,75, тоді як для пацієнтів II групи він становив 1,45 ($p=0,028$) (рис. 4.2).

Показник співвідношення Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii у пацієнтів I групи становив 495,0, а у пацієнтів II групи – 60,00 ($p=0,002$) (рис. 4.3).

Детально характеристики складу КМ пацієнтів обох груп представлені в табл. 4.2.

Кількість *Lactobacillus* spp. пацієнтів I групи складала 5,30 log₁₀копій/мл, у пацієнтів II групи – 8,70 log₁₀копій/мл ($p=0,003$). Вміст *Bifidobacterium* spp. для пацієнтів I та II груп складав 7,85 log₁₀копій/мл та 8,65 log₁₀копій/мл, відповідно ($p=0,018$).

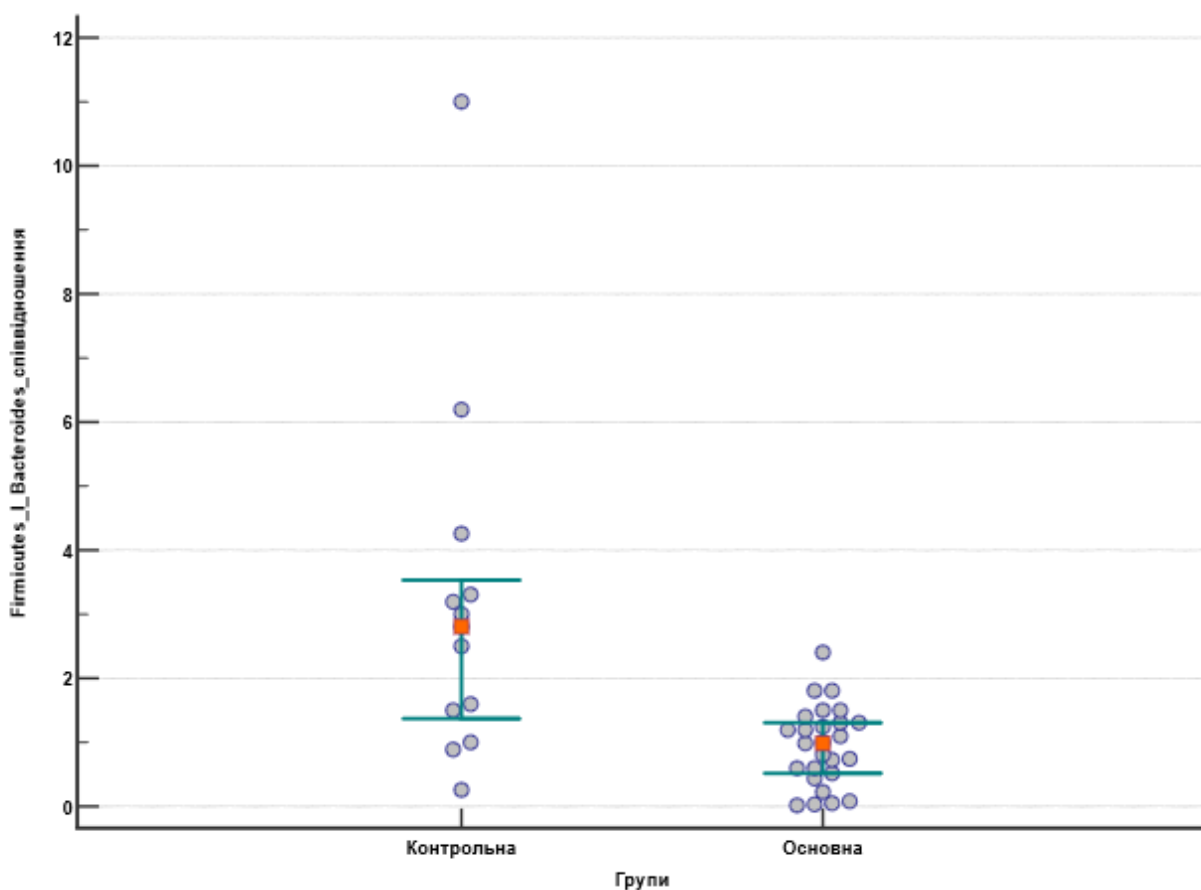


Рис. 4.2. Співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes в досліджуваних групах (n=39, медіана (25–75%))

Escherichia coli складала 6,65 log₁₀копій/мл та 7,75 log₁₀копій/мл відповідно для пацієнтів I та II груп (p=0,047).

Bacteroides fragilis group були представлені в мікробіоті пацієнтів основної групи в кількості 11,00 log₁₀копій/мл та в мікробіоті контрольної групи – 9,75 log₁₀копій/мл (p=0,044).

Кількість *Bacteroides tetaitaomicron* для основної групи складала 8,00 log₁₀копій/мл, а для контрольної – 9,80 log₁₀копій/мл (p=0,190).

Мікробіота пацієнтів досліджуваних груп мала подібний вміст *Fecalibacterium prausnitzii* в складі: 8,45 log₁₀копій/мл в основній групі та 8,55 log₁₀копій/мл в контрольній (p=0,782).

Частка *Enterococcus spp.* складала для мікробіоти основної групи – 5,05 log₁₀копій/мл, а для пацієнтів контрольної – 6,05 log₁₀копій/мл (p=0,574).

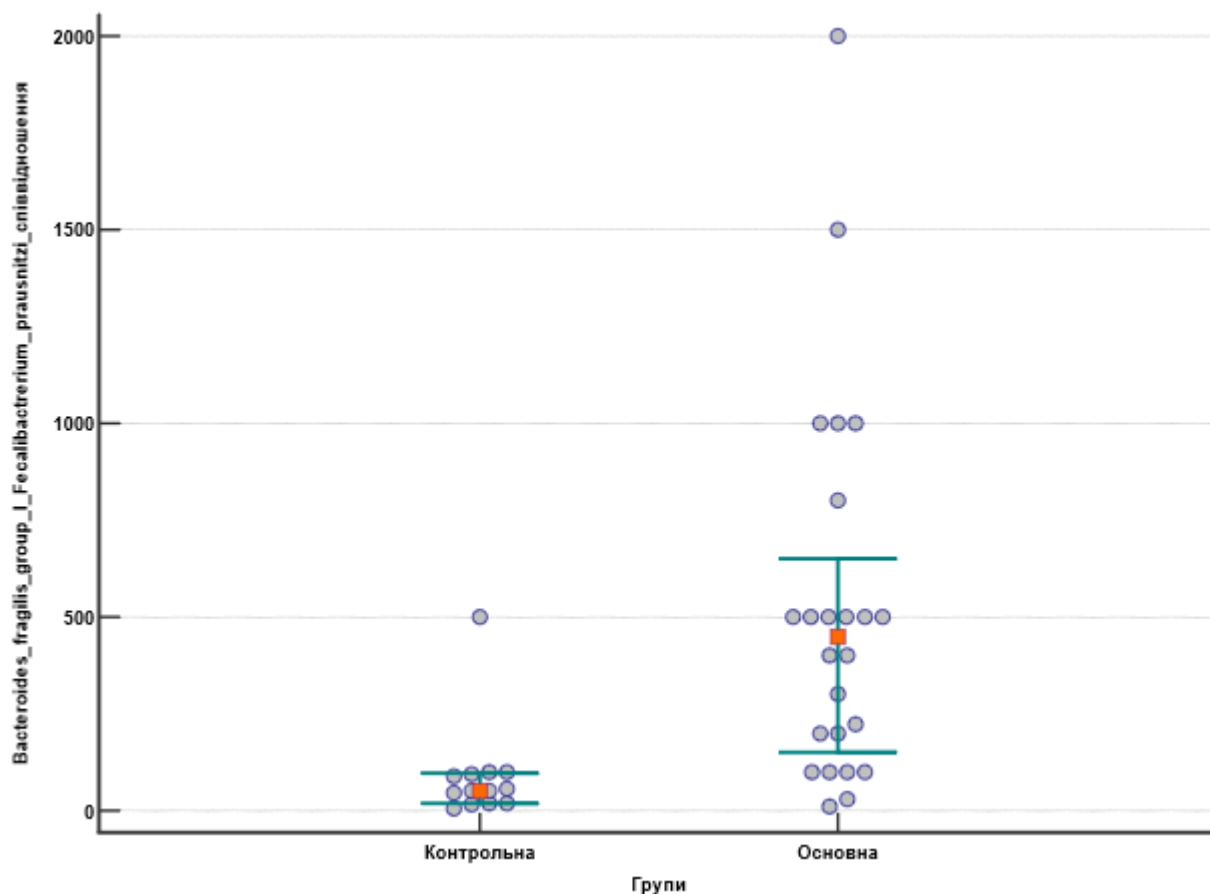


Рис. 4.3. Співвідношення *Bacteroides fragilis* group/*Faecalibacterium prausnitzii* в досліджуваних групах (n=39, медіана (25–75%))

Таблиця 4.2

Характеристика складу кишкової мікробіоти пацієнтів досліджуваних груп

Групи	I (n=26)	II (n=13)
Показники (lg, копій/мл)		
1	2	3
<i>Lactobacillus</i> spp.	5,30 (5,10; 7,00)	8,70 (7,05; 11,60)
p	0,003*	
<i>Bifidobacterium</i> spp.	7,85 (7,00; 8,40)	8,65 (8,50; 9,60)
p	0,018*	

Продовження табл. 4.2

1	2	3
<i>Escherichia coli</i>	6,65 (5,70; 6,85)	7,75 (6,85; 8,85)
p	0,047*	
<i>Bacteroides fragilis group</i>	11,00 (10,40; 11,25)	9,75 (9,15; 10,45)
p	0,044*	
<i>Bacteroides tetaitaomicron</i>	8,00 (6,10; 9,80)	9,80 (8,70; 12,35)
p	0,190	
<i>Fecalibacterium prausnitzii</i>	8,45 (8,10; 8,85)	8,55 (7,75; 9,20)
p	0,782	
<i>Enterococcus spp.</i>	5,05 (0,02; 7,75)	6,05 (4,70; 6,60)
p	0,574	
<i>Roseburia inulinivorans</i>	8,35 (6,65; 9,50)	5,85 (5,10; 6,25)
p	0,006*	

Примітка.

p* – рівень значущості розбіжностей між показниками досліджуваних груп <0,05

Кількісний вміст *Roseburia inulinivorans* становив для пацієнтів основної групи – 8,35 log₁₀копій/мл, для пацієнтів контрольної – 5,85 log₁₀копій/мл (p=0,006).

Детально склад КМ пацієнтів досліджуваних груп зображено на рис. 4.4.

Таким чином склад мікробіоти товстої кишки пацієнтів з СПК-3 та супутнім АІТ-Г характеризується низькими показниками співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes та високими показниками співвідношення *Bacteroides fragilis group*/Faecalibacterium prausnitzii.

Для пацієнтів даної групи характерними є низькі кількісні показники виду *Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.*

У пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г спостерігалась нижча кількість представників виду *Escherichia coli* та вища кількість представників виду *Bacteroides fragilis group* та *Roseburia inulinivorans* у порівнянні з пацієнтами з СПК-3 без супутнього АІТ-Г.

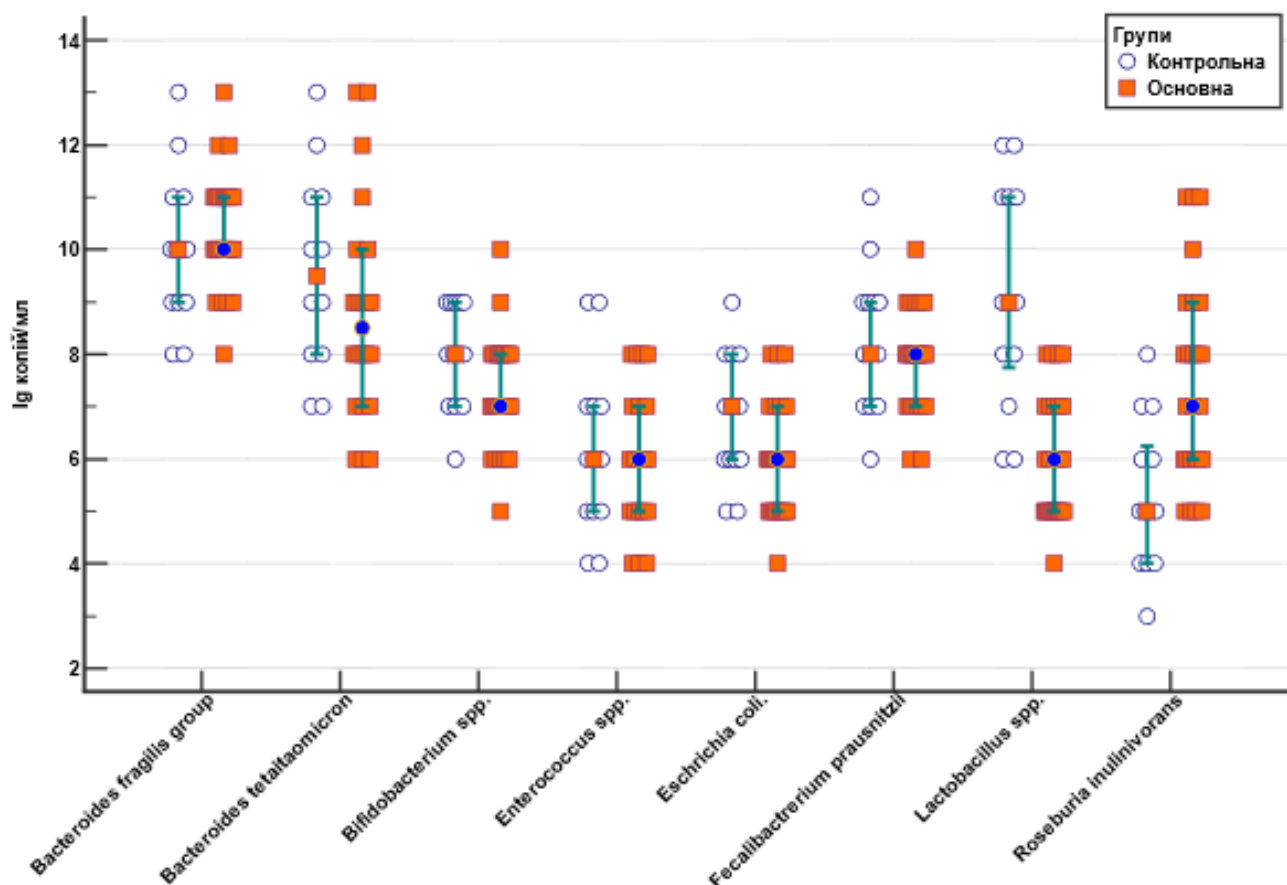


Рис. 4.4. Порівняльна діаграма складу кишкової мікробіоти пацієнтів досліджуваних груп (n=39, log₁₀копій/мл, медіана (25–75%))

4.2. Частота синдрому надмірного бактеріального росту серед пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепамми та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом

З метою визначення частоти СНБР пацієнтам було виконано водневий дихальний тест з глюкозою. Загальні характеристики частоти СНБР пацієнтів та рівня водню для пацієнтів обох груп представлені в табл. 4.3.

За результатами аналізу показників дихального тесту встановлено, що частота СНБР-позитивних випадків серед пацієнтів I групи становила 66,67% (n=44).

Показники складу кишкової мікробіоти
у пацієнтів досліджуваних груп (n=98, M±m)

Показники	Групи	I (n=66)	II (n=32)
Рівень H ₂ , ppm		22,84±0,10	19,44±1,19
p		0,0281*	
Частота СНБР (≥20), n; %		44,0; 66,67±0,08	16,0; 50,00±0,09
χ^2		8,3825	
p		0,0038*	

Примітка.

p* – рівень значущості розбіжностей між показниками досліджуваних груп <0,05

Серед пацієнтів II групи наявність СНБР було виявлено у 50,00% (n=16).

Таким чином пацієнти з СПК-3 та АІТ-Г продемонстрували достовірно вищу частоту СНБР в порівнянні з пацієнтами з СПК (p=0,0038).

Пацієнти з коморбідною патологією СПК-3 та АІТ-Г також продемонстрували достовірно вищий середній показник рівня водню у повітрі що видихається (22,84ppm) над базовими рівнями порівняно з пацієнтами групи без супутнього АІТ-Г (19,44ppm).

Таким чином встановлено різницю середнього показника водню на рівні 3,40 ppm (p=0,0281).

Детально порівняння частоти СНБР та рівня водню у повітрі, що видихається, між пацієнтами досліджуваних груп представлено на рис. 4.5.

Отже, пацієнти з СПК-3 та супутнім АІТ-Г мають достовірно вищу частоту СНБР у порівнянні з пацієнтами без супутньої аутоімунної патології ЩЗ. Для пацієнтів цієї групи характерними є більш високі середні показники рівня водню.

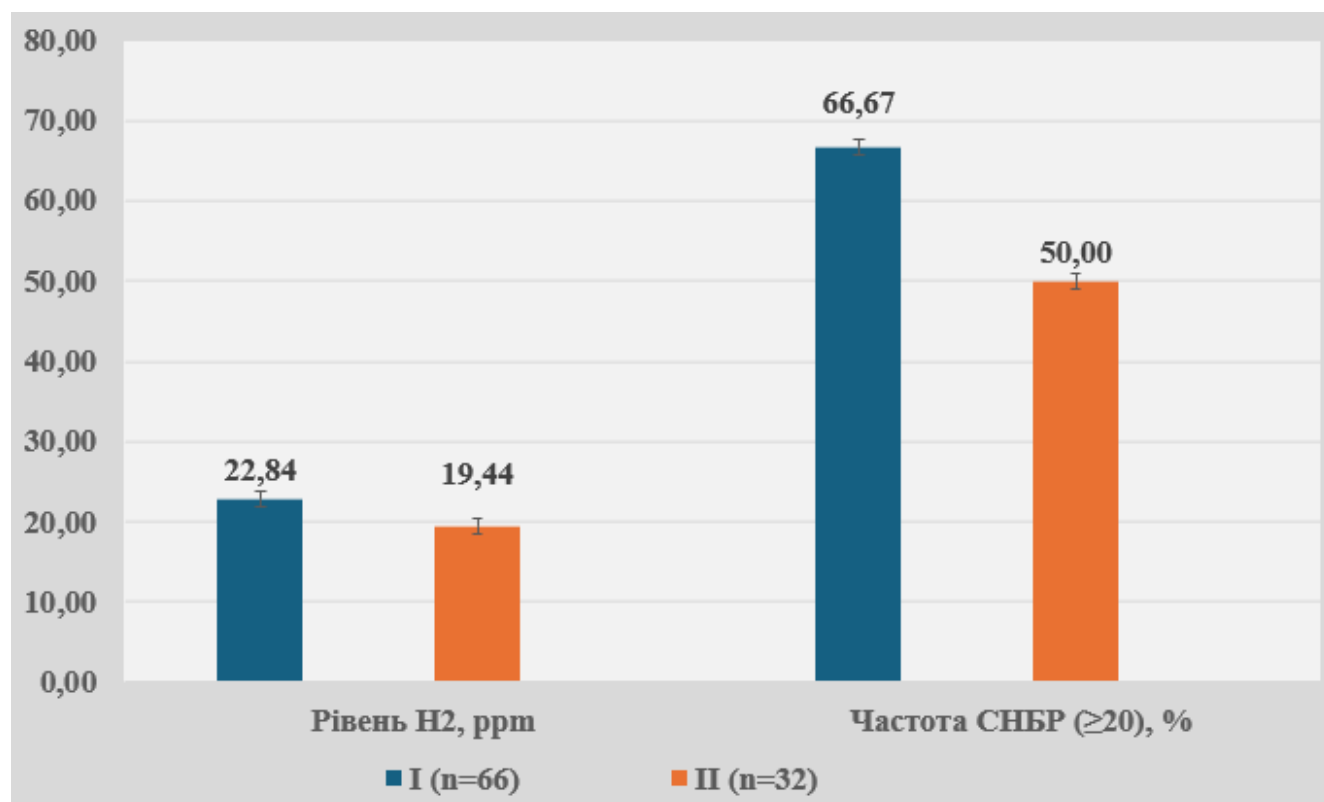


Рис. 4.5. Частота СНБР та показники рівня водню у пацієнтів досліджуваних груп (n=98)

Таким чином, для пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г встановлені характерні особливості складу КМ у вигляді низьких показників співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes та високих показників співвідношення Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii, низьких кількісних показників бактерій Lactobacillus spp. та Bifidobacterium spp., нижчою кількістю представників виду E. coli та вищою кількістю бактерій виду B. fragilis group та Roseburia inulinivorans та вища поширеність СНБР порівняно з пацієнтами з СПК-3 без супутнього АІТ-Г.

Матеріали розділу висвітлені в публікації:

Onofrijchuk JA, Svintsitskyi IA, Solovyova GA. Gut microbiome composition and frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome with constipation and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis: a pilot single-center, cross-sectional study. Endokrynologia. 2024;29(4):324-330. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.324 [227].

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ТА ОЦІНКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ ІЗ ЗАКРЕПАМИ ТА АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ З ГІПОТИРЕОЗОМ

5.1. Рівень тривоги та депресії у пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепами та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом

В основній групі 84,5% (n=55) респондентів продемонстрували наявність тривоги. З них у 35,4% (n=23) діагностовано субклінічний рівень тривоги та у 49,2% (n=32) – клінічно значущий рівень. Тільки у 15,4% (n=10) основної групи не виявлено ознак тривоги. Загальний показник тривоги для пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г складав 10,45 балів.

В той же час середній показник тривоги пацієнтів контрольної групи становив 8.23 бали. Відсутність тривоги продемонстрували 45,2% (n=14) пацієнтів контрольної групи, а наявність – 54,8 % (n=17) опитуваних цієї групи. Субклінічну тривогу діагностовано у 25,8% респондентів (n=8), у 29,0% (n=9) було діагностовано клінічно значущий рівень тривоги. За результатами статистичного аналізу рівень тривоги у пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г був достовірно вищим, ніж у пацієнтів із ізольованим СПК-3 ($p=0,002$).

Відсутність ознак депресії підтверджено у 70,8% (n=46) респондентів основної групи та 58% (n=18) опитуваних контрольної групи. В основній групі депресія була діагностована у 29,2% (n=19) випадків. З них субклінічний рівень депресії виявлено у 21,5% (n=14) пацієнтів, а клінічно значущий рівень депресії – у 7,7% (n=5) пацієнтів. Середній бал депресії для пацієнтів цієї групи складав 6,35 балів. В свою чергу 42,0% (n=13) пацієнтів контрольної групи продемонстрували наявність депресії. Субклінічну депресію діагностовано у 19,35% (n=6) респондентів, а клінічно значущий рівень депресії – у 22,65% (n=7) осіб цієї групи. Середній бал для депресії пацієнтів з СПК-3 складав 7,42. Статистичний аналіз не виявив достовірної різниці у вираженості депресії між пацієнтами обох груп ($p=0,180$).

