

УКРАЇНСЬКИЙ
РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (130)
2023

СУЧАСНА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

MODERN
GASTROENTEROLOGY

UKRAINIAN
SCIENTIFIC AND PRACTICAL
SPECIALIZED JOURNAL

Флорентійський консенсус
щодо лікування *Helicobacter pylori*:
кан'єропревен'ія

Стресогенні чинники
та метаболічно-асо'ійована
жирова хвороба печінки

Діагностика та лікування
синдрому подразненого
кишечника



www.sgastro.com.ua
www.vitapol.com.ua

ВІТ-А-ПОЛ
ВИДАВНИЧА ГРУПА



А. Е. Дорофеев¹, С. М. Ткач², Ю. В. Жигаль¹,
О. А. Кир'ян³, Ю. З. Гуркало¹

¹ Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика, Київ

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

³ Полтавський державний медичний університет

Оцінка ефективності застосування інуліну в терапії пацієнтів із синдромом подразненого кишечника із запором

Мета — оцінити клінічну ефективність та безпечність застосування «Інуліну-Нео 5» у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СПК) із запорами, проаналізувати вплив лікування на кишковий мікробіом пацієнтів.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебувало 75 пацієнтів із СПК із запорами (СПК-З) віком від 23 до 54 років. Чоловіків було 32, жінок — 46. Усі хворі протягом дослідження вели щоденник, в якому реєстрували частоту та характер випорожнення, виразність абдомінального болю (АБ), ступінь метеоризму та загальне самопочуття. Пацієнти оцінювали АБ за візуальною аналоговою шкалою до лікування, на 14-й день терапії та після закінчення курсу прийому препаратів. Для діагностики стану кишкової мікробіоти визначали наявність синдрому надмірного бактеріального росту за допомогою водневого дихального тесту з навантаженням лактулозою. У 60 хворих проаналізовано зміни основних бактеріальних ентеротипів методом qRT-PCR з використанням праймерів, орієнтованих на 16S рРНК. Були вивчені *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, а також рівень бутиратпродукувальних бактерій (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*) і метаногенної археї *Methanobrevibacter smithii*. Після рандомізації 30 пацієнтів із СПК-З отримували монотерапію препаратом «Інулін-Нео 5» у дозі 12,0 г/добу протягом 4 тиж, 45 хворих приймали проносні засоби. Пацієнти обох груп за потреби могли приймати спазмолітики.

Результати. При застосуванні «Інулін-Нео 5» у хворих із СПК-З зменшувався АБ, нормалізувалася частота випорожнення, знижувалася інтенсивність метеоризму. Клінічні ефекти препарату зумовлені його пребіотичними властивостями та позитивним впливом на кишковий мікробіом. Після курсу терапії препаратом «Інулін-Нео 5» у хворих із СПК-З зменшується частота виявлення та інтенсивність синдрому надмірного бактеріального росту, підвищувався рівень *Bacteroidetes* і регуляторних бутиратпродукувальних бактерій *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila* і зменшувався вміст *Firmicutes* та *Methanobrevibacter smithii*.

Висновки. Препарат «Інулін-Нео 5» є ефективним та безпечним при лікуванні хворих із СПК-З. При його застосуванні у пацієнтів нормалізувалося випорожнення, що сприяло зменшенню абдомінального болю та метеоризму, клінічна ефективність поєднувалась з позитивним впливом на мікрофлору кишечника.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, запори, мікробіом кишечника, інулін.

Останніми роками у світі та зокрема в Україні збільшується кількість пацієнтів із порушеннями моторики кишечника. Запор є одним із синдромів, який найчастіше діагностують у клінічній практиці. Так, у Європі його

виявляють у середньому в 17,1% дорослого населення, зокрема у 25% хворих віком понад 70 років [3]. Попри те, що хронічний запор не скорочує тривалості життя, він суттєво погіршує його якість. У пацієнтів із синдромом

© 2023 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received /2023. Прийнято до друку • Accepted /2023

Контактна інформація

Дорофеев Андрей Едуардович, д. мед. н., проф. кафедри терапії. E-mail: dorofeyevand@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-2631-8733>

підразненого кишечника (СПК) запори поєднуються з абдомінальним болем, що значною мірою впливає на стан пацієнтів і потребує додаткової терапії.

