

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

На правах рукопису

БІЛООКА ЮЛІЯ ВЯЧЕСЛАВІВНА

УДК: 616.34-008.6-056.527-036.1-071

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ У
ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ

Магістерська робота на здобуття
освітньо-кваліфікаційного рівня
«магістр» медицини

Науковий керівник:
Федів Олександр Іванович,
доктор мед.наук, професор

Чернівці-2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ЯК МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА (огляд літератури).....	10
1.1 Ожиріння як фактор ризику захворювання товстого кишечника....	10
1.2 Клінічно-патогенетичні особливості синдрому подразненого кишечнику у хворих на ожиріння.....	13
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	24
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	24
2.2 Методи дослідження.....	25
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ПАРАЛЕЛІ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ КИШЕЧНИКУ У ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ.....	29
3.1. Оцінка функціонального стану кишечника у хворих на ожиріння...29	
3.2. Нейро-гуморальні порушення у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника.....	36
3.2.1. Зміни вегетативного статусу у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника	36
3.2.2. Вплив серотоніну на функціональний стан кишечника у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника.....	40
3.3. Протеолітична активність плазми крові у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника	48
3.4. Фібринолітична активність крові у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника	51
3.5. Стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника	54
3.6. Морфо-функціональні властивості еритроцитів у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника	58

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	64
ВИСНОВКИ.....	75
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	76
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	77

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВВЕС – відносна в'язкість еритроцитарної суспензії

ГВ – глутатіон відновлений

ГП – глутатіонпероксидаза

ГТ – глутатіон – S - трансфераза

ГТГ - гіпертригліцеридимія

ДПК – дванадцятипала кишка

ДЛП - дисліпопротеїнемія

ЕГДФС - езофагогастродуоденофіброскопія

ЗСН – зовнішньо-секреторна недостатність

ЗПСО – загальний периферичний судинний опір

ЗХС – загальний холестерин

ІДЕ – індекс деформабельності еритроцитів

КА – коефіцієнт атерогенності

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності

ЛПЛ - ліпопротеїнліпаза

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

МА ер. – малоновий альдегід в еритроцитах крові

МА пл. – малоновий альдегід в плазмі крові

МС – метаболічний синдром

НФА – неферментативна фібринолітична активність

ОЖ–ожиріння

ПА – протеолітична активність

ПОЛ – пероксидне окислення ліпідів

СНС – симпатична нервова система

СПК–синдром подразненого кишечника

СФА – сумарна фібринолітична активність

ТГ – тригліцериди

ФА – фібринолітична активність

ФФА – ферментативна фібринолітична активність

ХП – хронічний панкреатит

ХС - холестерин

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність теми. В останні роки проблема розповсюдженості синдрому подразненої кишки (СПК) є однією з важливих проблем нашого сьогодення. Пік захворюваності СПК доводиться на юний працездатний вік - 30 - 40 років. У жінок це захворювання спостерігається частіше, ніж у чоловіків в 2 рази. У мешканців села, що займаються фізичною працею і повноцінно харчуються натуральною рослинною їжею, СПК зустрічається значно менше, ніж у місті.

Поширеність СПК в західних країнах, в тому числі США, перевищує 20% серед дорослого населення. СПК пов'язаний із значним зниженням якості життя та є однією із найбільш частих причин візитів до лікарні (3,6 млн на рік у США) [34]. Хворі з СПК складають 28% серед усіх пацієнтів, що звертаються за допомогою до гастроентеролога, і 12% - до лікаря загальною практикою. Не представляючи загрози для життя СПК істотно погіршує якість життя пацієнтів, завдаючи великого економічного збитку суспільству витратами на медичне обслуговування, діагностику, лікування, компенсацію тимчасової непрацездатності [31] адже клінічні симптоми ,які зустрічаються при ньому, спочатку розцінюються лікарями як можливе органічне захворювання, верифікація якого потребує використання багаточисельних інструментальних досліджень, що, в свою чергу, формує враження складної та невиліковної хвороби [73]

Відповідно до даних ВООЗ, поширеність ожиріння(ОЖ) у світі зросла вдвічі порівняно з даними 1980 року. У 2014 році понад 1,9 млрд осіб мали надлишкову масу тіла та понад 600 млн з них страждали на ожиріння [33].

В останні роки увага клініцистів зосереджується на вивченні ролі ОЖ у виникненні та розвитку функціональних порушень травного тракту, зокрема і патології кишечнику. Значна поширеність СПК, та ОЖ доводять актуальність пошуків вирішення цих проблем. Більшість гастроентерологічних захворювань характеризується коморбідністю чи поліморбідністю, які в результаті наявності

спільних ланок патогенезу перебігають тяжче ніж кожна з цих хвороб окремо. Клінічні дослідження показали що СПК часто перебігає на тлі ОЖ [30].

Отже, це зумовлює актуальність досліджень, направлених на вивчення патогенезу розвитку СПК у хворих на ОЖ та розробки на цій основі ефективних методів діагностики з метою профілактики та попередження розвитку ускладнень даних захворювань.

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

Дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ «Буковинського державного медичного університету» на тему: «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів».

Мета дослідження. Встановити клінічно-патогенетичні особливості синдрому подразненого кишечника у хворих на ожиріння шляхом дослідження функціонального стану кишечника, змін вегетативного статусу, вмісту серотоніну в сироватці крові, фібринолітичної та протеолітичної активностей крові, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу.

Досягнення мети базується на вирішенні таких завдань дослідження:

1. У хворих на ожиріння визначити частоту та прояви синдрому подразненого кишечника та удосконалити діагностику порушень моторної функції кишечника шляхом застосування методу фоноентерографії.

2. Оцінити вегетативний статус у хворих на ожиріння у взаємозв'язку з проявами синдрому подразненого кишечника.

3. З'ясувати роль серотоніну в механізмах розвитку різних форм синдрому подразненого кишечника у хворих на ожиріння.

4. Дослідити стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичну та фібринолітичну активності плазми крові, морфофункціональні властивості еритроцитів за різних варіантів перебігу синдрому подразненого кишечника у хворих на ожиріння.

Об'єкт дослідження: перебіг синдрому подразненого кишечника у хворих на ожиріння.

Предмет дослідження: моторна функція кишечника, вегетативний статус, процеси пероксидного окиснення, антиоксидантний захист, протеолітична, фібринолітична активність, морфо-функціональні властивості еритроцитів.

Методи дослідження: клінічні (скарги, анамнез, об'єктивне обстеження), біохімічні (інтенсивність пероксидного окиснення та активність ферментів антиоксидантного захисту, ферментативний та неферментативний фібриноліз, протеолітична активність плазми крові), імуноферментні (рівень серотоніну), інструментальні (фоноентерографія, холтерівське моніторування ЕКГ), фільтраційні (визначення індексу деформабельності еритроцитів та відносної в'язкості еритроцитарної суспензії), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше вивчено частоту та прояви синдрому подразненого кишечника у хворих на ожиріння, їх зв'язок з вегетативним статусом, процесами пероксидного окиснення, фібринолізу та протеолізу, морфо-функціональними властивостями еритроцитів. Розкрито нові механізми розвитку синдрому подразненого кишечника на тлі ожиріння. Вперше вивчено рівень серотоніну у хворих на ожиріння залежно від клінічного перебігу синдрому подразненого кишечника.

Практичне значення одержаних результатів. Виявлені зміни показників вегетативного статусу, вмісту серотоніну в сироватці крові, протеолітичної та фібринолітичної активностей, пероксидного окислення ліпідів, морфо-функціональних властивостей еритроцитів можуть бути використані як діагностичні і прогностичні критерії рецидивуючого перебігу СПК у хворих на ожиріння, враховані при виборі ефективного лікування і прогнозу захворювання.

Особистий внесок магістранта. Дослідження є реалізованою самостійною роботою. Автор особисто здійснив розробку основних теоретичних та практичних положень роботи, провів аналіз джерел літератури.

Самостійно виконала набір та обробку фактичного матеріалу, написала всі розділи дослідження, сформулювала висновки та практичні рекомендації.

Автор особисто провела дослідження, проаналізувала та систематизувала отримані результати. Планування, організація досліджень, аналіз отриманих результатів здійснювалися за участі наукового керівника.

Апробація матеріалів дослідження. Результати роботи доповідались на науково-практичних конференціях лікарів-інтернів ВДНЗ «Буковинського державного медичного університету» (Чернівці, 2016, 2017 рр.); 95-ій підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2017р.).

Публікації. За матеріалами дослідження опубліковано 5 наукових праць: 1 стаття, 4 тези.

Обсяг і структура роботи. Дослідження викладене на 87 сторінках машинописного тексту (76 сторінок основного тексту) і складається зі вступу, розділу огляду літератури, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (95 найменувань , серед яких 44- кирилицею та 51 - латиницею). Робота ілюстрована таблицями та рисунками.

РОЗДІЛ 1
СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ЯК
МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА.
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Ожиріння як фактор ризику захворювання товстого кишечника.

Ожиріння — одна з найскладніших медико-соціальних проблем сучасності, що є наслідком неправильного способу життя. Це хворобливий стан, при якому виявляється надлишок жирової тканини у підшкірній основі та інших тканинах організму [10]. У всьому світі спостерігається тенденція до зростання поширеності даного захворювання. Сучасний світ, вводячи нові технології, позбавляє нас від багатьох видів фізичної праці, внаслідок чого ми стаємо малоактивними, значно менше рухаємося, у нас мінімальне фізичне навантаження. Нераціональне харчування зі збільшенням кількості рафінованих і генно-модифікованих продуктів, постійні психологічні стреси призводять до зростання частоти ожиріння серед осіб будь-якого віку, особливо серед молоді та дітей. Надмірною масою тіла страждають як жінки, так і чоловіки, але частіше з цією проблемою зіштовхуються жінки, що пов'язано із особливостями жіночого організму. В економічно розвинутих країнах майже 50 % населення має надмірну масу тіла, при цьому в 30% з них спостерігається ожиріння. За останніми оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, надмірною масою в сучасному світі страждають приблизно 1,5 млрд дорослих людей і ще 350 млн схильні до ожиріння. Приблизно 20 млн дітей до 8 років страждають від зайвої маси. У США більше 60 % населення мають надмірну масу тіла, а це приблизно кожен третій житель. Серед дорослого населення Америки число осіб з ожирінням зростає на 8 % кожні 10 років. За прогнозами дослідників, якщо ожиріння зростатиме такими ж темпами, то до 2230 року все населення С Ш А буде мати надмірну масу [55].

В Україні від зайвої маси страждає кожна четверта жінка і кожен шостий чоловік. Всього від ожиріння страждає близько 15-20 % населення нашої країни. У 2011 році державна служба статистики України визначила регіони, де проживає найбільша кількість осіб із надмірною масою тіла і з низькою масою тіла. Виявилось, що найстрункіші люди з індексом маси тіла (ІМТ) менше 18,5 про живають на Західній Україні. Люди з ІМТ понад 30 переважно проживають у Полтавській, Донецькій, Запорізькій, Херсонській та Миколаївській областях. Найбільше худих серед молоді у віці 18–19 років, найтяжче ожиріння найчастіше спостерігається у віці 50-59 років. ІМТ розрахувати досить легко: треба розділити масу (у кілограмах) на зведений в квадрат зріст (у метрах). ІМТ нижче 18,5 вважається еталоном краси, така маса досягається за допомогою дієт, тоді як при ІМТ вище 30 діагностується аліментарне ожиріння [86].

У Китаї та Японії від ожиріння страждають 15 % населення. Науковці відмічають, що за останні 20 років кількість огрядних дітей і підлітків збільшилася у Китаї в чотири рази і зараз становить майже 30 млн і за прогнозами фахівців до 2020 року ця цифра подвоїться. У Європі частота ожиріння є також високою, зокрема, у Швейцарії, Болгарії, Італії, Франції, Іспанії— 20 %, у Німеччині, Фінляндії, Великобританії - 30 %, у Румунії - 40 %, у Російській федерації - близько 50–54 %. У Південній Америці, зокрема у Бразилії, зайва маса серед населення зустрічається вдвічі частіше, ніж це було 15 років тому. В Аргентині, Чилі та Перу від ожиріння зареєстровано понад 20 % дітей [27].

Узагальнюючи можна констатувати, що дане захворювання виникає тоді, коли надходження енергії в організм перевищує її витрати і це призводить до нагромадження жирової тканини і збільшення маси тіла. Причини порушення цього балансу різноманітні й залежать як від характеру їжі, харчування, його якісного та кількісного складу, так і від способу життя, хоча харчуванню належить одна з основних ролей. До факторів, які визначають розвиток ожиріння, належать: генетичні, демографічні (вік, стать, етнічна приналежність), соціально-економічні (освіта, професія, сімейний стан), психологічні (перенапруження нервової системи), поведінкові (харчування, фізична активність,

алкоголь, куріння, стреси). Розрізняють два типи ожиріння — первинне і вторинне. До первинного (екзогенного) відносять аліментарне ожиріння, основною причиною якого є переїдання. Вторинне (ендогенне) має такі форми: церебральну - зумовлену ураженням центральної нервової системи, гіпофізарну, надниркову, яєчникову, та ожиріння, пов'язане з порушенням функції щитоподібної залози. Визначальними серед факторів ожиріння вважають переїдання, надмірне споживання жирної їжі у поєднанні з низькою фізичною активністю, що в осіб зі спадковою схильністю призводить до розвитку даного захворювання [1]. Депресія, заклопотаність, дратівливість також часто призводять до переїдання. Ці стани багато в чому визначені низьким вмістом серотоніну в мозку. Низький вміст серотоніну істотно впливає на тягу до солодкого, борошняного і крохмало-вмісних страв. Отже, пригнічений настрій призводить до переїдання солодощами, а насичення ними - до задоволення і комфортного стану [10]. Автоматизація і механізація сучасних трудових процесів і побуту привела до значного зменшення витрат енергії на їх виконання. Огрядні люди часто не їдять більше, ніж люди з нормальною масою, але малоактивний спосіб життя, тобто гіподинамія, спонукає до розвитку аліментарного ожиріння [4]. При порівнянні способу життя звичайної людини минулого з сучасною, можна дійти висновку, що гіподинамія увійшла у всі соціальні та вікові прошарки суспільства. Особисті автомобілі, розвинений громадський транспорт, комп'ютери як робоче місце та засіб отримання інформації, навіть дистанційні пульти до телевізорів метр за метром скорочують необхідний для нашого тіла рух. Привертає увагу до себе багатогодинне сидіння біля екранів монітора більшості підростаючого покоління, тоді як у молодих осіб не вистачає часу на прогулянки на свіжому повітрі, різноманітні рухливі ігри, заняття спортом. Рідко хто згадує про рекомендації відомого прихильника здорового способу життя, академіка Миколи Амосова про те, що для профілактики ожиріння і серцево-судинних захворювань кожна людина повинна пішки проходити щоденно не менше п'яти-шести кілометрів [7, 12].

1.2 Клінічно-патогенетичні особливості синдрому подразненого кишечника у хворих на ожиріння.

Останнім часом спостерігається підвищення інтересу вчених у всього світу до коморбідних патологічних станів, що виникають при ожирінні [1, 2]. Відомі роботи в яких аналізуються гіпотетичні патофізіологічні механізми, що ведуть до виникнення синдрому подразненого кишечника (СПК) у людей з надмірною масою тіла.

Синдром подразненого кишечника (СПК) входить до числа найпоширеніших функціональних захворювань органів травлення. За даними світової статистики, приблизно 40-70% пацієнтів звертаються до гастроентеролога з приводу СПК [6, 8], імовірно 20% населення земної кулі мають відповідну симптоматику. Поширеність СПК у більшості країн світу становить в середньому 20 % (від 9 до 48 %) [3]. У країнах Європи, Америки, Японії та Китаї поширеність захворювання сягає 30,0 %, у Таїланді — 5,0 %, в Ірані — 3,4 % [49]. Епідеміологічні дослідження серед латиноамериканців і афроамериканців США, жителів Японії та Китаю показали, що поширеність СПК залежить від расової приналежності. СПК виявляють у 28 % пацієнтів, які звертаються до гастроентеролога, і у 12 % осіб, які звертаються до лікарів сімейної практики. Пік захворюваності припадає на молодий працездатний вік 30 – 40 років. Величина співвідношення жінок і чоловіків становить від 1 : 1 до 2 : 1 [21]. Симптоми захворювання можуть з'являтися та зникати на тривалий термін, часто перебігаючи в комплексі з іншими функціональними хворобами та погіршуючи якість життя пацієнта [24]. В Україні дані щодо поширення цього захворювання, на жаль, відсутні.

Синдром подразненого кишечника (СПК) — функціональне захворювання кишечника, яке виявляється в молодому працездатному віці, асоціюється з дефекацією чи зміною звичного режиму роботи кишечника, що призводить до порушення акту дефекації і виникає на тлі нервово-психічних розладів, порушеного режиму харчування, генетичної схильності чи

перенесеної гострої кишкової інфекції [71]. СПК є актуальною проблемою, що зумовлено значною поширеністю захворювання, різким зниженням якості життя пацієнтів, великими економічними витратами на лікування. СПК визначається як комплекс функціональних розладів кишечника тривалістю більше 3 місяців, основними клінічними проявами якого є біль у животі, дискомфорт, що супроводжуються метеоризмом, почуттям неповного випорожнення кишечника або імперативними позивами на дефекацію, а також порушеннями його функції [42].

Діагностичні критерії СПК (Римські критерії III, 2006): СПК – функціональний розлад кишечника, при якому рецидивуючий абдомінальний біль або дискомфорт протягом щонайменше 3-х днів на місяць за останні 3 місяці, що супроводжується двома або більше з нижче вказаних ознак:

1. покращення після дефекації,
2. початок захворювання супроводжується зміною частоти випорожнень,
3. початок захворювання супроводжується зміною консистенції випорожнень.

Критерії повинні бути наявні протягом останніх 3-х місяців та з'явитися щонайменше за 6 місяців до встановлення діагнозу.

Додаткові діагностичні критерії СПК (Римські критерії III, 2006):

- порушення частоти випорожнень (< 3 випорожнень на тиждень або > 3 випорожнень на день);
- неправильна форма випорожнень (тверді, рідкі);
- натужування при дефекації;
- імперативні позиви або відчуття неповного випорожнення, виділення слизу з фекаліями та здуття живота.

Біль при СПК є завжди, але має певні особливості:

- зменшується після дефекації
- не виникає вночі

- посилюється після прийому їжі, при неспокої, емоційному збудженні, під час менструації
- зникає під час відпустки, відпочинку
- локалізується в правій, лівій здухвинних ділянках.

Позакишкові клінічні симптоми при СПК: головні болі (по типу мігрені), відчуття «клубка» при ковтанні, неможливість спати на лівому боці, порушення сну, стан стомленості, лабільність настрою, загальне внутрішнє занепокоєння, порушення стану, не пов'язане з якістю їжі, розлади сечовипускання, канцерофобія.

Нещодавно у травні 2016 року в місті Сан-Дієго (США) відбулася довгоочікувана подія: в рамках Американського тижня гастроентерології (Digestive Disease Week), що проводився за підтримки Американської асоціації гастроентерологів (American Gastroenterological Association), було не лише прийнято й озвучено нові критерії діагностики функціональних порушень (Римські критерії IV – Rome IV), а й внесено суттєві зміни та доповнення в документ. Після всебічного обговорення до Римських критеріїв IV було внесено цілу низку доповнень та уточнень[84].