Результати оцінки рівня тривоги та депресії у пацієнтів досліджуваних груп наведені у табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Оцінка рівня тривоги та депресії серед пацієнтів досліджуваних груп (n=96, %)

Показник		Група	I (n=65)	II (n=31)	P _{I-II}
Тривога (HADS-A)	Тривога відсутня (0–7 балів)		10 (15,4%)	14 (45,2%)	0,007*
	Субклінічна тривога (8–10 балів)		23 (35,4%)	8 (25,8%)	
	Клінічно значуща тривога (11–21 балів)		32 (49,2%)	9 (29,0%)	
	Загальний показник, бали (M ± SD)		10,45±3,04	8,23±3,38	0,002*
Депресія (HADS-D)	Відсутність депресії (0–7 points)		46 (70,8%)	18 (58,0%)	0,118
	Субклінічна депресія (8–10 points)		14 (21,5%)	6 (19,35%)	
	Клінічно значуща депресія (11–21 points)		5 (7,70%)	7 (22,65%)	
	Загальний показник, бали (M ± SD)		6,35±3,15	7,42±3,58	0,180

Примітка.

p* – рівень значущості розбіжностей між показниками досліджуваних груп <0,05

Розподіл показників інтенсивності тривоги та депресії серед пацієнтів досліджуваних груп зображено на рис. 5.1.

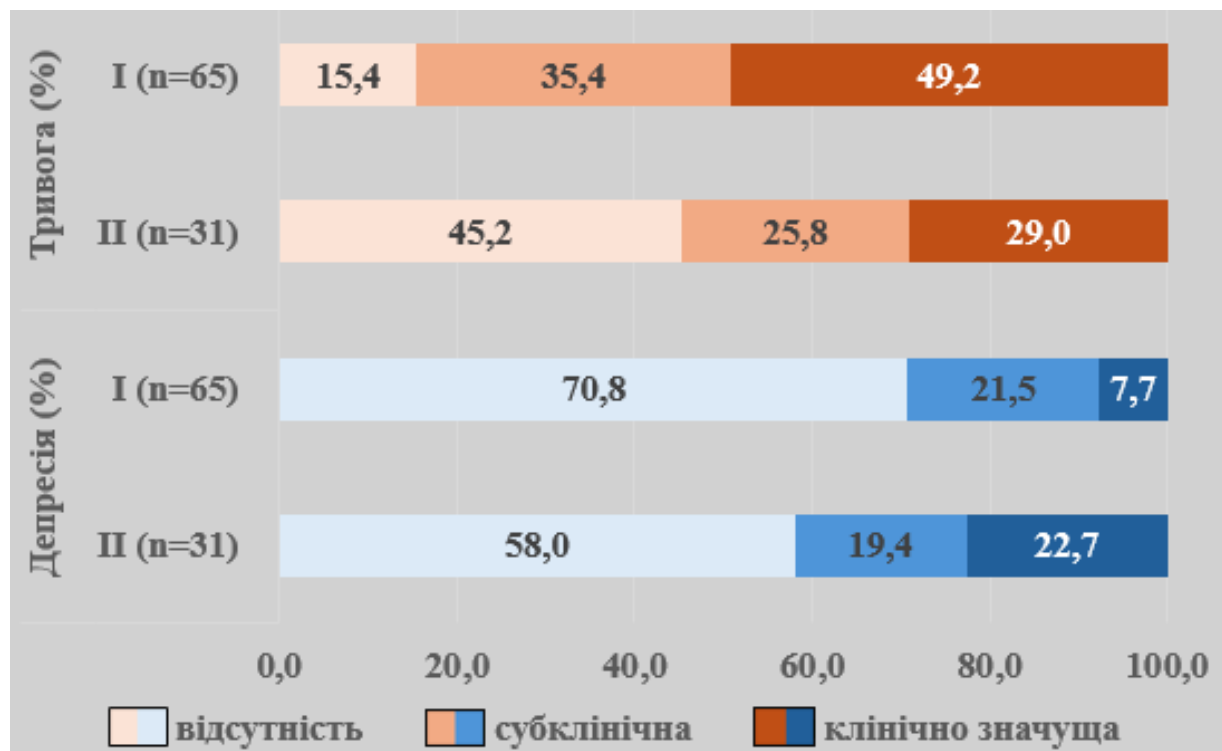


Рис. 5.1. Рівень тривоги та депресії серед пацієнтів досліджуваних груп (n=96)

Таким чином, для пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г характерним є вищий рівень тривоги у порівнянні з пацієнтами з СПК-3 без супутнього АІТ-Г.

Пацієнти з СПК-3 та АІТ-Г не відрізняються за рівнем депресії від пацієнтів з СПК-3 без супутнього АІТ-Г.

5.2. Оцінка якості життя пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепами та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом

Вплив наявності у пацієнта коморбідної патології СПК-3 та АІТ-Г на оцінку якості життя було вивчено за аналізом результату показників SF-36. Результати статистичного аналізу показників SF-36 пацієнтів основної та контрольної груп представлені в табл. 5.2.

Пацієнти з коморбідною патологією СПК-3 та АІТ-Г продемонстрували достовірно нижчі показники якості життя майже за всіма доменами в порівнянні з пацієнтами без супутньої автоімунної патології ЩЗ.

Показники оцінки якості життя
пацієнтів I та II груп, бали ($n=96$, $M \pm m$)

№ з/п	Групи Показники	I ($n=65$)	II ($n=31$)
1.	Фізична працездатність	73,08 $\pm$ 1,46	83,23 $\pm$ 2,55
	p	0,001*	
2.	Обмеження ролі через фізичний стан	59,62 $\pm$ 3,32	71,77 $\pm$ 3,97
	p	0,022*	
3.	Обмеження ролі через емоційні проблеми	54,37 $\pm$ 3,00	67,83 $\pm$ 5,68
	p	0,041*	
4.	Біль	61,25 $\pm$ 2,13	70,03 $\pm$ 3,14
	p	0,024*	
5.	Загальний стан здоров'я	60,15 $\pm$ 2,23	69,84 $\pm$ 2,67
	p	0,007*	
6.	Енергія/втома	46,00 $\pm$ 2,28	60,48 $\pm$ 2,99
	p	0,006*	
7.	Соціальне функціонування	74,63 $\pm$ 2,29	78,16 $\pm$ 0,05
	p	0,352	
8.	Емоційне благополуччя	60,89 $\pm$ 2,94	74,19 $\pm$ 3,92
	p	0,009*	

Примітка.

p* – рівень значущості розбіжностей між показниками досліджуваних груп $<0,05$

Показник «Фізична працездатність» в I групі був достовірно нижчим у порівнянні з II групою і становив 73,08 бали, в той час, як в II групі – 83,23 балів. Отже, за даними статистичного аналізу, показники контрольної групи були достовірно вищими в порівнянні з показниками основної групи ($p=0,001$).

Показник якості життя за доменом «Обмеження ролі через фізичний стан» становив 59,62 та 71,77 балів відповідно для пацієнтів I та II груп. Таким чином, пацієнти I групи продемонстрували статистично більш виражене «Обмеження ролі через фізичний стан» в порівнянні з респондентами II групи ($p=0,022$).

Результат оцінювання якості життя за доменом «Обмеження ролі через емоційні проблеми» продемонстрував виражене зниження показника серед пацієнтів з наявними СПК-3 та АІТ-Г (54,37 балів) у порівнянні з пацієнтами без супутньої автоімунної патології ЩЗ (67,83 бали). Пацієнти І групи продемонстрували достовірно нижчі показники якості життя за цим доменом ($p=0,041$).

За доменом «Біль» нижча якість життя з показником 61,25 балів теж спостерігалась у пацієнтів І групи. Серед респондентів ІІ групи показник за цим доменом становив 70,03 балів. Таким чином пацієнти І групи мали достовірно нижчий показник за доменом «Біль» в порівнянні з пацієнтами ІІ групи ($p=0,024$).

Якість життя за доменом «Загальний стан здоров'я» була оцінена пацієнтами основної групи в 60,15 балів. Для пацієнтів без супутньої автоімунної патології ЩЗ цей показник становив 69,84. Статистичний аналіз продемонстрував достовірну різницю між показниками обох груп ($p=0,007$).

Пацієнти з СПК-3 за наявності супутнього АІТ-Г продемонстрували низький результат оцінювання якості життя за доменом «Енергія/втома». Для пацієнтів І групи цей показник становив 46,00 балів, в той час як респонденти ІІ групи оцінили його в 60,48 балів. За даними статистичного аналізу спостерігалась достовірна різниця між показниками обох груп за цим доменом ($p=0,006$).

Не зважаючи на те, що для пацієнтів І групи значення показника «Соціальне функціонування» складало 74,63 бали, а для пацієнтів ІІ групи цей показник становив 78,16 балів, не спостерігалось достовірної різниці якості життя за цим доменом між групами пацієнтів ($p=0,352$).

Достовірна різниця між групами спостерігалась в показниках якості життя за доменом «Емоційне благополуччя». Для пацієнтів І групи цей показник становив 60,89 балів. Відповідно, для пацієнтів ІІ групи – 74,19 бали. Пацієнти І групи продемонстрували достовірно вищий результат за доменом «Емоційне благополуччя» в порівнянні з респондентами ІІ групи ($p=0,009$).

Детально порівняння показників якості життя між пацієнтами І та ІІ груп представлені на рис. 5.2.

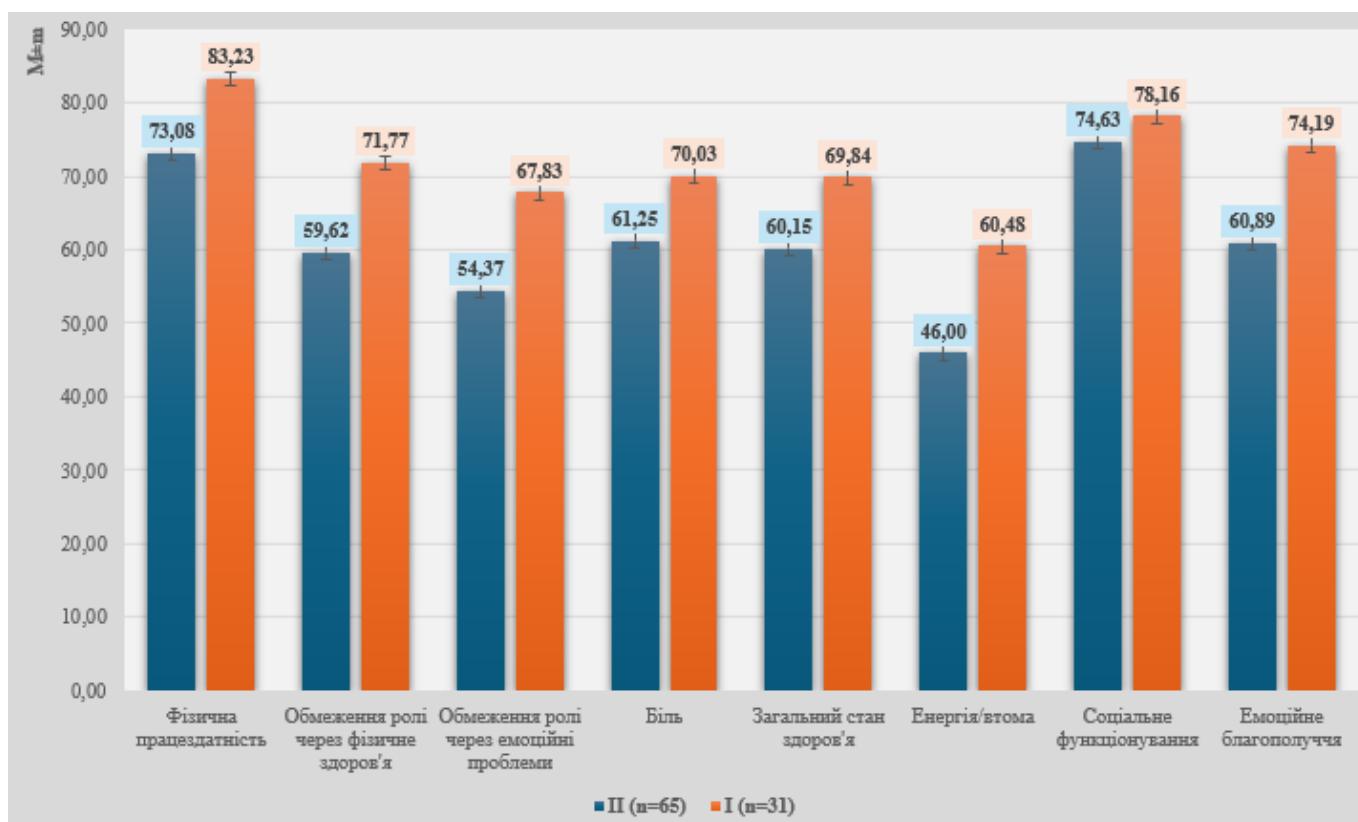


Рис. 5.2. Показники якості життя пацієнтів досліджуваних груп (n=96, M±m)

Таким чином, пацієнти з СПК-З демонструють достовірно нижчі показники якості життя за доменами «Фізична працездатність», «Обмеження ролі через фізичний стан», «Обмеження ролі через емоційні проблеми», «Біль», «Загальний стан здоров'я», «Енергія/втома» та «Емоційне благополуччя» за наявності супутнього АІТ-Г ($p \leq 0,05$). Не спостерігалось достовірної статистичної відмінності показників між групами за доменом «Соціальне функціонування» ($p \geq 0,05$).

Отже, для пацієнтів з СПК-З та АІТ-Г характерним є вищий рівень тривоги та нижча оцінка якості життя за всіма доменами, окрім «Соціального функціонування» у порівнянні з пацієнтами з СПК-З без супутнього АІТ-Г.

Матеріали розділу висвітлені в публікації: Onofriychuk JA, Solovyova GA, Bogomaz VM, Kozak NP, Skrypnychenko SV, Onofriychuk YA. Clinical features, anxiety and depression among patients with irritable bowel syndrome with constipation and Hashimoto's thyroiditis with hypothyroidism. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2024; 1:14-18. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-1-14>. [226].

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ РИФАКСИМІНУ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ ТА АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ З ГІПОТИРЕОЗОМ

6.1. Динаміка клінічних проявів у пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепамми та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом при лікуванні рифаксиміном

З метою оцінки ефективності застосування препарату рифаксимін, всі пацієнти з СПК-З та АІТ-Г були рандомно розподілені на 2 групи. Група І складалась з 31 пацієнта, що отримували спазмолітик (мебеверин, отілонію бромід) + несистемний антибіотик рифаксимін в дозі 1200 мг на добу, розподілений на 3 прийоми по 400 мг.

В групу ІІ увійшли 46 пацієнтів, яким було призначено спазмолітик (мебеверин, отілонію бромід).

Всі пацієнти були поінформовані про необхідність модифікації способу життя та корекції режиму харчування. Тривалість медикаментозної терапії складала 14 днів. Стан учасників дослідження оцінювався перед початком дослідження (день 0) та через місяць після завершення лікування (день 45).

З метою оцінки ефективності лікування у всіх пацієнтів було виконано порівняльний аналіз інтенсивності клінічних симптомів на день 0 та день 45. Критерієм ефективності визначено оцінку динаміки симптомів в балах за шкалою Лікерта у вигляді зниження інтенсивності симптому на 1 або більше балів.

Динаміка клінічних проявів захворювання пацієнтів досліджуваних груп представлена в табл. 6.1.

За результатами оцінки ефективності лікування на день 45 зменшення інтенсивності або відсутність абдомінального болю відмічено у 96,77% (n=30) осіб групи І.

Серед пацієнтів групи ІІ цей відсоток становив 80,43% (n=37) (p=0,037). Про зменшення або зникнення болю в епігастрії на день 45 повідомляли 96,77% (n=30) пацієнтів групи І та 89,13% (n=41) (p=0,220).

Таблиця 6.1

Динаміка покращення гастроінтестинальних симптомів пацієнтів досліджуваних груп на 45 день (n=77, %)

№ з/п	Групи (n, %) Симптоми	I (n=31)	II (n=46)	χ^2	p I-II
1.	Абдомінальний біль	30 (96,77%)	37 (80,43%)	4,375	0,037*
2.	Біль в епігастрії	30 (96,77%)	41 (89,13%)	1,506	0,220
3.	Здуття	29 (93,55%)	35 (76,1%)	4,024	0,044*
4.	Печія	12 (38,71%)	17 (39,96%)	0,024	0,880
5.	Нудота	14 (45,16%)	25 (54,35%)	0,625	0,429
6.	Блювання	3 (9,68%)	12 (26,09%)	3,179	0,080
7.	Нормалізація акту дефекації	24 (77,42%)	19 (41,30%)	9,796	0,002*

Примітка.

p* – рівень значущості розбіжностей між показниками досліджуваних груп <0,05

Зменшення або зникнення проявів здуття відзначили 93,55% (n=29) та 76,10% (n=35) пацієнтів групи I та II відповідно (p=0,044). 38,71% (n=12) осіб групи I повідомляли про зменшення інтенсивності або відсутність проявів печії. В групі II цей показник на день 45 становив відповідно 39,96% (n=17) (p=0,880). Полегшення або зникнення нудоти на день 45 відмічали 45,16% (n=14) пацієнтів, а в групі II- 54,35% (n=25) (p=0,429). Блювання зменшилось або не турбувало на день 45 9,68% (n=3) пацієнтів групи I та 26,09% (n=12) осіб групи II (p=0,080).

Детальне зображення динаміки зменшення вираженості клінічних симптомів після проведеного лікування у пацієнтів досліджуваних груп представлено на рис. 6.1.

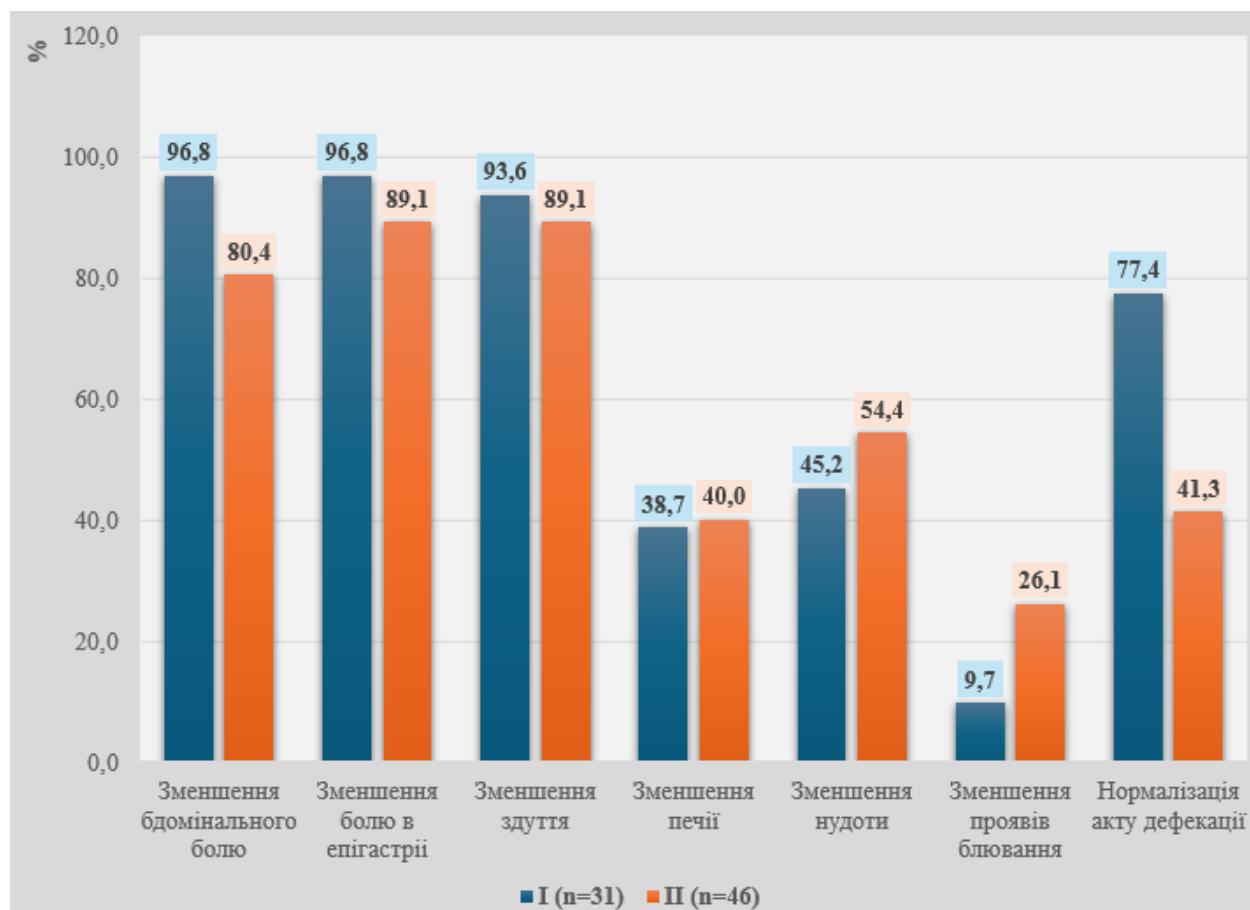


Рис. 6.1. Зменшення інтенсивності клінічних симптомів у пацієнтів досліджуваних груп на день 45

Окремо для всіх пацієнтів було визначено вплив проведеного лікування на зменшення проявів закрепу. Критерієм нормалізації акту дефекації визнано його відповідність типам III (ковбаскоподібний кал з наявністю тріщини на поверхні) та

IV (ковбаскоподібний кал з гладкою поверхнею) консистенції випорожнень відповідно до Брістольської шкали форми калу з частотою випорожнень від 1 разу на 2 дні до 2 разів на добу.

Про нормалізацію акту дефекації повідомляли 77,42% (n=24) пацієнтів групи I. Для групи II цей показник становив 41,30% (n=19). Таким чином, комбіноване лікування із застосуванням рифаксиміну продемонструвало достовірно вищу ефективність в нормалізації акту дефекації у пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г (p=0,002).

Таким чином, комбіноване лікування пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г із застосуванням препарату рифаксимін продемонструвало достовірно вищу ефективність у зменшенні абдомінального болю, здуття живота та нормалізації акту дефекації. Ефективність лікування із використанням спазмолітику не відрізнялась від ефективності комбінованої терапії із застосуванням рифаксиміну за динамікою проявів печії, нудоти, блювання та болю в епігастрії.