Одним із перспективних напрямів корекції порушень випорожнення є застосування харчових волокон. Рекомендації щодо їхнього використання при хронічних запорах є загальними: пацієнтам радять «збільшити споживання клітковини» [16]. Останню визначають як «залишки рослинних компонентів, стійкі до гідролізу харчовими ферментами людини». Клітковина є класом неперетравлюваних вуглеводів, стійких до кислого середовища шлунка та гідролізу травними ферментами. Під «функціональною» клітковиною (харчові волокна) розуміють ізольовану речовину, яка не перетравлюється ферментами організму людини, але метаболізується кишковими бактеріями і має сприятливий фізіологічний вплив на організм хазяїна [6]. До клітковини належить лігнін — сильно розгалужений неполісахаридний полімер, який відповідає визначенню харчових волокон, хоча його не можна класифікувати як вуглевод [10]. У товстій кишці харчові волокна можуть ферментуватися мікробіотою з утворенням газу (CO_2 , CH_4 , H_2) і коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) — бутирату, ацетату та пропіонату, які створюють осмотичне навантаження, прискорюючи кишковий транзит [7]. Бутират, який є важливим джерелом енергії для слизової оболонки товстої кишки, також діє на рівні нейронів мезентеріального сплетення, посилюючи моторику кишечника [12].

Харчові волокна можуть утримувати воду, збільшуючи гідратацію калу. У нормі кал містить 74 % води, тоді як твердий < 72 %, а м'яке випорожнення — не менше 76 %. Таким чином, усього 2 % вмісту води може вплинути на форму калу [14]. Ця невелика зміна консистенції дає змогу перистальтичним хвилям товстої кишки швидше переміщатися дистально та полегшує процес дефекації.

Різні види харчових волокон часто розглядають як однорідну групу з однаковими характеристиками, але вони відрізняються за розчинністю, здатністю до бродіння та в'язкістю, чинячи різну дію на рівні шлунково-кишкового тракту [9]. За структурою їх можна розподілити на коротколанцюгові та довголанцюгові вуглеводи. До перших належать фруктоолігосахариди та галактоолігосахариди. Вони сприяють росту біфідобактерій і, як наслідок, виробленню великої кількості КЖК, а також газу. Це може спричинити виникнення побічного ефекту — здуття

живота [5]. Типи волокон можна додатково класифікувати за їхньою розчинністю, яка залежить від гідрофільності (фізичної властивості молекул зв'язуватися з водою) і змінюється відповідно до ступеня полімеризації молекули, в'язкості, зброджуваності (здатність метаболізуватись бактеріями за відсутності кисню) [11]. Розчинність також впливає на здатність до бродіння, оскільки вона збільшує як розподіл молекули вздовж кишечника, так і метаболізм молекули кишковою мікробіотою. Тому харчові волокна можна розподілити на кілька груп [4]:

- розчинні, в'язкі, здатні до бродіння (наприклад, гуарова камедь);
- розчинні, в'язкі, неферментовані (наприклад, псиліум, гідроксипропілметилцелюлоза);
- розчинні, нев'язкі, здатні до бродіння (наприклад, інулін, фруктоолігосахариди, галактоолігосахариди, пектин);
- розчинні, нев'язкі, неферментовані (наприклад, частково гідролізована гуарова камедь);
- нерозчинні, які повільно зброджуються (наприклад, пшеничні висівки, стійкий крохмаль);
- нерозчинні та неферментовані (наприклад, целюлоза, лігнін).

Однією з найперспективніших для терапевтичного застосування груп харчових волокон є розчинні, нев'язкі, здатні до активної метаболізації кишковою мікробіотою волокна, які мають пребіотичні ефекти та нормалізують перистальтику [4, 18]. До групи цих харчових волокон належить інулін — поширений у природі полісахарид, поліцукридний ланцюжок якого складається переважно із залишків D-фруктози, з'єднаних 1,2-глюкозидними зв'язками. Молекула інуліну містить також невелику кількість залишків глюкози, тобто ланцюжок складається із фруктозних ланок з кінцевою глюкозою. У більшості випадків інулін — це полідисперсна суміш фруктанових ланцюгів різної довжини. Він не засвоюється організмом людини, але метаболізується бактеріями товстого кишечника з утворенням фруктози та КЖК [2]. В Україні інулін представлений препаратами лінійки «Інулін-Нео» вітчизняного виробника ТОВ «Іннео Фарм». «Інулін-Нео» виготовляють з екологічно чистих бульб топінамбура елітних сортів за технологією сублімації, що забезпечує повне збереження біологічно активних компонентів вихідної сировини. З огляду на пребіотичні ефекти інуліну, його здатність до метаболізації кишковою мікробіотою та вплив на перистальтику інулін можна використовувати для лікування функціональних запорів, зокрема у пацієнтів із СПК.