Римські діагностичні критерії СРК IV: рецидивуючий абдомінальна біль, в середньому як мінімум 1 день на тиждень за останні 3 місяці, асоційована з двома і більше наступними симптомами: пов'язаний з дефекацією; асоційований зі зміною частоти стільця та зміною формами стільця. Критерії дійсні при умові їх наявності на протязі останніх 3 місяців з початку симптомів не менше 6 місяців тому[20].

Опираючись на Бристольську шкалу оцінки випорожнень, виділяють 4 підтипи СПК:

- 1) застосовувався для класифікації СПК з переважанням діареї (>25% частий/водянистий, <25% твердий/кусковий),
- 2) СПК з переважанням закріпів (>25% твердий/кусковий, <25% частий/водянистий),

- 3) СПК змішаного типу (>25% частий/водянистий, >25% твердий/кусковий) і
- 4) СПК недиференційований (<25% частий/водянистий, <25% твердий/кусковий).

Але у пацієнтів тривалий час може спостерігатися нормальна консистенція випорожнень, тому у великій кількості випадків йдеться про підтип СПК недиференційований по відношенню до інших груп СПК-А (альтернуючий).

Встановлено основні етіологічні чинники виникнення СПК: генетична схильність (гомозиготи за С825Т алелю, кодує $\beta 3$ субодиниці G білка); перенесені інфекційні захворювання; алергічні чинники [25]; синдром надмірного бактеріального росту [38]; нервово-психічні фактори та психосоціальні чинники (стрес, психічні захворювання, неврози тощо) [27].

Психологічний стрес або емоційна відповідь на стрес підсилює шлунково-кишкові симптоми і може сприяти розвитку СПК. Дослідники також бачать високу кореляцію психосоціальних супутніх захворювань, життєвих стресів і зловживань серед пацієнтів з СПК, які призводять до погіршення результатів. Психосоціальні чинники змінюють перебіг хвороби і поведінку, зокрема звернення за медичною допомогою. Пацієнти з СПК показують більш клінічно значимі психологічні розлади. Це пояснюється тим, що психосоціальні травми (наприклад, пережите сексуальне або фізичне насильство) частіше зустрічаються в спеціалізованих медичних центрах, ніж у ланці невідкладної медичної допомоги, що може знизити поріг болю в симптомах, а також асоціюється з гіршими клінічними результатами (Drossman et al., 2016). Зазначені фактори можуть бути ослаблені або пом'якшені адаптивними навичками подолання труднощів і соціальної підтримки. Отже, це означає, що психосоціальна реакція сім'ї, суспільства і культури також може мати паліативний ефект на перебіг хвороби.

Мікробіом – сукупність мікроорганізмів, що утворюється за допомогою таких факторів хазяїна, як генетика і поживні речовини, проте, своєю чергою,

може впливати на його здоров'я і хвороби. Мікробіом став одним з основних напрямів досліджень у галузі функціонування кишечника з СПК; крім того, виникає концепція осі «мікробіом – кишечник – головний мозок» (Pigrau et al., 2016). Вісь «головний мозок – кишечник» є нервово-анатомічним субстратом, у якому щойно описані психосоціальні чинники впливають на ШКТ і навпаки. Зв'язок між головним мозком і кишечником є складною інтегральною схемою, яка передає інформацію від емоційних і когнітивних центрів (що сприяють думкам, почуттям, спогадам і регуляції болю) головного мозку за допомогою нейромедіаторів (програмне забезпечення) для периферійного функціонування ШКТ і навпаки (Gaman, Куо, 2008). За структурою існують прямі зв'язки між ЦНС і м'якотеричним сплетінням та вісцеральними м'язами й іншими структурами кінцевих органів, які впливають на сенсорні, моторні, ендокринні, вегетативні, імунні та запальні функції (Jones et al., 2006). Отже, такі емоції, як страх, гнів, тривога, больові стимули і фізичний стрес, можуть сповільнити спорожнення шлунка і кишковий транзит. Вони також здатні стимулювати ободову моторну функцію через зниження тривалості ободового транзиту, підвищену скоротливу активність, індукцію дефекації і симптоми діареї. Крім того, психологічний стрес може порушити поріг кишкового болю і погіршити секреторні і бар'єрні функції слизової оболонки, що пов'язано з переміщенням продуктів бактеріальних клітин, і тим самим призвести до шлунково-кишкового болю та діареї, як і в разі СПК. З іншого боку, посилена моторика, вісцеральне запалення і ушкодження можуть посилити висхідний вісцеральний шлях і вплинути на ділянки мозку, що зумовлює виникнення більш вираженого болю і зміну психічного функціонування, включно з тривогою і депресією. Власне, взаємовідносини, які називаються віссю «головний мозок – кишечник», є нервово-анатомічним і нейрофізіологічним субстратом для клінічного застосування систем або біопсихосоціальної моделі (Mayer et al., 2015). Відмінності серед пацієнтів із СПК у бактеріальній композиції кишечника (наприклад, збільшення Firmicutes і зменшення Bacteroidetes і Bifidobacter) і в зниженій фекальній мікробній різноманітності в порівнянні з такими у

здорових осіб свідчать про причинну роль у виникненні і підтримці СПК. Це підтверджується невеликим ефектом пробіотиків і більш істотною користю періодичного лікування антибіотиками в покращенні симптомів СПК. Проте необхідні подальші дослідження, щоб повністю зрозуміти місце бактеріальної флори в патогенезі СПК.

Опрацювання проблематики постінфекційного СПК і диспепсії було пов'язане з підвищеним інтересом до проникності мембрани слизової оболонки через зміни щільних контактів (Piche, 2014), кишкову флору і змінену імунну функцію слизової оболонки. Ці зв'язки розширюють доступ до внутрішньопросвітніх антигенів у підслизовій оболонці, пов'язаних зі слабо вираженою активацією мастоцитів і збільшеним вивільненням запальних цитокінів (Ohman, Simren, 2010). Подібні дії змінюють чутливість рецепторів у слизовій оболонці кишечника та міоентеричному сплетінні, забезпечуючи вісцеральну гіперчутливість.

В основі розвитку СПК лежить взаємодія двох основних патологічних механізмів - психосоціального впливу і сенсорно-моторної дисфункції, що включає порушення вісцеральної чутливості та рухової активності кишечника [40]. Симптоми СПК протікають протягом тривалого часу, часто накладаються на інші функціональні розлади [87] і негативно відбиваються на якості життя [76]. Одним з важливих чинників патогенезу СПК є вісцеральна гіперчутливість [78], проявом якої виявляється вісцеральна гіпералгезія. Больові імпульси, що виникають при подразненні аферентних нервових закінчень блукаючого нерва і спинномозкових нервів, передаються в головний мозок. Різні чинники, що впливають на ці нервові закінчення, можуть впливати як на моторну, так і секреторну активність кишечника, викликаючи запор або діарею. Тобто на тлі підвищеної рецепторної реакції в кишечнику посилюється аферентна стимуляція/імпульсація, що досягає по черевним і блукаючим нервах центральних підкіркових і кіркових відділів центральної нервової системи (ЦНС), у свою чергу, змінює їх функціональну діяльність. При цьому спостерігаються дисфункціонально-дисрегуляторні порушення, що включають

кіркові і підкіркові центри, вегетативну нервову систему, периферичний нервово-рецепторний апарат кишечника з системою нейротрансмітерів і біологічно активних речовин - так звану ентеральну нервову систему, аналогічні нервові і медіаторні структури якої знаходяться і в ЦНС. СПК відображає розлад регуляції між ЦНС і автономною нервовою ентеральною системою [13, 15]. В даний час отримані дані, що вказують на зміни ентеральної нервової системи, що виражаються в підвищенні активності механорецепторів, що сприймають розтягування і скорочення м'язів кишечника, і участь аспартат- або кальційзалежних пептидних рецепторів [77]. У розвитку СПК загально визнана роль нервово-психічних факторів [16]. В одних пацієнтів порушення з боку психіки незначні і захворювання протікає по типу органного неврозу, у інших є виражений невротичний стан і клінічні прояви розвиваються вже на цьому фоні. Хоча можна припустити, що зміни особистості є не причиною, а наслідком тривалих кишкових порушень. Крім перерахованих факторів значну роль при СПК відіграє порушення мікробного складу в просвіті товстої і тонкої кишки [95]. До виникнення дисбіотичних змін у складі кишкової мікрофлори призводять тривале застосування антибіотиків, кишкові інфекції (токсикоінфекції, дизентерія, шигельоз, лямбліоз, сальмонельоз), тривала затримка калових мас в товстій кишці. Зміна мікробного біоценозу є серйозним патогенетичним моментом у розвитку СПК, так як при цьому можуть редукувати процеси травлення і всмоктування з розвитком синдромів мальабсорбції та мальдигестії, може знижуватися інтракишечний рН, а це тягне за собою інактивацію травних ферментів, призводить до відносної ферментативної недостатності та моторно-евакуаторної розладів функції товстої кишки [18, 19].

Основна роль у виникненні СПК належить порушенню режиму та характеру харчування. Переважання в раціоні рафінованих продуктів та зменшення споживання баластних речовин викликає гіпомоторну дискінезію товстої кишки [28]. Недавнє доповнення щодо розуміння СПК стосується продуктів харчування і дієти, а також їх зв'язку з кишковою мікробіотою

(Rajilic-Stojanovic et al., 2015). Деякі специфічні зміни в раціоні, такі як оліго-, ди- і моносахариди та поліоли з низьким рівнем ферментації або обмеження клейковини у деяких пацієнтів, можуть принести користь у результаті зниження осмотичних ефектів або змін у слизовій оболонці кишечника. При цьому жодна дієта не має особливого значення, лікування повинно бути індивідуальним. Крім того, дієта забезпечує субстрати для мікробної ферментації, і, оскільки при СПК склад кишкової мікробіоти змінюється, зв'язок між їжею і раціоном, складом мікробіоти і продуктами ферментації може відігравати важливу роль у патогенезі СПК. Це варте уваги, адже існує невідповідність між думкою пацієнтів і лікарів про вплив їжі на симптоми СПК: пацієнти вважають ефект більш актуальним (Halpert et al., 2007).

На сьогодні проблема поліморбідності в гастроентерології привертає увагу багатьох науковців, де майже ніколи хвороби не перебігають ізольовано, ураження будь-якої структури шлунково-кишкового тракту (ШКТ) має мультиорганний ушкоджувальний характер. Вважається, що пацієнти з ожирінням споживають значну кількість незахищених вуглеводів, що може призводити до розвитку осмотичної діареї. Іншими ймовірними механізмами виникнення порушень моторної й секреторної функції кишечника є уповільнення евакуації вмісту шлунка при споживанні висококалорійної їжі з високим вмістом жирів, дисбіоз кишечника, а також надмірне надходження прекурсорів нейротансмітерів із раціоном [58].

Ожиріння призводить також до порушення метаболізму ліпідів (уповільнення їх розпаду і зниження утилізації), внаслідок чого розвивається гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, пре- β і β -ліпопротеїнемія, що сприяє швидкому розвитку і прогресуванню атеросклерозу. Наявність атеросклерозу спричиняє порушення мікроциркуляції товстої кишки, що призводить до запального процесу [71]. Атерогенність посилюється активуванням перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). ПОЛ є однією з форм тканинного дихання. Цей процес властивий нормальним тканинам і

відбувається, як правило, при побудові ліпідних мембранних структур, їх оновленні, у ході біосинтезу ряду гормонів. Надмірна активація процесів ПОЛ веде до порушення структури мембран, ліпідного обміну, здійснює токсичний вплив на тканини, сприяє посиленню лізису, окисленню сульфгідрильних груп білків і призводить до розвитку структурних змін при захворюваннях серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту та ендокринологічних порушень [17]. Регуляція стаціонарної концентрації пероксидів ліпідів в біологічних мембранах здійснюється внаслідок збалансованої взаємодії реакцій утворення цих продуктів — реакцій оксидації, а також механізмів контролю, які ведуть до пригнічення їх утворення, — реакцій антиоксидації.

Оксиданти та антиоксиданти мають велике значення для життєдіяльності організму в підтриманні певного балансу між процесами утворення та розпаду перекисних сполук. Про значення порушення рівноваги про- та антиоксидантних систем у розвитку СПК та ОЖ в останні роки з'явилися нові повідомлення [5], які підтверджують важливе значення процесів ПОЛ у розвитку хронічної патології. Поряд з активацією процесу оксидації проходить зниження активності антиоксидантної системи, яка відповідає за інактивацію продуктів ПОЛ. Тому питання можливості захисту шляхом дублювання антиоксидантної системи, тобто введення в організм природних та синтетичних антиоксидантів, стало предметом детальних багаторічних досліджень як у нашій країні, так і за кордоном.

Малоновий альдегід (МА) в крові - це несприятлива ознака, оскільки вона свідчить про те, що відбувається активне ПОЛ. У нормі в сироватці крові діальдегіду малонового повинно бути не більше 1 мкмоль/л. Коли вільні радикали розривають поліненасичені жирні кислоти, процес окислення виходить з-під контролю і утворюється альдегід, що може «склеювати» білкові аміногрупи [94].

Причини підвищення МА в крові також пов'язані з тим, що альдегід зв'язується зі специфічним імунним білком (Н). Даний зв'язок пригнічує нейтралізацію шкідливих речовин макрофагами. Внаслідок пошкоджується

структура білків, а також жирів (ліпідів) та нуклеїнових кислот (сполуки, які відповідають за збереження і передачу генної, спадкової інформації) [23].

Оксидативний стрес потрібно оцінювати комплексно, вивчаючи параметри концентрації не тільки МА, але і глутатіону, бета-каротину, 8-ОН дезоксигуанозину, коензиму Q10 та інших речовин [11].

Глутатіон швидко руйнується в результаті окислення. Справа в тому, що глутатіону, за рахунок сірковмісних компонентів токсин, вільних радикалів, успішно їх нейтралізує і виводить. Глутатіонтрансфераза (ГТ), є багатофункціональним ензимом, функціями якого є:

- детоксикація ксенобіотиків та ендогенних токсичних речовин (трансферазна активність);
- детоксикація органічних пероксидів (Se-незалежна глутатіонпероксидазна активність);
- зв'язування та транспорт гідрофобних молекул;
- зберігання оксиду нітрогену;
- модуляція внутрішньоклітинної передачі сигналу через взаємодію ензиму з кіназами та адаптерними протеїнами сигнальних шляхів;
- каталіз ізомеризації 13-цис-ретиноєвої кислоти у транс-ретиноєву.

В свою чергу, глутатіонпероксидаза (ГП, англ. Glutathione peroxidase, PDB 1GP1, (КФ 1.11.1.9) – це фермент, що захищає організм від окислювального пошкодження. ГП каталізує відновлення перекисів ліпідів у відповідні спирти та відновлення пероксиду водню до води [91]. Структурно фермент є селеновмісними тетрамірними глікопротеїнами.

Виявлене зниження концентрації глутатіону є наслідком підвищеного метаболізму через його безпосереднє залучення в детоксикацію цитотоксичних, канцерогенних сполук екзогенного та ендогенного походження.

Тому, при СПК у поєднанні з ОЖ порушення протеолітичної та фібринолітичної активностей (ФА) крові є більш вираженими.

Протеолітичні ферменти та їх інгібітори беруть участь у підтриманні гомеостазу організму, згортанні крові, обміні речовин, запаленні та травленні.

Стан протеолізу залежить від специфічних білків-інгібіторів, які інактивують протеолітичні ферменти [81, 47, 50]. Водночас протеоліз лежить в основі таких життєво важливих фізіологічних процесів, як згортання крові, фібриноліз, регуляція кров'яного тиску та ін. Ураження епітеліальних та ендотеліальних клітин супроводжується активацією коагуляційної та тромбоцитарної ланок гемостазу, що призводить до порушення реологічних властивостей крові [83].

У свою чергу, зменшення кількості еритроцитів, їх старіння, зниження здатності до деформації супроводжується підвищенням в'язкості крові, формуванням мікроциркуляторного блоку та розвитком гіпоксії тканин.

У патогенезі СПК поєднаний з ОЖ важливе місце належить гемореологічним та мікроциркуляторним розладам, які зумовлені порушенням морфо - функціональних властивостей еритроцитів, зокрема їх здатності до деформації, що забезпечує прохідність еритроцитів по мікроциркуляторному руслу. Процес залежить як від дії зовнішніх сил (в'язкості крові, осмомолярності оточуючих середовищ, швидкості та напруги зсуву тощо), так і від внутрішніх факторів, насамперед від стану в'язкоеластичних властивостей мембрани еритроцита. Поєднання двох даних патологій призводить до порушення як в'язкості еритроцитарної суспензії та деформабельності еритроцитів.

До патологічного процесу при СПК та ОЖ залучено практично всі органи та системи. Наявність симптомів ураження тих чи інших органів, звичайно, залежить від фонових захворювань і від того, на які захворювання пацієнт страждав раніше. Численність симптомів пояснюється різноманітністю клінічних проявів захворювання.

Таким чином, у формуванні СПК невід'ємну роль відіграє ліпідний обмін, що ускладнюють перебіг основного захворювання. Поєднана патологія СПК та ОЖ потребує поглибленого вивчення, оскільки своєчасне її виявлення на ранніх етапах дозволить запобігти розвитку ускладнень та рецидиву зазначених хвороб у подальшому.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Дослідження проведені в 30 хворих на ожиріння I-II ст., у 66,7% яких встановлена наявність синдрому подразненої товстої кишки.

Кожен обстежений дав письмову згоду на проведення дослідження з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 – 2008 рр.) і наказу МОЗ України № 960 від 23.09.2009р.

Обстеженню підлягали пацієнти віком від 22 до 45 років, середній вік хворих склав $32,5 \pm 1,64$ роки.

Усі хворі були комплексно обстежені, що включало збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження.

Тривалість захворювання коливалась від 6 місяців до 7 років, в середньому – $3,1 \pm 1,8$ років.

Діагноз СПК виставляли на основі Римських критеріїв III (2006 р.), які включають: рецидивуючий абдомінальний біль або дискомфорт протягом щонайменше 3 дні на місяць за останні 3 місяці, що супроводжується 2 або більше з нижче вказаних ознак: покращення після дефекації, початок захворювання супроводжувався зміною частоти випорожнень, початок захворювання супроводжувався зміною консистенції випорожнень. Критерії повинні бути присутні протягом останніх трьох місяців та з'явитися щонайменше за 6 місяців до встановлення діагнозу. Додаткові діагностичні критерії СПК (Римські критерії III, 2006 р.): порушення частоти випорожнень (≤ 3 випорожнень на тиждень або > 3 випорожнень на день); неправильна форма випорожнень (грудкуваті/тверді випорожнення або рідкі водянисті

випорожнення); натужування при дефекації.

Обов'язкові лабораторні дослідження: загальний аналіз крові (при відхиленні від норми дослідження повторювати 1 раз у 10 днів); загальний аналіз сечі; функціональні проби печінки (загальний білірубін та його фракції, АсАТ, АлАТ, лужна фосфатаза, ГГТП); копрограма; аналіз калу на дисбактеріоз; аналіз калу на приховану кров.

Обов'язкові інструментальні дослідження: ректороманоскопія; УЗД органів черевної порожнини і малого тазу; електрокардіографія; езофагогастродуоденоскопія.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

2. 2. Методи дослідження

Поряд з опитуванням хворих, фізичним обстеженням, загальноприйнятими клінічними, лабораторними, біохімічними та інструментальними дослідженнями використано ряд сучасних інформативних методів дослідження.