6.2. Динаміка показників психологічного статусу пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепами та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом при лікуванні рифаксиміном

Динаміка показників тривоги та депресії була визначена із застосуванням шкали HADS у всіх пацієнтів перед початком лікування та через 1 місяць після завершення терапії. Наявність тривоги та депресії на день 0 та день 45 у пацієнтів досліджуваних груп представлена в табл. 6.2.

Наявність ознак тривоги за шкалою HADS у пацієнтів групи I на день 0 становила 90,32% (n=28), а на день 45 прояви тривоги були визначені у 51,61% (n=16) пацієнтів (p=0,026). В групі II субклінічна або клінічно значуща тривога на день 0 була наявна у 78,26% (n=36) пацієнтів, а на день 45 у 60,87% (n=28) пацієнтів (p=0,205).

Про наявність симптомів депресії в групі I на день 0 та день 45 повідомляли відповідно 38,71% (n=12) та 12,90% (n=4) пацієнтів (p=0,038).

В групі II депресія була присутня у 43,49% (n=20) респондентів на день 0 та 39,13% (n=18) пацієнтів на день 45 (p=0,440).

Таблиця 6.2

Динаміка наявності тривоги та депресії серед пацієнтів обох груп до та після проведеного лікування (n=77, %)

	1 гр (n=31)		2 гр (n=46)	
	день 0	день 45	день 0	день 45
Тривога	28 (90,32%)	16 (51,61%)	36 (78,26%)	28 (60,87%)
χ^2 день 0-45	4,957		1,610	
p день 0-45	0,026*		0,205	
Депресія	12 (38,71%)	4 (12,90%)	20 (43,49%)	18 (39,13%)
χ^2 день 0-45	4,320		0,596	
p день 0-45	0,038*		0,440	

Примітка.

p* – рівень значущості розбіжностей між показниками досліджуваних груп <0,05

Детально динаміку наявності тривоги та депресії у пацієнтів досліджуваних груп зображено на рис. 6.2.

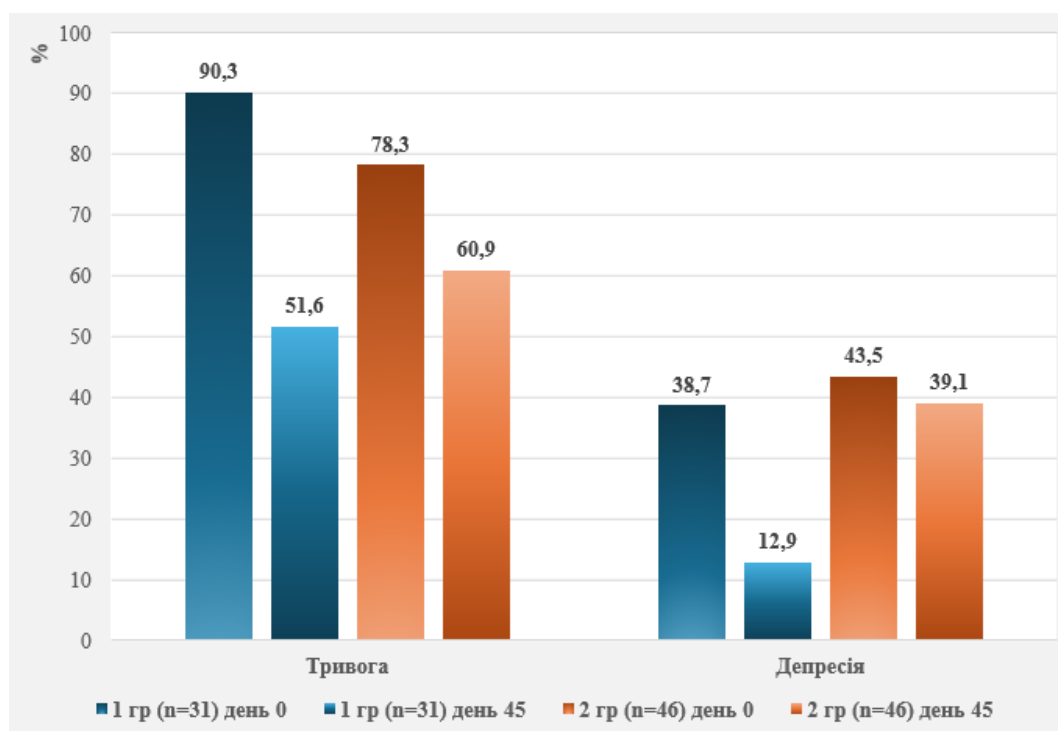


Рис. 6.2. Динаміка наявності тривоги та депресії у пацієнтів досліджуваних груп (n=77, %)

Отже, при застосуванні рифаксиміну в лікуванні пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г спостерігалось достовірне зниження проявів тривоги та депресії через місяць після завершення лікування.

6.3. Динаміка оцінки якості життя пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепами та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом при лікуванні рифаксиміном

Результати змін оцінки якості життя пацієнтами досліджуваних груп при лікуванні різними схемами терапії наведені в табл. 6.3.

Таблиця 6.3

Динаміка оцінки якості життя серед пацієнтів обох груп до та після проведеного лікування (n=77, M±m)

№ з/п	Групи Показники	I (n=31)		II (n=46)	
		день 0	день 45	день 0	день 45
1	2	3	4	5	6
1.	Фізична працездатність	72,58±2,00	81,94±1,16	73,91±1,55	81,20±2,17
	p день 0-45	≤0,01*		≤0,01*	
2.	Обмеження ролі через фізичний стан	60,48±3,99	79,03±2,94	64,67±4,46	80,98±2,66
	p день 0-45	≤0,01*		≤0,01*	
3.	Обмеження ролі через емоційні проблеми	55,90±4,40	80,77±3,11	63,89±3,50	79,87±2,88
	p день 0-45	≤0,01*		≤0,01*	
4.	Біль	62,87±2,54	76,13±2,10	63,00±2,62	75,72±1,86
	p день 0-45	≤0,01*		≤0,01*	
5.	Загальний стан здоров'я	56,94±2,90	73,06±2,10	62,50±2,49	73,91±2,03
	p день 0-45	≤0,01*		≤0,01*	

Продовження табл. 6.3

1	2	3	4	5	6
6.	Енергія/втома	46,94±3,40	59,84±2,48	43,04±3,53	57,07±2,61
	p день 0-45	≤0,05*		≤0,01*	
7.	Соціальне функціонування	71,66±3,01	83,03±1,98	76,70±2,27	81,37±1,93
	p день 0-45	≤0,05*		≥0,09	
8.	Емоційне благополуччя	57,74±3,49	71,90±2,06	66,17±3,37	74,43±2,25
	p день 0-45	≤0,01*		≥0,07	

Примітка.

p* – рівень значущості розбіжностей <0,05 між показниками досліджуваних груп на день 0 та день 45

Значення показника за доменом «Фізична працездатність» в I групі до лікування склало 72,58 балів, після лікування – 81,94 балів ($p \leq 0,01$). Встановлено збільшення показника на 9,36 балів, або на 12,90% ($p \leq 0,01$). Відповідно, в II групі значення показника до лікування – 73,91, після – 81,20 балів ($p \leq 0,01$). Встановлено збільшення показника на 7,29 балів, або на 9,86% ($p \leq 0,01$).

Показник якості життя за доменом «Обмеження ролі через фізичний стан» в I групі до лікування становив 60,48 балів, після лікування – 79,03 балів ($p \leq 0,01$). Збільшення показника складало 18,55 балів, або на 30,67% ($p \leq 0,01$). Відповідно, в II групі значення показника до лікування – 64,67, після – 80,98 балів ($p \leq 0,01$). Встановлено збільшення показника на 16,31 балів, або на 25,22 ($p \leq 0,01$).

Значення показника якості життя за доменом «Обмеження ролі через емоційні проблеми» в I групі до лікування склало 55,90 балів, після лікування – 80,77 балів ($p \leq 0,01$). Збільшення показника становило 24,87 балів, або на 44,49% ($p \leq 0,01$). Відповідно, в II групі значення показника за цим доменом до лікування – 63,89, після

– 79,87 балів ($p \leq 0,01$). Підвищення показника за доменом «Обмеження ролі через емоційні проблеми» в групі II складало 15,98 балів, або 25,01% ($p \leq 0,01$).

Якість життя за доменом «Біль» в I групі до лікування становила 62,87 балів, після лікування – 76,13 балів ($p \leq 0,01$). Встановлено збільшення показника на 13,26, або на 21,09% ($p \leq 0,01$). Відповідно, в II групі значення показника до лікування – 63,00, після – 75,72 балів ($p \leq 0,01$). Збільшення показника склало 12,72 балів, або 20,19% ($p \leq 0,01$).

Показник якості життя за доменом «Загальний стан здоров'я» в I групі до лікування становив 56,94 балів, після лікування – 73,06 балів ($p \leq 0,01$). Нами встановлено збільшення показника на 16,12, або на 28,31% ($p \leq 0,01$). Відповідно, в II групі значення показника за цим доменом становило до лікування – 62,50, після – 73,91 балів ($p \leq 0,01$). Відмічається збільшення показника на 11,41 балів, або на 18,26% ($p \leq 0,01$).

Значення показника «Енергія/втома» в I групі до лікування склало 46,94 балів, після лікування – 59,84 балів ($p \leq 0,05$). Нами встановлено збільшення показника на 12,90, або на 27,48% ($p \leq 0,01$). Відповідно, в II групі значення показника до лікування – 43,04, після – 57,07 балів ($p \leq 0,01$). Встановлено збільшення показника на 14,03 балів, або на 32,60% ($p \leq 0,05$).

Показник якості життя за доменом «Соціальне функціонування» в I групі до лікування склав 71,66 балів, після лікування – 83,03 балів ($p \leq 0,05$). Збільшення показника склало 11,37, або 15,87% ($p \leq 0,05$). Відповідно, в II групі за цим доменом значення показника до лікування – 76,70, після – 81,37 балів ($\geq 0,09$) Встановлено збільшення показника на 4,67 балів, або на 32,60% ($\geq 0,09$).

Показник якості життя за доменом «Емоційне благополуччя» в I групі до лікування становив 57,74 балів, після лікування – 71,90 балів ($p \leq 0,01$). Нами встановлено збільшення показника на 14,16, або на 24,52% ($p \leq 0,01$). Відповідно, в II групі значення показника до лікування – 66,17, після – 74,43 балів ($p \geq 0,07$). Встановлено збільшення показника на 8,26 балів, або на 12,48% ($p \geq 0,07$).

Отже, в групі пацієнтів, що отримували комбіноване лікування із застосуванням препарату рифаксимін відмічалось достовірне покращення показників якості життя

за всіма доменами, в той час як серед пацієнтів, що отримували терапію згідно клінічної настанови, не спостерігалось покращення показників за доменами «Соціальне функціонування» та «Емоційне благополуччя».

Детально динаміка оцінки якості життя пацієнтів обох груп до та після проведеного лікування зображена на рис. 6.3.

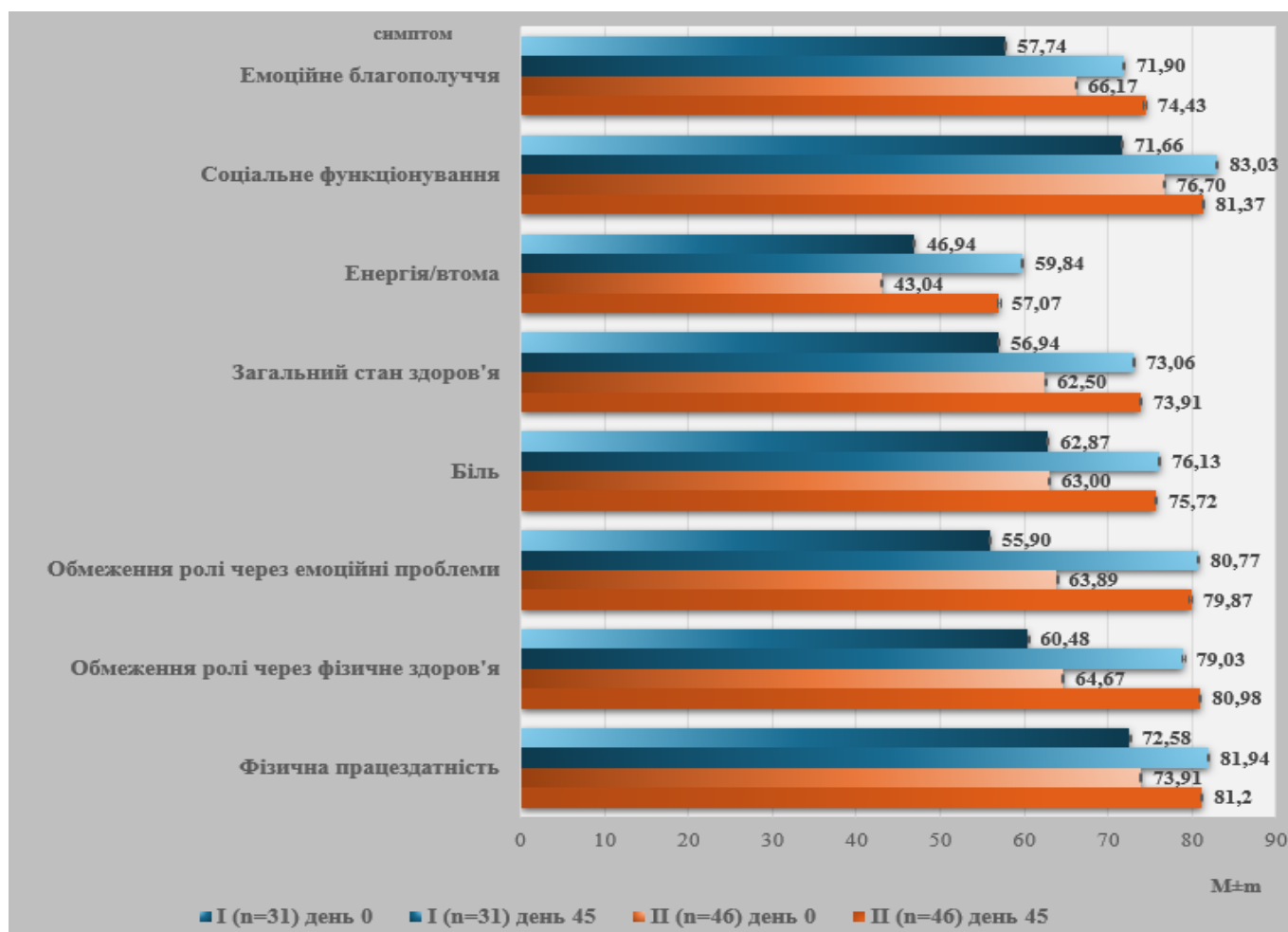


Рис. 6.3. Динаміка оцінки якості життя пацієнтів досліджуваних груп до та після проведеного лікування (n=77, M±m)

6.4. Динаміка частоти СНБР у пацієнтів з синдромом подразненої кишки із закрепамми та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом при лікуванні рифаксиміном

Зміни частоти СНБР серед пацієнтів обох груп до та після проведеного лікування відображені в табл. 6.4.

Частота СНБР серед пацієнтів досліджуваних груп до та після
проведеного лікування (n=77, %)

	1 гр (n=30)		2 гр (n=36)	
	день 0	день 45	день 0	день 45
СНБР	18 (60,0%)	9 (30,0%)	25 (69,44%)	20 (55,56%)
$\chi^2_{\text{день 0-45}}$	5,455		1,482	
p_день 0-45	0,020*		0,224	

Примітка.

p* – рівень значущості розбіжностей <0,05 між показниками досліджуваних груп на день 0 та день 45

Наявність СНБР на день 0 була виявлена у 60,0% (n=18) пацієнтів групи I та 69,44% (n=25) осіб групи II. На день 45 наявність СНБР була зафіксована у 30,0% (n=9) пацієнтів групи I. В групі II на день 45 цей показник становив 55,56% (n=20). Таким чином, пацієнти групи I продемонстрували достовірне зниження кількості випадків СНБР (p=0,020). Детально динаміку поширеності СНБР серед пацієнтів обох груп до та після проведеного лікування відображено на рис. 6.4.

Рівень водню в повітрі, що видихається після проведеного лікування був вищим в групі I в порівнянні з групою II (p=0,019). Середні показники рівня водню у повітрі, що видихається в групі I на день 0 складала 25,30 ppm, а в групі II відповідно 21,53 ppm. На день 45 показники водню становили в групі I та групі II 16,20ppm та 20,19 ppm відповідно. Рівень водню в повітрі, що видихається після проведеного лікування був вищим в групі II, де не застосовували препарат Рифаксимін в порівнянні з групою I (p=0,019).

Результати статистичного аналізу показників дихального тесту з глюкозою представлені в табл. 6.5 та на рис. 6.5.

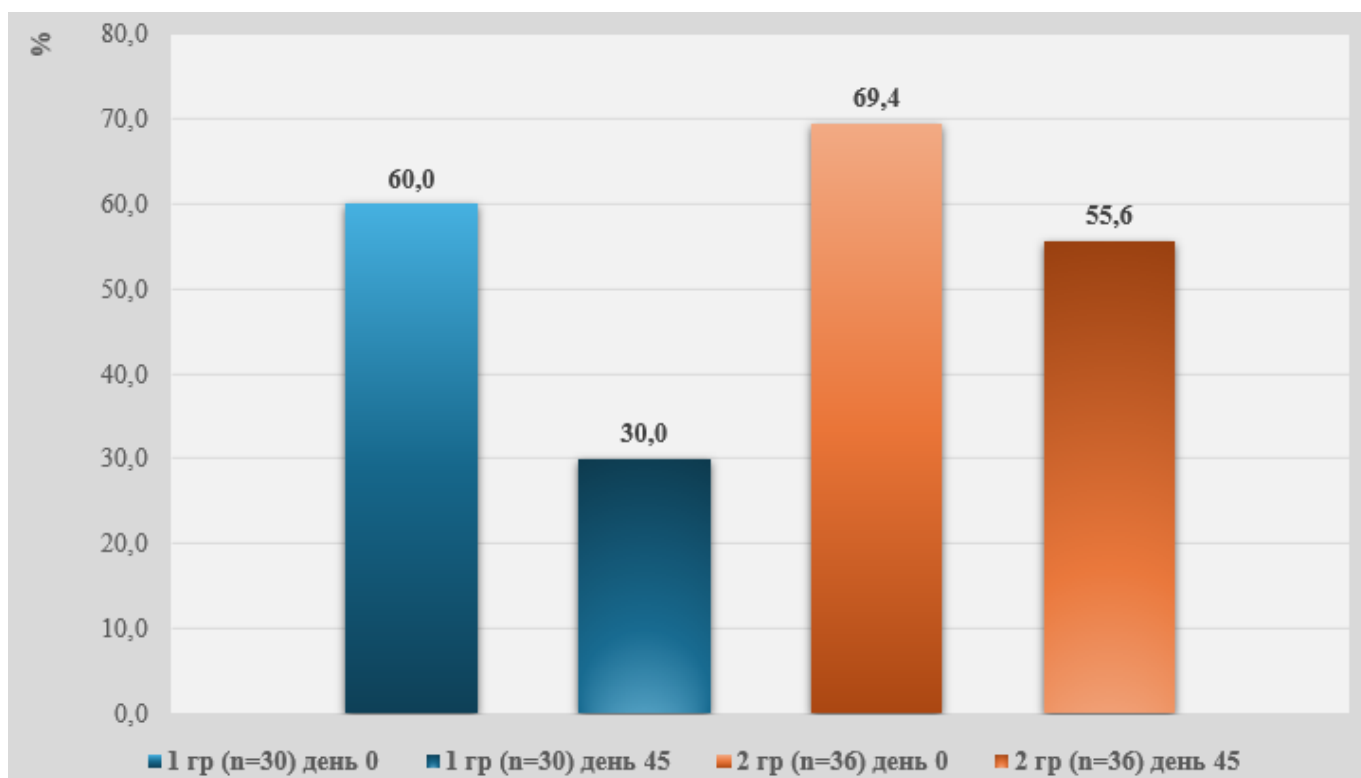


Рис. 6.4. Динаміка частоти СНБР серед пацієнтів досліджуваних груп до та після проведеного лікування (n=66)

Таблиця 6.5.

Показники результатів дихального тесту, пацієнтів досліджуваних груп до та після проведеного лікування, ppm (часток на мільйон), (n=66, M±m)

	I (n=30)		II (n=36)		p I-II, день 45
	день 0	день 45	день 0	день 45	
СНБР	25,30±0,75	16,20±0,75	21,53±0,62	20,19±1,02	0,019*

Примітка.

p* – рівень значущості розбіжностей <0,05 між показниками досліджуваних груп на день 45.

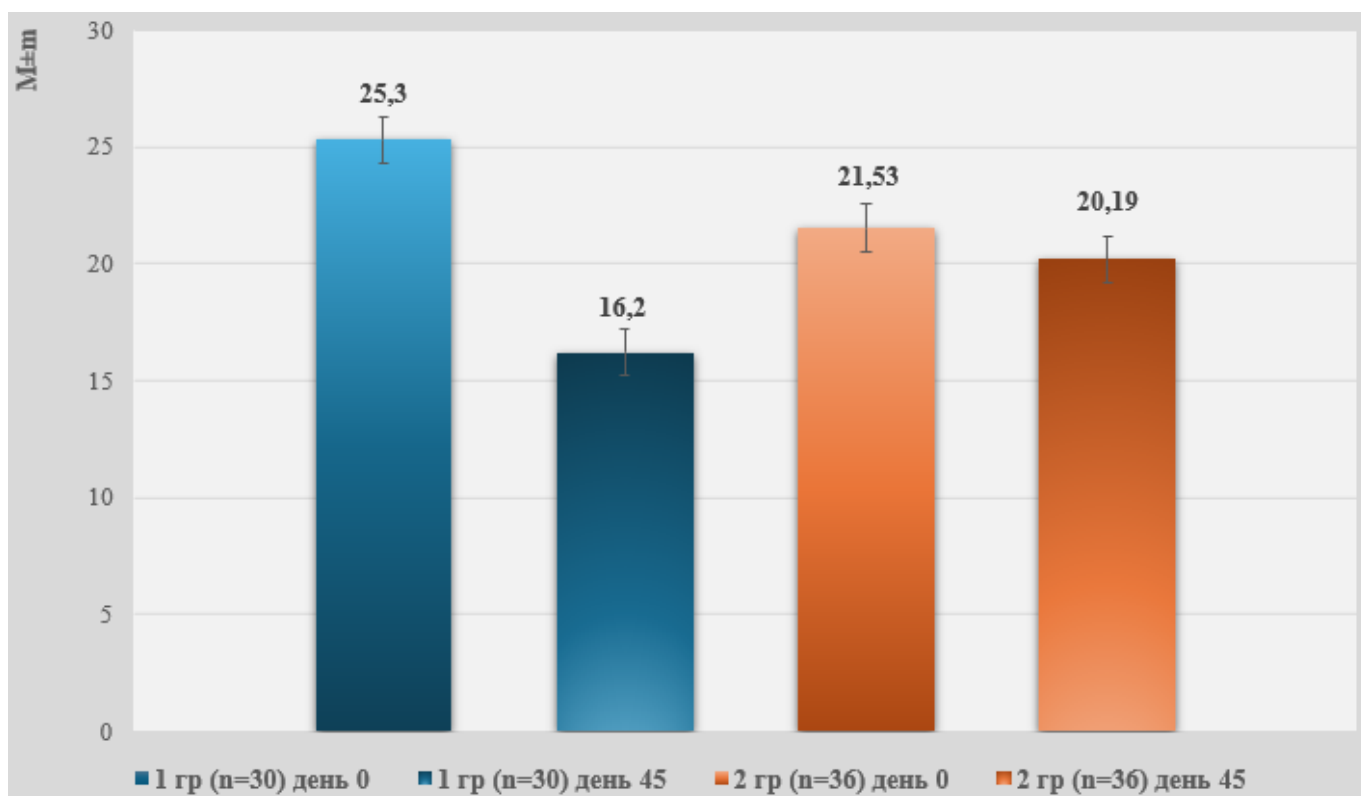


Рис. 6.5. Показники результатів дихального тесту, пацієнтів досліджуваних груп до та після проведеного лікування, ppm (часток на мільйон), (n=66, M±m)

Таким чином, застосування препарату рифаксимін продемонструвало вищу ефективність в ерадикації СНБР у пацієнтів з СПК-З та АІТ-Г в порівнянні з лікуванням згідно клінічної настанови.