Мета роботи — оцінити клінічну ефективність та безпечність застосування «Інуліну-Нео 5» у пацієнтів із СПК із запорами, проаналізувати вплив лікування на кишковий мікробіом пацієнтів.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 75 пацієнтів із СПК із запорами (СПК-3) віком від 23 до 54 років. Чоловіків було 32 (42,7%), жінок — 46 (61,3%).

Діагноз СПК встановлювали згідно з Римськими критеріями IV перегляду. Випорожнення оцінювали за Брістольською шкалою калу [8]. Усі хворі протягом дослідження вели щоденник, в якому реєстрували частоту та характер випорожнення, виразність абдомінального болю (АБ), ступінь метеоризму та загальне самопочуття. Крім цього, пацієнти оцінювали АБ за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), де 0 — болю немає, а 10 — максимально інтенсивний АБ, до лікування, на 14-й день терапії та після закінчення курсу прийому препаратів.

Одним з важливих патогенетичних механізмів СПК є порушення кишкового мікробіому [3, 17], тому у пацієнтів до та після терапії вивчали зміни мікробіоти кишечника. У 75 пацієнтів для вивчення стану кишкової мікробіоти проведено неінвазивний водневий дихальний тест на наявність синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР). Використовували газоаналізатор «Gastro» Gastrolyzer (Bedfont Scientific Ltd, Велика Британія). Перед проведенням тесту пацієнт дотримувався рекомендацій (припинення прийому антибактеріальних препаратів за 4 тиж до дослідження, проносних засобів за 2 дні до тесту та відсутність інструментальних досліджень кишечника за тиждень до дослідження). Підготовка до тесту полягала у дотриманні

дієтичних обмежень та вечері з відварного рису та курки без спецій. Водневий дихальний тест проводили за стандартною методикою із навантаженням лактулозою [1]. СНБР діагностували при збільшенні концентрації водню > 20 ppm порівняно з базальним рівнем.

Крім цього, у 60 хворих проаналізовано зміни основних бактеріальних енетротипів (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*) методом qRT-PCR з використанням праймерів, орієнтованих на 16S рРНК (табл. 1), а також рівень бутиратпродукувальних бактерій *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila*. Оскільки у пацієнтів із запорами підвищується газоутворення, що може бути лімітуючим чинником при застосуванні харчових волокон, вивчено рівень представника метанпродукувальної флори кишкового мікробіому археї *Methanobrevibacter smithii* [15, 17].

Зразок калу обробляли лізувальним розчином за наявності частинок силіки (сорбенту). У результаті відбувалася деструкція клітинних мембран, вірусних оболонки та інших біополімерних комплексів і вивільнення ДНК. Розчинена ДНК за наявності лізувального розчину зв'язувалася з частинками сорбенту, а інші компоненти лізувального клінічного матеріалу залишалися в розчині та видалялися при осадженні сорбенту центрифугуванням з подальшим відмиванням. При додаванні розчину для елюції ДНК до сорбенту відбувався перехід ДНК з поверхні силіки в розчин, який відокремлювали від частинок сорбенту центрифугуванням. Отримували високоочищений препарат ДНК, вільний від інгібіторів реакції ампліфікації, що забезпечувало високу аналітичну чутливість полімеразної ланцюгової реакції.

Вивчення складу кишкової мікробіоти проведено також у 62 практично здорових осіб аналогічного віку, які утворили контрольну групу.