Кров для дослідження брали з ліктьової вени вранці натще. Для вивчення системи регуляції агрегатного стану крові її набирали у силіконовані пробірки, використовуючи як стабілізатор 3,8% розчин цитрату натрію у співвідношенні 1:9.

Досліджували пероксидне окиснення ліпідів за вмістом малонового альдегіду в еритроцитах (МАер) та плазмі крові (МАпл) (Владимиров Ю.А., Арчаков А.І., 1972); визначали вміст продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові (Дубініна О.Ю. та ін., 1995 в модифікації Мецишена І.Ф., 1998); активність глутатіонпероксидази (Геруш І.В. та співавт., 1998); глутатіон-S-трансферази (ГТ) (Мецишен І.Ф., 1987); каталази (Королюк М.А. і співавт., 1988). Визначення вмісту церулоплазміну в сироватці крові проводили модифікованим методом М.І. Ревіна (1998). Вміст молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові визначали за методом Н.І. Габріелян

(1984).

З використанням реактивів фірми “Danish Ltd.” (м. Львів) проводили оцінку ферментативної (ФФА), неферментативної (НФА), сумарної фібринолітичної активності (СФА) плазми крові та протеолітичної активності плазми крові (за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу).

Морфо-функціональні властивості еритроцитів визначали за допомогою фільтраційних методів: індексу деформабельності еритроцитів (ІДЕ) та відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС) за методом О.Ф.Пирогової в модифікації М.Ю.Коломойця та співавт. (2005).

Рівень серотоніну досліджували методом імуноферментного аналізу, використовуючи реактиви фірми „DRG” (Німеччина).

Холтерівське моніторування ЕКГ проводили за допомогою 3-канальної комбінованої холтерівської системи „ЕС-3Н/АВР” (Labtech, Угорщина).

Дослідження моторно-евакуаторної функції кишечника проводили за допомогою запропонованого Полянським І.Ю. та ін. способу (патент України на корисну модель №74142). Для цього хворому в горизонтальному положенні на передню черевну стінку у чотирьох точках (перша – на 2 см вище пупка по серединній лінії, друга – на 4 см вище лона, третя та четверта – по зовнішньому краю прямих м'язів живота справа і зліва на рівні пупка) розміщувався спеціальний звукоприймаючий пристрій, який поєднує структуру стетофонендоскопа та мікрофона. Таке поєднання дає можливість, по-перше, уникнути додаткових шумів під час дихальних рухів черевної стінки, а по-друге, забезпечує оптимальне сприйняття перистальтичних шумів з черевної порожнини завдяки щільному приляганню звукоприймаючого пристрою до шкіри.

Пристрій під'єднувався до персонального комп'ютера і за допомогою програми Sound Forge 7,0 проводився запис впродовж однієї хвилини послідовно в усіх точках. Графічне зображення перистальтичних шумів математично оброблялося з визначенням таких параметрів: кількості перистальтичних хвиль, їх тривалості, часовому проміжку між хвилями,

максимальній і мінімальній амплітуді хвилі, а також середня амплітуда хвилі в міжперистальтичний проміжок.

Характеристику моторно-евакуаторної функції кишечника проводили за результатами оцінки середніх показників за хвилину в усіх чотирьох точках. Проведені дослідження на двадцяти добровольцях, в яких не було суб'єктивних та об'єктивних порушень з боку органів травлення, дали можливість визначити середні параметри кожного з показників, які були використані як контрольні (рис. 2.1).

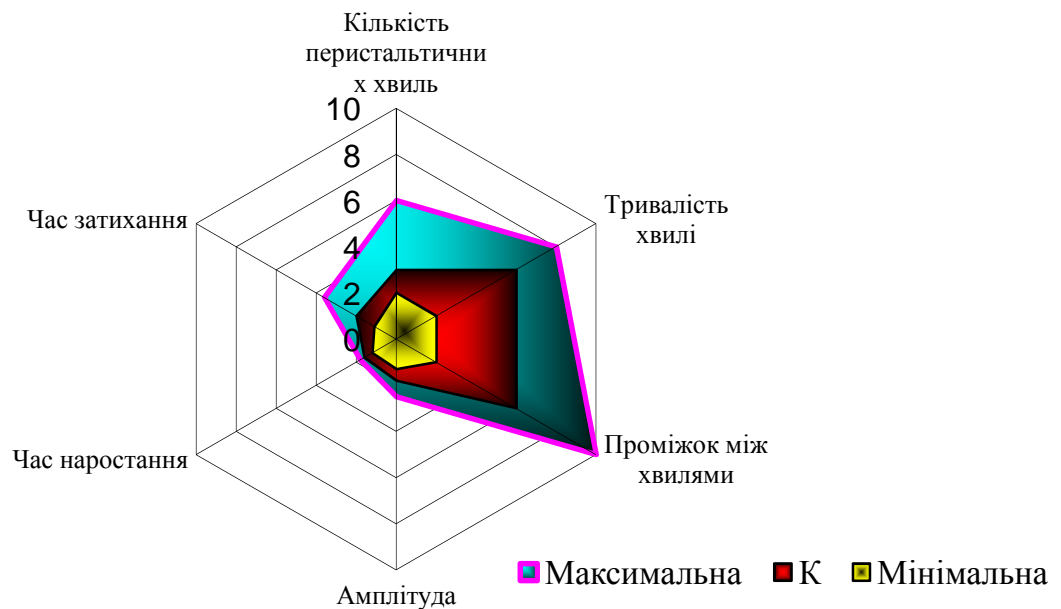


Рис. 2.1. Схема-графік для оцінки моторної функції кишечника
Примітка. К - показники конкретного хворого

Статистична обробка результатів досліджень проводилася із використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (build 11.5612.5703) та програми для статистичної обробки Statgraphics Plus 5.1 Enterprise edition (©Statistical Graphics corp. 2001). Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили за допомогою критерію Шапіро-Вілкі. Для перевірки гіпотези про рівність середніх використовували критерій Ст'юдента для нормально розподілених вибірок і критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні для

вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального. Статистичну залежність між величинами перевіряли за допомогою кореляційного (за Пірсоном – для нормально розподілених вибірок та за Спірменом для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального) аналізу.

Для прогнозування ймовірності виникнення очікуваної події в пацієнтів, що відрізнялись вихідними параметрами, використано теорію шансів.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ПАРАЛЕЛІ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ
КИШЕЧНИКУ У ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ

3.1. Оцінка функціонального стану кишечника у хворих на ожиріння

Ожиріння клінічно проявляється різноманітними проявами порушень з боку майже усіх органів і систем. Насамперед, це серцево-судинна система та органи дихання, які детально висвітлені у літературі [16]. Не є виключенням і органи травлення, які є не тільки об'єктом впливу метаболічних порушень, а й можливою складовою патогенетичних механізмів його розвитку та клінічної маніфестації.

Для дослідження клінічних проявів порушення функцій кишечника та їх зв'язку з іншими клінічними ознаками тиреотоксикозу нами було комплексно обстежено 30 хворих на ожиріння.

Ретельний аналіз скарг хворих дав змогу не тільки виявити прояви порушень органів травлення (табл.3.1), а й оцінити їх частоту у обстежених пацієнтів.

Водночас, слід зауважити, що виявлені клінічні прояви ураження органів травлення мали різнонаправлений характер. Так, дискомфорт у животі відмічала переважна більшість пацієнтів (60%), однак майже з однаковою частотою хворі скаржились як на рідкі неоформлені випорожнення (26,6%), так і на закрепи (23,3%).

У зв'язку з цим, для об'єктивізації характеру порушень кишечника нами проведено поглиблене дослідження функцій кишечника, з використанням розробленого методу фоноентерографії. Однією з переваг даного методу є його неінвазивність. Удосконалення методу було направлено на його об'єктивізацію,

можливість цифрового вираження параметрів функціональної активності кишечника та їх подальшої статистичної обробки.

Таблиця 3.1

Частота клінічних симптомів у хворих на ожиріння з боку органів травлення

Симптом	Абсолютна кількість хворих	Частота (%)
Органи травлення		
Дискомфорт у животі	75	60,4
Біль у животі	69	65,1
Бурчання в животі	39	36,8
Важкість у животі	56	52,8
Рідкі неоформлені випорожнення	35	33,0
Закрепи	34	32,0

Різноманітність виявлених порушень з боку травної системи дозволила поділити хворих на 3 групи. До 1-ї групи (табл. 3.2) увійшли хворі з гіперактивацією моторно-евакуаторної функції кишечника (40%), до 2-ї групи (табл. 3.3) увійшли пацієнти з гіпомоторикою кишечника (25%). 3-ю групу (табл.3.4) склали хворі з мало- або незміненою моторикою кишечника (35%). Такий розподіл хворих у групах дозволить з більшою ймовірністю встановити причини та механізми розвитку кишкових порушень у хворих на ожиріння. Це дає можливість ранньої діагностики та корекції змін функцій кишечника.

Для об'єктивізації виявлених даних на ФЕГ нами було обраховано 10 показників функції кишечника: кількість перистальтичних хвиль, середня амплітуда хвилі, середній час затихання амплітуди, середній час наростання амплітуди, проміжок між хвилями, середня амплітуда хвилі в міжперистальтичний період у кожній з виділених груп хворих (табл. 3.5).

Встановлено, що кількість перистальтичних хвиль у хворих 1-ї групи склала $4,75 \pm 0,25$ од./хв. і була вірогідно нижчою, ніж у практично здорових осіб (ПЗО).

У хворих 2-ї групи виявлена високовірогідне зниження кількості перистальтичних хвиль ($1,07 \pm 0,05$ проти $3,65 \pm 0,36$ од./хв.; $p < 0,001$).

Таблиця 3.2

Характеристика першої групи хворих з гіпермоторикою кишечника

Група	Скарги	Об`єктивне обстеження	Оцінка за фоноентерографією
Хворі з гіпермоторикою кишечника	Дискомфорт у животі, відчуття переливання, бурчання у животі, рідкий неоформлений стілець частіше 1 разу на добу	Помірна болючість при пальпації відрізків кишечника, посилена перистальтика при аускультатії	1. кількість перистальтичних хвиль –8 2. середня тривалість хвилі -2,56 3. середня амплітуда хвилі –4,47 4. середній час наростання-1,25 5. середній час затихання-1,33 6. середня амплітуда хвилі в міжперистальтичний період-6,51

Таблиця 3.3

Характеристика другої групи хворих з гіпомоторикою кишечника

Група	Скарги	Об`єктивне обстеження	Оцінка за фоноентерографією
Хворі з гіпомоторикою кишечника	Відчуття вздуття та важкості в животі, відсутності відчуття полегшення після акту дефекації, оформлений стілець рідше 3-х разів на тиждень	Помірна болючість при пальпації відрізків кишечника, перкуторно – тимпанічний звук, перистальтика при аускультатії послаблена	1. кількість перистальтичних хвиль –3 2. середня тривалість хвилі -1,84 3. середня амплітуда хвилі –4,73 4. середній час наростання-0,86 5. середній час затихання-0,98 6. середня амплітуда хвилі в міжперистальтичний період-5,29

У хворих без клінічних проявів кишкової дисфункції кількість перистальтичних хвиль практично не відрізнялась від такої у ПЗО. Характерно, що середня тривалість перистальтичних хвиль у хворих з кишковою

дисфункцією була вірогідно нижчою за таку у контролі. Однак, у хворих з перевагою проносів цей показник майже у 5 разів перевищував такий у пацієнтів 1-ї групи.

Таблиця 3.4

Характеристика хворих з нормомоторикою кишечника

Група	Скарги	Об'єктивне обстеження	Оцінка за фоноентерографією
Хворі з нормомоторикою кишечника	Незначні або відсутні	Відсутність болючості при пальпації відрізків кишечника, перистальтика при аускультатії без змін	1. кількість перистальтичних хвиль –5 2. середня тривалість хвилі -2,25 3. середня амплітуда хвилі –7,7 4. середній час наростання-1,05 5. середній час затихання-1,2 6. середня амплітуда хвилі в міжперистальтичний період-7,18

Зниження тривалості перистальтичної хвилі відображає функціональну активність гладком'язових структур до скорочення та, можливо, характер їх енергетичного забезпечення. Середня величина максимальної амплітуди хвилі у пацієнтів 1-ї групи майже не відрізнялась від контролю, однак, у пацієнтів 2-ї групи вона була вірогідно нижчою ($14,15 \pm 1,18$ проти $65,34 \pm 2,54$; $p < 0,001$). Середня амплітуда перистальтичної хвилі у пацієнтів з ожирінням без кишкової дисфункції практично не відрізнялась від контролю, водночас відмічено, що у пацієнтів 1-ї групи спостерігалось вірогідне зростання цього показника, а у хворих 2-ї групи він був більш ніж в 5 разів нижчий за такий в контролі, і майже в 7 разів нижчий за аналогічний показник 1-ї групи. Саме цей показник, з нашого погляду, відображає потенційні можливості скоротливої здатності кишечника, забезпечуючи евакуаторну його функцію. Максимальна амплітуда скорочень в міжперистальтичний період у пацієнтів 1-ї групи була вірогідно нижча, ніж в контролі та у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп, однак середня амплітуда скорочень в між перистальтичний період була вірогідно вищою за контроль ($22,06 \pm 1,23$ проти $16,12 \pm 1,13$ од.; $p < 0,05$).

Таблиця 3.5

Показники фоноентерографії у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника

Показник	Конт- роль	Хворі на ожиріння із СПК з перевагою проносів (1 група) n=35	Хворі на ожиріння із СПК з перевагою закрепів (2 група) n=34	Хворі на ожиріння без кишкової дисфункції (3 група) n=37
	1	2	3	4
Кількість перистальтичних хвиль, од.	3,65± 0,36	4,75±0,25 p ₁₋₂ **	1,05±0,05 p ₁₋₃ **	3,03±0,25 p ₁₋₄ ** p ₃₋₄ **
Середня тривалість перистальтичних хвиль (с)	2,25± 0,15	1,31±0,02 p ₁₋₂ **	0,25±0,01 p ₁₋₃ **	2,70±0,06 p ₁₋₄ ** p ₃₋₄ **
Середня величина максимальної амплітуди перистальтичних хвиль (од.)	65,34± 2,54	69,18±3,72	14,15±1,18 p ₁₋₃ **	71,64±3,53 p ₃₋₄ **
Середня амплітуда перистальтичних хвиль (од.)	18,23± 0,15	24,24±1,48 p ₁₋₂ **	3,44±0,21 p ₁₋₃ **	15,36±1,09 p ₁₋₄ ** p ₃₋₄ **
Максимальна амплітуда скорочень у міжперистальтичний період (од.)	90,31± 3,18	83,07±1,46 p ₁₋₂ **	95,6±2,38 p ₁₋₃ **	92,07±2,03 p ₁₋₄ **
Середня амплітуда скорочень у міжперистальтичний період (од.)	16,12± 1,13	22,06±1,23 p ₁₋₂ **	12,4±0,6 p ₁₋₃ **	13,39±1,17 p ₁₋₄ **
Сумарний час скорочень/перистальтики за хв.(с)	31,21± 0,55	48,03±1,51 p ₁₋₂ **	26,00±0,98 p ₁₋₃ **	36,23±1,75 p ₁₋₄ ** p ₃₋₄ **
Середній час наростання амплітуди хвилі, (с)	0,63± 0,05	0,52±0,03 p ₁₋₂ *	0,11±0,06 p ₁₋₃ **	0,84±0,03 p ₁₋₄ ** p ₃₋₄ **
Середній час зниження амплітуди хвилі	0,56 ± 0,04	0,34±0,02 p ₁₋₂ *	0,03±0,001 p ₁₋₃ **	0,84±0,02 p ₁₋₄ ** p ₃₋₄ **
Індекс сили перистальтичної хвилі, P=CBMA _{пх} /CT _{пх} ,%/с	33,27± 1,21	53,26±3,34 p ₁₋₂ **	27,77±1,31 p ₁₋₃ **	50,4±2,31 p ₃₋₄ **

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності p < 0,05; ** - p < 0,01.

Таке співвідношення максимальної та середньої амплітуд у хворих цієї групи свідчить про зростання тону м'язових структур кишечника, яке може реалізуватись у вигляді перистальтики при найменшому подразненні.

Підтвердженням цього є те, що у хворих 2-ї групи на тлі високих параметрів максимальної амплітуди, середня амплітуда скорочень в міжперистальтичний період була вдвічі меншою за таку у хворих 1-ї групи та контролі ($12,42 \pm 0,6$ проти $22,06 \pm 1,23$ од.; $p < 0,001$ та $16,12 \pm 1,13$ од.; $p < 0,01$ відповідно).

Сумарний час скорочень за хвилину у хворих 1-ї групи був вірогідно вищим за такий у контролі ($48,24 \pm 1,51$ проти $31,21 \pm 0,55$ с; $p < 0,001$). Цей показник у хворих 2-ї групи був високовірогідно нижчим не тільки за такий у порівнянні з пацієнтами 1-ї групи ($p < 0,01$), а й з таким у контролі ($p < 0,001$).

Середній час наростання амплітуди хвилі у пацієнтів 2-ї групи був вірогідно нижчий за такий у контролі ($0,52 \pm 0,03$ проти $0,63 \pm 0,05$ од.; $p < 0,001$). У пацієнтів 2-ї групи цей показник також був вірогідно нижчим за контроль ($0,11 \pm 0,06$ проти $0,63 \pm 0,05$ од.; $p < 0,01$), а також за аналогічний показник у пацієнтів 1-ї групи ($p < 0,001$).

Середній час зниження амплітуди хвилі у пацієнтів 1-ї групи був нижчим за контроль ($0,34 \pm 0,02$ проти $0,56 \pm 0,04$ од.; $p < 0,01$). Характерно, що у пацієнтів 2-ї групи цей показник майже у 18 разів був нижчим за контроль ($p < 0,001$) і високо вірогідно нижчим за такий у пацієнтів 1-ї групи ($p < 0,001$).

Співставлення середнього часу та середньої амплітуди хвилі свідчить, що збудження у м'язових шарах у пацієнтів 1-ї групи нарастає у порівнянні з пацієнтами 2-ї групи повільніше, а затихає – довше, що забезпечує ефективність скорочення у вигляді перистальтичної хвилі. Різке скорочення зниження амплітуди у пацієнтів 2-ї групи можливо, є свідченням швидкого виснаження імпульсу та м'язових скорочень, які не можуть забезпечити адекватну перистальтичну хвилю.

Індекс сили перистальтичних скорочень, який сумарно характеризує можливість ефективної евакуації кишечника у пацієнтів 1-ї групи був високо вірогідно вищим, ніж в контролі ($53,26 \pm 3,34$ проти $33,27 \pm 1,21$; $p < 0,001$).

У хворих 2-ї групи індекс сили перистальтичної хвилі був вірогідно нижчим, ніж у контролі ($27,77 \pm 1,31$ проти $33,27 \pm 1,21$; $p < 0,05$) та високо вірогідно нижчим за такий у пацієнтів 1-ї групи ($p < 0,001$).

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що за даними фоноентерографії у пацієнтів з 1-ї групи має місце зростання кількості перистальтичних хвиль, зменшення їх тривалості на тлі зростання амплітуди, зростання сумарного часу скорочень, зростання індексу сили перистальтичної хвилі та помірного скорочення часу наростання та затихання амплітуди хвилі.

У хворих 2-ї групи спостерігалось високо вірогідне зменшення як кількості перистальтичних хвиль, так і їх тривалості, вірогідне зниження амплітуди сумарного часу скорочень, індексу сили перистальтичної хвилі та особливо скорочення середнього часу наростання та зниження амплітуди хвилі.