Отже, застосування препарату рифаксимін в лікуванні пацієнтів з СПК-З та АІТ-Г демонструє вищу ефективність у порівнянні з лікуванням згідно клінічної настанови у вигляді зниження проявів абдомінального болю та здуття, зменшення проявів тривоги та депресії, покращенні показників якості життя за всіма доменами та ерадикації СНБР.

Матеріали розділу висвітлені в публікаціях: Onofrijchuk Y. Efficiency of Management of Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation and autoimmune Thyroiditis With Hypothyroidism Using Rifaximin. Int J Endocrinol. 2025;21(2): 190-197. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.2.2025.1502> [228].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на значні досягнення у вивченні феномену СПК, деякі питання патогенезу та оптимальної тактики лікування потребують подальшого удосконалення.

Актуальність зазначеної проблеми зумовлена як переважною поширеністю захворювання серед осіб працездатного віку, так і прогнозованим зростанням захворюваності через невинну дію стресових чинників на громадян України внаслідок військового стану. За даними дослідження А. Курапова із співавт. через 6 міс після початку війни понад 70% опитаних громадян в Україні мали ознаки впливу стресових факторів та близько 35% демонстрували симптоми тривоги [229].

Відсутність органічної складової захворювання призводить до формування суспільної «стигматизації», провокуючи у пацієнтів відчуття сорому та збентеження, поглиблюючи явища соціальної ізоляції [217].

СПК це розлад взаємодії між кишківником та головним мозком, внаслідок якого виникає абдомінальний біль, пов'язаний з формою або ритмом випорожнень. Поширеність захворювання варіює від 2,1% до 62,5% в залежності від географічного регіону та застосованих критеріїв [32, 230].

В 1989 році за результатами роботи Міжнародної робочої групи з дослідження функціональної патології ШКТ вперше було опубліковано чітке визначення та рекомендації з менеджменту СПК. Висновки з консенсусу Римського фонду отримали назву «Римських критеріїв». В подальшому діагностичні критерії неодноразово переглядались та доповнювались відповідно у 2000, 2006 та 2016 роках. На сьогодні з 2016 року актуальними є висновки Римського фонду IV перегляду, в яких з визначення СПК вилучено терміну «функціональний» через його низьку специфічність [9].

Патогенез СПК залишається недостатньо вивченим, хоча його визнано багатфакторним з поєднаним впливом психосоціальних, осередкових та генетичних факторів в тій чи іншій комбінації [40]. Такі загальні чинники, як вплив факторів навколишнього середовища, історія стресу, зміни моторики ШКТ, ВГ, дисбіоз товстої

кишки, наявність СНБР, особливості дієти та режиму харчування відіграють значну роль в розвитку захворювання [231].

В 2011 році Ohlsson із співавт. припустили наявність автоімунного генезу СПК, що змусило продовжити дослідження СПК з коморбідними автоімунними захворюваннями [232].

В подальшому група науковців на чолі Yu Zhang в 2024 році надала додаткові дані на користь імунної складової в патогенезі розвитку СПК у вигляді активації прозапальних цитокінів, лімфоцитарної інфільтрації товстої кишки та наявності різноманітних аутоантитіл, що сприяють порушенню нейронної провідності та моторики кишківника [233].

Близько 20% пацієнтів з СПК мають супутню автоімунну патологію ЩЗ із подібними кишковими симптомами [234], які здатні обтяжувати перебіг основного захворювання. Проте більшість рекомендованих світовими клінічними настановами препаратів в Україні наразі не доступна, що спонукає до подальшого пошуку можливих шляхів контролю над основними симптомами захворювання.

Отже, метою даного дослідження є удосконалення діагностики та підвищення ефективності лікування СПК-3 у пацієнтів з АІТ-Г шляхом вивчення особливостей клінічних проявів, змін психологічного статусу, оцінки якості життя та змін кишкового мікробіому та вирішення наступних завдань:

1. Вивчити особливості клінічних проявів СПК-3 у пацієнтів з АІТ-Г.
2. Визначити та порівняти склад мікробіоти товстої кишки у хворих з СПК-3 та АІТ-Г та пацієнтів з СПК-3.
3. Дослідити та проаналізувати поширеність синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) серед пацієнтів з СПК -3 та АІТ-Г.
4. Оцінити та порівняти психологічний статус пацієнтів з СПК-3 з АІТ-Г та пацієнтів з СПК-3.
5. Проаналізувати ефективність рифаксиміну у лікуванні пацієнтів з СПК-3 у пацієнтів з АІТ-Г.

В основу роботи покладено детальний аналіз результатів обстеження та лікування 121 пацієнта з СПК-3. Обстеження та лікування пацієнтів проводилось на базі Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №4».

Діагноз СПК було встановлено на основі критеріїв Римського консенсусу IV перегляду. Всі пацієнти основної групи мали підтверджений супутній АІТ-Г та на момент включення в дослідження досягли медикаментозної компенсації гіпотиреозу шляхом прийому препаратів левотироксину.

Кожному пацієнту проведено детальний збір скарг, анамнезу життя та захворювання, виконано об'єктивне обстеження з вимірюванням антропометричних даних, проаналізовано медичну документацію, виконано загальноклінічні та біохімічні дослідження крові, визначення рівня фекального кальпротектину та гемоглобіну в калі, визначення складу мікробіоти товстої кішки методом кількісної ПЛР.

Інструментальні методи дослідження включали реєстрацію ЕКГ, УЗ візуалізацію органів черевної порожнини та ШЦЗ, водневий дихальний тест з глюкозою, оцінку показників якості життя із використанням SF-36 та оцінку показників тривоги та депресії шляхом заповнення шкали HADS.

Після проведення діагностики пацієнти основної групи були розподілені на дві підгрупи для порівняння різних схем терапії:

Група I отримувала спазмолітик (мебеверин, отілонію бромід) + несистемний антибіотик рифаксимін в дозі 1200 мг на добу, розподілений на 3 прийоми по 400 мг .

Група II отримувала спазмолітик (мебеверин, отілонію бромід).

Тривалість медикаментозної терапії складала 14 днів. Стан учасників дослідження оцінювався перед початком дослідження (день 0) та через місяць після завершення лікування (день 45).

Клінічна картина пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г характеризується різноманітним поєднанням гастроінтестинальних та позакишкових симптомів, обумовлених зниженням парасимпатичної активності, порушенням моторики кишківника

внаслідок змін продукції та транспорту нейромедіаторів гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковою системою [42, 43].

В нашому дослідженні пацієнти з коморбідною патологією СПК-3 та АІТ-Г частіше скаржились на наявність здуття ($p=0,01$). Отримані результати доповнюють існуючі наукові дані щодо порушень моторики у пацієнтів з СПК. Зниження тонуусу *p.vagus* та пригнічення активності парасимпатичної нервової системи сприяє порушенню цілісності кишкового бар'єру, змінам моторики ШКТ та розвитку ВГ [235].

Біль, прискорене серцебиття та порушення ритму випорожнень є основними соматичними проявами дисфункції ВНС. У здорових осіб вища активність парасимпатичної нервової системи асоціюється з нижчою чутливістю до болю [236]. Так, при спробах цілодобової реєстрації активності симпатичного нерву у пацієнтів з СПК, підвищення активності спостерігалось в середньому за 2хв до дефекації і зберігалось більше 9 хв після її завершення [235]. Пацієнти зі зниженою моторикою верхніх відділів ШКТ демонструють зниження парасимпатичної активності, що проявляються у вигляді наявності відчуття важкості в епігастрії, печії, нудоти та блювання.

Біль в епігастрії відмічали 92,21%, нудоту – 53,25% та блювання - 23,38% пацієнтів що мали СПК-3 та АІТ-Г. Не зважаючи на вищу поширеність зазначених симптомів не було достовірної різниці в порівнянні з пацієнтами групи контролю з СПК-3 ($p>0,05$). F. Gholamnezhad із співавт. визначили поширеність рефлюксу на рівні 39,3% серед молодих осіб чоловічої статі із підтвердженим діагнозом СПК [237].

Послідовні дослідження клінічної симптоматики пацієнтів з СПК продемонстрували наявність болю в епігастрії на рівні 20%–45%, нудоти – 24%–73% і блювання від 7% до 27% [32, 238, 239].

Дисфункція ВНМ може розвиватись і внаслідок стійкого або тимчасового дефіциту гормонів ЩЗ, що з часом провокує виникнення недостатності стравохідного сфінктеру та пригнічення скорочення гладкої мускулатури шлунку та стравоходу, появу ознак рефлюксу та дисфагії [240].

Окрім того, АІТ, через спільні автоімунні механізми, часто асоціюється з порушенням цілісності слизових оболонок шлунку, ураженням ворсинчастого епітелію кишківника та розладами всмоктування [241].

В деяких дослідженнях застосування безглютенових або автоімунних протоколів демонструє зниження автоімунної агресії ЩЗ [242].

За результатами аналізу клінічної картини встановлено, що пацієнти з СПК-3 та АІТ-Г частіше скаржились на здуття живота. Так, здуття спостерігалось у 88,31% пацієнтів в групі СПК-3 та АІТ-Г та 63,64% пацієнтів в групі СПК-3 без супутнього АІТ-Г ($p=0,001$). Статистичний аналіз не виявив різниці в частоті виникнення таких диспептичних симптомів, як печія, біль в епігастрії, нудота, блювання та відсутність апетиту ($p>0,05$). Проте, детальний аналіз вираженості клінічних симптомів пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г виявив, що пацієнти даної групи мали достовірно вищу інтенсивність диспептичних та гастроінтестинальних проявів в порівнянні з пацієнтами з СПК-3 без супутнього АІТ-Г. Так, інтенсивність болю в епігастрії у пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г становила 3,27 балів в порівнянні з 2,57 балів у пацієнтів з СПК-3 без супутнього АІТ-Г ($p<0,01$). Вираженість нудоти складала 1,84 бали у пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г та 1,59 бали для пацієнтів СПК-3 без супутнього АІТ-Г ($p<0,05$). Інтенсивність здуття у пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г становила 2,95 балів, а у пацієнтів СПК-3 без супутнього АІТ-Г відповідно 1,95 балів ($p<0,01$). Інтенсивність абдомінального болю у пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г складала 3,87, тоді як у пацієнтів СПК-3 без супутнього АІТ-Г – 3,37 балів відповідно ($p<0,01$).

Серед всіх диспептичних симптомів подібна інтенсивність серед пацієнтів обох груп спостерігалась тільки при оцінюванні вираженості блювання ($p\geq 0,05$). Така різниця в оцінці вираженості клінічних симптомів частково може бути пояснена застосуванням для аналізу шкал суб'єктивної оцінки пацієнтами власних скарг. Адже в 2020 році Міжнародна асоціація дослідження болю переглянула визначення болю і сформулювала його, як неприємний чуттєвий та емоційний досвід, що пов'язаний або схожий з фактичним або потенційним пошкодженням тканин, зауважуючи при цьому що біль завжди носить суб'єктивне забарвлення в залежності від впливу біологічних, психологічних та соціальних чинників [243]. Детальне вивчення інтенсивності здуття

після суб'єктивної оцінки пацієнтами продемонструвало відсутність кореляції з газоутворенням або фізичним збільшенням об'єму живота, що надає додаткові докази на користь значущості розладу осі «мікробіота-кишечник- головний мозок» [244].

В той же час, пацієнти з АІТ демонструють вищу інтенсивність диспепсичних та ГПС в порівнянні з здоровими особами, що може погіршувати клінічну картину СПК [245].

Група науковців на чолі з Ayliya Yeşilova в дослідженні із залученням 145 турецьких жінок з СПК та супутнім еутиреоїдним АІТ стверджує, що диспепсичні симптоми, такі як біль у животі та дискомфорт, мають вищу інтенсивність у пацієнтів з тиреоїдитом Хашимото [246]. В ході нашого наукового дослідження також встановлено, що пацієнти з СПК-3 та АІТ-Г частіше скаржаться на здуття дуже високої інтенсивності (10,39%, $p=0,027$). Аналогічно в дослідженні CONTOR близько 23,7% пацієнтів з СПК пацієнти характеризували здуття живота як найбільш неприємний симптом. Проте висока інтенсивність здуття, зазначена пацієнтами, не завжди корелює з газоутворенням або фізичним збільшенням об'єму живота [215].

Одночасно в нашому дослідженні інтенсивність печії була достовірно вищою серед пацієнтів без супутньої автоімунної патології ЩЗ ($p<0,05$). Це може бути пояснене тим, що гіпотиреоз, який розвивається внаслідок тривалого перебігу АІТ, здатний пригнічувати секрецію соляної кислоти шлунку, що може зменшувати прояви печії [247].

Для всіх пацієнтів було досліджено не тільки інтенсивність симптомів, але і їх взаємозв'язок з прийомом їжі. Пацієнти обох досліджуваних груп з однаковою частотою відзначали виникнення або посилення абдомінального болю після прийому їжі та полегшення болю після акту дефекації ($p>0,05$). Посилення болю у відповідь на прийом їжі зумовлено виділенням IgE з подальшою активацією тучних клітин, посиленою продукцією гістаміну та сенсibilізацією чутливих нейронів [248]. Не менш важливу роль у виникненні больового синдрому відіграє активація шлунково-кишкового рефлексу – автоматичної стереотипної зміни моторики кишківника у відповідь на прийом їжі, що регулюється гормональною та нервовою системами через участь таких нейромедіаторів, як холецистокінін та гастрин.

Пацієнти з СПК-З зазвичай демонструють слабкість шлунково-кишкового рефлексу, що провокує розвиток закрепу, здуття живота, абдомінального болю та метеоризму [249]. Реєстрація електричної активності шлунку у пацієнтів з СПК-З підтверджує відсутність посилення потужності та зниження моторної реакції шлунку у відповідь на прийом їжі. Сповільнення моторики провокує появу таких диспепсичних скарг, як важкість в епігастрії, нудота, блювання та печія, які підсилюються посиленою секрецією соляної кислоти внаслідок збільшення продукції гастрину. Аномальна секреція греліну, інсуліну та холецистокініну створює додатковий негативний вплив на моторну та секреторну функцію товстої кишки [250].

Оскільки СПК є наслідком розладу осі «кишківник-мікробіота-головний мозок», стає зрозумілим що різноманітність, чисельність та склад КМ відіграє ключову роль в розвитку захворювання [251]. В свою чергу формулювання нової осі «кишківник-щитоподібна залоза» має на увазі значущість мікробних змін у формуванні захворювань ЩЗ, першочергово – саме автоімунної патології. Важливим етапом нашого дослідження було кількісне визначення особливостей складу мікробіоти товстої кишки у пацієнтів з СПК-З та АІТ-Г.

В нашому дослідженні у пацієнтів з коморбідними СПК-З та АІТ-Г спостерігався низький показник співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (0,75, $p=0,028$), та високий індекс співвідношення *Bacteroides fragilis group / Faecalibacterium prausnitzii* (495,0; $p=0,002$).

Зміни КМ у пацієнтів із СПК за даними літератури демонструють суперечливі результати, що може бути обумовлено відмінностями між різними підтипами СПК. Так дослідження із залученням 32 пацієнтів чоловічої статі з СПК-З та СПК-М продемонструвало збільшення кількості *Firmicutes* та зниження *Bacteroidetes* в обох досліджуваних групах [252].

Аналогічні результати, поруч із збільшенням мікробної різноманітності, отримані групою науковців під керівництвом Siqi Lu із залученням 74 пацієнтів з СПК-Д та СПК-М при порівнянні з пацієнтами з СНБР та здоровими особами [253].

Інше дослідження 60 осіб з СПК, проведене серед пацієнтів університетської клініки Хаукеланд, Норвегія, продемонструвало в п'ять разів вищу частоту дисбіозу на тлі підвищеної кількості Firmicutes [254].

Нормальне співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes відіграє вкрай важливу роль у підтримці кишкового балансу. Дисбіотичні зміни у вигляді зниження співвідношення асоціюються з ризиком розвитку запальних захворювань кишківника. Окрім того, що пацієнти з виразковим колітом та хворобою Крона демонструють низькі рівні Firmicutes, їх кількість варіює в залежності від ступеню активності запального процесу та можуть бути використані як один з критеріїв ефективності лікування. Консистенція випорожнень також певним чином залежить від співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes [255]. При вивченні індексу дисбіозу серед різних підтипів СПК, пацієнти з переважанням закрепів демонструють вищий ступінь дисбалансу за всіма профілями у порівнянні з усіма іншими FGID (81,1% пацієнтів мали індекс дисбалансу >2). При цьому кількість бактерій, які продукують бутират була суттєво знижена, а кількість умовно-патогенних бактерій – значно підвищена [256].

В ході нашого наукового дослідження встановлено, що пацієнти з СПК-3 та АІТ-Г мали низькі кількісні показники *Lactobacillus* spp. ($5,30 \log_{10}$ копій/мл, $p=0,003$) та *Bifidobacterium* spp. ($7,85 \log_{10}$ копій/мл, $p=0,018$). Кількість *Bacteroides fragilis* group ($11,00 \log_{10}$ копій/мл, $p=0,044$) та *Roseburia inulinivorans* ($8,35 \log_{10}$ копій/мл, $p=0,006$) була вищою, а кількість *Escherichia coli* – нижчою ($6,65 \log_{10}$ копій/мл, $p=0,047$) в порівнянні з пацієнтами з СПК-3 без супутнього АІТ-Г. Результати нашого дослідження свідчать, що склад КМ у групі пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г характеризується вираженими ознаками дисбіотичних змін за рахунок витіснення *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* облигатними анаеробними мікроорганізмами роду *Bacteroides*, переважно за рахунок *Bacteroides fragilis* group. Цілісність кишкового бар'єру певним чином обумовлена здатністю *Lactobacillus* до синтезу муцину, пригнічення адгезії бактеріальних та грибкових патогенів, та безпосередньої продукції кишкових метаболітів (молочної кислоти, ацетилхоліну). При порушенні бактеріального балансу вибіркова проникність епітелію кишківника може бути

втрачена, що провокує посилену транслокацію різноманітних антигенів. Ці процеси сприяють формуванню харчової непереносимості, алергії і розвитку автоімунітету. Підвищена проникність слизових оболонок призводить до активації імунної відповіді, збільшення продукції прозапальних медіаторів тучними клітинами та підвищенням чутливості ентеральних нервових клітин, що є складовою патогенезу СПК [257]. *Bifidobacterium* беруть участь у підтримці кишкового гомеостазу шляхом системного зниження синтезу прозапальних цитокінів [258].

Han Chen з колегами в ході багатоцентрового секвенування ампліконів мікробіоти 365 осіб з різними підтипами СПК відзначили знижену кількість *Bifidobacterium* spp. та *F. prausnitzii*, що в свою чергу сприяє зниженню продукції бутирату, підвищенню кишкової проникності та формуванню дисбіозу за рахунок домінації факультативної флори [259].

Ряд досліджень мікробіоти пацієнтів з СПК аналогічно, до результатів даного наукового дослідження, демонструють збіднений склад *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* та *Faecalibacterium* у порівнянні зі здоровими особами. При цьому застосування пробіотиків, що містять *Lactobacillus* або *Bifidobacterium*, полегшують основні симптоми захворювання, прискорюють кишковий транзит та сприяють покращенню якості життя пацієнтів [260]. Протилежні результати отримані при виконанні порівняльного аналізу мікробного складу товстої кишки 15 пацієнтів із СПК-3 із здоровими особами, де флора пацієнтів із СПК-3 характеризувалась збільшеним кількісним складом *Bacteroides* та *Bifidobacterium* [261]. Мета-аналіз 24 досліджень також повідомив про нижчі рівні *Faecalibacterium* і *Bifidobacterium* у пацієнтів із СПК-3 [262].

Варто зазначити, що такі суперечливі результати можуть бути пояснені залученням пацієнтів з різними підтипами СПК. Окремі дослідження повідомляють про підвищення кількості *Roseburia* у пацієнтів з АІТ [263]. Аналогічно підвищений вміст бактерії у випорожненнях виявлено при експериментальному моделюванні АІТ на мишах [264]. *B. fragilis* є коменсальними мікроорганізмами, деякі штами з яких здатні виділяти ентеротоксин та провокувати розвиток запалення. Підвищення

кількості *B. fragilis* вважається одним з лабораторних маркерів ризику розвитку запальних захворювань кишківника [265].

Окремі дослідження демонструють суперечливі дані участі даного мікроорганізму в розвитку колоректального раку. *E. coli* колонізує організм людини одразу ж після народження і сприяє розмноженню інших бактеріальних агентів. *E. coli* здатні створювати міцні зв'язки з тиреоїдним білком трийодтироніну, тим самим формуючи природний запас в кишківнику для запобігання виражених коливань гормонів ЩЗ [266].