Таблиця 1. Бактеріальні праймери, використані у дослідженні

Флора	Структура праймера	
	Прямий	Зворотний
<i>Bacteroidetes</i>	798ebFAAACTCAAAGGAATTGACGG	cfb967RGGTAAGGTTCTCGCGTAT
<i>Firmicutes</i>	928F-FirmTGAAACTYAAAGGAATTGACG	1040FirmRACCATGCACCACCTGTC
<i>Actinobacteria</i>	Act920F3 TACGGCCGCAAGGCTA	Act1200RTCRTCCCCACCTTCTCCG
<i>Akkermansia muciniphila</i>	CAGCACGTGAAGGTGGGGAC	CCTTGCGGTTGGCTTCAGAT
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	GGAGGAAGAAGGTCTTCGG	AATTCCGCCTACCTCTGCACT
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	5'-ATGCACCTCCTCTCAGCTAGTC-3	5'-AGAGGTACTCCCAGGGTAGAGG-3
Universal	926FAAACTCAAAGGAATTGACGG	1062RCTCACRRCACGAGCTGAC

Наша робота мала характер рандомізованого багатоцентрового відкритого порівняльного дослідження. Після проведення рандомізації 30 пацієнтів із СПК-3 отримували монотерапію препаратом «Інулін-Нео 5» у дозі 2 саше на добу (12,0 г/добу) протягом 4 тиж (1-ша група). До складу «Інулін-Нео 5» входить ліофілізований екстракт топінамбура із 75% вмістом інуліну. Збереження біологічної активності розчинного, нев'язкого, придатного до метаболізації кишковою мікробіотою харчового волокна забезпечує ефективність його застосування. Решта хворих отримували проносні засоби (2-га група). Оскільки АБ супроводжував порушення випорожнення у пацієнтів із СПК, пацієнти обох груп за потреби могли приймати спазмолітики.

Результати та обговорення

До лікування найчастішою скаргою пацієнтів із СПК-3 були порушення випорожнення, які корелювали з інтенсивністю АБ. Частота випорожнення до терапії у хворих становила ($1,8 \pm 0,5$) разу на тиждень, а виразність АБ – ($7,3 \pm 0,9$) бала (рис. 1). Зменшення частоти випорожнення корелювало з інтенсивністю АБ. У пацієнтів, у яких частота дефекацій становила менше ніж двічі на тиждень, інтенсивність АБ була максимальною серед обстежених хворих із СПК-3 ($8,1 \pm 0,9$) бала, тоді як у пацієнтів із частотою випорожнення більше, ніж двічі на тиждень, оцінка за ВАШ становила в середньому ($5,9 \pm 0,7$) бала ($p < 0,05$). На тлі запорів і АБ

Таблиця 2. Синдром надмірного бактеріального росту у хворих із СПК-3 до та після терапії

Група	Кількість пацієнтів	ррт
Здорові особи (n = 62)	8 (12,9%)	$17,2 \pm 1,8$
Хворі із СПК-3 до лікування (n = 75)	54 (72,0%)	$39,1 \pm 4,1^*$
1-ша група після лікування (n = 30)	9 (30,0%)	$22,4 \pm 2,1^{*#}$
2-га група після лікування (n = 45)	28 (62,2%)	$32,5 \pm 3,4^{*#}$

Примітка. * Різниця щодо показників здорових осіб статистично значуща ($p < 0,05$). # Різниця щодо показників до лікування статистично значуща ($p < 0,05$). & Різниця щодо показників 1-ї групи статистично значуща ($p < 0,05$).

розвивався метеоризм. На здуття живота до лікування скаржилися 63 (84,0%) хворих, а його виразність становила у середньому ($2,4 \pm 0,4$) бала. Ступінь метеоризму також був пов'язаний із частотою дефекацій, але статистично значущо не відрізнявся в групах хворих з різною частотою випорожнень протягом тижня. Більшість (37 (49,3%)) пацієнтів скаржилися на помірний метеоризм, який дещо зменшувався після дефекації. Усі пацієнти на початку лікування потребували прийому спазмолітиків, що було пов'язано з наявністю АБ.

Синдром надмірного бактеріального росту до терапії виявлено у 54 (72,0%) пацієнтів.

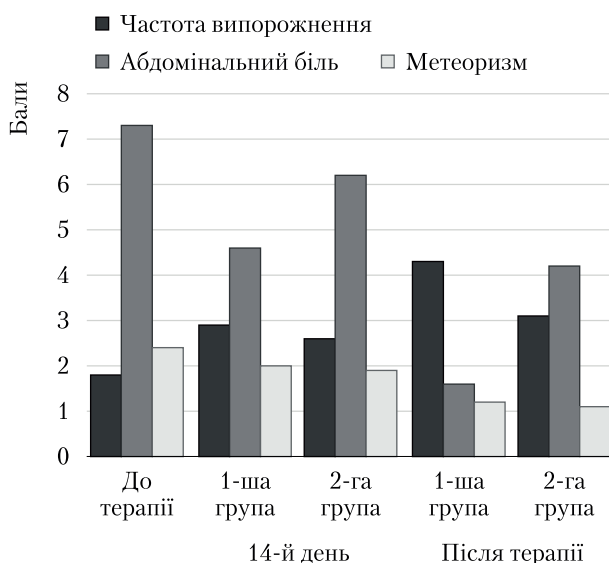


Рис. 1. Частота випорожнення, інтенсивність абдомінального болю та метеоризму у хворих із СПК-3 до та після терапії