У хворих на ожиріння без кишкової дисфункції кількість перистальтичних хвиль, середня їх тривалість та амплітуда практично не відрізнялись від контролю, однак мало місце зростання середнього часу наростання та зниження амплітуди і індексу сили перистальтичної хвилі.

Отже, проведені дослідження свідчать, що розроблений метод фоноентерографії з графічним зображенням перистальтичної хвилі дозволяє отримати кількісні параметри для оцінки моторно-евакуаторної функції кишечника. Математичний аналіз отриманих результатів дає змогу діагностувати вид моторних порушень – гіпер-, нормо- та гіпомоторику. Доказом обґрунтованості такого розподілу є виявлені нами статистично вірогідні відмінності всіх показників у виділених групах хворих. Окрім того, фоноентерографія є не тільки високоінформативним методом діагностики функціональних порушень кишечника, а й дає змогу розкрити можливі механізми таких порушень.

3.2. Нейро-гуморальні порушення у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника

Нейро-гуморальний баланс відіграє важливу роль в регуляції різних органів і систем. Механізми стимуляції та пригнічення функції є багатокомпонентними та взаємопов'язаними. Провідну роль в регуляції функції органів травлення відіграє вегетативна нервова система, яка реалізує свою дію не лише через вплив на нервові структури, а й через активацію чи пригнічення активності різних гормональних структур. У зв'язку з цим, ми провели дослідження вегетативного статусу у обстежених хворих та порівняли його з рівнем серотоніну як провідного чинника, що впливає на моторно-евакуаторну функцію кишечника.

3.2.1. Зміни вегетативного статусу у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника

Для оцінки вегетативного статусу нами проведено дослідження варіабельності серцевого ритму у виділених групах хворих. Встановлено (табл. 3.6), що у хворих усіх виділених груп мало місце зростання частоти серцевих скорочень (ЧСС), яке є проявом активації СНС. Водночас, наявні вірогідні відмінності у виділених групах хворих. Так, найменша ЧСС спостерігалась у хворих на ТФЗ без порушення кишкової функції ($108,44 \pm 2,83$ уд/хв). У пацієнтів 1-ї групи ЧСС склало $111,5 \pm 1,02$ уд/хв. У той же час, у хворих 2-ї групи ЧСС склало $123,09 \pm 3,18$ уд/хв і була вірогідно вищою не лише від норми, а й від аналогічного показника 1-ї та 3-ї груп. Це є доказом більш вираженої, порівняно з іншими групами активацією ЦНС.

При аналізі показника SDNN, зниження якого свідчить про активацію СНС, виявлено, що у всіх обстежених хворих цей показник був вірогідно нижчим за контрольний, що також є доказом надмірної активації СНС у таких хворих. Водночас, параметри його суттєво відрізнялись у виділених групах. Так, найнижчий показник спостерігався у хворих 2-ї групи і був на 19,15%

нижчим за контрольний, на 8,42% нижчим за показник 1-ї групи та на 17,69% нижчим ніж у хворих 3-ї групи.

Таблиця 3.6

Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника

Показник	Практично здорові n=20	Хворі на ожиріння із СПК з перевагою проносів (1 група) n=35	Хворі на ожиріння із СПК з перевагою закрєпів (2 група) n=34	Хворі на ожиріння без кишкової дисфункції (3 група) n=37
	1	2	3	4
ЧСС сер (уд/хв)	72,2 ± 1,62	111,5 ± 1,02 p ₁₋₂ **	123,09 ± 3,18 p ₁₋₃ ** p ₂₋₃ **	108,44 ± 2,83 p ₁₋₄ ** p ₃₋₄ **
SDNN (мс)	151,8 ± 2,34	134 ± 5,36 p ₁₋₂ **	122,72 ± 10,36 p ₁₋₃ *	144,44 ± 4,12 p ₁₋₄ * p ₂₋₄ **
SDANN (мс)	137,9 ± 2,23	109 ± 4,2 p ₁₋₂ **	101,81 ± 4,58 p ₁₋₃ **	129,77 ± 3,47 p ₁₋₄ * p ₃₋₄ ** p ₂₋₄ **
SDNNi (мс)	73,44 ± 2,11	53,1 ± 5,3 p ₁₋₂ **	55,45 ± 5,45 p ₁₋₃ *	56,44 ± 3,42 p ₁₋₄ **
rMSSD (мс)	37,4 ± 1,66	50,3 ± 4,95 p ₁₋₂ *	26,91 ± 2,49 p ₁₋₃ ** p ₂₋₃ **	41,33 ± 1,90 p ₃₋₄ ** p ₂₋₄ *
pNN50 (%)	20,9 ± 1,43	16,3 ± 1,5 p ₁₋₂ **	7,27 ± 0,72 p ₁₋₃ ** p ₂₋₃ **	12,11 ± 0,61 p ₁₋₄ ** p ₂₋₄ * p ₃₋₄ **

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Аналогічна закономірність виявлена і при аналізі SDANN (стандартного відхилення середніх значень інтервалів N-N за кожні 5 хвилин безперервної реєстрації ЕКГ). У всіх пацієнтів цей показник був менший за контрольний, однак найнижчим - у хворих 2-ї групи.

При оцінці SDNN-індексу, середнього із стандартних відхилень інтервалів N-N за кожні 5 хв., виявлено статистично значиме зменшення даного

показника у хворих на ожиріння порівняно з практично здоровими, однак між групами пацієнтів вірогідних відмінностей не виявлено.

Отже, аналіз ВСР дав змогу стверджувати про надмірну активацію СНС у хворих на ожиріння з СПК.

При аналізі параметрів ВСР, що характеризують стан ПНС, виявлено, що $rNN50$ (відсоток послідовних інтервалів N-N, різниця між якими перевищує 50 мс) у всіх обстежених хворих був суттєво нижчим за контрольні показники, що є проявом дисбалансу ВНС у бік переваги СНС. Водночас, параметри цього показника мали суттєві відмінності у виділених групах. У хворих 2-ї та 3-ї груп цей показник був майже однаковим, нижчим за контроль на 27,36% та 42,05% відповідно. Натомість, у хворих 1-ї групи він на 6,87% перевищував аналогічний показник 2-ї групи та на 25,7% - 3-ї групи.

Отже, проведені дослідження з аналізу показників ВСР у хворих на ожиріння з СПК дозволило виявити, що у всіх хворих має місце надмірна активація СНС. Водночас, найбільш виражена активація СНС має місце у хворих 2-ї групи, у яких на фоні ожиріння діагностовано СПК з перевагою закріпів.

У хворих цієї ж групи виявлено найнижчі показники індексу Кердо, що характеризують ПНС (табл. 3.7). Виражена гіперсимпатикотонія на тлі суттєвої гіпопарасимпатикотонії, з нашого погляду, є одним з провідних чинників, які зумовлюють порушення моторно-евакуаторної функції кишечника, що клінічно проявляється закрепами.

Аналіз показника $rMSSD$ (стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів N-N), який характеризує тонус ПНС, свідчить, що у пацієнтів 1-ї групи він був найвищим, на 34,49% перевищуючи контрольний показник, на 17,83% - параметри 3-ї групи, а найнижчим був показник 2-ї групи, вірогідно відрізняючись від контролю та на 46,5% - пацієнтів 1-ї групи.

У хворих 1-ї групи, у яких на тлі ожиріння діагностовано СПК з перевагою проносів також спостерігалася гіперсимпатикотонія, однак вираженість її була суттєво нижчою, ніж у хворих 2-ї групи. Натомість,

активність ПНС за показниками ВСР у цих хворих була найвищою. Це дозволяє стверджувати, що у хворих цієї групи на тлі гіперсимпатикотонії, характерної для ожиріння, має місце активація ПНС. Високі параметри активності ПНС у цих хворих дають підставу вважати гіперсимпатикотонію однією з провідних причин надмірної активації моторно-евакуаторної функції кишечника у таких хворих, що клінічно проявляється у вигляді проносів.

Таблиця 3.7

Показники вегетативного статусу у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника

Показник	Практично здорові	Хворі на ожиріння із СПК з перевагою проносів (1 група)	Хворі на ожиріння із СПК з перевагою закріпів (2 група)	Хворі на ожиріння із СПК без кишкової дисфункції (3 група)
Індекс Кердо (од.)	+0,57 ± 1,3	+10,43 ± 0,94 *	+15,01 ± 0,72 */**	+6,14 ± 0,68 */***

Примітка: * - відмінності вірогідні ($p < 0,001 - 0,05$) між показниками контролю та 1-ї, 2-ї і 3-ї груп; ** - відмінності вірогідні ($p < 0,001 - 0,05$) між показниками 1-ї та 2-ї групи, 2-ї та 3-ї груп; *** - відмінності вірогідні ($p < 0,001 - 0,05$) між показниками 1-ї та 3-ї груп.

Важливо, що у хворих 3-ї групи, у яких на тлі ожиріння клінічними та інструментальними методами не виявлено суттєвих порушень моторно-евакуаторної функції кишечника, параметри ВСР свідчать, що дисбаланс між СНС та ПНС у них виражений найменше. Гіперсимпатикотонія у таких хворих суттєво нижча, ніж у хворих 2-ї групи, а тонус ПНС значно нижча, ніж у хворих 1-ї групи.

Зважаючи на виражену функціональну лабільність ВНС такий дисбаланс в бік переваги СНС, який характерний для ожиріння за наявності додаткових чинників, що впливають на функціональну активність НС може змінити його характер, реалізувати нові взаємовідносини між відділами НС, що може проявитись різними видами порушень функціонального стану кишечника. Тому доцільним і перспективним є вивчення цих чинників, серед яких провідне місце займає функціональна активність серотоніну.

3.2.2. Вплив серотоніну на функціональний стан кишечника у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника

Відомо, що одним із провідних гормонів, що впливає на органи травлення є серотонін, який регулює моторно-евакуаторну, секреторну функцію кишечника, має судиннорозширюючу, ноцицептивну дію та впливає на вегетативну нервову систему, сприяючи виникненню дисбалансу [25].

Відомо, що у хворих на ожиріння має місце вірогідно вища концентрація у крові серотоніну. Дані про збільшення рівня серотоніну при ожиріння є узагальнюючими і включають усіх хворих без врахування порушень функції кишечника [92]. Однак дослідження зв'язку концентрації серотоніну у пацієнтів з різними видами порушень функції кишечника практично не проведені.

У зв'язку з цим ми дослідили рівень серотоніну у плазмі крові хворих на ожиріння. Встановлено (табл. 3.8), що у пацієнтів з ожирінням рівень серотоніну майже на 25,3% перевищує контрольний показник.

Таблиця 3.8

Рівень серотоніну в плазмі крові у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника

Показник	Контроль	Хворі на токсичні форми зоба із СПК	Хворі на токсичні форми зоба із СПК з перевагою проносів (1 група)	Хворі на токсичні форми зоба із СПК з перевагою закріплів (2 група)	Хворі на токсичні форми зоба без кишкової дисфункції (3 група)
	1	2	3	4	5
Концентрація серотоніну (нг/мл)	140,77 ± 11,37	175,29 ± 24,23	225,34 ± 21,15 p ₁₋₂ ***	180,41 ± 15,87 p ₁₋₄ *	120,12 ± 21,30 p ₂₋₅ * p ₃₋₅ ** p ₄₋₅ **

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності p<0,05; ** - p<0,01;***- p<0,001 (приведені тільки статично вірогідні відмінності)

Це підтверджує літературні дані щодо гормонального дисбалансу при ожирінні з надлишковою активністю серотоніну [41].

Однак, причини такого зростання концентрації в плазмі крові серотоніну вивчені недостатньо повно, а біологічна доцільність гіперсеротоніемії при ожирінні трактується по різному, деколи з діаметрально протилежних позицій [28].

Зважаючи на те, що провідним об'єктом дії серотоніну є кишечник, і значна частина розладів функціональної активності кишечника зумовлена саме серотоніном, ми визначили його рівень у хворих з різними варіантами перебігу СПК.

Виявлено, що у хворих на ожиріння без порушення функцій кишечника концентрація серотоніну у плазмі крові склала $120,12 \pm 21,3$ нг/мл, практично не відрізняючись від такої у контролі ($140,77 \pm 11,37$ нг/мл).

Водночас встановлено, що у хворих 1-ї групи, у яких на тлі ожиріння виявлено СПК з перевагою проносів, концентрація серотоніну в плазмі крові склала $225,34 \pm 21,15$ нг/мл, що майже вдвічі перевищувало аналогічний показник у хворих на ожиріння без функціональних порушень кишечника.

Виявлені зміни концентрації серотоніну, ймовірно, дають можливість стверджувати, що одним із провідних і незалежних чинників, який сприяє функціональним порушенням з боку кишечника у хворих на тиреотоксикоз є надмірна концентрація в крові серотоніну.

Відомо, що 95% серотоніну, що циркулює у крові, синтезується у ентерохромафінних клітинах кишечника [29]. Вплив його на функціональний стан кишечника можливий декількома шляхами (рис. 3.1).

Місцева дія серотоніну у кишечнику може реалізуватись через серотонінові рецептори, які знаходяться переважно у гладеньких м'язах стінки кишки. Активація цих рецепторів викликає скорочення гладеньких м'язів, що супроводжується активною перистальтикою і клінічно проявляється у вигляді проносів.

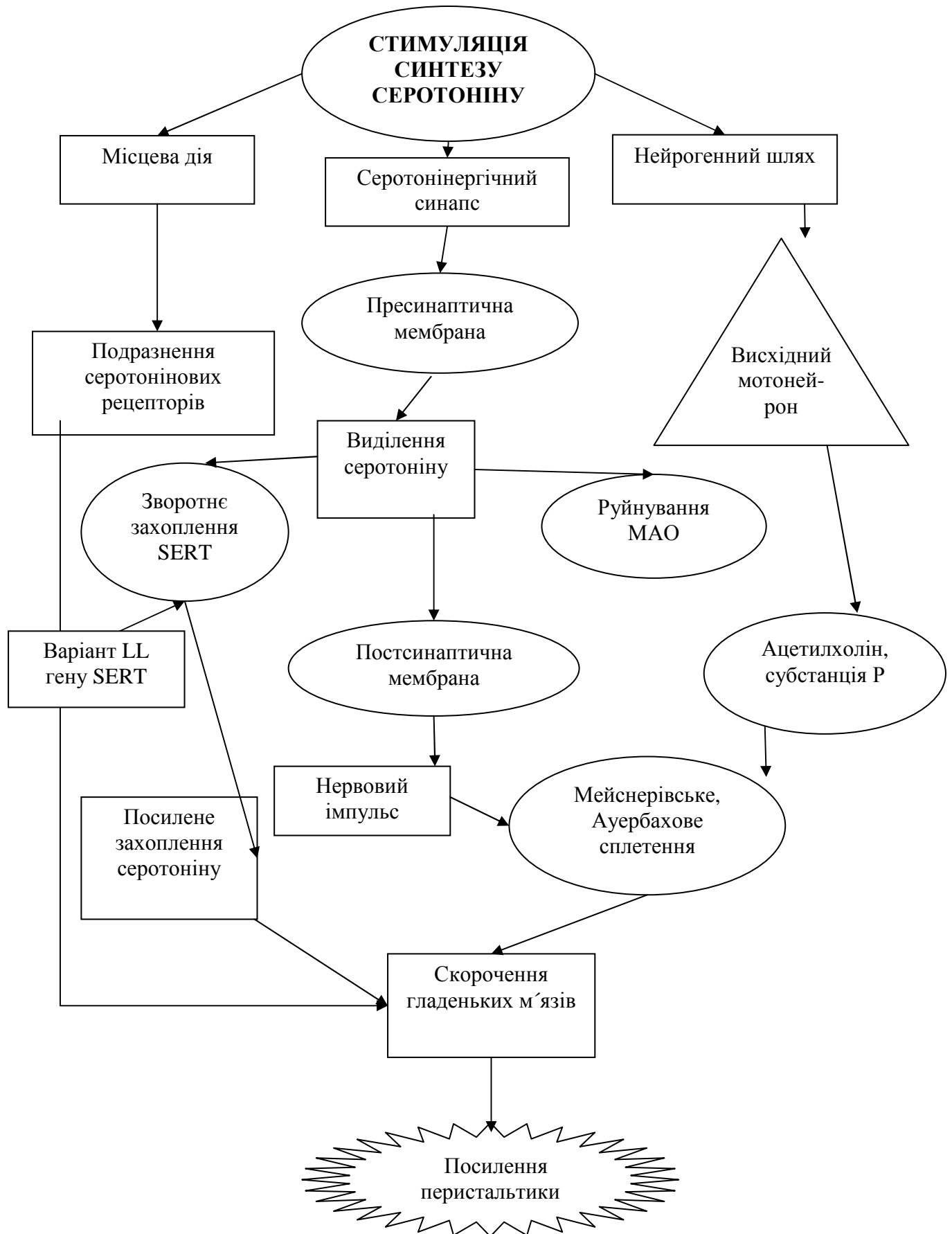


Рис. 3.1. Схема впливу серотоніну на посилення скоротливої здатності кишечника

Іншим механізмом реалізації дії серотоніну є його дія на серотонінергічні нейрони мейснеровського та аурербахівського сплетень. Відомо, що серотонін запасається у везикулах пресинаптичної мембрани і при кожному імпульсі виділяється лише 10% накопиченого гормону [22]. У синаптичній щілині серотонін діє на серотонінові рецептори, призводячи до ініціації нервового імпульсу. При надлишку нейромедіатора у синаптичній щілині він або руйнується моноамінооксидазними ферментами, або білок-транспортер серотоніну повертає гормон до пресинаптичної мембрани.

Кількість зворотно захопленого гормону залежить від активності білка-переносника серотоніну, яка визначається генетично. Відповідальним за активність транспортера серотоніну є ген SERT [37].

Ген SERT (або SLC6A4), що кодує білок-переносник серотоніну, локалізується на 17 хромосомі в ділянці 17q11.2-q1. Функціональний поліморфізм цього гену, який проявляється у вставці чи делеції 44 пар азотистих основ у 5-HTTLPR (серотонін-транспортер-пов'язана поліморфна область). Зокрема, довгий алель гену визначає підвищену активність білка-транспортера серотоніну, а короткий алель - знижену. Посилене зворотнє захоплення серотоніну призводить до надлишку виділення гормону, що веде до надмірної стимуляції скорочення кишечника [39].

Такий вплив серотоніну на скоротливу здатність кишечника є основним, у зв'язку з чим порушення механізмів його регуляції можуть бути причиною довготривалих функціональних порушень.

Відомо, що серотонін проявляє свою дію на органи травлення не лише через серотонінергічні рецептори, а й шляхом впливу на холінергічні структури.

Зокрема, доведено, що серотонін діє на первинні (аферентні) нейрони, які в міоентеричному сплетенні викликають збудження висхідних чи низхідних інтернейронів. Доведено, що висхідні інтернейрони активують збуджуючі мотонейрони шляхом виділення ацетилхоліну та субстанції P, а їх дія на

міювати викликає циркулярне м'язове скорочення, яке є основою перистальтики.

Низхідні холінергічні нейрони стимулюють гальмівні мотонейрони через виділення оксид нітрогену (NO), вазоактивного інтестинального пептиду (VIP) та аденозинтрифосфату (АТФ). Їх дія проявляється у циркулярному м'язовому розслабленні, необхідному для відновлення енергетичного постачання клітин і забезпечення можливості їх подальшого скорочення.