В ході дослідження встановлено вищу поширеність СНБР у пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г (66,67%, $p=0,0038$) та вищі показники водню в повітрі, що видихається (22,84ppm, 0,0281) у порівнянні з пацієнтами з СПК. Частота виявлення СНБР для всіх підтипів СПК, за різними джерелами, оцінюється від 31 до 62,5%. Наявність автоімунних захворювань в свою чергу підвищує ризик розвитку СНБР. Імунна активація внаслідок дії патологічних агентів спричиняє продукцію антитіл до цитолетального розтягуючого токсину В та вінкуліну. Внаслідок автоімунної агресії порушується цілісність слизового бар'єру. Підвищена кишкова проникність сприяє транслокації антигенів до системного кровотоку, внаслідок чого утворюються антитіла, здатні атакувати інші органи та системи [120]. Це певним чином підтверджується дослідженнями, де пацієнти з автоімунними захворюваннями демонструють високі показники водню у повітрі, що видихається [267].

Значний вплив на формування клінічних симптомів СПК та розлад осі «мікробіота-кишківник-головний мозок» створюють такі тригерні чинники, як стрес та психологічні розлади [244]. Згідно отриманих нами даних у пацієнтів із СПК-3 та АІТ-Г спостерігався вищий рівень тривоги (10,45 балів, $p=0,002$). Пацієнти з СПК мають знижену психологічну та фізіологічну стійкість до впливу тривалого стресу, що сприяє розвитку та хронізації захворювання [77].

Результати масштабного геномного дослідження із залученням 53 400 осіб із діагностованим СПК аналізують спільні генетичні механізми з розвитком тривоги, демонструючи спільні етіологічні фактори в розвитку тривоги та СПК [119].

Загалом дослідження поширеності розладів ментального статусу відмічають високий рівень тривоги та депресії як серед пацієнтів з СПК, так і серед осіб з АІТ. Серед всіх підтипів СПК, пацієнти із закрепами мали вищу поширеність психологічних розладів та гірші показники тривоги у порівнянні з іншими підтипами [268].

Z. Hu зі співавт. аналогічно відзначили, що пацієнти з СПК-3 демонструють найвищий рівень тривоги (40,0%) і депресії (38,0%), порівняно з іншими підтипами [108].

Метааналіз 18 досліджень, виконаний Zhichao Hu із співавт., також визначає найвищу поширеність депресії та тривоги серед пацієнтів з СПК-3 у порівнянні з іншими підтипами [108].

Пацієнти з АІТ також мають високу частоту тривожно-депресивних розладів [269]. B. Bhattacharjee з колегами спостерігали поширеність депресії серед 60% пацієнтів СПК та близько 40% пацієнтів із клінічним гіпотиреозом [270].

В ході метааналізу, виконаного B. Wang в 2024 році виявлено, що пацієнти з гіпотиреозом в 2,5 рази частіше мають тривожні розлади [271].

В Україні психологічний статус пацієнтів з СПК аналізувався в ході дослідження І.Г. Криворучко в 2021р, де серед 27 осіб з СПК-3 48,2% пацієнтів з продемонстрували субклінічний та клінічний рівень депресії, 15,9% пацієнтів продемонстрували прояви тривоги а частота тривожно-депресивних розладів превалювала серед осіб жіночої статі [272].

Таким чином, отримані нами результати дослідження підтверджують та доповнюють наявні наукові дані.

Високий рівень тривоги через дисфункцію ШКТ відіграє найважливішу роль у зниженні психічних та фізичних показників якості життя у пацієнтів з ФГІР [268]. В ході нашого наукового дослідження пацієнти з СПК-3 та АІТ-Г давали нижчу оцінку власної якості життя за доменами «Фізична працездатність», «Обмеження ролі через фізичний стан», «Обмеження ролі через емоційні проблеми», «Біль», «Загальний стан здоров'я», «Енергія/втома» та «Емоційне благополуччя» в порівнянні з пацієнтами з СПК-3 ($p < 0,05$).

Коморбідність СПК-3 та АІТ-Г посилює негативний вплив на показники фізичного та емоційного функціонування пацієнтів. Згідно визначення ВООЗ якість життя – це сприйняття людиною свого життєвого становища в контексті культури та систем цінностей, у яких вона існує, а також у зв'язку зі своїми цілями, очікуваннями, стандартами та проблемами. Тобто це багатовимірне поняття, що охоплює емоційний, фізичний, матеріальний та соціальний добробут [273].

Тривога, схильність до соматизації, абсентеїзм та презентеїзм є характерними особистісними якостями пацієнтів з СПК.

Якщо сукупні витрати на одного пацієнта з СПК-3 в європейських країнах складають до 2500 євро (2850\$) на рік, то втрати від пропущених робочих днів або неможливості повноцінно виконувати свої посадові обов'язки сягають від 1535 до 7547 \$ непрямих витрат [26, 274].

Результати більшості опитувань одноголосно демонструють суттєвий вплив наявності СПК на соціальне функціонування та фізичну працездатність до 90% пацієнтів, змушуючи їх пропускати роботу, уникати стосунків та позбавляти себе активного дозвілля [131]. Масштабні опитування підтверджують негативний вплив захворювання на всі сфери життєдіяльності пацієнтів, розвиток постійного відчуття скутості, неспроможності в реалізації планів та труднощів з концентрацією уваги, сприяє соціальній ізоляції. Задля полегшення симптомів пацієнти з СПК-3 легко згодні відмовитись від використання інтернету (21%), мобільного телефону (25%), сексу (42%), кави (58%) та алкоголю (62%) [17].

Глобально, погіршення показників якості життя не залежать від підтипу захворювання, проте окремі дослідження демонструють нижчі показники для пацієнтів із формою закрепу [268, 275]. Аналогічне погіршення показників соціального та фізичного функціонування є характерним для пацієнтів з діагностованим АІТ.

Так, в 2023 році Hanneke JCM Wouters із співавт. опублікували результати глобального дослідження пацієнтів з гіпотиреозом. Серед 4537 пацієнтів з підтвердженим гіпотиреїдним АІТ близько 17% осіб відзначали зниження якості життя за шістьма доменами, окрім фізичного функціонування та рольового

емоційного функціонування [276]. Про подібні результати зниження якості життя за доменами загального стану здоров'я, життєвої сили, фізичного болю, соціального функціонування та психічного здоров'я повідомляли пацієнти з еутиреоїдним статусом АІТ в дослідженні Jiaomei Li та ін. При цьому вищий рівень сироваткових АТПО та АТТГ відповідав нижчим показникам якості життя, тим самим підтверджуючи безпосередній вплив активності автоімунного процесу, а не дефіциту тиреоїдних гормонів [277].

Загалом, пацієнти з СПК демонструють гіршу якість життя та рольові обмеження спричинені фізичним та емоційним функціонуванням, нижчі показники загального стану здоров'я та життєвої енергії навіть в порівнянні з пацієнтами з підтвердженою органічною патологією.

Парадоксально, але довша тривалість захворювання сприяє покращенню показників, особливо в осіб старшого віку, вірогідно за рахунок прийняття хворобливого стану або пристосування до нього [278]. Таким чином, результати нашого дослідження відповідають існуючим науковим даним.

Лікування СПК завжди створює додаткові виклики для клініциста. Хоча тривалий перебіг захворювання не призводить до фатальних наслідків, пошук дієвих та доступних препаратів залишається складним та водночас актуальним питанням. СНБР є поширеним явищем серед пацієнтів з СПК та здатен значно погіршувати перебіг основного захворювання.

Дані щодо застосування рифаксиміну у пацієнтів з СПК-3 представлені в обмеженій кількості та не надають остаточних висновків щодо його ефективності [279–283]. За результатами декількох метагеномних аналізів препарат продемонстрував «еубіотичні властивості» в модуляції КМ за рахунок збільшення чисельності *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* та *Lactobacillus* та зменшення патогенних штамів *E.coli* в фекальній мікробіоті пацієнтів з СПК [171, 284].

Препарат демонструє високий профіль безпеки. Так в ході подвійного сліпого дослідження побічні ефекти застосування рифаксиміну спостерігалися лише у 1,8% пацієнтів у порівнянні з 2,6% пацієнтів, які отримували плацебо. Серед побічних ефектів найчастіше повідомлялось про нудоту [285]. Ефективність рифаксиміну в

лікуванні СПК-3 у пацієнтів з АІТ-Г була оцінена на основі динаміки клінічних проявів захворювання, зміни показників тривоги та депресії, якості життя пацієнтів та ерадикації СНБР.

Оцінка клінічної картини пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г на фоні прийому рифаксиміну продемонструвала позитивну динаміку. Так, в ході наукового дослідження встановлено, що застосування препарату рифаксимін в лікуванні пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г продемонструвало достовірно вищу ефективність у зменшенні інтенсивності або зникненні проявів абдомінального болю (96,77%, $p=0,037$), здуття живота (93,55%, $p=0,044$) та нормалізації акту дефекації (77,42% $p=0,002$) через 1 міс після завершення лікування в порівнянні з терапією спазмолітиками.

Застосування рифаксиміну також призвело до більш вираженого зниження поширеності тривоги та депресії. Так, рівень тривоги через 1 міс після завершення лікування знизився з 90,32% до 51,61% ($p=0,026$), а депресія, відповідно, з 38,71% до 12,90% пацієнтів ($p=0,440$).

При порівнянні оцінки якості життя після проведеного лікування застосування препарату рифаксимін продемонструвало покращення показників за всіма доменами ($p<0,05$) в той час як серед пацієнтів, що отримували терапію спазмолітиками, не спостерігалось покращення показників за доменами «Соціальне функціонування» та «Емоційне благополуччя».

Застосування рифаксиміну продемонструвало вищу ефективність в ерадикації СНБР. Через 1 міс після завершення лікування наявність СНБР було виявлено тільки у 30,0% пацієнтів, в той час як в групі пацієнтів, що отримували лікування спазмолітиками, СНБР було зафіксовано у 55,56% хворих ($p=0,020$). Показники водню у повітрі, що видихається були нижчими (16,20ppm, $p=0,019$) в порівнянні з лікуванням спазмолітиками.

Отже, застосування препарату рифаксимін в лікуванні пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г демонструє вищу ефективність у порівнянні з лікуванням спазмолітиками у вигляді зниження проявів абдомінального болю та здуття, зменшення проявів тривоги та депресії, покращенні оцінки якості життя та ерадикації СНБР.

ВИСНОВКИ

У даній роботі узагальнено та обґрунтовано результати вирішення актуальної наукової проблеми внутрішніх хвороб – удосконалення клінічної оцінки та покращення ефективності лікування пацієнтів з СПК-3 та супутнім АІТ-Г, що дозволяє створити практичні рекомендації для клініцистів.

1. У пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г достовірно частіше реєструється здуття (88,31%, $p=0,001$), більш виражені клінічні прояви абдомінального болю (3,87 балів, $p < 0,01$), здуття (2,95 балів $p < 0,01$), болю в епігастрії (3,27 бали, $p < 0,01$), нудоти (1,84, $p < 0,05$) та менша вираженість клінічних проявів печії (1,51 бал, $p < 0,03$), здуття дуже високої інтенсивності (10,39%, $p=0,027$).

2. Склад мікробіоти товстої кишки пацієнтів з СПК-3 та супутнім АІТ-Г характеризується низькими показниками співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (0,75, $p=0,028$) та високими показниками співвідношення *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii* (495,0, $p=0,002$), низькими кількісними показниками виду *Lactobacillus spp.* (5,30 $\log_{10}$ копій/мл, $p=0,003$) та *Bifidobacterium spp.* (7,85 $\log_{10}$ копій/мл, $p=0,018$), нижчою кількістю представників виду *Escherichia coli* (6,65 $\log_{10}$ копій/мл, $p=0,047$) та вищою кількістю представників виду *Bacteroides fragilis group* (11,00 $\log_{10}$ копій/мл, $p=0,044$) та *Roseburia inulinivorans* (8,35 $\log_{10}$ копій/мл, $p=0,006$) у порівнянні з пацієнтами з СПК-3 без супутнього АІТ-Г.

3. Частота СНБР серед пацієнтів з СПК-3 та супутнім АІТ-Г була достовірно вищою (66,67%, $p=0,0038$) в порівнянні з пацієнтами з СПК-3.

4. Пацієнти з СПК-3 та АІТ-Г демонструють достовірно вищий рівень тривоги ($p=0,002$) та не відрізняються за вираженістю проявів депресії ($p=0,180$) у порівнянні з пацієнтами без супутньої аутоімунної патології ЩЗ. У пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г спостерігається зниження якості життя за доменами «Фізична працездатність» (73,08 балів, $p=0,001$) «Обмеження ролі через фізичний стан» (59,62 бали, $p=0,022$) «Обмеження ролі через емоційні проблеми» (54,37 бали, $p=0,041$), «Біль» (61,25 балів, $p=0,024$) «Загальний стан здоров'я» (60,15 балів, $p=0,007$), «Енергія/втома» (46,00 балів, $p=0,006$) та «Емоційне благополуччя» (60,89 балів, $p=0,009$).

5. Застосування препарату рифаксимін в лікуванні пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г демонструє вищу ефективність у вигляді зниження проявів абдомінального болю (96,77%, $p=0,037$) та здуття (93,55%, $p=0,044$), зменшення проявів тривоги (38,71%, $p=0,026$) та депресії (25,81%, $p=0,038$), покращенні показників якості життя за всіма доменами ($p \leq 0,05$), ерадикації СНБР ($p=0,020$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів з СПК-3 у пацієнтів з АІТ-Г рекомендовано проведення тестування на визначення наявності СНБР.
2. При обстеженні пацієнтів з СПК-3 та АІТ-Г рекомендовано використовувати заповнення HADS та SF-36 через вищу поширеність тривоги та зниження показників якості життя.
3. Рекомендоване призначення препарату рифаксимін в дозі 1200 мг на добу для лікування СПК-3 у пацієнтів з АІТ-Г для зниження проявів абдомінального болю та здуття живота, зменшення проявів тривоги та депресії, покращенні показників якості життя та ерадикації СНБР.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Zhang, T., Ma, X., Tian, W., Zhang, J., Wei, Y., Zhang, B., Wang, F., & Tang, X. (2022). Global research trends in irritable bowel syndrome: A bibliometric and visualized study. *Frontiers in Medicine*, 9, 922063. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.922063>
2. Canavan, C., West, J., & Card, T. (2014). The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clinical Epidemiology*, 6, 71–80. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S40245>
3. Sperber, A. D., Bangdiwala, S. I., Drossman, D. A., Ghoshal, U. C., Simren, M., Tack, J., ... & Palsson, O. S. (2021). Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders: Results of Rome Foundation global study. *Gastroenterology*, 160(1), 99–114.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>
4. Cheng, K., Lee, C., Garniene, R., Cabral, H., & Weber, H. C. (2024). Epidemiology of irritable bowel syndrome in a large academic safety-net hospital. *Journal of Clinical Medicine*, 13(5), 1314. <https://doi.org/10.3390/jcm13051314>
5. Galica, A. N., Galica, R., & Dumitrascu, D. L. (2021). Epidemiology of irritable bowel syndrome in Albania. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 30(3), 334–338. <https://doi.org/10.15403/jgld-3828>
6. Grover, M., Kolla, B. P., Pamarthy, R., Mansukhani, M. P., Breen-Lyles, M., He, J. P., & Merikangas, K. R. (2021). Psychological, physical, and sleep comorbidities and functional impairment in irritable bowel syndrome: Results from a national survey of U.S. adults. *PLoS ONE*, 16(1), e0245323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245323>
7. Neverovskyi, A., Shypulin, V., & Mikhnova, N. (2023). Translation and validation of the Ukrainian version of the visceral sensitivity index for patients with irritable bowel syndrome. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 18(3), 313–319. <https://doi.org/10.5114/pg.2023.131391>
8. Скрипник, І. М., Криворучко, І. Г., & Гопко, О. Ф. (2020). Вплив *Bifidobacterium infantis* 35624 на клінічний перебіг синдрому подразненого кишечника залежно від фенотипу: результати локального неінтервенційного проспективного епідеміологічного дослідження «СПК-контроль». *Сучасна гастроентерологія*, 4(113), 13–21.

9. Oka, P., Parr, H., Barberio, B., Black, C. J., Savarino, E. V., & Ford, A. C. (2020). Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(10), 908–917. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30217-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30217-X)
10. Chong, P. P., Chin, V. K., Looi, C. Y., Wong, W. F., Madhavan, P., & Yong, V. C. (2019). The microbiome and irritable bowel syndrome – A review on the pathophysiology, current research and future therapy. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1136. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01136>
11. Bellini, M., Gambaccini, D., Stasi, C., Urbano, M. T., Marchi, S., & Usai-Satta, P. (2014). Irritable bowel syndrome: A disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 20(27), 8807–8820. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.8807>
12. Tywanek, E., Michalak, A., Świrski, J., & Zwolak, A. (2024). Autoimmunity, new potential biomarkers and the thyroid gland—The perspective of Hashimoto's thyroiditis and its treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), 4703. <https://doi.org/10.3390/ijms25094703>
13. Talebi, S., Karimifar, M., Heidari, Z., Mohammadi, H., & Askari, G. (2020). The effects of synbiotic supplementation on thyroid function and inflammation in hypothyroid patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 48, 102234. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102234>
14. Fenneman, A. C., Rampanelli, E., van der Spek, A. H., Fliers, E., & Nieuwdorp, M. (2023). Protocol for a double-blinded randomised controlled trial to assess the effect of faecal microbiota transplantations on thyroid reserve in patients with subclinical autoimmune hypothyroidism in the Netherlands: The IMITHOT trial. *BMJ Open*, 13(9), e073971. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-073971>
15. Henderson, B. B., Smith, S. P., Mengelkamp, M. E., Rhymer, E. K., Gray, K. N., Jackson, A. G., ... & Heaps, M. (2024). Liquid thyroxine improves outcomes in hypothyroid patients with small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome. *Endocrine Practice*, 30(6), 505–512. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.03.005>

16. Kosako, M., Akiho, H., Miwa, H., Kanazawa, M., & Fukudo, S. (2018). Impact of symptoms by gender and age in Japanese subjects with irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): A large population-based internet survey. *Biopsychosocial Medicine*, 12, 12. <https://doi.org/10.1186/s13030-018-0131-2>
17. Ballou, S., McMahon, C., Lee, H. N., Katon, J., Shin, A., Rangan, V., ... & Iturrino, J. (2019). Effects of irritable bowel syndrome on daily activities vary among subtypes based on results from the IBS in America survey. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(12), 2471–2478.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.016>
18. Quigley, E. M. M., Horn, J., Kissous-Hunt, M., Crozier, R. A., & Harris, L. A. (2018). Better understanding and recognition of the disconnects, experiences, and needs of patients with irritable bowel syndrome with constipation (BURDEN IBS-C) study: Results of an online questionnaire. *Advances in Therapy*, 35(7), 967–980. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0733-x>
19. Banerjee, A., Sarkhel, S., Sarkar, R., & Dhali, G. K. (2017). Anxiety and depression in irritable bowel syndrome. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 39(6), 741–745. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_46_17
20. Staudacher, H. M., Black, C. J., Teasdale, S. B., Mikocka-Walus, A., & Keefer, L. (2023). Irritable bowel syndrome and mental health comorbidity – Approach to multidisciplinary management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 20(9), 582–596. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00794-z>
21. Palsson, O. S., Whitehead, W., Törnblom, H., Sperber, A. D., & Simren, M. (2020). Prevalence of Rome IV functional bowel disorders among adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology*, 158(5), 1262–1273.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.021>
22. Valtierra Oba, E. R., Anguiano Morán, A. C., Calderón Cortes, E., Valtierra Oba, M. I., Lemus Loeza, B. M., & Rodríguez-Orozco, A. R. (2024). Irritable bowel syndrome in the elderly population: A comprehensive review. *Cureus*, 16(8), e68156. <https://doi.org/10.7759/cureus.68156>
23. Kovács, D. B., Szekely, A., Hubai, A. G., & Palsson, O. (2022). Prevalence, epidemiology and associated healthcare burden of Rome IV irritable bowel syndrome and

functional dyspepsia in the adult population of Gibraltar. *BMJ Open Gastroenterology*, 9(1), e000979. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2022-000979>

24. Ahmad, I., Khan, A., Moshahid, M., & Rizvi, A. (2017). *Functional Foods in Integrative Oncology*. Independently published.

25. Flacco, M. E., Manzoli, L., De Giorgio, R., Gasbarrini, A., Cicchetti, A., Bravi, F., ... & Ursini, F. (2019). Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: A meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 23(7), 2986–3000. https://doi.org/10.26355/eurrev_201904_17580

26. Tack, J., Stanghellini, V., Mearin, F., Yiannakou, Y., Layer, P., Coffin, B., ... & IBIS-C Study group. (2019). Economic burden of moderate to severe irritable bowel syndrome with constipation in six European countries. *BMC Gastroenterology*, 19, 69. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0985-1>

27. Maxwell, P. R., Mendall, M. A., & Kumar, D. (1997). Irritable bowel syndrome. *Lancet*, 350(9092), 1691–1695. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)05276-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)05276-8)

28. Brown, P. W. (1947). The irritable bowel syndrome. *Journal of the Kansas Medical Society*, 48(7), 309–312.

29. Brown, P. W. (1950). The irritable bowel syndrome. *Rocky Mountain Medical Journal*, 47(5), 343–346.

30. Manning, A. P., Thompson, W. G., Heaton, K. W., & Morris, A. F. (1978). Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *British Medical Journal*, 2, 653–654.