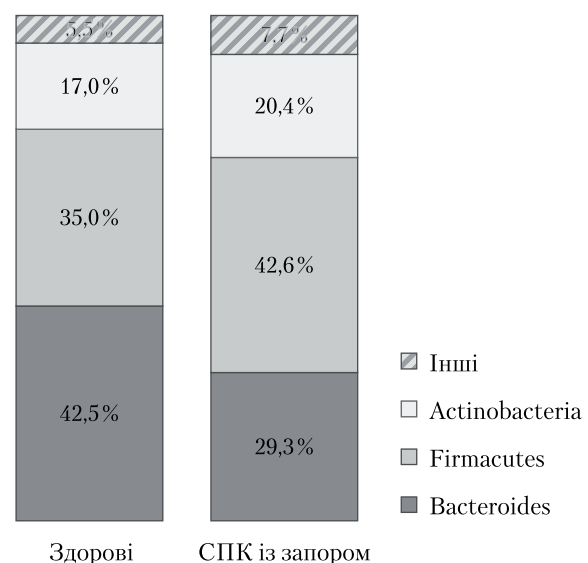


Рис. 2. Рівень Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria у здорових осіб та хворих із СПК-3

Його виразність була високою ($(39,1 \pm 4,1)$ ppm) і значно перевищувала показники здорових осіб ($p < 0,05$) (табл. 2).

Наявність СНБР мала помірний корелятивний зв'язок із наявністю та інтенсивністю метеоризму у пацієнтів із СПК-З ($r = +0,54$).

Окрім СНБР, у хворих із СПК-З до лікування виявлено зміни вмісту основних представників кишкового мікробіому (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*) (рис. 2). У хворих порівняно зі здоровими особами зменшувався рівень *Bacteroidetes* ($(29,3 \pm 3,1)\%$, норма — $(42,5 \pm 4,9)\%$, $p < 0,05$), збільшувався вміст *Firmicutes* ($(42,6 \pm 5,1)\%$, норма — $(35,0 \pm 3,4)\%$, $p < 0,05$) і *Actinobacteria*, а також іншої флори ($p < 0,1$), яка може бути представлена переважно *Proteobacteria* [15].

Крім того, до лікування у пацієнтів із СПК-З виявлено зниження кількості регуляторних, бутиратпродукувальних бактерій *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* ($(3,4 \pm 0,4)\%$, норма — $(6,7 \pm 0,7)\%$ ($p < 0,05$) та $(2,1 \pm 0,3)\%$, норма — $(3,8 \pm 0,4)\%$ ($p < 0,05$) відповідно) на тлі підвищення рівня основного представника метаногенної флори *Methanobrevibacter smithii* (рис. 3). Метаногенна флора може відігравати значну патогенетичну роль у патогенезі СПК-З. Модифікація співвідношення бродильних та гнилісних процесів у кишечнику зі збільшенням вмісту метанпродукувальних анаеробів може призводити до зменшення декон'югації жовчних

кислот та підвищення газоутворення за рахунок метану. Останній сповільнює транзит, пригнічує перистальтику і підвищує тонус стінки кишечника [13]. До терапії *M. smithii* виявлено у 47 (62,7%) пацієнтів із СПК-З (рівень *M. smithii* визначався за наявності цієї археї $> 10^3$ копій/г калу, що пов'язано з особливостями методики ідентифікації). У пацієнтів із частотою випорожнень менше ніж двічі на тиждень *M. smithii* виявляли дещо частіше, ніж у загальній групі (у 19 із 25 пацієнтів (76,0%)). Рівень *M. smithii* у кишковому мікробіомі хворих із СПК-З у 1,8 разу перевищував норму ($(2,9 \pm 0,3)\%$, норма — $(1,6 \pm 0,2)\%$, $p < 0,01$).