Відомо, що серотонін, активуючи виділення VIP, NO та простагландинів з макрофагів, сприяють посиленню секреторної діяльності кишечника [36]. Також відомо, що підвищений рівень серотоніну сприяє зменшенню слизового бар'єру та підвищенню проникливості епітелію, що сприятиме розвитку проносів [20]. Ряд авторів стверджують, що серотонін має суттєвий вплив на поріг вісцеральної чутливості, оскільки серотонінергічні рецептори, розташовані на аферентних нейронах черевних та вагальних нервових волокон, модулюють як моторну, так і чутливу іннервацію [88]. Зниження порогу вісцеральної чутливості на тлі підвищеної секреторної активності та зменшення слизового бар'єру призводить до подразнення баро- і хеморецепторів, які стають ініціаторами перистальтичних скорочень навіть при наявності підпорогового подразнення.

Таким чином, функціональний стан кишечника напряму залежить від порогу вісцеральної чутливості кишечника, обумовленої дією серотоніну.

Окрім того, одним із механізмів опосередкованого впливу на функціональний стан кишечника у хворих на ожиріння є зумовлені серотоніном зміни імунологічної реактивності.

Ряд авторів стверджують, що у хворих на СПК з перевагою діареї спостерігається більш виражена інфільтрація тканин стінки кишки тучними клітинами, які виділяють серотонін, що може бути однією з причин впливу серотоніну на стінку кишки.

Отримані результати є доказом того, що важливим механізмом підвищення моторно-евакуаторної функції кишечника у хворих на ожиріння є

надмірна концентрація в крові серотоніну. Це свідчить про доцільність та необхідність медикаментозного зниження концентрації серотоніну для корекції у таких хворих моторно-евакуаторної функції кишечника.

У хворих 2-ї групи, у яких на тлі ожиріння діагностовано СПК з перевагою закріпів, концентрація серотоніну хоч і перевищувала контрольні показники на 28,2%, і була вищою на 50,19% порівняно з 3-ю групою, однак у порівнянні із показником 1-ї групи була вірогідно нижчою ($p < 0,01$). Причиною таких розладів, з нашого погляду, може бути наступне (рис.3.1, 3.2).

Відомо, що серотонін стимулює виділення адреналіну та норадреналіну з кори наднирників, що призводить до активації симпатичної нервової системи, яка порушує скоротливу здатність кишечника.

При цьому активність ПНС суттєво знижується – виникає вегетативний дисбаланс в бік переваги СНС. Доказом цього є проведені нами дослідження вегетативного статусу у хворих на ожиріння із різними варіантами порушень функції кишечника. Окрім того, серотонін має здатність активувати холінестеразу, яка руйнує ацетилхолін, що призводить до зниження проведення імпульсу в холінергічних нейронах, і знижує прояви активності ПНС [26].

Окрім того, відомо, що серотонін може стимулювати гальмівні мотонейрони через виділення оксиду нітрогену (NO), вазоактивного інтестинального пептиду (VIP) та аденозинтрифосфату (АТФ) [14]. Це може призводити до довготривалого розслаблення гладеньких м'язів, яке сприятиме зниженню моторно-евакуаторної функції кишечника.

Одним з шляхів зниження скоротливої здатності кишечника при високій концентрації серотоніну є порушення зворотного захоплення серотоніну та зміни структури, кількості та локалізації серотонінових рецепторів, які також мають генетичну детермінованість. Варіанти SS та LS гену SERT обумовлюють знижену функціональну активність білка-транспортера серотоніну, а відтак і зменшення захоплення серотоніну з синаптичної щілини до пресинаптичної мембрани. Це призведе до меншої дії медіатора на нервові сплетення, що проявиться зниженою скоротливою діяльністю кишечника.

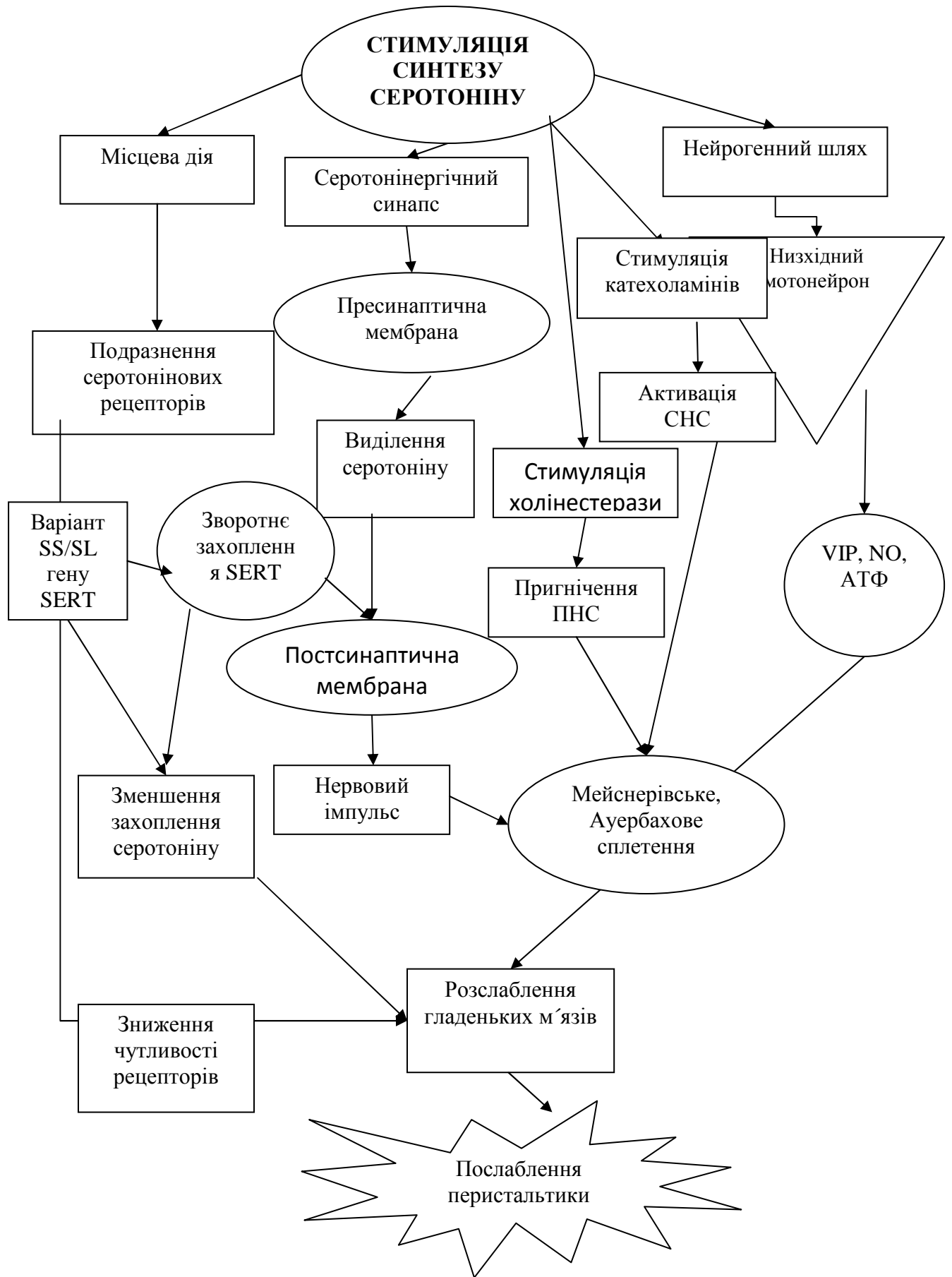


Рис. 3.2. Схема впливу серотоніну на послаблення скоротливої здатності кишечника

Навіть підвищена концентрація серотоніну в плазмі крові при таких порушеннях нівелює його вплив на скоротливу здатність. Підтвердженням цього є літературні дані стосовно різної концентрації серотоніну в біологічних рідинах та тканинах, зумовлені особливостями місцевого його синтезу.

Іншим можливим механізмом пригнічення скоротливої здатності кишечника є його участь у імунних процесах, вираженість яких у хворих на СПК висока [82].

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що у хворих на ожиріння має місце високовірогідне зростання концентрації в крові серотоніну. Водночас, багатогранна і багатокомпонентна дія серотоніну по-різному впливає на функцію кишечника. Так, надмірна концентрація серотоніну через безпосередньо місцеву дію та шляхом впливу на серотонінергічні рецептори, зниження порогу вісцеральної чутливості може призводити до прискорення моторно-евакуаторної функції кишечника, що клінічно проявиться проносом. З іншого боку, нижчі концентрації серотоніну через активацію СНС, активації холінергази та субстратів, що викликають розслаблення гладеньких м'язів (NO, VIP, АТФ), може викликати зниження моторно-евакуаторної функції кишечника. Статистично вірогідні відмінності у зростанні концентрації серотоніну у пацієнтів з СПК з перевагою проносів над такими з перевагою закрепів свідчить про важливу роль надмірної концентрації серотоніну в активації скоротливої здатності кишечника. Однак, відсутність чіткого кореляційного зв'язку між концентрацією серотоніну в плазмі крові та активністю моторно-евакуаторної функції кишечника змушує шукати інші механізми, що зумовлюють різноплановий вплив серотоніну на скоротливу здатність кишечника. З нашого погляду, такими чинниками є вихідний рівень вегетативного балансу у хворих на ожиріння, вираженість автоімунних процесів у стінці кишки, а також механізми, що регулюють дію серотоніну на постсинаптичні серотонінергічні структури. Одним з таких механізмів є функція білка-транспортера серотоніну, що зворотно захоплює серотонін у везикули пресинаптичної мембрани, який за певних умов може знижувати

ефекти серотоніну навіть при високій концентрації його в крові. Причини, що зумовлюють порушення функції цього білка мають генетичну детермінованість [93].

Це свідчить про суттєве зростання у хворих на ожиріння із СПК рівня серотоніну і наявність вірогідних відмінностей при різних його формах. Означене зумовлює доцільність та необхідність дослідження поліморфізму гена, що кодує функціональний стан білка-переносника серотоніну.

Це спонукає до пошуку інших механізмів зміни функціонального стану кишечника, в першу чергу, через вплив на системні процеси- протеолізу, фібринолізу, морфо-функціональних властивостей еритроцитів.

3.3. Протеолітична активність плазми крові у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника

Плазма крові вміщує складний набір протеолітичних ферментів, узгоджена взаємодія яких лежить в основі гемокоагуляції, фібринолізу, кініногенезу, імунних реакцій, регуляції кровообігу [7]. Надлишкова активація протеолізу, як однієї з найбільш значущих регуляторних систем організму, є важливою патогенетичною ланкою в розвитку функціональних порушень, деструктивних процесів, алергічних реакцій, порушенні процесів гемостазу [75], що робить актуальними дослідження стану цієї системи при різних патологічних процесах, зокрема при ожирінні.

Стан необмеженого протеолізу оцінювали за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних білків), азоказеїну (деградація високомолекулярних білків) та азоколу (лізис колагену) з використанням наборів фірми "Danish Ltd." (Львів).

При дослідженні показників протеолітичної активності сироватки крові у хворих на ожиріння встановлено (табл. 3.9), що рівень лізису азоказеїну (АЗКз) у всіх хворих на ожиріння був вірогідно вищим за показник у контрольній групі.

Таблиця 3.9

Показники протеолітичної активності сироватки крові у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника

Показник	Практично здорові n=20	Хворі на ожиріння із СПК з перевагою проносів (1 група) n=10	Хворі на ожиріння із СПК з перевагою закрепів (2 група) n=10	Хворі на ожиріння без кишкової дисфункції (3 група) n=10
	1	2	3	4
Азоказеїн (Е440/мл/год)	3,21 ± 0,21	4,37 ± 0,66	4,79 ± 0,87 p1-3*	4,29 ± 0,54 p1-4*
Азоальбумін (Е440/мл/год)	2,47 ± 0,17	2,92 ± 0,18 p1-2*	2,86 ± 0,23	2,04 ± 0,17 p1-4*
Азокол (Е440/мл/год)	0,46 ± 0,03	0,88 ± 0,11 p1-2*	0,78 ± 0,11 P1-3 *	0,57 ± 0,05 p1-4*

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ (наведені тільки статично вірогідні відмінності)

Це вказує на зростання активності ферментних систем плазми, які ініціюють калікреїни, ренін та ангіотензін [56].

Об'єктом впливу протеаз, які модифікують високомолекулярні білки (ВМБ), є також компоненти системи комплементу [79]. Характерно, що найвищий показник лізису АЗКз спостерігався у 2-й групі з СПК з перевагою закрепів, дещо меншу – у 1-й групі і найменшу – у хворих 3-ї групи. Це вказує на активні процеси необмеженого протеолізу при порушеннях функціонального стану кишечника.

Ферментативна активність при гіпер- і гіпомоториці кишечника свідчить про високий вміст біологічно активних речовин (БАР), які є складовими запуску кишкових порушень.

Переважання рівня АЗКз у хворих 2-ї групи можна пояснити перевагою тонуусу СНС, медіаторами якої є катехоламіни. Підвищений рівень АД і НАД прямопропорційний зростанню активності протеолізу АЗКз.

Рівень протеолізу за азоальбуміном (АЗА) у виділених групах вірогідно переважав такий же показник у групі контролю, що свідчить про зростання активності протеаз, які гідролізують низькомолекулярні білки (НМБ), в тому числі кініні [68].

Одним із основних наслідків ініціації калікреїнів є розщеплення α_2 – глобуліну плазми, результатом чого є утворення кінінів. З одного боку, активація лізису кінінів може мати регуляторне значення, з іншого – не виключено, що одним із механізмів розвитку хронічної вазоконстрикції та циркуляторних розладів, характерних для ожиріння [60].

Порушення рівноваги між активністю кінінів, дія яких призводить до розширення судин, сприяє порушенню мікроциркуляції. Ці процеси, спричинені дисбалансом регуляторних гідролаз, мають суттєвий вплив на розвиток кишкової дисфункції [54].

Виявлено, що найбільший показник лізису АЗА спостерігався у хворих 1-ї групи, в яких мікроциркуляторні розлади є однією з важливих складових розвитку ентеральної недостатності. Окрім того, один з чинників лізису АЗА – Ig – аза – розщеплює легкі ланки імуноглобулінів, а це є неодмінною складовою класичного шляху активації системи комплементу [90], що проявляється імуниними реакціями, характерними для ожиріння.

Колагеназна активність плазми, визначена за азоколом (АЗКл), вірогідно переважала у хворих на ожиріння порівняно з групою контролю. Найнижчі параметри показників мали місце у хворих з СПК без порушення кишкової функції, що свідчить про зниження рівня колагенолізу. Це, разом з хронічною вазоконстрикцією, спричиненою збільшенням утворення ангіотензинів, сприяє розростанню сполучної тканини в стінках судин, і є однією з причин мікроциркуляторних розладів [69].

Не виключено, що зниження колагеназної активності плазми є одним із факторів, що сприяє активації системи комплементу, C1q компонент якого являє собою колагеноподібний білок [32]. Це може бути однією із передумов розвитку імунологічних порушень, властивих ожирінню [10].

Беручи до уваги хемоатрактантні та цитоімунорегуляторні властивості продуктів гідролітичної деградації колагену [72], зростання лізису останнього може бути пов'язане, в тому числі, й з активацією клітин моноцитарно – макрофагальної системи та лімфоцитів.

Надмірне зростання колагеназної активності створює передумови для девіацій інформаційно – регуляторної функції колагену, наслідком чого є розвиток дисрегенерації [53] та гальмування каскаду реакцій активації комплементу за рахунок руйнування колагеноподібного компоненту C1q. Прогресування катаболізму колагену у хворих на ожиріння, як наслідок порушення регенераторних процесів, може бути одним з чинників розвитку кишкової дисфункції.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що протеолітична активність у хворих на ожиріння залежить від характеру порушень функціонального стану кишечника: у пацієнтів з ожирінням та СПК з перевагою закріпів найбільш виражений протеоліз за азоказеїном, у хворих на ожиріння із СПК з перевагою проносів – за азоальбуміном, ожиріння без порушення кишкової функції– за азоколагеном.

3.4. Фібринолітична активність крові у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника

Фібринолітичній системі (ФС) належить вирішальна роль у підтриманні крові у рідкому стані . Водночас, компоненти ФС, проміжні та кінцеві продукти реакцій фібринолізу беруть участь у регуляції неспецифічної та імунної відповіді [80].

Нами було досліджено стан фібринолітичної активності плазми крові у хворих на ожиріння в т.ч. з СПК (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Показники фібринолітичної активності у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника

Показник	Практично здорові	Хворі на ожиріння із СПК з перевагою проносів (1 група)	Хворі на ожиріння із СПК з перевагою закрєпів (2 група)	Хворі на ожиріння без кишкової дисфункції (3 група)
	1	2	3	4
Сумарна фібринолітична активність (Е440/мл/год)	1,46±0,07	1,66±0,05 p ₁₋₂ *	1,62±0,08 p ₁₋₃ *	1,67±0,07 p ₁₋₄ *
Ферментативна фібринолітична активність (Е440/мл/год)	0,81±0,03	0,67±0,06 p ₁₋₂ *	0,71±0,06 p ₁₋₃ *	0,72±0,06 p ₁₋₄ *
Неферментативна фібринолітична активність (Е440/мл/год)	0,65±0,05	0,99±0,07 p ₁₋₂ *	0,91±0,04 p ₁₋₃ *	0,95±0,07 p ₁₋₄ *

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ (наведені тільки статично вірогідні відмінності)

Встановлено, що СФА була вірогідно вищою у всіх обстежених хворих у порівнянні з контролем, хоч між групами відмінностей не відмічено. Відомо, що СНС, тонус якої є підвищеним у хворих на ожиріння, сприяє надмірній активації ФА крові. При цьому активується фактор Хагемана, що призводить до запуску зовнішнього і внутрішнього механізму утворення протромбінази, а також стимуляції Хагеман-залежного фібринолізу. Крім того, під впливом адреналіну посилюється утворення апопротеїну III — складової тромбопластину і спостерігається відрив клітинних мембран від ендотелію, що володіють властивостями тромбопластину, який сприяє різкому

пришвидщенню згортання крові. З ендотелію також виділяються ТАП та урокіназа, що призводять до стимуляції фібринолізу.

Підвищення показників СФА у хворих 1-ї групи можна пояснити тим, що у випадку підвищення ПНС активується згортальна система крові, і, відповідно, ФА, так як у цих умовах відбувається викид тромбопластину і активаторів плазміногену з ендотелію серця і судин.

Виявлені збільшення СФА плазми можуть спричинятися низкою факторів, серед яких компоненти комплементу та калікреїн – кінінової системи, імунні комплекси, зростання активності факторів згортальної системи тощо [35]. Водночас, окрім компенсації гіперкоагуляційних змін, з активацією ФА пов'язані важливі механізми розвитку системного запального процесу, характерного для ожиріння. Зокрема, плазмін активує фактори росту [63], С8 – фракцію комплементу шляхом безпосереднього впливу на ендотелій сприяє міграції клітин [52], продукти ензиматичної деградації фібрину є активаторами імунокомпетентних клітин та хемоатрактантами, й можуть відігравати роль опсонінів. Можна думати, що вказані ефекти послужили причиною виявленого зростання активності ФФА плазми у хворих.

Важливо, що у хворих з різними формами кишкової дисфункції спостерігалась різна тенденція до зростання складових фібринолітичної активності.