31. Drossman, D. A. (2016). Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*, 150(6), 1262–1279. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>

32. Huang, K. Y., Wang, F. Y., Lv, M., Ma, X. X., Tang, X. D., & Lv, L. (2023). Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 29(26), 4120–4135. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i26.4120>

33. Ford, A. C. (2024). Concordance between Rome III and Rome IV criteria in irritable bowel syndrome. *Indian Journal of Gastroenterology*, 43(6), 1079–1081. <https://doi.org/10.1007/s12664-024-01624-z>
34. Lacy, B. E., Pimentel, M., Brenner, D. M., Chey, W. D., Keefer, L. A., Long, M. D., & Moshiree, B. (2021). ACG clinical guideline: Management of irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, 116(1), 17–44. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036>
35. Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129–136. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
36. Zhang, Q., Ding, L., & Cao, J. (2022). Evolution and significance of the psychosomatic model in gastroenterology. *General Psychiatry*, 35(5), e100856. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2022-100856>
37. Locke, G. R., Zinsmeister, A. R., Talley, N. J., Fett, S. L., & Melton, L. J. (2000). Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clinic Proceedings*, 75, 907–912. <https://doi.org/10.4065/75.9.907>
38. Ford, A. C., Sperber, A. D., Corsetti, M., & Camilleri, M. (2020). Irritable bowel syndrome. *The Lancet*, 396(10263), 1675–1688. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31548-8)
39. Lychkovska, O. L., & Semen, M. O. (2024). Multidisciplinary approach to the management of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Modern Gastroenterology (Ukraine)*, 2, 56–63. <https://doi.org/10.30978/MG-2024-2-56>
40. Jeffery, I. B., Das, A., O'Herlihy, E., Coughlan, S., Cisek, K., Moore, M., Bradley, F., Carty, T., Pradhan, M., Dwibedi, C., Shanahan, F., & O'Toole, P. W. (2020). Differences in Fecal Microbiomes and Metabolomes of People With vs Without Irritable Bowel Syndrome and Bile Acid Malabsorption. *Gastroenterology*, 158(4), 1016–1028.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.301>
41. Campbell, B. (2022). *Irritable bowel syndrome (IBS): Pathogenesis and clinical findings*. <https://calgaryguide.ucalgary.ca/irritable-bowel-syndrome-ibs-pathogenesis-and-clinical-findings/>

42. Ghaffari, P., Shoaie, S., & Nielsen, L. K. (2022). Irritable bowel syndrome and microbiome: Switching from conventional diagnosis and therapies to personalized interventions. *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 173. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03365-z>
43. Baj, A., Moro, E., Bistoletti, M., Orlandi, V., Crema, F., & Giaroni, C. (2019). Glutamatergic signaling along the microbiota-gut-brain axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1482. <https://doi.org/10.3390/ijms20061482>
44. Singh, P., & Lembo, A. (2021). Emerging role of the gut microbiome in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology Clinics of North America*, 50(3), 523–545. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.03.003>
45. Cohen, S. P., Wang, E. J., Doshi, T. L., Vase, L., Cawcutt, K. A., & Tontisirin, N. (2022). Chronic pain and infection: Mechanisms, causes, conditions, treatments, and controversies. *BMJ Medicine*, 1(1), e000108. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2021-000108>
46. Witt, S. T., Bednarska, O., Keita, Å. V., Icenhour, A., Jones, M. P., Elsenbruch, S., ... & Walter, S. (2019). Interactions between gut permeability and brain structure and function in health and irritable bowel syndrome. *NeuroImage: Clinical*, 21, 101602. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.11.012>
47. Osadchiy, V., Martin, C. R., & Mayer, E. A. (2019). The gut-brain axis and the microbiome: Mechanisms and clinical implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(2), 322–332. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.002>
48. Jiao, Y., Wu, L., Huntington, N. D., & Zhang, X. (2020). Crosstalk between gut microbiota and innate immunity and its implication in autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 11, 282. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00282>
49. Gong, B., Wang, C., Meng, F., Wang, H., Song, B., Yang, Y., & Shan, Z. (2021). Association between gut microbiota and autoimmune thyroid disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 774362. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.774362>
50. Cornejo-Pareja, I., Ruiz-Limón, P., Gómez-Pérez, A. M., Molina-Vega, M., Moreno-Indias, I., & Tinahones, F. J. (2020). Differential microbial pattern description in

subjects with autoimmune-based thyroid diseases: A pilot study. *Journal of Personalized Medicine*, 10(4), 192. <https://doi.org/10.3390/jpm10040192>

51. Virili, C., Stramazzo, I., & Centanni, M. (2021). Gut microbiome and thyroid autoimmunity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 35(3), 101506. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101506>

52. Dothel, G., Barbaro, M. R., Di Vito, A., Ravegnini, G., Gorini, F., Monesmith, S., ... & Barbara, G. (2023). New insights into irritable bowel syndrome pathophysiological mechanisms: Contribution of epigenetics. *Journal of Gastroenterology*, 58(7), 605–621. <https://doi.org/10.1007/s00535-023-01997-6>

53. Algera, J. P., Colomier, E., Melchior, C., Hreinsson, J. P., Midenfjord, I., Clevers, E., ... & Törnblom, H. (2023). Associations between postprandial symptoms, hydrogen and methane production, and transit time in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, 35(2), e14482. <https://doi.org/10.1111/nmo.14482>

54. Cheng, X., Ren, C., Mei, X., Jiang, Y., & Zhou, Y. (2024). Gut microbiota and irritable bowel syndrome: Status and prospect. *Frontiers in Medicine*, 11, 1429133. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1429133>

55. Daniel, H. (2020). Diet and the gut microbiome: From hype to hypothesis. *British Journal of Nutrition*, 124(6), 521–530. <https://doi.org/10.1017/S0007114520001142>

56. Kutschera, U. (2023). Antonie van Leeuwenhoek (1632–1723): Master of fleas and father of microbiology. *Microorganisms*, 11(8), 1994. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081994>

57. Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>

58. Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., ... & Chen, Z. S. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>

59. Shanahan, F., Ghosh, T. S., & O'Toole, P. W. (2021). The healthy microbiome—What is the definition of a healthy gut microbiome? *Gastroenterology*, *160*(2), 483–494. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.057>
60. Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, *361*, k2179. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
61. Kim, M., & Benayoun, B. A. (2020). The microbiome: An emerging key player in aging and longevity. *Translational Medicine of Aging*, *4*, 103–116. <https://doi.org/10.1016/j.tma.2020.07.001>
62. Alagiakrishnan, K., Morgadinho, J., & Halverson, T. (2024). Approach to the diagnosis and management of dysbiosis. *Frontiers in Nutrition*, *11*, 1330903. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1330903>
63. Mari, A., Abu Baker, F., Mahamid, M., Sbeit, W., & Khoury, T. (2020). The evolving role of gut microbiota in the management of irritable bowel syndrome: An overview of the current knowledge. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(3), 685. <https://doi.org/10.3390/jcm9030685>
64. Camilleri, M., & Boeckxstaens, G. (2023). Irritable bowel syndrome: Treatment based on pathophysiology and biomarkers. *Gut*, *72*(3), 590–599. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328515>
65. Blakeley-Ruiz, J. A., Erickson, A. R., Cantarel, B. L., Xiong, W., Adams, R., Jansson, J. K., Fraser, C. M., & Hettich, R. L. (2019). Metaproteomics reveals persistent and phylum-redundant metabolic functional stability in adult human gut microbiomes of Crohn's remission patients. *Microbiome*, *7*, 18. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0631-8>
66. Sittipo, P., Shim, J. W., & Lee, Y. K. (2019). Microbial metabolites determine host health and the status of some diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(21), 5296. <https://doi.org/10.3390/ijms20215296>
67. James, S. C., Fraser, K., Young, W., McNabb, W. C., & Roy, N. C. (2020). Gut microbial metabolites and biochemical pathways involved in irritable bowel syndrome: Effects of diet and nutrition on the microbiome. *The Journal of Nutrition*, *150*(5), 1012–1021. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz302>

68. Hosseinkhani, F., Heinken, A., Thiele, I., Lindenburg, P. W., Harms, A. C., & Hankemeier, T. (2021). The contribution of gut bacterial metabolites in the human immune signaling pathway of non-communicable diseases. *Gut Microbes*, 13(1), 1882927. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1882927>
69. Xiao, L., Liu, Q., Luo, M., & Xiong, L. (2021). Gut microbiota-derived metabolites in irritable bowel syndrome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 729346. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.729346>
70. Deng, X., Xiao, L., Luo, M., Xie, P., & Xiong, L. (2023). Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota in irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 38(7), 1072–1082. <https://doi.org/10.1111/jgh.16159>
71. Zhan, K., Wu, H., Xu, Y., Rao, K., Zheng, H., Qin, S., Yang, Y., Jia, R., Chen, W., & Huang, S. (2024). The function of the gut microbiota–bile acid–TGR5 axis in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *mSystems*, 9(3), e01299-23. <https://doi.org/10.1128/msystems.01299-23>
72. Fusco, W., Lorenzo, M. B., Cintoni, M., Porcari, S., Rinninella, E., Kaitsas, F., Lener, E., Mele, M. C., Gasbarrini, A., Collado, M. C., Cammarota, G., & Ianiro, G. (2023). Short-chain fatty-acid-producing bacteria: Key components of the human gut microbiota. *Nutrients*, 15(9), 2211. <https://doi.org/10.3390/nu15092211>
73. Agrawal, A., Maharana, J. K., Mohanty, A., & Patel, A. K. (2024). Microbial production of amino acids and their applications in health and nutrition sectors. In V. Kothari, S. Ray, & P. Kumar (Eds.), *Microbial products for health and nutrition* (pp. [pp. chapter pages]). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-97-4235-6_13
74. Mishima, Y., & Ishihara, S. (2020). Molecular mechanisms of microbiota-mediated pathology in irritable bowel syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8664. <https://doi.org/10.3390/ijms21228664>
75. Wan, X., Wang, L., Wang, Z., & Wan, C. (2024). Toll-like receptor 4 plays a vital role in irritable bowel syndrome: A scoping review. *Frontiers in Immunology*, 15, 1490653. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1490653>
76. Deiteren, A., de Wit, A., van der Linden, L., De Man, J. G., Pelckmans, P. A., & De Winter, B. Y. (2016). Irritable bowel syndrome and visceral hypersensitivity: Risk

factors and pathophysiological mechanisms. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 79(1), 29–38.

77. Mayer, E. A., Ryu, H. J., & Bhatt, R. R. (2023). The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Molecular Psychiatry*, 28(4), 1451–1465. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01972-w>

78. Wilmes, L., Collins, J. M., O'Riordan, K. J., O'Mahony, S. M., Cryan, J. F., & Clarke, G. (2021). Of bowels, brain and behavior: A role for the gut microbiota in psychiatric comorbidities in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, 33(3), e14095. <https://doi.org/10.1111/nmo.14095>

79. Góralczyk-Bińkowska, A., Szmaida-Krygier, D., & Kozłowska, E. (2022). The microbiota–gut–brain axis in psychiatric disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11245. <https://doi.org/10.3390/ijms231911245>

80. Zhang, B., Chen, T., Cao, M., Yuan, C., Reiter, R. J., Zhao, Z., Zhao, Y., Chen, L., Fan, W., Wang, X., Zhou, X., & Li, C. (2022). Gut microbiota dysbiosis induced by decreasing endogenous melatonin mediates the pathogenesis of Alzheimer's disease and obesity. *Frontiers in Immunology*, 13, 900132. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.900132>

81. Goldstein, R. S., & Cash, B. D. (2021). Making a confident diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology Clinics of North America*, 50(3), 547–563. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.03.004>

82. Dalile, B., Vervliet, B., Bergonzelli, G., Verbeke, K., & Van Oudenhove, L. (2020). Colon-delivered short-chain fatty acids attenuate the cortisol response to psychosocial stress in healthy men: A randomized, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, 45(13), 2257–2266. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0732-x>

83. Napolitano, M., Fasulo, E., Ungaro, F., Massimino, L., Sinagra, E., Danese, S., & Mandarino, F. V. (2023). Gut dysbiosis in irritable bowel syndrome: A narrative review on correlation with disease subtypes and novel therapeutic implications. *Microorganisms*, 11(10), 2369. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102369>

84. Wielgosz-Grochowska, J. P., Domanski, N., & Drywień, M. E. (2022). Efficacy of an irritable bowel syndrome diet in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth: A narrative review. *Nutrients*, 14(16), 3382. <https://doi.org/10.3390/nu14163382>
85. Sorathia, S. J., Chippa, V., & Rivas, J. M. (2023). Small intestinal bacterial overgrowth. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538321/>
86. Quigley, E. M. M., Murray, J. A., & Pimentel, M. (2020). AGA Clinical Practice Update on small intestinal bacterial overgrowth: Expert review. *Gastroenterology*, 159(4), 1526–1532. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.090>
87. Kastl, A. J. Jr., Terry, N. A., Wu, G. D., & Albenberg, L. G. (2020). The structure and function of the human small intestinal microbiota: Current understanding and future directions. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 9(1), 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.07.006>
88. Tansel, A., & Levinthal, D. J. (2023). Understanding our tests: Hydrogen–methane breath testing to diagnose small intestinal bacterial overgrowth. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 14(4), e00567. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000567>
89. Rezaie, A., Buresi, M., Lembo, A., Lin, H., McCallum, R., Rao, S., Schmulson, M., Valdovinos, M., Zakko, S., & Pimentel, M. (2017). Hydrogen- and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American consensus. *The American Journal of Gastroenterology*, 112(5), 775–784. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.46>
90. Metz, G., Gassull, M. A., Drasar, B. S., Jenkins, D. J., & Blendis, L. M. (1976). Breath-hydrogen test for small-intestinal bacterial colonisation. *The Lancet*, 1(7961), 668–669. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)92779-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)92779-3)
91. Hammer, H. F., Fox, M. R., Keller, J., Salvatore, S., Basilisco, G., Hammer, J., ... & European Society of Neurogastroenterology and Motility. (2022). European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients. *United European Gastroenterology Journal*, 10(1), 15–40. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12133>

92. Ghoshal, U. C., Srivastava, D., Ghoshal, U., & Misra, A. (2014). Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome in comparison with quantitative upper gut aspirate culture. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 26(7), 753–760. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000122>
93. Wu, K. Q., Sun, W. J., Li, N., Chen, Y. Q., Wei, Y. L., & Chen, D. F. (2019). Small intestinal bacterial overgrowth is associated with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by increasing mainly *Prevotella* abundance. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 54(12), 1419–1425. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1694067>
94. Saffouri, G. B., Shields-Cutler, R. R., Chen, J., Yang, Y., Lekatz, H. R., Hale, V. L. & Kashyap, P. C. (2019). Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders. *Nature Communications*, 10(1), 2012. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09964-7>
95. Shah, A., Talley, N. J., Jones, M., Kendall, B. J., Koloski, N., Walker, M. M., ... & Holtmann, G. J. (2020). Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *The American Journal of Gastroenterology*, 115(2), 190–201. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000504>
96. Gandhi, A., Shah, A., Jones, M. P., Koloski, N., Talley, N. J., Morrison, M., & Holtmann, G. (2021). Methane positive small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*, 13(1), 1933313. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1933313>
97. Kushkevych, I., Castro Sangrador, J., Dordević, D., Rozehnalová, M., Černý, M., Fafula, R., ... & Rittmann, S. K. R. (2020). Evaluation of physiological parameters of intestinal sulfate-reducing bacteria isolated from patients suffering from IBD and healthy people. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1920. <https://doi.org/10.3390/jcm9061920>
98. Tao, E., Zhu, Z., Hu, C., Long, G., Chen, B., Guo, R., ... & Jiang, M. (2022). Potential roles of enterochromaffin cells in early life stress-induced irritable bowel syndrome. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16, 837166. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.837166>

99. Haigh, E. (1975). The roots of the vitalism of Xavier Bichat. *Bulletin of the History of Medicine*, 49(1), 72–86. PMID: 1093586
100. Miller, I. (2018). The gut-brain axis: Historical reflections. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 29(1), 1542921. <https://doi.org/10.1080/16512235.2018.1542921>
101. Drossman, D. A., Sandler, R. S., McKee, D. C., & Lovitz, A. J. (1982). Bowel patterns among subjects not seeking health care. Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction. *Gastroenterology*, 83(3), 529–534. PMID: 7095360
102. Kellow, J. E., Borody, T. J., Phillips, S. F., Tucker, R. L., & Haddad, A. C. (1986). Human interdigestive motility: Variations in patterns from esophagus to colon. *Gastroenterology*, 91(2), 386–395. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90573-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90573-1)
103. Bijkerk, C. J., de Wit, N. J., Stalman, W. A. B., Knottnerus, J. A., Hoes, A. W., & Muris, J. W. M. (2003). Irritable bowel syndrome in primary care: The patients' and doctors' views on symptoms, etiology and management. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 17(6), 363–368. <https://doi.org/10.1155/2003/532138>
104. Fukudo, S., Nomura, T., Muranaka, M., & Taguchi, F. (1993). Brain-gut response to stress and cholinergic stimulation in irritable bowel syndrome. A preliminary study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 17(2), 133–141. <https://doi.org/10.1097/00004836-199309000-00009>
105. Sykes, M. A., Blanchard, E. B., Lackner, J. M., Keefer, L., & Krasner, S. (2003). Psychopathology in irritable bowel syndrome: Support for a psychophysiological model. *Journal of Behavioral Medicine*, 26(4), 361–372. <https://doi.org/10.1023/A:1024209111909>
106. Lackner, J. M., & Gurtman, M. B. (2004). Pain catastrophizing and interpersonal problems: A circumplex analysis of the communal coping model. *Pain*, 110(3), 597–604. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.04.011>
107. Sibelli, A., Chalder, T., Everitt, H., Workman, P., Windgassen, S., & Moss-Morris, R. (2016). A systematic review with meta-analysis of the role of anxiety and depression in irritable bowel syndrome onset. *Psychological Medicine*, 46(15), 3065–3080. <https://doi.org/10.1017/S0033291716001987>

108. Hu, Z., Li, M., Yao, L., Wang, Y., Wang, E., Yuan, J., ... & Zhong, L. L. D. (2021). The level and prevalence of depression and anxiety among patients with different subtypes of irritable bowel syndrome: A network meta-analysis. *BMC Gastroenterology*, 21, 23. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01593-5>
109. Yan, L., Zhang, X., Li, Y., Liu, C., Yang, H., & Yang, C. (2023). The role of psychological factors in functional gastrointestinal disorders: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, 38(1), 65. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04333-9>
110. Zamani, M., Alizadeh-Tabari, S., & Zamani, V. (2019). Systematic review with meta-analysis: The prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 50(2), 132–143. <https://doi.org/10.1111/apt.15325>
111. Abdelaziz, H. A., Ellakany, W. I., Ellakany, A., Dean, Y. E., Rouzan, S. S., Bamousa, B. A. A., ... & Zaki, I. (2023). The relationship between anxiety and irritable bowel syndrome symptoms among females: A cross-sectional study in Egypt. *Medicine (Baltimore)*, 102(32), e34777. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034777>
112. Sharon, G., Cruz, N. J., Kang, D. W., Gandal, M. J., Wang, B., Kim, Y. M., ... & Mazmanian, S. K. (2019). Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell*, 177(6), 1600–1618.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.004>
113. Simpson, C. A., Mu, A., Haslam, N., Schwartz, O. S., & Simmons, J. G. (2020). Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome. *Journal of Affective Disorders*, 266, 429–446. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.124>
114. Aziz, M. N. M., Kumar, J., Muhammad Nawawi, K. N., Raja Ali, R. A., & Mokhtar, N. M. (2021). Irritable Bowel Syndrome, Depression, and Neurodegeneration: A Bidirectional Communication from Gut to Brain. *Nutrients*, 13(9), 3061. <https://doi.org/10.3390/nu13093061>
115. Linsalata, M., Prospero, L., Riezzo, G., Orlando, A., D'Attoma, B., Ignazzi, A., ... & Russo, F. (2023). Somatization is associated with altered serum levels of vitamin D,

serotonin, and brain-derived neurotrophic factor in patients with predominant diarrhea irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility*, 35(3), e14512. <https://doi.org/10.1111/nmo.14512>

116. Ao, W., Cheng, Y., Chen, M., Wei, F., Yang, G., An, Y., ... & Mao, G. (2021). Intrinsic brain abnormalities of irritable bowel syndrome with diarrhea: a preliminary resting-state functional magnetic resonance imaging study. *BMC Medical Imaging*, 21(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12880-020-00541-9>

117. Xu, Q., Jiang, M., Gu, S., Zhang, X., Feng, G., Ma, X., ... & Wang, F. (2022). Metabolomics changes in brain-gut axis after unpredictable chronic mild stress. *Psychopharmacology (Berl)*, 239(3), 729–743. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05958-w>

118. Parker, C. H., Naliboff, B. D., Shih, W., Presson, A. P., Kilpatrick, L., Gupta, A., ... & Chang, L. (2021). The Role of Resilience in Irritable Bowel Syndrome, Other Chronic Gastrointestinal Conditions, and the General Population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 19(12), 2541–2550.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.08.043>

119. Eijsbouts, C., Zheng, T., Kennedy, N. A., Bonfiglio, F., Anderson, C. A., Moutsianas, L., ... & Parkes, M. (2021). Genome-wide analysis of 53,400 people with irritable bowel syndrome highlights shared genetic pathways with mood and anxiety disorders. *Nature Genetics*, 53(11), 1543–1552. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00950-8>

120. Zhu, X., Zhang, C., Feng, S., He, R., & Zhang, S. (2024). Intestinal microbiota regulates the gut-thyroid axis: the new dawn of improving Hashimoto thyroiditis. *Clinical and Experimental Medicine*, 24(1), 39. <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01304-4>

121. Mendoza-León, M. J., Mangalam, A. K., Regaldiz, A., González-Madrid, E., Rangel-Ramírez, M. A., Álvarez-Mardonez, O., ... & Riedel, C. A. (2023). Gut microbiota short-chain fatty acids and their impact on the host thyroid function and diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1192216. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1192216>

122. Xi, Z., Yang, T., Huang, T., Zhou, J., & Yang, P. (2023). Identification and Preliminary Clinical Validation of Key Extracellular Proteins as the Potential Biomarkers

in Hashimoto's Thyroiditis by Comprehensive Analysis. *Biomedicines*, 11(12), 3127. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123127>

123. Janett-Pellegrini, C., Wildisen, L., Feller, M., Del Giovane, C., Moutzouri, E., Grolimund, O., ... & Rodondi, N. (2021). Prevalence and factors associated with chronic use of levothyroxine: A cohort study. *PLoS ONE*, 16(12), e0261160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261160>

124. Sessa, L., Malavolta, E., Soderò, G., Cipolla, C., & Rigante, D. (2025). The conspiring role of gut microbiota as primer of autoimmune thyroid diseases: A scoping focus. *Autoimmunity Reviews*, 24(5), 103780. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2025.103780>

125. Su, X., Zhao, Y., Li, Y., Ma, S., & Wang, Z. (2020). Gut dysbiosis is associated with primary hypothyroidism with interaction on gut-thyroid axis. *Clinical Science*, 134(12), 1521–1535. <https://doi.org/10.1042/CS20200475>

126. Zhang, M., Xu, Y., Sun, Z., Ban, Y., Zhai, S., Wang, W., ... & Guo, H. (2024). Evaluation of probiotics in the treatment of hypothyroidism in early pregnancy combined with small intestinal bacterial overgrowth. *Food Science & Nutrition*, 12(4), 2671–2678. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3948>

127. Yan, K., Sun, X., Fan, C., Wang, X., & Yu, H. (2024). Unveiling the Role of Gut Microbiota and Metabolites in Autoimmune Thyroid Diseases: Emerging Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(20), 10918. <https://doi.org/10.3390/ijms252010918>

128. Mearin, F., Lacy, B. E., Chang, L., Chey, W. D., Lembo, A. J., Simren, M., ... & Spiller, R. (2016). Bowel Disorders. *Gastroenterology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>

129. Barberio, B., Houghton, L. A., Yiannakou, Y., Savarino, E. V., Black, C. J., & Ford, A. C. (2021). Symptom Stability in Rome IV vs Rome III Irritable Bowel Syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, 116(2), 362–371. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000946>