Найвищий показник ФФА був у хворих 2-ї та 3-ї групи, що свідчить про високу активність плазміногену і його активаторів та про значний рівень плазміну плазми крові [62]. Значною мірою ФФА активується великою кількістю циркулюючих активаторів плазміногену різного походження – кров'яного, тканинного, ендотеліального, бактеріальних та ін.. Окрім того, здатністю до активації плазміну, навіть при відсутності фібрину, володіють деякі компоненти протеолітичного каскаду – калікреїни, X та VII фактори згортання [61].

Відомо, що плазмін здатен розщеплювати α_2 – макроглобулін, один із інгібіторів протеаз [44], що знижує ефективність механізмів

антипротеолітичного захисту та є серед причин розвитку системного фібринолізу. Донаторами плазміногену (попередника плазміну) можуть бути активовані лейкоцити, ендотеліоцити, зруйновані тканини тощо [89].

НФА була найвищою у хворих 1-ї групи. Зростання НФА є безпосереднім наслідком гіперкоагуляційних змін крові, оскільки на відміну від основного чинника ФФА – плазміну, який може активуватись під впливом різноманітних факторів, збільшення вмісту комплексів гепарину з різними біологічно активними речовинами, які є чинниками НФА, є результатом дії зростаючої кількості тромбіну на хеморецептори ендотеліоцитів [57].

Гепарин, який виділяється у кровоток по мірі активації неензиматичного фібринолізу, зв'язує та інактивує антиплазмін, а також утворює комплекси з плазміногеном, які є потужними активаторами плазмінової системи, що в свою чергу сприяє зростанню ФФА плазми.

Зростання НФА у хворих 2-ї групи у порівнянні з контролем можна пояснити активною дією катехоламінів, які сприяють вазоконстрикції, а відтак порушення мікроциркуляції, що призводить до змін кровообігу, руйнування еритроцитів, в результаті чого виділяється значна кількість аденозиндифосфату – потужного стимулятора агрегації тромбоцитів [64], яка підсилюється також внаслідок системного запального процесу, що розвивається при ожирінні.

Отже, проведені дослідження свідчать про відмінності процесів фібринолізу у хворих на ожиріння із СПК.

3.5. Стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника

При аналізі показників, які відображають активність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) (табл. 3.11) встановлено, що рівень малонового альдегіду в еритроцитах (МАер) у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника (СПК) з перевагою проносів був вірогідно (на 26,1%) вищим, ніж у контролі. Рівень МАер у групах із СПК із перевагою

закрепів та у хворих на ожиріння без кишкової дисфункції практично не відрізнялися від аналогічного показника у контрольній групі.

Таблиця 3.11
Показники активності пероксидного окиснення у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника

Показник	Практично здорові n=20	Хворі на ожиріння із СПК з перевагою проносів (1 група) n=35	Хворі на ожиріння із СПК з перевагою закрепів (2 група) n=34	Хворі на ожиріння без кишкової дисфункції (3 група) n=37
	1	2	3	4
Малоновий альдегід в еритроцитах (мкМ/л)	8,27 ± 0,34	10,43±0,48 p 1-2*	8,50±0,56 p 2-3 **	8,25±0,56 p 2-4**
Малоновий альдегід в плазмі (мкМ/л)	3,48 ± 0,15	6,98±0,58 p 1-2**	7,66±0,77 p 1-3**	5,89±0,50 p 1-4** p 3-4**
Окиснювальна модифікація білків (о.о.г. /г білка)	38,53 ± 1,34	53,96±2,68 p 1-2**	45,64±1,59 p 1-3** p 2-3**	43,90±1,54 p 1-4* p 2-4**
МСМ (о.о.г. / г білка)	2,88 ± 0,17	3,80±0,21 p 1-2**	3,54±0,20 p 1-3**	3,51±0,17 p 1-4**

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності p <0,05; ** - p<0,01.

Рівень МАпл усіх обстежених груп хворих перевищував показники контролю, при чому у 1-й групі- майже вдвічі, у 2-й – більш ніж на 120%. У хворих на токсичні форми зоба без кишкової дисфункції показник МАпл був найнижчим серед усіх 3-х груп, хоча відмічалось зростання порівняно з контролем на 69%. Таке зростання кінцевих продуктів процесів ПОЛ є доказом надмірного та тривалого оксидативного стресу внаслідок надлишку лептину [86]. Інтенсифікація ПОЛ зумовлює не тільки мембранотоксичний ефект, а й впливає на внутрішньоклітинні ліпидовмісні структури. Відбувається

невибіркова руйнація клітин кишечника, зокрема, епітелію з пошкодженням бокаловидних, ентерохромафінних клітин з виділенням надлишку слизу та біологічно активних речовин, а також гладком'язових структур, дисфункція яких призводить до порушення регуляції моторної функції кишечника. Суттєве підвищення МАпЛ у всіх групах хворих свідчить про всмоктування кінцевих продуктів ПОЛ із стінки кишечника, і можуть бути не лише сприяючим фактором розвитку кишкової дисфункції у хворих на ожиріння, а й результатом дисрегуляторних процесів, що супроводжують СПК за наявності надмірної маси тіла. З процесами ПОЛ тісно пов'язана окислювальна модифікація білків (ОМБ), що призводить до зміни форми та структури білків, їх функціональної активності [70]. Очевидною є можливість їх модифікації під впливом продуктів ПОЛ зі зміною структури та функціональної активності, що може стати об'єктом системної запальної відповіді.

Виявлено, що у всіх пацієнтів з ожирінням наявне статистично значуще ($p < 0,05$) підвищення ОМБ порівняно з контролем, у хворих 1-ї групи - на 39%, 2-ї групи – на 18%, 3-ї групи – на 13%. Можливо, таке зростання і є свідченням важливої ролі процесів пероксидного окиснення не тільки у гормональних порушеннях, а й в системному запальному процесі при ожирінні.

Продукти ПОЛ сприяють нагромадженню токсичних речовин в клітині, порушення їх виведення веде до ендотоксикозу. Одним із критеріїв активності цих процесів є рівень молекул середньої маси (МСМ).

Встановлено, що у обстежених у всіх хворих рівень МСМ був вищим, ніж у контролі, що є доказом вираженого ендотоксикозу та надмірного утворення і генералізації МСМ. Показник 1-ї групи хворих був вищим на 32,4% порівняно з контролем, 2-ї групи – на 23,3%, 3-ї – на 22,3%.

Механізм зростання МСМ у хворих на ожиріння, з нашого погляду, може бути пов'язаний з дією активованих метаболітів кисню.

Досліджено також активність деяких ферментів антиоксидантного захисту у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Показники антиоксидантного захисту у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника до лікування

Показник	Практично здорові n=20	Хворі на ожиріння із СПК з перевагою проносів (1 група) n=35	Хворі на ожиріння із СПК з перевагою закрєпів (2 група) n=34	Хворі на ожиріння без кишкової дисфункції (3 група) n=37
	1	2	3	4
Каталаза (мкм/хв.\л)	168,72±8,48	137,99±2,80 p 1-2*	143,03±5,59 p 2-3*	152,89±3,56
Глутатіонпероксидаза (нмоль)	205,07 ± 11,02	155,94±8,25 p 1-2**	172,97 ± 9,20 p 2-3*	172,61± 8,15 p 1-4**
Глутатіон-S-трансфераза (нмоль)	142,36 ± 11,38	135,69±7,48 p 1-2*	148,76± 9,08	155,8± 6,99
Відновлений глутатіон (мкм/мл)	0,85 ±0,02	0,84± 0,06	0,67± 0,05 p 2-3*	0,67± 0,03 p 1-4*
Загальна антиоксидантна активність плазми (%)	53,27 ±1,37	43,37± 1,78 p 1-2**	45,82± 1,48 p 1-3*	50,79± 2,27
Церулоплазмін (мкм/л)	7,22 ± 0,56	6,35± 0,28	6,29± 0,35 p 1-3*	6,41±0,41

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності p <0,05; ** - p<0,01.

Показник активності каталази у 1-й групі хворих на ожиріння був нижчим на 20% за такий же показник у групі контролю, у 3-й групі – на 16,2%. Зниження активності каталази може свідчити про порушення функціонального стану печінки у хворих на ожиріння, оскільки відомо, що воно супроводжується виникненням неалкогольної жирової хвороби печінки.

Рівень церулоплазміну (ЦП) у 1-й групі хворих на ожиріння був вірогідно нижчим (на 15,8%) за показник групи контролю, показники інших груп вірогідно не відрізнялись. Оскільки ЦП є мідьмісним білком плазми крові, особливістю якого є висока стабільність до токсичної дії активних форм кисню, він виявляє як специфічну, так і неспецифічну антиоксидантну активність.

Специфічна активність пов'язана зі зниженням рівня метаболітів кисню, а неспецифічна - зумовлена утворенням комплексних сполук з міддю, що перешкоджає їм брати участь в реакціях ланцюгового окислення [67].

Виявлено вірогідне зниження активності ГПО у всіх групах хворих на ожиріння, зокрема, у 1-й групі – на 32,6%, у 2-й - на 22,8%, у 3-й – на 38,8% порівняно з групою контролю. Відомо, що ГПО каталізує відновлення пероксиду водню і гідропероксиду за допомогою глутатіону [46].

Показник активності глутатіон-S-трансферази (ГТ) у 1-й групі хворих на ожиріння був нижчим на 34,6% за такий же показник у групі контролю, а в 2-й – на 28%.

Встановлено, що рівень відновленого глутатіону (ВГ) у 1-й групі хворих був нижчим на 16,6% за показники контрольної групи, а в 2-й – на 9,6%.

Загальна сума біоантиоксидантів формує в клітині “буферну антиоксидантну систему”, яка має певну ємність. Співвідношення про- та антиоксидантних систем визначає так званий «антиоксидантний статус організму» [54]. Загальна антиоксидантна активність плазми у всіх хворих на ожиріння була нижчою за цей же показник групи контролю, зокрема, у 1-й групі хворих – на 18,8%, у 2-й – на 6%, у 3-й – на 12%.

Проведені нами дослідження вказують на дисбаланс між про- та антиоксидантною системами організму при ожирінні в бік переваги прооксидантних агентів та зниження активності антиоксидантного захисту.

В зв'язку з цим стає очевидним доцільність включення в лікування СПК на тлі ожиріння антиоксидантів для корекції метаболічних порушень.

3.6. Морфо-функціональні властивості еритроцитів у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника

Морфо-функціональні властивості еритроцитів грають важливу роль в забезпеченні транспортних і гомеостатичних функцій кровообігу, особливо на рівні мікроциркуляторного русла. В'язкість крові і плазми вносить істотний

вклад в судинний опір кровотоку і впливає на хвилинний об'єм крові [9]. На рівні мікроциркуляції деформованість еритроцитів є абсолютно необхідною для підтримки життєздатності тканин.

Нами було проведено аналіз показників відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС) та індексу деформабельності еритроцитів (ІДЕ) у хворих на ожиріння (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Морфо-функціональні властивості еритроцитів у хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника

Показник	Практично здорові	Хворі на ожиріння із СПК з перевагою проносів (1 група)	Хворі на ожиріння із СПК з перевагою закріпів (2 група)	Хворі на ожиріння із СПК без кишкової дисфункції (3 група)
	1	2	3	4
Відносна в'язкість еритроцитарної суспензії (ум.од.)	1,49 ± 0,01	1,34 ± 0,02 p1-2**	1,27 ± 0,01 p1-3** p 2-3*	1,29 ± 0,02 p1-4**
Індекс деформабельності еритроцитів (ум.од.)	39,16 ± 0,99	40,93 ± 0,75 p 1-2 **	42,28 ± 1,26 p1-3**	45,25 ± 1,23 p1-4** p2-4** p3-4*

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Виявлено, що показник відносної в'язкості еритроцитарної суспензії у всіх хворих вірогідно знижувався у порівнянні з групою контролю. Це, можливо, є проявом впливу катехоламінів на реологічні властивості та форменні елементи крові.

Водночас, виявлені суттєві відмінності цього показника у виділених групах хворих. Так, найвищою в'язкість була у хворих 1 групи, найменшою - у хворих 2-ї групи. Це пояснюється впливом вегетативної нервової системи на в'язкість крові.

СНС сприяє розрідженню крові для забезпечення адекватного кровопостачання органів і тканин, парасимпатична нервова система – навпаки.

Відомо, що важливим механізмом зниження в'язкості крові, в'язкості плазми і гематокритного показника є аутогемодилуція - накопичення води в судинному руслі [13]. Прискорена моторика кишечника та часті випорожнення, що спостерігались у хворих 1 групи, могли сприяти зворотньому процесу, зневодненню організму, що проявиться підвищенням в'язкості крові.

Здатність еритроцита змінювати свою форму (деформабельність) забезпечує прохідність цих судин по мікроциркуляторному руслу. Цей процес залежить не тільки від в'язкості крові, осмолярності, а й від властивостей мембрани еритроцита. Показник здатності еритроцитів до деформування може слугувати важливим показником реологічних властивостей крові.

При дослідженні ІДЕ встановлено, що найвищий показник ІДЕ мав місце у хворих 2-ї групи зі значною перевагою СНС, найнижчий – у хворих 1-ї групи, де переважав тонус ПНС.

Відомо, що активація СНС призводить не тільки до покращання реологічних властивостей крові, а й до зміни стану в'язко-еластичних властивостей мембрани еритроцита [45]. Це забезпечує оптимальне проходження еритроцитом через кровоносні капіляри і адекватний транспорт кисню до тканин [85]. У хворих 1-ї групи з перевагою тонусу ПНС спостерігаються зворотні процеси: реологічні властивості крові знижуються, осмолярність оточуючих середовищ зростає, що створює умови для зниження ІДЕ.

ІДЕ надзвичайно важливий показник в умовах стресу, оскільки його зниження підвищує місцевий судинний опір при вході і проходженні клітин капілярів, лімітує транспорт кисню до тканин [60]. Деформабельність та агрегація еритроцитів відіграють важливу роль у перфузії мікросудин і у венозному кровотоку: нормальний рівень агрегації сприяє зниженню судинного опору в одиночних судинах за рахунок збільшення осьової напруги еритроцитів [41], проте надмірна агрегація веде до підвищення органного і венозного опору за рахунок зростання опору кровотоку в місцях галуження судин і підвищення в'язкості крові у венозному відділі.

У хворих на ожиріння ІДЕ вірогідно вищий за показник групи контролю, що обумовлено адаптаційною здатністю еритроцитів до проходження у судинах різного діаметру при симпатикотонії.

Зміни морфо-функціональних властивостей еритроцитів на тлі ожиріння, з нашого погляду, можуть бути одним із складових порушення функцій кишечника.

Стінка кишки із-за властивій їй постійній скоротливій здатності потребує інтенсивного кровопостачання, яке забезпечує високі параметри метаболізму, необхідних для виконання функцій кишечника.

Анатомічні передумови у вигляді великої кількості судин, що формують виражені колатералі та сплетення, вираженість мікроциркуляторних судин можуть забезпечити оптимальний приток артеріальної крові для енергетичного забезпечення тільки при відповідних морфо-функціональних властивостях еритроцитів.

Венозні сплетення, що містяться у підслизовому та міжм'язовому шарах, мають на меті не тільки забезпечення транспорту речовин, які всмоктались з просвіту кишки, у портальну систему, а й є шляхами гуморальної регуляції функції кишечника. Так, секретин, холецистокінін, вазоактивні пептиди та інші БАР, що регулюють скоротливу, секреторну та всмоктувальну функції кишечника можуть проявити свою місцеву дію тільки за умови адекватної функції мікроциркуляторного русла.

Підвищена в'язкість крові, зростання агрегаційних властивостей еритроцитів, активація згортальної системи – все це створює передумови не тільки для порушення кровопостачання, що проявляється ішемією та відповідними функціональними, а згодом і морфологічними ознаками.

Такі порушення викликають зрив гуморальних механізмів регуляції функцій кишки. Можна припустити, що характер порушень функцій кишечника буде залежати від того, яким шляхом регулюється кожна окрема функція. Так, скоротлива здатність кишки має переважно нейрогенний шлях активації та пригнічення, у зв'язку з чим залежить від кровопостачання

здебільшого тільки в аспекті доставки енергетичних субстратів для скорочення м'язів.

Гуморальна регуляція скоротливої здатності кишки в умовах порушення мікроциркуляторного русла має менш вагоме значення. Натомість секреторна та всмоктувальна властивості кишки у більшій мірі регулюються гуморальними чинниками. Місцева дія активаторів та чисельних інгібіторів різних функцій, окрім достатньої їх концентрації у крові, може реалізуватись тільки за умови своєчасної їх доставки кровоносною системою до клітин і тканин.

Виявлені нами порушення морфо-функціональних властивостей еритроцитів, зумовлених агрегаційними здатностями еритроцитів, створюють підґрунтя для гуморальної дисрегуляції функцій кишечника при ожирінні. Це зумовлює очевидну доцільність включення у комплексне лікування таких хворих корекцію реологічних властивостей крові, відновлення нормального функціонування мікроциркуляторного русла.

Резюме. Функціональні порушення кишечника трапляються у 66,7% хворих на ожиріння, у яких має місце синдром подразненого кишечника.

Фоноентерографія є інформативним неінвазивним інструментальним методом діагностики та контролю за ефективністю лікування функціональних порушень кишечника у хворих на ожиріння (чутливість –75,82%, специфічність – 80,36%).

У всіх хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника спостерігається вегетативний дисбаланс з переважанням симпатичного відділу нервової системи, вираженість якого залежить від характеру моторно-евакуаторних порушень кишечника. У пацієнтів з гіпермоторикою кишечника індекс Кердо нижчий (на 31,24%, $p < 0,05$), а параметри варіабельності серцевого ритму є вищими за такі у пацієнтів із гіпомоторними кишковими розладами ($p < 0,05$).

Рівень серотоніну в плазмі крові у хворих на ожиріння залежить від характеру клінічного перебігу синдрому подразненого кишечника. У хворих із синдромом подразненого кишечника з перевагою проносів він вірогідно вищий

за такий у пацієнтів із закрепамми (на 25,4%, $p<0,05$) та без функціональних порушень кишечника (на 87,6%, $p<0,01$).

У хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника спостерігається надмірна активація процесів пероксидного окиснення (зростання вмісту малонового альдегіду в еритроцитах при гіпермоторних порушеннях функції кишечника на 26,1%, $p<0,05$; окиснювальної модифікації білків – на 40,1%, $p<0,05$) на тлі зниження активності антиоксидантного захисту; зростання протеолітичної активності (за азоказеїном на 36,1% при гіпермоторних та на 49,2% при гіпомоторних порушеннях функції кишечника, $p<0,05$; за азоальбуміном – відповідно на 17,4% та 15,7%, $p<0,05$; за азоколом – на 91,3%, та 69,6%, $p<0,01$); сумарної фібринолітичної активності плазми крові ($p<0,05$) та порушення морфо-функціональних властивостей еритроцитів.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Відомо, що ожиріння має патологічний вплив на всі органи та системи організму. Не є винятком діяльність органів травлення [41]. У результаті гормональних порушень, у хворих на ожиріння суттєво порушуються функції кишечника з формуванням СПК. Відомо, що характерні для цього синдрому порушення процесів гідролізу та абсорбції змінюють клінічну перебіг ожиріння [87].

Водночас, порушення функції кишечника при ожирінні часто залишаються поза увагою лікарів. Комплексне лікування таких хворих здебільшого включає тільки засоби корекції гормонального гомеостазу, імунологічних порушень і майже не враховує ті порушення, які розвиваються у тонкому та товстому кишечнику, хоча, очевидно, що без цілеспрямованого впливу на ці взаємопов'язані механізми досягти задовільних результатів лікування таких хворих досить проблематично.

Посиндромний підхід до діагностики та лікування - сучасний погляд на проблему, який замінив нозологічний підхід. Такий підхід дає змогу виявити ті порушення структури і функції, які не включені у нозологічну форму, однак є її відображенням, індивідуальними особливостями розвитку, перебігу та клінічних проявів основного захворювання. Це дозволяє в комплексі, більш цілісно оцінити стан хворого, а лікування спрямувати не тільки на основне захворювання, а й на ті його прояви, які суттєво впливають на якість життя пацієнта.

Такий підхід особливо актуальний у хворих на ожиріння. Зростання концентрації в крові лептину призводить до системного порушення балансу адипокінів в організмі, змін гормональної регуляції різних систем і органів, прояви якої індивідуалізовані через наявні фонові особливості реакції тих чи інших систем і органів на метаболічні порушення.

Навіть при однаковому ступеню вираженості метаболічних порушень клінічна їх маніфестація у пацієнтів буде суттєво відрізнятися, відображаючи

ті фонові зміни в різних органах, які носили доклінічний характер, однак проявились чи реалізувались під впливом різнопланової дії тиреоїдних гормонів.

Серед чисельних системних впливів ожиріння нас зацікавили порушення функцій кишечника, як найменш досліджену проблему при зазначеній патології. Літературні дані свідчать, що майже у третини хворих на ожиріння спостерігаються порушення функції кишечника, що проявляються ентеропатією [59]. Механізми виникнення цих порушень досліджені поверхнево і однобічно, а методи корекції майже не розроблені.

Важливим є те, що навіть ліквідація ожиріння медикаментозними засобами чи оперативним втручанням не завжди призводить до відновлення нормальної функції кишечника [36], що значно знижує не тільки результати лікування, а й якість життя пацієнтів.

Досить часто ожиріння розвивається на тлі існуючих захворювань органів травлення, зокрема, СПК, однак в більшості випадків клінічні прояви останнього розцінюються як прояви метаболічних порушень, які не піддаються корекції навіть при нормалізації маси тіла.

До цього часу не вивчені особливості перебігу поєднання ожиріння та СПК, як поєднаної патології, не до кінця розкриті механізми взаємного впливу метаболічних порушень на функціональну активність кишечника, що затруднює лікування таких хворих.

Однак, вивчення проблем, пов'язаних з наявними у пацієнтів скаргами з боку органів травлення, мають неабияке значення для усунення патологічних впливів ожиріння. Автономізація кишкових порушень дає змогу припустити наявність довготривалих структурних і функціональних змін кишечника, корекція яких в цьому випадку лише симптоматична. Вивчення механізмів виникнення таких змін дасть можливість профілактики та ранньої корекції розвитку порушень функціонального стану кишечника у хворих на ожиріння.

У зв'язку з цим, метою нашого дослідження було встановити клінічно-патогенетичні особливості синдрому подразненого кишечника у хворих на

ожиріння шляхом дослідження функціонального стану кишечника, змін вегетативного статусу, вмісту серотоніну в сироватці крові, фібринолітичної та протеолітичної активностей крові, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу.

Дизайн дослідження полягав у обстеженні 30 хворих на ожиріння, з них у 10 не було виявлено порушень з боку органів травлення, а у 20 (66,7%) був діагностований СПК. Останні за клінічними проявами були розподілені на 2 групи. Контролем слугували 20 практично здорових осіб.

У дослідження включали пацієнтів, у яких на підставі клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження виявлено прояви ожиріння I-II ст. Наявність синдрому подразненого кишечника визначали за Римськими критеріями III (2006).

Всім хворим було проведено комплексне обстеження, яке включало: клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, фільтраційні та статистичні методи дослідження.

Для об'єктивізації порушень моторної функції кишечника використана методика, в основі якої лежить модифікована фоноентерографія, з визначенням 10 кількісних параметрів перистальтичної хвилі. Цей метод в комплексі з клінічними дослідженнями, дозволив об'єктивно розділити хворих за видом дисфункції кишечника.

Хворі були розподілені на 3 групи. До 1 групи увійшли 10 хворих на СПК з перевагою проносів, до 2 – 10 хворих з перевагою закрепів. До 3-ї групи – 10 хворих з ожирінням без клініко-інструментальних ознак порушення моторно-евакуаторної функції кишечника.

При оцінці вегетативного статусу хворих на ожиріння за допомогою індексу Кердо, виявлено, що у всіх хворих наявна гіперсимпатикотонія, яка, ймовірно, обумовлена надмірною чутливістю до катехоламінів. Однак, у хворих першої групи, окрім гіперсимпатикотонії, наявний виражений тонус і парасимпатичної системи, що пояснює наявність у цих хворих підвищеної моторно-евакуаторної функції кишечника.

Про перевагу ПНС у пацієнтів 1-ї групи свідчать параметри варіабельності серцевого ритму. У пацієнтів 1 групи виявлені більш високі, ніж у пацієнтів 2 групи, величини SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50.

Домінанта однієї з ланок ВНС не тільки провокує розвиток того чи іншого виду кишкового порушення, але і запускає ряд механізмів порушення інших органів і систем, що треба враховувати при виборі лікувальної тактики.

Рівень серотоніну в плазмі крові у хворих 1-ї групи був майже вдвічі вищим за такий в контролі і у хворих 3 групи. У хворих 2 групи цей показник був вірогідно вищий за контроль, але нижчим ніж у хворих 1 групи.

Це свідчить, що саме серотонін може відігравати провідну роль у порушеннях моторно-евакуаторної функції кишечника.

Відомо, що концентрація серотоніну в крові регулюється активністю білка-переносника серотоніну, функція якого кодується геном SERT, розміщеного на 17 хромосомі.

Проведені нами дослідження свідчать про надмірну інтенсифікацію у хворих з ожирінням. процесів пероксидного окиснення. Процеси хронічного системного запалення, які характерні для ожиріння, також ініціюють активацію процесів ПО [43].

Відомо, що активізація процесів ПО супроводжується підвищенням активності ферментів антиоксидантного захисту, що зменшують пошкоджуючий вплив вільних радикалів на органи і тканини, однак, при виснаженні цих систем, як у хворих на ожиріння, відбувається дисбаланс між про- та антиоксидантною ланками в бік переваги прооксидантних агентів та зниження активності антиоксидантного захисту. У обстежених хворих рівні МДА в плазмі та еритроцитах, активність ОМБ та концентрація МСМ зростали у порівнянні з групою контролю, однак найбільш виражену тенденцію до зростання мали показники у 1 групи. Це вказує на надмірну активацію прооксидантних агентів і водночас зниження антиоксидантного захисту у пацієнтів з гіпермоторикою кишечника, що підтверджується найнижчими

рівнями у них відновленого глутатіону, глутатіон-S-трансферази, церулоплазміну, каталази і загальної антиоксидантної активності плазми.

Висока ймовірність потужної руйнівної дії ПОЛ в тому числі і на стінки кишечника не виключає розвиток гіперфункції моторики, секреції та порушення всмоктування органів травлення і є одним з можливих механізмів диференційного розвитку виду кишкових порушень при ожирінні. В зв'язку з цим стає очевидним доцільність включення в лікування антиоксидантів для корекції метаболічних порушень і попередження прогресування кишкової дисфункції.

При дослідженні показників протеолізу сироватки крові у хворих на ожиріння встановлено, що рівень лізису АЗКз був вірогідно вищим за показник у контрольній групі, при чому найвищий показник спостерігався у групі з гіпомоторикою кишечника. Це вказує на активні процеси необмеженого протеолізу при порушеннях функціонального стану кишечника та на зростання активності ферментних систем плазми, які ініціюють калікреїни, ренін та ангіотензин.

Об'єктом впливу протеаз, які модифікують високомолекулярні білки, є також компоненти системи комплементу. Ферментативна активність при гіпер- і гіпомоториці кишечника свідчить про високий вміст біологічно активних речовин (БАР), які є складовими запуску кишкових порушень. Переважання рівня АЗКз у хворих 3-ї групи можна пояснити перевагою тонуусу СНС, медіаторами якої є катехоламіни.

Рівень протеолізу за АЗА у групах хворих на ожиріння вірогідно переважав такий же показник у групі контролю, що свідчить про зростання активності протеаз, які гідролізують низькомолекулярні білки, в тому числі кініни. З одного боку, активація лізису кінінів може мати регуляторне значення, з іншого – не виключено, що одним із механізмів розвитку хронічної вазоконстрикції та циркуляторних розладів, характерних для ожиріння.

Порушення рівноваги між активністю кінінів, дія яких призводить до розширення судин, сприяє порушенню мікроциркуляції. Ці процеси,

спричинені дисбалансом регуляторних гідролаз, мають суттєвий вплив на розвиток кишкової дисфункції. Найбільший показник лізису АЗА спостерігався у хворих 1-ї групи, в яких мікроциркуляторні розлади є однією з важливих складових розвитку ентеральної недостатності. Окрім того, один з чинників лізису АЗА – Ig – аза – розщеплює легкі ланки імуноглобулінів [44], а це є неодмінною складовою класичного шляху активації системи комплементу, що проявляється імунними реакціями характерними для ожиріння.

Колагеназна активність плазми, визначена за АЗКл, вірогідно переважала у хворих на ожиріння порівняно з групою контролю. Найнижчі параметри показників мали місце у 3-й дослідній групі, що свідчить про зниження рівня колагенолізу. Це, разом з хронічною вазоконстрикцією, спричиненою збільшенням утворення ангіотензинів, сприяє розростанню сполучної тканини в стінках судин, і є однією з причин мікроциркуляторних розладів.

Не виключено, що зниження колагеназної активності плазми є одним із факторів, що сприяє активації системи комплементу, C1q компонент якого являє собою колагеноподібний білок [51]. Це може бути однією із передумов розвитку хронічного системного запалення, властивого ожирінню. Беручи до уваги хемоатрактантні та цитоімунорегуляторні властивості продуктів гідролітичної деградації колагену, зростання лізису останнього може бути пов'язане, в тому числі, й з активацією клітин моноцитарно – макрофагальної системи та лімфоцитів. Надмірне зростання колагеназної активності створює передумови для девіацій інформаційно – регуляторної функції колагену, наслідком чого є розвиток дисрегенеративної [43] та гальмування каскаду реакцій активації комплементу за рахунок руйнування колагеноподібного компоненту C1q. Прогресування катаболізму колагену у хворих на ожиріння, як наслідок порушення регенераторних процесів, може бути одним з чинників розвитку кишкової дисфункції.

Відомо, що однією із складових протеолітичної активності є фібриноліз. Руйнування надлишково утвореного фібрину є важливою складовою нормального кровопостачання тканин, їх функціональної активності. В зв'язку

з цим, нами досліджено стан фібринолітичної активності плазми крові у хворих на ожиріння із СПК.

Виявлено, що показники ФФА та НФА і СФА плазми крові у хворих досліджуваих груп були вірогідно вищими у порівнянні з групою контролю. Це свідчить про те, що СНС, тонус якої є підвищеним у хворих на ожиріння, сприяє надмірній активації ФА крові. При цьому активується фактор Хагемана, що призводить до запуску зовнішнього і внутрішнього механізму утворення протромбінази, а також стимуляції Хагеман-залежного фібринолізу. Крім того, під впливом адреналіну посилюється утворення апопротеїну III — складової тромбопластину і спостерігається відрив клітинних мембран від ендотелію, що володіють властивостями тромбопластину, який сприяє різкому пришвидшенню згортання крові. З ендотелію також виділяються ТАП та урокіназа, які призводять до стимуляції фібринолізу. Відмінність у зростанні показників СФА у хворих виділених груп з гіпертиреозом можна пояснити різним тонусом ПНС.

Відомо, що у випадку підвищення ПНС активується згортальна система крові, і, відповідно, ФА. В цих умовах відбувається викид тромбопластину і активаторів плазміногену з ендотелію серця і судин. Виявлене збільшення ФА плазми може спричинятися низкою факторів, серед яких компоненти комплементу та калікреїн – кінінової системи, імунні комплекси, зростання активності факторів згортальної системи тощо [48]. Водночас, окрім компенсації гіперкоагуляційних змін, з активацією ФС пов'язані важливі механізми розвитку хронічного запального процесу. Зокрема, плазмін активує фактори росту, С8 – фракцію комплементу, шляхом безпосереднього впливу на ендотелій сприяє міграції клітин, продукти ензиматичної деградації фібрину є активаторами імунокомпетентних клітин та хемоатрактантами, й можуть відігравати роль опсонінів [32]. Вказані ефекти, можливо, послужили причиною виявленого зростання активності ФФА плазми у хворих.

Хворі 2-ї групи з гіперсимпатикотонією мали більш виражене зростання НФА у порівнянні з 1-ю групою через активну дію катехоламінів, які сприяють

вазоконстрикції, а відтак відбувається порушення мікроциркуляції, що призводить до змін кровообігу, руйнування еритроцитів, в результаті чого виділяється значна кількість аденозиндифосфату – потужного стимулятора агрегації тромбоцитів [29], яка підсилюється також внаслідок системного запального процесу, що розвивається при ожирінні. Зростання НФА є безпосереднім наслідком гіперкоагуляційних змін крові, оскільки на відміну від основного чинника ФФА – плазміну, який може активуватись під впливом різноманітних факторів, збільшення вмісту комплексів гепарину з різними біологічно активними речовинами, які є чинниками НФА [42], є результатом дії зростаючої кількості тромбіну на хеморецептори ендотеліоцитів.

Гепарин, який виділяється у кровоток по мірі активації неензиматичного фібринолізу, зв'язує та інактивує антиплазмін, а також утворює комплекси з плазміногеном, які є потужними активаторами плазмінової системи, що в свою чергу сприяє зростанню ФФА плазми.

Властивості реології крові грають важливу роль в забезпеченні транспортних і гомеостатичних функцій кровообігу, особливо на рівні мікроциркуляторного русла.

В'язкість крові і плазми вносить істотний вклад в судинний опір кровотоку і впливає на хвилинний об'єм крові [37]. На рівні мікроциркуляції деформованість еритроцитів є абсолютно необхідною для підтримки життєздатності тканин.

Виявлено, що показник в'язкості еритроцитарної суспензії у всіх хворих вірогідно знижувався у порівнянні з групою контролю. Це, можливо, є проявом впливу катехоламінів на форменні елементи крові.

Водночас виявлені суттєві відмінності цього показника у виділених групах хворих. Так, найвищою в'язкість була у хворих 1 групи, меншою - у хворих 3-ї групи. Це пояснюється впливом вегетативної нервової системи на в'язкість крові - СНС сприяє розрідженню крові для забезпечення адекватного кровопостачання органів і тканин.

Відомо, що важливим механізмом зниження в'язкості крові, плазми і гематокритного показника є аутогемоділюція - накопичення води в судинному руслі. З іншого боку, ряд авторів показує, що гемоділюція може бути урівноважена підвищеним еритропоезом і протеїновим синтезом [12]. Однак, оскільки у хворих на ожиріння відбувається порушення еритропоезу та білкового обміну, тому в'язкість крові у них вірогідно знижується.

Зміни реологічних властивостей еритроцитів на тлі ожиріння, з нашого погляду, можуть бути однією із складових порушення функцій кишечника. Стінка кишки через властиву їй постійну скоротливу здатність потребує інтенсивного кровопостачання, яке забезпечує високі параметри метаболізму, необхідних для виконання функцій кишечника. Анатомічні передумови у вигляді великої кількості судин, що формують виражені колатералі та сплетення, вираженість мікроциркуляторних судин можуть забезпечити оптимальний приток артеріальної крові для енергетичного забезпечення тільки при відповідних реологічних властивостях еритроцитів. Венозні сплетення, що містяться у підслизовому та міжм'язовому шарах, мають на меті не тільки забезпечення транспорту речовин, які всмоктались з просвіту кишки, у портальну систему, а й є шляхами гуморальної регуляції функції кишечника.

Так, секретин, холецистокінін, вазоактивні пептиди та інші БАР, що регулюють скоротливу, секреторну та всмоктувальну функції кишечника можуть проявити свою місцеву дію тільки за умови адекватної функції мікроциркуляторного русла.

Підвищена в'язкість крові, зростання агрегаційних властивостей еритроцитів, активація згортальної системи – все це створює передумови не тільки для порушення кровопостачання, що проявляється ішемією та відповідними функціональними, а згодом і морфологічними ознаками. Такі порушення викликають зрив гуморальних механізмів регуляції функцій кишки.

Можна припустити, що характер порушень функцій кишечника буде залежати від того, яким шляхом регулюється кожна окрема функція. Так, скоротлива здатність кишки має переважно нейрогенний шлях активації та

пригнічення, у зв'язку з чим залежить від кровопостачання здебільшого тільки в аспекті доставки енергетичних субстратів для скорочення м'язів.

Гуморальна регуляція скоротливої здатності кишки в умовах порушення мікроциркуляторного русла має менш вагоме значення. Натомість секреторна та всмоктувальна властивості кишки у більшій мірі регулюються гуморальними чинниками. Місцева дія активаторів та чисельних інгібіторів різних функцій, окрім достатньої їх концентрації у крові, може реалізуватись тільки за умови своєчасної їх доставки кровоносною системою до клітин і тканин.

При дослідженні ІДЕ встановлено, що найвищий показник ІДЕ мав місце у хворих 3-ї групи з перевагою СНС, найнижчий – у хворих 1-ї групи, де переважав тонус ПНС.

Відомо, що активація СНС призводить не тільки до покращання реологічних властивостей крові, а й до зміни стану в'язко-еластичних властивостей мембрани еритроцита [74]. Це забезпечує оптимальне проходження еритроцитом через кровоносні капіляри і адекватний транспорт кисню до тканин. У хворих 2-ї групи з перевагою тонусу СНС спостерігаються зворотні процеси: реологічні властивості крові знижуються, осмомолярність оточуючих середовищ зростає, що створює умови для зниження ІДЕ.

Виявлені нами порушення реологічних властивостей крові, зумовлених агрегаційною здатністю еритроцитів, створюють підґрунтя для гуморальної дисрегуляції функцій кишечника при ожирінні. Це зумовлює очевидну доцільність включення у комплексне лікування таких хворих корекцію реологічних властивостей крові, відновлення нормального функціонування мікроциркуляторного русла. Досягти цього, з нашого погляду, можливо покращенням реологічних властивостей крові, використавши антиагреганти та цілеспрямованим впливом на ті механізми, які є пусковими чи підтримуючими і порушенні реологічних властивостей крові. Однак, зважаючи на тривалість захворювання, таке лікування можливо тільки короткостроково і є доцільним тільки при виражених проявах порушення мікроциркуляції.

Виявлені нами у хворих на ожиріння із СПК надмірна активація процесів пероксидного окиснення, протеолітичної активності є тригерами реологічних порушень, а активація фібринолітичної активності – механізмом компенсації, відновлення порушень мікроциркуляції. Тому антиоксидантна, антипротеолітична терапія на тлі відновлення вегетативного балансу у таких хворих є оптимальним шляхом збереження функцій кишечника при ожирінні чи їх відновлення.

ВИСНОВКИ

1. Функціональні порушення кишечника трапляються у 66,7% хворих на ожиріння, у яких має місце синдром подразненого кишечника.

2. Фоноентерографія є інформативним неінвазивним інструментальним методом діагностики та контролю за ефективністю лікування функціональних порушень кишечника у хворих на ожиріння (чутливість –75,82%, специфічність – 80,36%).