130. Black, C. J., Yiannakou, Y., Houghton, L. A., & Ford, A. C. (2020). Epidemiological, Clinical, and Psychological Characteristics of Individuals with Self-reported Irritable Bowel Syndrome Based on the Rome IV vs Rome III Criteria. *Clinical*

Gastroenterology and Hepatology, 18(2), 392–398.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.037>

131. Goodoory, V. C., Houghton, L. A., Yiannakou, Y., Black, C. J., & Ford, A. C. (2022). Natural History and Disease Impact of Rome IV Vs Rome III Irritable Bowel Syndrome: A Longitudinal Follow-Up Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(3), 569–577.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.04.043>

132. Drossman, D. A., & Tack, J. (2022). Rome Foundation Clinical Diagnostic Criteria for Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*, 162(3), 675–679. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.11.019>

133. Shokouhi, N., Mohammadi, S., Ghanbari, Z., & Montazeri, A. (2022). Development of a new version of the Bristol Stool Form Scale: Translation, content validity, face validity, and reliability of the Persian version. *BMJ Open Gastroenterology*, 9(1), e001017. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2022-001017>

134. Almario, C. V., Sharabi, E., Chey, W. D., Lauzon, M., Higgins, C. S., & Spiegel, B. M. R. (2023). Prevalence and Burden of Illness of Rome IV Irritable Bowel Syndrome in the United States: Results From a Nationwide Cross-Sectional Study. *Gastroenterology*, 165(6), 1475–1487. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.08.010>

135. Yu, V., Ballou, S., Hassan, R., Singh, P., Shah, E., Rangan, V., ... & Lembo, A. (2021). Abdominal Pain and Depression, Not Bowel Habits, Predict Health Care Utilization in Patients With Functional Bowel Disorders. *American Journal of Gastroenterology*, 116(8), 1720–1726. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001306>

136. Hod, K., Ringel, Y., van Tilburg, M. A. L., & Ringel-Kulka, T. (2019). Bloating in Irritable Bowel Syndrome Is Associated with Symptoms Severity, Psychological Factors, and Comorbidities. *Digestive Diseases and Sciences*, 64(5), 1288–1295. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5352-5>

137. Wang, X. J., Ebbert, J. O., Loftus, C. G., Rosedahl, J. K., & Philpot, L. M. (2023). Comorbid extra-intestinal central sensitization conditions worsen irritable bowel syndrome in primary care patients. *Neurogastroenterology & Motility*, 35(4), e14546. <https://doi.org/10.1111/nmo.14546>

138. Shiha, M. G., & Aziz, I. (2021). Review article: Physical and psychological comorbidities associated with irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 54(Suppl 1), S12–S23. <https://doi.org/10.1111/apt.16589>
139. Barassi, G., Pirozzi, G. A., Di Iorio, A., Pellegrino, R., Galasso, P., Heimes, D., ... & Panunzio, M. (2024). Quantum Medicine and Irritable Bowel Syndrome-Associated Chronic Low-Back Pain: A Pilot Observational Study on the Clinical and Bio-Psychosocial Effects of Bioresonance Therapy. *Medicina (Kaunas)*, 60(7), 1099. <https://doi.org/10.3390/medicina60071099>
140. Funaki, Y., Kaneko, H., Kawamura, Y., Yoshimine, T., Tamura, Y., Izawa, S., ... & Kasugai, K. (2017). Impact of Comorbid Irritable Bowel Syndrome on Treatment Outcome in Non-Erosive Reflux Disease on Long-Term Proton Pump Inhibitor in Japan. *Digestion*, 96(1), 39–45. <https://doi.org/10.1159/000477801>
141. Thakur, E. R., Quigley, B. M., El-Serag, H. B., Gudleski, G. D., & Lackner, J. M. (2016). Medical comorbidity and distress in patients with irritable bowel syndrome: The moderating role of age. *Journal of Psychosomatic Research*, 88, 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.07.006>
142. Cuciureanu, D. I., Bistriceanu, C. E., Vulpoi, G. A., Cuciureanu, T., Antochi, F., & Roceanu, A. M. (2024). Migraine Comorbidities. *Life (Basel)*, 14(1), 74. <https://doi.org/10.3390/life14010074>
143. Guo, J., Pei, L., Chen, L., Chen, H., Gu, D., Peng, Y., & Sun, J. (2021). Bidirectional association between irritable bowel syndrome and restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine*, 77, 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.12.002>
144. Üçüncü, M. Z., Çoruh Akyol, B., & Toprak, D. (2020). The early diagnosis of fibromyalgia in irritable bowel syndrome patients. *Medical Hypotheses*, 143, 110119. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110119>
145. Bayrak, M. (2020). Metabolic syndrome, depression, and fibromyalgia syndrome prevalence in patients with irritable bowel syndrome: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*, 99(23), e20577. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020577>

146. Yao, X., Yang, Y., Zhang, S., Shi, Y., Zhang, Q., & Wang, Y. (2020). The impact of overlapping functional dyspepsia, belching disorders and functional heartburn on anxiety, depression and quality of life of Chinese patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology*, 20(1), 209. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01357-1>
147. Turna, J., Grosman Kaplan, K., Patterson, B., Bercik, P., Anglin, R., Soreni, N., & Van Ameringen, M. (2019). Higher prevalence of irritable bowel syndrome and greater gastrointestinal symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 118, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.004>
148. Kibune Nagasako, C., Garcia Montes, C., Silva Lorena, S. L., & Mesquita, M. A. (2016). Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 108(2), 59–64. <https://doi.org/10.17235/reed.2015.3979/2015>
149. Hidayat, A. A., Waskito, L. A., Sugihartono, T., Aftab, H., Rezkitha, Y. A. A., Vilaichone, R. K., & Miftahussurur, M. (2024). Diagnostic strategy of irritable bowel syndrome: a low- and middle-income country perspective. *Intestinal Research*, 22(3), 286–296. <https://doi.org/10.5217/ir.2023.00199>
150. Budtz, C. R., Rønn-Smidt, H., Thomsen, J. N. L., Hansen, R. P., & Christiansen, D. H. (2022). Primary care physical therapists' experiences when screening for serious pathologies among their patients: a qualitative study. *Physical Therapy*, 102(5), pzac026. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzac026>
151. Mittal, A., Gupta, S., Afridi, F., Dimitrey, A., & Ahlawat, S. (2022). Do socio-demographics play a role in the prevalence of red flags and pursuant colonoscopies in patients with irritable bowel syndrome? *Cureus*, 14(5), e25137. <https://doi.org/10.7759/cureus.25137>
152. Quigley, E. M. M., Abdel-Hamid, H., Barbara, G., Bhatia, S. J., Boeckxstaens, G., De Giorgio, R., ... & Simrén, M. (2012). A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on irritable bowel syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46(5), 356–366. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318247157c>

153. Hung, K. W., Leiman, D. A., Kaza, A., Watson, R., Chang, L., & Maratt, J. K. (2025). AGA Institute quality indicator development for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 168(3), 612–622.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.11.003>
154. Moayyedi, P., Andrews, C. N., MacQueen, G., Korownyk, C., Marsiglio, M., Graff, L., ... & Vanner, S. (2019). Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of irritable bowel syndrome (IBS). *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 2(1), 6–29. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy071>
155. Kindt, S., Louis, H., De Schepper, H., Arts, J., Caenepeel, P., De Looze, D., ... & Tack, J. (2022). Belgian consensus on irritable bowel syndrome. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 85(2), 360–382. <https://doi.org/10.51821/85.2.10100>
156. Mowat, C., Digby, J., Strachan, J. A., McCann, R., Hall, C., Heather, D., ... & Steele, R. J. C. (2019). Impact of introducing a faecal immunochemical test (FIT) for haemoglobin into primary care on the outcome of patients with new bowel symptoms: a prospective cohort study. *BMJ Open Gastroenterology*, 6(1), e000293. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000293>
157. Aziz, I., & Simrén, M. (2021). The overlap between irritable bowel syndrome and organic gastrointestinal diseases. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 6(2), 139–148. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30212-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30212-0)
158. Begtrup, L. M., Engsbø, A. L., Kjeldsen, J., Larsen, P. V., Schaffalitzky de Muckadell, O., Bytzer, P., & Jarbøl, D. E. (2013). A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(8), 956–962.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.038>
159. Engsbø, A. L., Begtrup, L. M., Hastrup, P., Storsveen, M. M., Bytzer, P., Kjeldsen, J., ... & Jarbøl, D. E. (2021). A positive diagnostic strategy is safe and saves endoscopies in patients with irritable bowel syndrome: A five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Neurogastroenterology & Motility*, 33(3), e14004. <https://doi.org/10.1111/nmo.14004>

160. Khasawneh, M., Craig, O. F., Gracie, D. J., Black, C. J., & Ford, A. C. (2023). A diagnosis of irritable bowel syndrome using Rome IV criteria and limited investigations is durable in secondary care. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 21(13), 3397–3404.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.05.022>
161. Heidelbaugh, J. J., Hungin, A. P., Palsson, O. S., Anastasiou, F., Agréus, L., Fracasso, P., ... & Drossman, D. A. (2025). Perceptions and practices of primary care providers in Europe and the US in the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: A multinational survey. *Neurogastroenterology & Motility*, 37(2), e14967. <https://doi.org/10.1111/nmo.14967>
162. Asghar, Z., Thoufeeq, M., Kurien, M., Ball, A. J., Rej, A., Tai, D. F. W., ... & Aziz, I. (2022). Diagnostic yield of colonoscopy in patients with symptoms compatible with Rome IV functional bowel disorders. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(2), 334–341.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.08.062>
163. Barbara, G., Cremon, C., Bellini, M., Corsetti, M., Di Nardo, G., Falangone, F., ... & Marasco, G. (2023). Italian guidelines for the management of irritable bowel syndrome: Joint consensus from multiple Italian gastroenterological societies. *Digestive and Liver Disease*, 55(2), 187–207. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.11.015>
164. Brandler, J., & Chey, W. D. (2022). Fishing for irritable bowel syndrome: Which alarm features weave the best net? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(2), 276–278. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.11.020>
165. Ghoshal, U. C., Sachdeva, S., Pratap, N., Karyampudi, A., Mustafa, U., Abraham, P., ... & Drossman, D. A. (2023). Indian consensus statements on irritable bowel syndrome in adults: A guideline by the Indian Neurogastroenterology and Motility Association and the Indian Society of Gastroenterology. *Indian Journal of Gastroenterology*, 42(2), 249–273. <https://doi.org/10.1007/s12664-022-01333-5>
166. Yang, Q., Wei, Z. C., Liu, N., Pan, Y. L., Jiang, X. S., Tantai, X. X., ... & Wang, J. H. (2022). Predictive value of alarm symptoms in Rome IV irritable bowel syndrome: A multicenter cross-sectional study. *World Journal of Clinical Cases*, 10(2), 563–575. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i2.563>

167. Gwee, K. A., Gonlachanvit, S., Ghoshal, U. C., Chua, A. S. B., Miwa, H., Wu, J., ... & Hongo, M. (2019). Second Asian consensus on irritable bowel syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 25(3), 343–362. <https://doi.org/10.5056/jnm19041>
168. Vasant, D. H., Paine, P. A., Black, C. J., Houghton, L. A., Everitt, H. A., Corsetti, M., ... & Ford, A. C. (2021). British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*, 70(7), 1214–1240. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324598>
169. Bierła, J. B., Cukrowska, B., Skrzydło-Radomańska, B., Prozorow-Król, B., Kurzeja-Mirosław, A., Cichoż-Lach, H., ... & Sowińska, A. (2023). The occurrence of gluten-related antibodies, sensitization to selected food allergens, and antibodies against intrinsic factor in adult patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Journal of Personalized Medicine*, 13(7), 1165. <https://doi.org/10.3390/jpm13071165>
170. Bojarski, C., Tangermann, P., Barmeyer, C., Buchkremer, J., Kiesslich, R., Ellrichmann, M., ... & Schumann, M. (2022). Prospective, double-blind diagnostic multicentre study of confocal laser endomicroscopy for wheat sensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*, 71(8), 1567–1576. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325181>
171. Marasco, G., Cremon, C., Barbaro, M. R., Stanghellini, V., & Barbara, G. (2022). Gut microbiota signatures and modulation in irritable bowel syndrome. *Microbiome Research Reports*, 1(2), 11. <https://doi.org/10.20517/mrr.2021.12>
172. Golla, R., Vuyyuru, S., Kante, B., Kumar, P., Thomas, D. M., Makharia, G., ... & Ahuja, V. (2023). Long-term gastrointestinal sequelae following COVID-19: A prospective follow-up cohort study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 21(3), 789–796.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.10.015>
173. Bischoff, S. C., Barazzoni, R., Busetto, L., Campmans-Kuijpers, M., Cardinale, V., Chermesh, I., ... & Cuerda, C. (2022). European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases. *United European Gastroenterology Journal*, 10(7), 663–720. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12280>
174. Chey, W. D., Lembo, A. J., Yang, Y., & Rosenbaum, D. P. (2021). Efficacy of tenapanor in treating patients with irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week,

placebo-controlled phase 3 trial (T3MPO-2). *American Journal of Gastroenterology*, 116(6), 1294–1303. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001056>

175. Keefer, L., Ko, C. W., & Ford, A. C. (2021). AGA clinical practice update on management of chronic gastrointestinal pain in disorders of gut-brain interaction: Expert review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 19(12), 2481–2488.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.07.006>

176. Lacy, B. E. (2023). A patient-centered approach to managing IBS-C and CIC. *Journal of Family Practice*, 72(6 Suppl), S1–S6. <https://doi.org/10.12788/jfp.0514>

177. Sturkenboom, R., Essers, B. A. B., Masclee, A. A. M., & Keszthelyi, D. (2022). Do patients' and physicians' perspectives differ on preferences for irritable bowel syndrome treatment? *Journal of Patient Experience*, 9, 23743735221147762. <https://doi.org/10.1177/23743735221147762>

178. Savarino, E., Zingone, F., Barberio, B., Marasco, G., Akyuz, F., Akpınar, H., ... & Barbara, G. (2022). Functional bowel disorders with diarrhoea: Clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. *United European Gastroenterology Journal*, 10(6), 556–584. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12259>

179. Thakur, E. R., Shapiro, J. M., Wellington, J., Sohl, S. J., Danhauer, S. C., Moshiree, B., ... & Koch, K. (2024). A systematic review of yoga for the treatment of gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterology and Motility*, e14915. <https://doi.org/10.1111/nmo.14915>

180. Nordin, E., Brunius, C., Landberg, R., & Hellström, P. M. (2022). FODMAPs, but not gluten, elicit modest symptoms of irritable bowel syndrome: A double-blind, placebo-controlled, randomized three-way crossover trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 115(2), 344–352. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab337>

181. van Lanen, A. S., de Bree, A., & Greyling, A. (2021). Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nutrition*, 60(6), 3505–3522. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02473-0>

182. Bellini, M., Tonarelli, S., Nagy, A. G., Pancetti, A., Costa, F., Ricchiuti, A., ... & Rossi, A. (2020). Low FODMAP diet: Evidence, doubts, and hopes. *Nutrients*, 12(1), 148. <https://doi.org/10.3390/nu12010148>
183. Lembo, A., Sultan, S., Chang, L., Heidelbaugh, J. J., Smalley, W., & Verne, G. N. (2022). AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterology*, 163(1), 137–151. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.017>
184. Calvet, X. (2022). Recommendations for pharmacologic management of IBS with diarrhea. *Annals of Internal Medicine*, 175(11), JC123. <https://doi.org/10.7326/J22-0087>
185. Rangan, V., Ballou, S., Shin, A., Camilleri, M., Lembo, A., & Beth Israel Deaconess Medical Center GI Motility Working Group. (2020). Use of treatments for irritable bowel syndrome and patient satisfaction based on the IBS in America survey. *Gastroenterology*, 158(3), 786–788.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.10.036>
186. Chang, L., Sultan, S., Lembo, A., Verne, G. N., Smalley, W., & Heidelbaugh, J. J. (2022). AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology*, 163(1), 118–136. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.016>
187. Chang, L., Chey, W. D., Imdad, A., Almario, C. V., Bharucha, A. E., Diem, S., ... & Sultan, S. (2023). American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology clinical practice guideline: Pharmacological management of chronic idiopathic constipation. *Gastroenterology*, 164(7), 1086–1106. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.03.214>
188. Al Jandali, H. M., Naseer, M., Sabbagh, H., Abebe, E., & Maeza, A. (2015). Incidence of ischemic colitis in patient using alosetron for IBS: 394. *American Journal of Gastroenterology*, 110, S170.
189. Ray, J., & LaBundy, J. (2022). Lower gastrointestinal tract disorders: Clinical updates in women's health care primary and preventive care review. *Obstetrics & Gynecology*, 139(6), 1201. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004812>

190. Gwee, K. A., Lee, Y. Y., Suzuki, H., Ghoshal, U. C., Holtmann, G., Bai, T., ... & Toh, C. (2023). Asia-Pacific guidelines for managing functional dyspepsia overlapping with other gastrointestinal symptoms. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 38(2), 197–209. <https://doi.org/10.1111/jgh.16046>
191. Ford, A. C., Lacy, B. E., Harris, L. A., Quigley, E. M. M., & Moayyedi, P. (2019). Effect of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 114(1), 21–39. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0222-5>
192. Fritsch, P., Kolber, M. R., & Korownyk, C. (2020). Antidepressants for irritable bowel syndrome. *Canadian Family Physician*, 66(4), 265. <https://www.cfp.ca/content/66/4/265>
193. Deljavan Ghodrati, A., & Comoglu, T. (2024). Rifaximin and alternative agents in the management of irritable bowel syndrome: A comprehensive review. *Archiv der Pharmazie*, 357(10), e2400356. <https://doi.org/10.1002/ardp.202400356>
194. Chang, L., Wei, Y., & Hashimoto, K. (2022). Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Research Bulletin*, 182, 44–56. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.02.004>
195. Sometti, D., Ballan, C., Wang, H., Braun, C., & Enck, P. (2021). Effects of the antibiotic rifaximin on cortical functional connectivity are mediated through insular cortex. *Scientific Reports*, 11(1), 4479. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83994-4>
196. Tkach, S. M., Dorofeev, A. E., & Mirzabaeva, N. M. (2020). Effectiveness of rifaximin in the treatment of abdominal pain at irritable bowel syndrome. *Modern Gastroenterology*, 4, 22–28. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-4-22>
197. Khan, Z., Khan, S. K., Reyaz, I., Anam, H., Ijaz, O., Attique, I., ... & Saleem, F. (2023). Effectiveness of rifaximin on the outcomes of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus*, 15(9), e44807. <https://doi.org/10.7759/cureus.44807>
198. Brenner, D. M., Sayuk, G. S., Gutman, C. R., Jo, E., Elmes, S. J. R., Liu, L. W. C., & Cash, B. D. (2019). Efficacy and safety of eluxadoline in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea who report inadequate symptom control with loperamide: RELIEF

phase 4 study. *American Journal of Gastroenterology*, 114(9), 1502–1511. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000327>

199. Gawron, A. J., & Bielefeldt, K. (2018). Risk of pancreatitis following treatment of irritable bowel syndrome with eluxadoline. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(3), 378–384.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.08.006>

200. Liddle, R. A. (2023). Guanylyl cyclase C ameliorates visceral pain: An unsuspected link. *Journal of Clinical Investigation*, 133(4), e166703. <https://doi.org/10.1172/JCI166703>

201. Peng, L. H., Fang, J. Y., Dai, N., Shen, X. Z., Yang, Y. L., Sun, J., & Yang, Y. S. (2022). Efficacy and safety of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: Chinese sub-cohort analysis of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Digestive Diseases*, 23(2), 99–110. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.13081>

202. Liu, W. Q., Shu, L., Zhou, X., Wang, X. F., Liu, S., & Shi, Z. H. (2024). Evaluation of the efficacy of polyethylene glycol in combination with different doses of linaclotide in a fractionated bowel preparation for colonoscopy: A prospective randomized controlled study. *International Journal of Colorectal Disease*, 39(1), 143. <https://doi.org/10.1007/s00384-024-04718-4>

203. Park, Y. S., Kang, S. B., Marchelletta, R. R., Penrose, H. M., Ruiter-Visser, R., Jung, B., ... & McCole, D. F. (2023). The ClC-2 chloride channel activator, lubiprostone, improves intestinal barrier function in biopsies from Crohn's disease but not ulcerative colitis patients. *Pharmaceutics*, 15(3), 811. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030811>

204. Herekar, A., Shimoga, D., Jehangir, A., Shahsavari, D., Yan, Y., Karunaratne, T. B., & Sharma, A. (2023). Tenapanor in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation: Discovery, efficacy, and role in management. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 16, 79–85. <https://doi.org/10.2147/CEG.S384251>

205. Currò, D., Ianiro, G., & Gasbarrini, A. (2023). A pharmacokinetic evaluation of tenapanor for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation: An update of the literature. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 19(12), 889–894. <https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2294937>

206. Singh, P., Sayuk, G. S., Rosenbaum, D. P., Edelstein, S., Kozuka, K., & Chang, L. (2024). An overview of the effects of tenapanor on visceral hypersensitivity in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 17, 87–96. <https://doi.org/10.2147/CEG.S454526>
207. Van den Houte, K., Carbone, F., Pannemans, J., Corsetti, M., Fischler, B., Piessevaux, H., & Tack, J. (2019). Prevalence and impact of self-reported irritable bowel symptoms in the general population. *United European Gastroenterology Journal*, 7(2), 307–315. <https://doi.org/10.1177/2050640618821804>
208. Daniluk, J., Malecka-Wojcieszko, E., Skrzydło-Radomańska, B., & Rydzewska, G. (2022). The efficacy of mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome—A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 11(4), 1044. <https://doi.org/10.3390/jcm11041044>
209. Brenner, D. M., & Lacy, B. E. (2021). Antispasmodics for chronic abdominal pain: Analysis of North American treatment options. *American Journal of Gastroenterology*, 116(8), 1587–1600. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001266>
210. Bor, S., Leher, P., Chalbaud, A., & Tack, J. (2021). Efficacy of pinaverium bromide in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 14, 17562848211033740. <https://doi.org/10.1177/17562848211033740>
211. Traini, C., Idrizaj, E., Biagioni, C., Baccari, M. C., & Vannucchi, M. G. (2023). Otilonium bromide prevents cholinergic changes in the distal colon induced by chronic water avoidance stress, a rat model of irritable bowel syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 7440. <https://doi.org/10.3390/ijms24087440>
212. Rai, R. R., & Nijhawan, S. (2021). Comparative evaluation of efficacy and safety of drotaverine versus mebeverine in irritable bowel syndrome: A randomized double-blind controlled study. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 27(3), 136–143. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_266_20
213. Hatami, K., Kazemi-Motlagh, A. H., Ajdarkosh, H., Zargar, A., Karimi, M., Shamshiri, A. R., ... & Ghadir, M. R. (2020). Comparing the efficacy of cumin Sofouf with

mebeverine on irritable bowel syndrome severity and quality of life: A double-blind randomized clinical trial. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*, 7, 186–194.