3. У всіх хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника спостерігається вегетативний дисбаланс з переважанням симпатичного відділу нервової системи, вираженість якого залежить від характеру моторно-евакуаторних порушень кишечника. У пацієнтів з гіпермоторною кишковою дисфункцією індекс Кердо нижчий (на 31,24%, $p < 0,05$), а параметри варіабельності серцевого ритму є вищими за такі у пацієнтів із гіпомоторними кишковими розладами ($p < 0,05$).

4. Рівень серотоніну в плазмі крові у хворих на ожиріння залежить від характеру клінічного перебігу синдрому подразненого кишечника. У хворих із синдромом подразненого кишечника з перевагою проносів він вірогідно вищий за такий у пацієнтів із закрепами (на 25,4%, $p < 0,05$) та без функціональних порушень кишечника (на 87,6%, $p < 0,01$).

5. У хворих на ожиріння із синдромом подразненого кишечника спостерігається надмірна активація процесів пероксидного окиснення (зростання вмісту малонового альдегіду в еритроцитах при гіпермоторних порушеннях функції кишечника на 26,1%, $p < 0,05$; окиснювальної модифікації білків – на 40,1%, $p < 0,05$) на тлі зниження активності антиоксидантного захисту; зростання протеолітичної активності (за азоказеїном на 36,1% при гіпермоторних та на 49,2% при гіпомоторних порушеннях функції кишечника, $p < 0,05$; за азоальбуміном – відповідно на 17,4% та 15,7%, $p < 0,05$; за азоколом – на 91,3%, та 69,6%, $p < 0,01$); сумарної фібринолітичної активності плазми крові ($p < 0,05$) та порушення морфо-функціональних властивостей еритроцитів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для діагностики функціональних порушень кишечника інформативним є модифікований метод фоноентерографії з визначенням параметрів перистальтичної хвилі, який дозволяє не лише об'єктивізувати характер порушень, а й контролювати ефективність лікування.

2. Для прогнозування функціональних розладів кишечника інформативним є визначення змін вегетативного статусу, вмісту серотоніну в сироватці крові, протеолітичної та фібринолітичної активностей крові та стану оксидантно-протиоксидантного гомеостазу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ардатская М. Д. Синдром раздраженного кишечника: клиническая лекция / М. Д. Ардатская // Consilium Medicum. – 2010. – № 8. – С. 48–54.
2. Буторова Л. И. Синдром избыточного газообразования при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Л. И. Буторова // Поликлиника. – 2011. – № 5/1. – С. 114–116
3. Бойко Т. Й. Епідеміологія та чинники ризику хронічних неспецифічних запальних захворювань кишечника // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 4 (72). — С. 129 — 134.
4. Бондар П. М . Метаболічний синдром / П. М . Бондар / Лікування та діагностика. - 2001. - № 4. - С. 24-29.
5. Ганзин И. В. Исследование генезиса психосоматического симптома при синдроме раздраженного кишечника / И. В. Ганзин // Таврич. журн. психиатрии. – 2015. – № 1. – С. 26–33.
6. Гриднева С. В. Синдром раздраженного кишечника в практике семейного врача: патогенетические аспекты и принципы коррекции нарушений / С. В. Гриднева // Пробл. безперерв. мед. освіти та науки. – 2015. – № 3. – С. 74–78.
7. Дорофеев А.Э. Синдром раздраженного кишечника- современный взгляд на проблему / А.Э.Дорофеев, О.А. Рассохина // Новости медицины и фармации.-2011.-№358.- С. 10-21.
8. Жоламанова А. А. К вопросу использования комплексной психотерапии в гастроэнтерологической практике / А. А. Жоламанова // Интеллектуал. потенциал XXI века: ступени познания. – 2014. – № 21. – С. 46–51.

9. Елизаветина Г. А. Эволюция взглядов на этиологию, патогенез и лечение синдрома раздраженного кишечника / Г. А. Елизаветина // Мед. совет. – 2015. – № 13. – С. 86–89.
10. Єпішин А. В. Внутрішні хвороби / А. В. Єпішин. - Тернопіль : «Укрмедкнига», 2005. -7 1 9 с
11. Звягинцева Т. Д. Применение инструментальных методов исследования в диагностике заболеваний тонкой кишки / Т. Д. Звягинцева, И. М. Плутенко // Сучас. гастроентерологія. – 2003. – № 1. – С. 42–44.
12. Звягинцева Т. Д. Пищевые волокна и синдром раздраженного кишечника / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 375 : Гастроэнтерология. – С. 40–42.
13. Коруля І. А. Сучасні можливості лікування пацієнтів із синдромом подразненого кишечника з діареєю / І. А. Коруля, І. Я. Лопух, О. М. Герасименко // Сучас. гастроентерологія. – 2013. – № 3. – С. 59–62.
14. Кирьян Е. А. Возможности современной профилактики различных подтипов синдрома раздраженного кишечника / Е. А. Кирьян, В. А. Петренко // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 407 : Гастроэнтерология. – С. 31–33.
15. Самсонов А. А. Выбор оптимального спазмолитика для терапии синдрома раздраженного кишечника / А. А. Самсонов // Поликлиника. – 2010. – № 4. – С. 114–115.
16. Сизенко А. К. Непереносимость фруктозы у больных с синдромом раздраженной кишки / А. К. Сизенко // Крим. терапевт. журнал. – 2010. – № 2. – С. 111–115.
17. Лоранская И. Д. Синдром раздраженного кишечника : учеб. пособие / И. Д. Лоранская, О. А. Лаврентьева. – М. : Форте принт, 2011. – 39 с.

18. Маев И.В. Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника / И. В. Маев, Ю.А. Кучерявый, С. В. Черемушкин. - М., 2013. - 80 с.
19. Маев И. В., Черемушкин С. В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III // Гастроэнтерология (Приложение к Consilium medicum). — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 11.
20. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В.. Синдром раздраженного кишечника .Римские критерии IV .Consilium Medicum.2016;08:79-85
21. Мартынов А. И., Шилов А. М., Макарова И. А. Синдром раздраженного кишечника — патогенетические механизмы // Лечащий врач. — 2010. — № 5. — С. 52 — 56.
22. Мирзоян Р.С. Тропоксин и цереброваскулярные эффекты серотонина Топчян А.В., Ганьшина Т.С. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – №3. – С. 21–23.
23. Мітченко О . І. Ожиріння як фактор ризику серцево- судинних захворювань / О . І. Мітченко // Нова медицина. - 2006. - № 3. - С. 24-29.
24. Можина Т. Л. Руководство Всемирной гастроэнтерологической организации «Синдром раздраженного кишечника: глобальные перспективы» // Сучасна гастроентерол. — 2009. — № 4 (48). — С. 47 — 53.
25. Мязин Р. Г. Синдром раздраженного кишечника: от диагноза до лечения / Р. Г. Мязин // Мед. совет. – 2016. – № 9. – С. 130–133.
26. Осипенко М. Ф. Хроническая абдоминальная боль и синдром раздраженного кишечника / М. Ф. Осипенко, С. И. Холин, А. Н. Рыжичкина // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 30–34.

27. Пасієшвілі Л. М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л. М. Пасієшвілі, Н. М. Железнякова, Т. М. Пасієшвілі // Сучасна гастроентерологія. -2008. - № 6 (44) . - С. 6-9.
28. Пасієшвілі Л. М. Синдром подразненого кишечника: функціональні розлади та органічні наслідки /Л. М. Пасієшвілі, А. Б. Андруша // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 2. – С. 8–12.
29. Пилипенко В.И. Всасуваність харчових антигенів у хворих з синдромом подразненого кишечника: клінічне значення /, Е. А. Бурляева, В. А. Исаков [и др.] // Вопросы питания. – 2010. – № 3. – С. 36–41.
30. Платошкин Э. Н. Функціональний запор (сообщение 1: епідеміологія та діагностика) (обзор літератури) / Э. Н. Платошкин, С. А. Шут // Пробл. здоров'я та екології. – 2013. – № 4. – С. 63–66.
31. Ройтберг Г. Е. Внутренние болезни. Система органов пищеварения : учеб. пособие / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтинский. – М : МЕДпресс-информ, 2007. – 560 с.
32. Ривкин В. Л. Синдром подразненого кишечника / В. Л. Ривкин // Наука та технолог. розробки. – 2010. – № 1. – С. 42–45.
33. Самсонов А. А. Особливості пацієнтів з синдромом подразненого кишечника, засновані на полівалентності фону захворювання / А. А. Самсонов // Гастроентерологія. Прилож.е к журн. Consilium Medicum. – 2014. – № 2. – С. 26–28.
34. Скворцов В. В. Діагностика та лікування синдрому подразненого кишечника (СРК) / В. В. Скворцов, Е. М. Скворцова // Мед. алфавит. – 2015. – № 7. – С. 25–31.
35. Таранчук В. В. Ожиріння - епідемія ХХІ століття: сучасний погляд на проблему / В. В. Таранчук // «Внутренняя медицина». - 2009. - № 4 (16).
36. Ткач С.М., Передерий В.Г. Сучасні рекомендації по веденню хворих з синдромом подразненого кишечника, засновані на даних

- доказательной медицины. Сучасна гастроентерологія. 2011, 5 (61): 98-107.
- 37.Тронько М. Д. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому / М. Д. Тронько, Є. В. Лучицький, В. І. Паньків. - Київ - Чернівці, 2005. - 184 с
- 38.Тутельян В. А. Пищевые волокна: гигиеническая характеристика и оценка эффективности / В. А. Тутельян, Е. К. Байгарин, А. В. Погожева. – М. : СвР-АРГУС, 2012. – 243 с.
- 39.Фоминых Ю. А. Болевой абдоминальный синдром и синдром раздраженного кишечника / Ю. А. Фоминых, Ю. П. Успенский // Справ. поликлин. врача. – 2011. – № 11. – С. 43–46.
- 40.Циммерман Я. С. Синдром раздраженной кишки: какова его истинная сущность? / Я. С. Циммерман // Клин. медицина. – 2014. – № 7. – С. 19–29.
- 41.Шиланкова С. О. Изучение психического неблагополучия при синдроме раздраженного кишечника / С. О. Шиланкова // Вопросы медицинской реабилитации при оказании психиатрической помощи : сб. науч. трудов. – Иваново : Иванов. гос. мед. академия, 2016. – С. 112–120.
42. Шептулин А.А., Кучумова С.Ю. Новое в изучении проблемы синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009, 4: 81–85.
- 43.Шептулин А. А. Обсуждение проблемы синдрома раздраженного кишечника и функциональных запоров в докладах 21-й Объединенной Европейской Гастроэнтерологической Недели (Берлин,2013) / А. А. Шептулин, М. А. Визе-Хрипунова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 3. – С. 104–108.
- 44.Шульпекова Ю. О. Диета при болезнях кишечника: традиционные основы и новые открытия / Ю. О. Шульпекова // Рос. журн.

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – № 4. – С. 82–89.

45. Adam B., Liebrechts T., Gschossmann J.M. et.al. Severity of mucosal inflammation as a predictor for alterations of visceral sensory function in a rat model. *Pain*. 2006, 130 (5): 179-186.
46. Beatty J. K. Post-infectious irritable bowel syndrome: mechanistic insights into chronic disturbances following enteric infection / J. K. Beatty, A. Bhargava, A. G. Buret // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N 14. – P. 3976–3985.
47. Burgell R. E. The Lactulose breath test in irritable bowel syndrome: is it all hot air? / R. E. Burgell, P. R. Gibson // *Dig. Dis. Sci.* – 2016. – Vol. 61, N 3. – P. 655–657.
48. Bengtson M.B. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment / M.B. Bengtson, T. Ronning, M.H. Vatn [et al.] // *Gut*. - 2012. №55. - P.1754-1759.
49. Camilleri M. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome / M. Camilleri, K. Lasch, W. Zhou // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2012. – Vol. 303, N 7– P. G775– G785.
50. Canavan C. The epidemiology of irritable bowel syndrome / C. Canavan, J. West, T. Card // *Clin. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 6. – P. 71–80.
51. Canavan C. The incidence of other gastroenterological disease following diagnosis of irritable bowel syndrome in the UK: a cohort study / C. Canavan, T. Card, J. West // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, N 9. – Art. No e106478.
52. Chiba T. Clinical diagnosis of irritable bowel syndrome / T. Chiba, T. Matsumoto // *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. – 2014. – Vol. 111, N 7. – P. 1345–1352.

53. Chen J. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome / J. Chen, Y. Zhang, Z. Deng // BMC. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 12. – Art. No 91.
54. Chang F. Y. Irritable bowel syndrome: the evolution of multy- dimensional looking and multidisciplinary treatments / F.Y.Chand // World J. Gastoenterol.- 2014.- Vol.20(10).- P.2499-2514.
55. Childhood obesity - a sign of commercial success, b ut a m arket failure / R. M o o d i e , B. Swinburn, J. Richardson, B. Somaini // Int. J. Pediatric. Obesity. - 2006. - Vol. 1. - P . 133-138.
56. Cloez-Tayarani, Changeux J.P. Nicotine and serotonin in immune regulation and inflammatory processes: a perspective // J. Leukoc. Biol. – 2014. – P. 81, N 3. – P. 599–606
57. De Greck M. Irritable bowel syndrome / M. De Greck, V. Andresen, P. Layer // MMW Fortschr. Med. – 2010. – Vol. 152, N 44. – P. 73–76.
58. Dixon J. B. Assessment of obesity and its associated comorbidities / J. B. Dixon // Obesity reviews. - 2006. - Vol. 7, Suppl. 2. - P . 2.
59. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. Gastroenterology. 2016, 130 (5): 1377–1390.
60. Drossman D.A., Camilleri M., Mayer E.A., Whitehead W.E. AGA technical review on irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2012, 123: 2108–2131.
61. Hoyer D., Clarke D.E., Fozard J.R. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin) // Pharmacol. Rev. – 2004. – Vol. 46, N 2. – P. 157–199.
62. Engsbro A. L The Rome II and Rome III criteria identify the same subtype- populations in irritable bowel syndrome: agreement depends on the method

- used for symptom report / A. L. Engsbro, M. Simrén, P. Bytzer // Neurogastroenterol. Motil. – 2012. – Vol. 24, N 7. – P. 604–611
63. Endo Y. Epidemiology of irritable bowel syndrome / Y. Endo, T. Shoji, S. Fukudo // Ann. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 28, N 2. – P. 158–159.
64. Ford A.C. Irritable bowel syndrome / A.C. Ford, N.J. Talley // BMJ.- 2012.- Vol. 345.-P 58-63.
65. Functional bowel disorders / Longstreth G. F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. // Gastroenterology.- 2006.- Vol. 130.- P. 1480-1491.
66. Filipović B. Current approaches to the functional gastrointestinal disorders / B. Filipović, A. Forbes, B. Tepeš // Gastroenterol. Res. Pract. – 2017. – Vol. 2017. – Art. No 4957154
67. Grundmann O. Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment: an update for health-care practitioners / O. Grundmann, S. L. Yoon // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 25, N 4. – P. 691–699.
68. Gingrich J.A., Hen R. Dissecting the role of the serotonin system in neuropsychiatric disorders using knockout mice // Psychopharmacology. – 2010. – Vol. 155. – P. 1–10.
69. Gershon M.D. 5-HT (serotonin) physiology and related drugs // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16. – P. 113–120
70. Kovacic K. Current concepts in functional gastrointestinal disorders / K. Kovacic // Curr. Opin. Pediatr. – 2015. – Vol. 27, N 5. – P. 619–624
71. Krogsgaard L. R. The epidemiology of irritable bowel syndrome in Denmark. A population-based survey in adults ≤ 50 years of age / L. R. Krogsgaard, A. L. Engsbro, P. Bytzer // Scand. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 48, N 5. – P. 523–529.

72. Keita A. V. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors / A. V. Keita, J. D. Söderholm // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2010. – Vol. 22, N 7. – P. 718–733
73. Kushnir-Sukhov N.M., Brown J.M., Wu Y. et al. Human mast cells are capable of serotonin synthesis and release // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 119. – P. 498–499.
74. Lazaraki G. Recent advances in pharmacological treatment of irritable bowel syndrome / G. Lazaraki, G. Chatzimavroudis, P. Katsinelos // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N 27. – P. 8867–885.
75. Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy / T. A. Wadden, V. L. Webb, C. H. Moran, B. A. Bailer // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 1157–1170.
76. Longstreth G.F., Drossman D.A. Severe irritable bowel and functional abdominal pain syndromes: managing the patient and health care costs. *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 2005, 3: 397–400.
77. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016, 130: 1480–1491.
78. O’Mahony L., McCarthy J., Kelly P. et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 2005, 128: 541–551
79. Phillips K. Psychosocial predictors of irritable bowel syndrome diagnosis and symptom severity / K. Phillips, B. J. Wright, S. Kent // *J. Psychosom. Res.* – 2013. – Vol. 75, N 5. – P. 467–474.
80. Quigley E. M. Editorial: serotonin and irritable bowel syndrome – reconciling pharmacological effects with basic biology / E. M. Quigley // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 43, N 5. – P. 644–646.

81. Rex D. K. Add parasites to the causes of postinfectious irritable bowel syndrome / D. K. Rex // *Gut*. – 2012. – Vol. 61. – Art. No 214.
82. Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine / L. Saha // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N 22. – P. 6759–6773.
83. Sarna S. K. Symptom generation by mucosal inflammation in irritable bowel syndrome / S. K. Sarna, J. H. Winston // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149, N 2. – P. 287–289.
84. Sikander A. Serotonin transporter promoter variant: analysis in Indian IBS patients and control population / A. Sikander, S. Rana, V. Sinha [et al.] // *J. Clin. Gastro.* - 2013. №43. - P.957-961.
85. Sperber A. D. The global perspective on irritable bowel syndrome: a Rome Foundation-World Gastroenterology Organisation symposium / A. D. Sperber, D. A. Drossman, E. M. Quigley // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107, N 11. – P. 1602–1609.
86. Törnblom H. In search for a disease-modifying treatment in irritable bowel syndrome / H. Törnblom, M. Simrén // *Gut*. – 2016. – Vol. 65, N 1. – P. 2–3.
87. Thabane M., Kottachchi D., Marshall J. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Therapy*. 2007: 535-544.
88. Jarrett M.E. Relationship of SERT polymorphisms to depressive and anxiety symptoms in irritable bowel syndrome / M.E. Jarrett, R. Kohen, K.C. Cain [et al.] // *Biol. Res. Nurs.* - 2015. №9. - P.161-169.
89. Joo Y. E. Alteration of fecal microbiota in patients with postinfectious irritable bowel syndrome / Y. E. Joo // *J. Neurogastroenterol. Motil.* – 2015. – Vol. 21, N 1. – P. 135–137.
90. Keita A. V. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors / A. V. Keita, J. D. Söderholm // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2010. – Vol. 22, N 7. – P. 718–733.

91. Walther D.J., Peter J.U., Bashammakh S. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform // *Science*. – 2013. – Vol. 299. – P. 76.
92. Whitehead W. E. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? / W. E. Whitehead, O. Palsson, K. P. Jones // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122, N 4. – P. 1140–1156.
93. Whitehead W. E. Standardization of barostat procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract. The Working Team of Glaxo-Wellcome Research, UK / W. E. Whitehead, M. Delvaux // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – Vol. 42, N 2. – P. 223–241
94. Yang B. Changes of cytokine levels in a mouse model of post-infectious irritable bowel syndrome / B. Yang, X. Zhou, C. Lan // *BMC. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 15. – Art. No 43.
95. Yeo A. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women / A. Yeo, P. Boyd, S. Lumsden [et al.] // *Gut*. - 2004. №53. P. 1452-1458.