214. Shah, E. D., Brenner, D. M., & Chen, V. L. (2022). Baseline predictors of discontinuation of prescription drug therapy for IBS-C: Cohort analysis at an integrated healthcare system. *Digestive Diseases and Sciences*, 67(4), 1213–1221. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-06963-x>

215. Taylor, D. C. A., Abel, J. L., Martin, C., Doshi, J. A., Esoi, B., Korner, S., ... & Hunter, A. G. (2020). Comprehensive assessment of patients with irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation using deterministically linked administrative claims and patient-reported data. *Journal of Medical Economics*, 23(10), 1072–1083. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1799816>

216. Almonajjed, M. B., Wardeh, M., Atlagh, A., Ismaiel, A., Popa, S. L., Rusu, F., ... & Dumitrascu, D. L. (2025). Impact of microbiota on irritable bowel syndrome pathogenesis and management: A narrative review. *Medicina*, 61(1), 109. <https://doi.org/10.3390/medicina61010109>

217. Sendzischew Shane, M. A., Ruddy, J., Cline, M., Rosenbaum, D. P., Edelstein, S., & Moshiree, B. (2024). Review of the patient burden and therapeutic landscape of irritable bowel syndrome with constipation in the United States. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 17, 227–253. <https://doi.org/10.2147/CEG.S464375>

218. Garofalo, C., Cristiani, C. M., Ilari, S., Passacatini, L. C., Malafoglia, V., Viglietto, G., ... & Muscoli, C. (2023). Fibromyalgia and irritable bowel syndrome interaction: A possible role for gut microbiota and gut-brain axis. *Biomedicines*, 11(6), 1701. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061701>

219. Seeling, K. S., Hehl, L., Vell, M. S., Rendel, M. D., Creasy, K. T., Trautwein, C., ... & Schneider, C. V. (2023). Comorbidities, biomarkers and cause specific mortality in patients with irritable bowel syndrome: A phenome-wide association study. *United European Gastroenterology Journal*, 11(5), 458–470. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12397>

220. Ware, J. E., Jr. (2025). Improved items for estimating SF-36 profile and summary component scores: Construction and validation of an 8-item QOL General

(QGEN) survey. *Medical Care*, 63(4), 300–310.
<https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000002122>

221. Park, J. H., Jeong, H. J., Lee, K. E., Lee, H. S., Yu, S. J., Yoon, J. S., Choi, E. J., Park, J. H., Bang, K. B., Kim, J. S., Kim, Y. S., & IBS Research Study Group of the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. (2024). Differences in prevalence and psychosocial characteristics of irritable bowel syndrome according to Rome III and Rome IV criteria in medical and nursing students. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 30(4), 491–500. <https://doi.org/10.5056/jnm22067>

222. Використання опитувальника SF-36 в оцінці якості життя у пацієнтів із уратним нефролітіазом коморбідним з метаболічним синдромом (2022). *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 44–50. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i4.12797>

223. O'Connor, A., Gill, S., Neary, E., White, S., & Ford, A. C. (2025). Impact of HADS anxiety and depression scores on the efficacy of dietary interventions for irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 61(1), 177–185. <https://doi.org/10.1111/apt.18337>

224. Longo, U. G., Papalia, R., De Salvatore, S., Marinozzi, A., Piergentili, I., Lalli, A., Bandini, B., Franceschetti, E., & Denaro, V. (2023). Establishing the minimum clinically significant difference (MCID) and the patient acceptable symptom score (PASS) for the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with rotator cuff disease and shoulder prosthesis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1540. <https://doi.org/10.3390/jcm12041540>

225. Karlsson, J., Hammarström, E., Fogelkvist, M., & Lundqvist, L. O. (2024). Psychometric characteristics of the Hospital Anxiety and Depression Scale in stroke survivors of working age before and after inpatient rehabilitation. *PLOS ONE*, 19(8), e0306754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0306754>

226. Onofrijchuk, J. A., Solovyova, G. A., Bogomaz, V. M., Kozak, N. P., Skrypnychenko, S. V., & Onofrijchuk, Y. A. (2024). Clinical features, anxiety and depression among patients with irritable bowel syndrome with constipation and

Hashimoto's thyroiditis with hypothyroidism. *Modern Gastroenterology (Ukraine)*, 1, 14–18. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-1-14>

227. Onofrijchuk, J. A., Svintsitskyi, I. A., & Solovyova, G. A. (2024). Gut microbiome composition and frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome with constipation and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis: A pilot single-center, cross-sectional study. *Endokrynologia*, 29(4), 324–330. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2024.29-4.324>

228. Onofrijchuk, Y. (2025). Efficiency of management of patients with irritable bowel syndrome with constipation and autoimmune thyroiditis with hypothyroidism using rifaximin. *International Journal of Endocrinology*, 21(2). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.2.2025.1502>

229. Kurapov, A., Danyliuk, I., Loboda, A., Kalaitzaki, A., Kowatsch, T., Klimash, T., & Predko, V. (2023). Six months into the war: A first-wave study of stress, anxiety, and depression among in Ukraine. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1190465. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1190465>

230. Rometsch, C., Mansueto, G., Maas Genannt Bermpohl, F., et al. (2024). Prevalence of functional disorders across Europe: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 39, 571–586. <https://doi.org/10.1007/s10654-024-01109-5>

231. Di Rosa, C., Altomare, A., Terrigno, V., Carbone, F., Tack, J., Cicala, M., & Guarino, M. P. L. (2023). Constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS-C): Effects of different nutritional patterns on intestinal dysbiosis and symptoms. *Nutrients*, 15(7), 1647. <https://doi.org/10.3390/nu15071647>

232. Ohlsson, B., Sjöberg, K., Alm, R., & Fredrikson, G. N. (2011). Patients with irritable bowel syndrome and dysmotility express antibodies against gonadotropin-releasing hormone in serum. *Neurogastroenterology & Motility*, 23(11), 1000–1006, e459. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01744.x>

233. Zhang, Y., Liao, J., & Fan, W. (2024). Role of autoantibodies in the pathophysiology of irritable bowel syndrome: A review. *Frontiers in Physiology*, 15, 1359003. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1359003>

234. Khadka, M., Kafle, B., Sharma, S., & Khadga, P. K. (2018). Prevalence of thyroid dysfunction in irritable bowel syndrome. *Journal of Universal College of Medical Sciences*, 4(2), 1–5. <https://doi.org/10.3126/jucms.v4i2.19082>
235. Nakata, R., Tanaka, F., Sugawara, N., Kojima, Y., Takeuchi, T., Shiba, M., Higuchi, K., & Fujiwara, Y. (2022). Analysis of autonomic function during natural defecation in patients with irritable bowel syndrome using real-time recording with a wearable device. *PLOS ONE*, 17(12), e0278922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278922>
236. Kano, M., Yoshizawa, M., Kono, K., Muratsubaki, T., Morishita, J., Van Oudenhove, L., Yagihashi, M., Mugikura, S., Dupont, P., Takase, K., Kanazawa, M., & Fukudo, S. (2019). Parasympathetic activity correlates with subjective and brain responses to rectal distension in healthy subjects but not in non-constipated patients with irritable bowel syndrome. *Scientific Reports*, 9(1), 7358. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43455-5>
237. Gholamnezhad, F., Qeisari, A., & Shahriarirad, R. (2023). Gastroesophageal reflux disease incidence among male patients with irritable bowel syndrome: A single-center cross-sectional study in southern Iran. *JGH Open*, 7(2), 152–156. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12867>
238. Cellini, M., Santaguida, M. G., Virili, C., Capriello, S., Brusca, N., Gargano, L., & Centanni, M. (2017). Hashimoto's thyroiditis and autoimmune gastritis. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 92. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00092>
239. Steinsvik, E. K., Valeur, J., Hausken, T., & Gilja, O. H. (2020). Postprandial symptoms in patients with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: Relations to ultrasound measurements and psychological factors. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 26(1), 96–105. <https://doi.org/10.5056/jnm19072>
240. Xu, G. M., Hu, M. X., Li, S. Y., Ran, X., Zhang, H., & Ding, X. F. (2024). Thyroid disorders and gastrointestinal dysmotility: An old association. *Frontiers in Physiology*, 15, 1389113. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1389113>

241. Kotak, P. S., Kadam, A., Acharya, S., Kumar, S., & Varma, A. (2024). Beyond the thyroid: A narrative review of extra-thyroidal manifestations in Hashimoto's disease. *Cureus*, 16(10), e71126. <https://doi.org/10.7759/cureus.71126>
242. Lerner, A., Freire de Carvalho, J., Kotrova, A., & Shoenfeld, Y. (2022). Gluten-free diet can ameliorate the symptoms of non-celiac autoimmune diseases. *Nutrition Reviews*, 80(3), 525–543. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab039>
243. Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., ... & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
244. Ford, A. C., Vanner, S., Kashyap, P. C., & Nasser, Y. (2024). Chronic visceral pain: New peripheral mechanistic insights and resulting treatments. *Gastroenterology*, 166(6), 976–994. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.01.045>
245. Ruscio, M., Guard, G., Piedrahita, G., & D'Adamo, C. R. (2022). The relationship between gastrointestinal health, micronutrient concentrations, and autoimmunity: A focus on the thyroid. *Nutrients*, 14(17), 3572. <https://doi.org/10.3390/nu14173572>
246. Yeşilova, A., Bilge, M., Gökden, Y., & Adaş, M. (2023). Irritable bowel syndrome in women with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: Is there any relationship between thyroid autoimmunity and irritable bowel syndrome? *Cerrahpaşa Medical Journal*, 47(2), 123–128. <https://doi.org/10.5152/cjm.2022.22054>
247. Fatima, R., & Aziz, M. (2023). Achlorhydria. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534836/>
248. Hussein, H., Van Remoortel, S., & Boeckxstaens, G. E. (2024). Irritable bowel syndrome: When food is a pain in the gut. *Immunological Reviews*, 326(1), 102–116. <https://doi.org/10.1111/imr.13374>
249. Malone, J. C., & Thavamani, A. (2023). Physiology, gastrocolic reflex. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534300/>

250. Furgała, A., Ciesielczyk, K., Przybylska-Feluś, M., Jabłoński, K., Gil, K., & Zwolińska-Wcisło, M. (2023). Postprandial effect of gastrointestinal hormones and gastric activity in patients with irritable bowel syndrome. *Scientific Reports*, 13(1), 9420. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36445-1>
251. Zhao, Y., & Zou, D. W. (2023). Gut microbiota and irritable bowel syndrome. *Journal of Digestive Diseases*, 24(5), 312–320. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.13204>
252. Gryaznova, M., Smirnova, Y., Burakova, I., Morozova, P., Lagutina, S., Chizhkov, P., Korneeva, O., & Syromyatnikov, M. (2024). Fecal microbiota characteristics in constipation-predominant and mixed-type irritable bowel syndrome. *Microorganisms*, 12(7), 1414. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12071414>
253. Lu, S., Chen, Y., Guo, H., Liu, Z., Du, Y., & Duan, L. (2024). Differences in clinical manifestations and the fecal microbiome between irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth. *Digestive and Liver Disease*, 56, 2027–2037. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2024.07.011>
254. Berentsen, B., Nagaraja, B. H., Teige, E. P., Lied, G. A., Lundervold, A. J., Lundervold, K., Steinsvik, E. K., Hillestad, E. R., Valeur, J., Brønstad, I., Gilja, O. H., Osnes, B., Hatlebakk, J. G., Haász, J., Labus, J., Gupta, A., Mayer, E. A., Benitez-Páez, A., Sanz, Y., ... Hausken, T. (2020). Study protocol of the Bergen brain-gut-microbiota-axis study: A prospective case-report characterization and dietary intervention study. *Medicine*, 99(37), e21950. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021950>
255. Vester-Andersen, M. K., Mirsepasi-Lauridsen, H. C., Prosberg, M. V., Mortensen, C. O., Träger, C., Skovsen, K., Thorkilgaard, T., Nøjgaard, C., Vind, I., Krogfelt, K. A., Sørensen, N., Bendtsen, F., & Petersen, A. M. (2019). Increased abundance of proteobacteria in aggressive Crohn's disease seven years after diagnosis. *Scientific Reports*, 9(1), 13473. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49833-3>
256. Vasapolli, R., Schulz, C., Schweden, M., Casèn, C., Kirubakaran, G. T., Kirste, K. H., Macke, L., Link, A., Schütte, K., & Malfertheiner, P. (2021). Gut microbiota profiles and the role of anti-CdtB and anti-vinculin antibodies in patients with functional gastrointestinal disorders. *European Journal of Clinical Investigation*, 51(12), e13666. <https://doi.org/10.1111/eci.13666>

257. Andrews, C. N., Sidani, S., & Marshall, J. K. (2020). Clinical management of the microbiome in irritable bowel syndrome. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 4(1), 36–43. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwz037>
258. Terra, I., Santeiro, C., & da Fonseca Rua, J. (2023). Supplementation with Bifidobacterium and symptomatic control in irritable bowel syndrome: An evidence-based review. *Cureus*, 15(8), e44447. <https://doi.org/10.7759/cureus.44447>
259. Chen, H., Ou, R., Tang, N., Su, W., Yang, R., Yu, X., Zhang, G., Jiao, J., & Zhou, X. (2023). Alteration of the gut microbiota in irritable bowel syndrome: An integrated analysis based on multicenter amplicon sequencing data. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03953-7>
260. Asha, M. Z., & Khalil, S. F. H. (2020). Efficacy and safety of probiotics, prebiotics and synbiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 20(1), e13–e24. <https://doi.org/10.18295/squmj.2020.20.01.003>
261. Dior, M., Delagrèverie, H., Duboc, H., Jouet, P., Coffin, B., Brot, L., Humbert, L., Trugnan, G., Seksik, P., Sokol, H., Rainteau, D., & Sabate, J. M. (2016). Interplay between bile acid metabolism and microbiota in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, 28(9), 1330–1340. <https://doi.org/10.1111/nmo.12829>
262. Pittayanon, R., Lau, J. T., Yuan, Y., Leontiadis, G. I., Tse, F., Surette, M., & Moayyedi, P. (2019). Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome—a systematic review. *Gastroenterology*, 157(1), 97–108. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.049>
263. Zhao, H., Yuan, L., Zhu, D., Sun, B., Du, J., & Wang, J. (2022). Alterations and mechanism of gut microbiota in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Polish Journal of Microbiology*, 71(2), 173–189. <https://doi.org/10.33073/pjm-2022-016>
264. Zhang, S., Zhao, X., Wang, X., Jin, H., Chen, L., Ma, Y., Chi, Y., Zhang, J., & Gao, Y. (2024). Gut microecology may be involved in the pathogenesis of Hashimoto thyroiditis by reducing production of hydrogen sulfide. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 109(3), 792–801. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad588>

265. Zheng, J., Sun, Q., Zhang, M., Liu, C., Su, Q., Zhang, L., Xu, Z., Lu, W., Ching, J., Tang, W., Cheung, C. P., Hamilton, A. L., Wilson O'Brien, A. L., Wei, S. C., Bernstein, C. N., Rubin, D. T., Chang, E. B., Morrison, M., Kamm, M. A., ... Ng, S. C. (2024). Noninvasive, microbiome-based diagnosis of inflammatory bowel disease. *Nature Medicine*, 30(12), 3555–3567. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03280-4>
266. Knezevic, J., Starchl, C., Tmava Berisha, A., & Amrein, K. (2020). Thyroid-gut-axis: How does the microbiota influence thyroid function? *Nutrients*, 12(6), 1769. <https://doi.org/10.3390/nu12061769>
267. Shang, L., Zhang, T., Liu, X., Wang, H., Gao, C., Zhao, J., et al. (2019). AB0034 increased production of hydrogen and methane suggested bacterial overgrowth in the small intestine in patients with autoimmune disease detected by lactulose breath tests. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78, 1482–1483. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.6590>
268. Suha Nadem, M., Hassan, M. A., & Abdalrazaq, A. A. (2023). Assessment of quality of life in irritable bowel syndrome patients and detecting the factors that are associated with QOL in Thi-Qar, Iraq. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 30(5). <https://doi.org/10.47750/jptcp.2023.30.05.026>
269. Siegmann, E. M., Müller, H. H. O., Luecke, C., Philipsen, A., Kornhuber, J., & Grömer, T. W. (2018). Association of depression and anxiety disorders with autoimmune thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 75(6), 577–584. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0190>
270. Bhattacharjee, B., Upadhyay, S., & Ghosh, J. (2023). Study of the interrelationship between irritable bowel syndrome and hypothyroidism. *Acta Scientific Medical Sciences*, 7(4), 165–172. <https://doi.org/10.31080/asms.2023.07.1520>
271. Wang, B., Huang, J., & Chen, L. (2024). Association between depression and anxiety disorders with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. *Comprehensive Psychoneuroendocrinology*, 20, 100279. <https://doi.org/10.1016/j.cpnec.2024.100279>
272. Kryvoruchko, I. G., Skrypnyk, V., Prykhodko, N. P., Scherbak, I., & Yakimishina, L. I. (2021). Features of anxiety and depressive disorders in patients with

functional intestinal disorders. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 21(4), 43–48.
<https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.4.43>

273. Teoli, D., & Bhardwaj, A. (2025). Quality of life. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536962/>

274. Bosman, M. H. M. A., Weerts, Z. Z. R. M., Snijkers, J. T. W., Vork, L., Mujagic, Z., Masclee, A. A. M., Jonkers, D. M. A. E., & Keszthelyi, D. (2023). The socioeconomic impact of irritable bowel syndrome: An analysis of direct and indirect health care costs. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 21(10), 2660–2669.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.01.017>

275. Kawamura, Y., Yamamoto, S., Funaki, Y., et al. (2020). Internet survey on the actual situation of constipation in the Japanese population under 70 years old: Focus on functional constipation and constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology*, 55, 27–38. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01611-8>

276. Wouters, H. J. C. M., Wolffenbuttel, B. H. R., Muller Kobold, A. C., Links, T. P., Huls, G., & van der Klauw, M. M. (2023). Hypothyroidism, comorbidity and health-related quality of life: A population-based study. *Endocrine Connections*, 12(12), e230266.
<https://doi.org/10.1530/EC-23-0266>

277. Li, J., Huang, Q., Sun, S., Zhou, K., Wang, X., Pan, K., Zhang, Y., Wang, Y., Han, Q., Si, C., Li, S., Fan, S., & Li, D. (2024). Thyroid antibodies in Hashimoto's thyroiditis patients are positively associated with inflammation and multiple symptoms. *Scientific Reports*, 14(1), 27902. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78938-7>

278. Trindade, I. A., Melchior, C., Törnblom, H., & Simrén, M. (2022). Quality of life in irritable bowel syndrome: Exploring mediating factors through structural equation modelling. *Journal of Psychosomatic Research*, 159, 110809.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.110809>

279. Karki, B., Sherpa, T. W., Deo, R. K., & Thapa, P. (2024). Clinical response to rifaximin amongst irritable bowel syndrome (IBS) patients at Tertiary Level Hospital in Nepal. *Journal of Patan Academy of Health Sciences*, 11(1), 21–26.
<https://doi.org/10.3126/jpahs.v11i1.65652>

280. Ghoshal, U. C., Srivastava, D., & Misra, A. (2018). A randomized double-blind placebo-controlled trial showing rifaximin to improve constipation by reducing methane production and accelerating colon transit: A pilot study. *Indian Journal of Gastroenterology*, 37(5), 416–423. <https://doi.org/10.1007/s12664-018-0901-6>
281. Roszkowska, P., Klimczak, E., Ostrycharz, E., Rączka, A., Wojciechowska-Koszko, I., Dybus, A., Cheng, Y.-H., Yu, Y.-H., Mazgaj, S., & Hukowska-Szematowicz, B. (2024). Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) and twelve groups of related diseases—Current state of knowledge. *Biomedicines*, 12(5), 1030. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051030>
282. Bushyhead, D., & Quigley, E. M. M. (2022). Small intestinal bacterial overgrowth—Pathophysiology and its implications for definition and management. *Gastroenterology*, 163(3), 593–607. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.002>
283. Mattio, N., Pradat, P., Machon, C., Mialon, A., Roman, S., Cuerq, C., & Mion, F. (2024). Glucose breath test for the detection of small intestine bacterial overgrowth: Impact of diet prior to the test. *Neurogastroenterology and motility*, 36(6), e14801. <https://doi.org/10.1111/nmo.14801>.
284. Li, Y., Hong, G., Yang, M., Li, G., Jin, Y., Xiong, H., Qian, W., & Hou, X. (2020). Fecal bacteria can predict the efficacy of rifaximin in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Pharmacological Research*, 159, 104936. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104936>
285. Wang, J., Zhang, L., & Hou, X. (2021). Efficacy of rifaximin in treating small intestinal bacterial overgrowth: A systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 15(12), 1385–1399. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.2005579>

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Onofrijchuk JA, Solovyova GA, Bogomaz VM, Kozak NP, Skrypnychenko SV, Onofrijchuk YA. Clinical features, anxiety and depression among patients with irritable bowel syndrome with constipation and Hashimoto's thyroiditis with hypothyroidism. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2024; 1:14-18. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-1-14>.

(Здобувачем виконано збір та обробка матеріалу, статистичний аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

2. Onofrijchuk JA, Svintsitskyi IA, Solovyova GA. Gut microbiome composition and frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome with constipation and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis: a pilot single-center, cross-sectional study. Endokrynologia. 2024;29(4):324-330.

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.324. *(Здобувачем виконано збір та обробка матеріалу, статистичний аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).*

3. Onofrijchuk Y. Efficiency of Management of Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation and autoimmune Thyroiditis With Hypothyroidism Using Rifaximin. Int J Endocrinol. 2025;21(2): 190-197. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.2.2025.1502> *(Здобувачем виконано збір та обробка матеріалу, статистичний аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).*

ПРАЦІ АПРОБАЦІЙНОГО ХАРАКТЕРУ

Онофрійчук Ю.А. Доповідь на конгресі молодих ендокринологів і вчених Європейського товариства ендокринології (ESE) 2024, Гельсінкі, Фінляндія, 6-8 вересня 2024 року. “Alterations in gut microbiome in patients with autoimmune thyroiditis with hypothyroidism and irritable bowel syndrome with constipation.”