Аналіз кількості регуляторної та метаногенної флори у пацієнтів із СПК-З до лікування виявив, що рівень основного представника бутиратпродукувальних бактерій — *Faecalibacterium prausnitzii* був статистично значущо зниженим ($(4,8 \pm 0,4) \cdot 10^{10}$ копій/г калу, норма — $(6,7 \pm 0,7) \cdot 10^{10}$ копій/г калу, $p < 0,05$) (рис. 4). Кількість *Akkermansia muciniphila* у хворих із СПК-З була меншою порівняно зі здоровими особами майже втричі ($(1,1 \pm 0,2) \cdot 10^{10}$ копій/г калу, норма — $(3,1 \pm 0,3) \cdot 10^{10}$ копій/г калу, $p < 0,01$). Це може свідчити про зменшення метаболічних властивостей кишкового мікробіому продукувати КЖК і особливо бутират у пацієнтів із СПК-З, що призводить до стимулювання вісцеральної гіперчутливості, підвищення проникності слизового бар'єра кишечника та розвитку мікрозапалення [19].

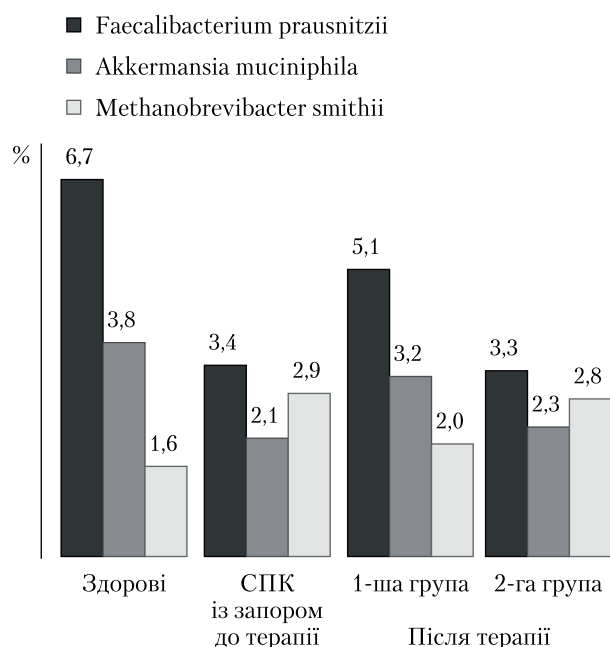


Рис. 3. Рівень *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* та *Methanobrevibacter smithii* у пацієнтів із СПК-З до та після терапії

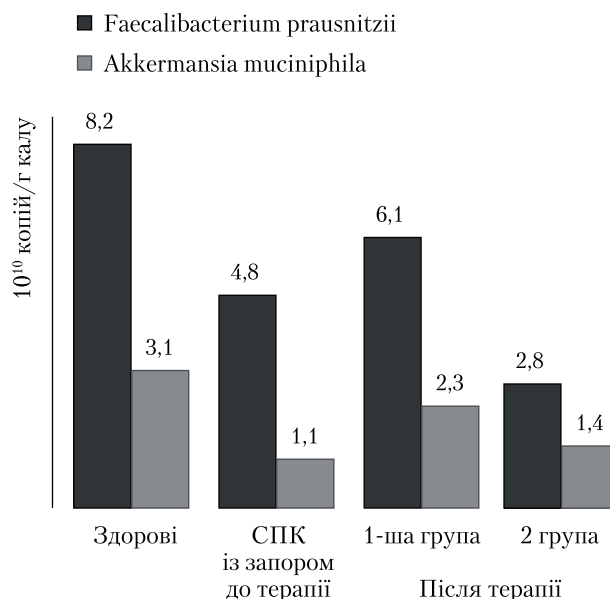


Рис. 4. Вміст *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* у пацієнтів із СПК-З до та після терапії

Таблиця 3. Кількість *Methanobrevibacter smithii* у пацієнтів із СПК-3 до та після терапії

Група	Кількість, 10^6 копій/г калу
Здорові особи (n = 62)	$1,7 \pm 0,3$
Хворі із СПК-3 до лікування (n = 75)	$310 \pm 50^*$
1-ша група після лікування (n = 30)	$8,4 \pm 1,1^{*#}$
2-га група після лікування (n = 45)	$91 \pm 9^{*&}$

Примітка. * Різниця щодо показників здорових осіб статистично значуща ($p < 0,05$). # Різниця щодо показників до лікування статистично значуща ($p < 0,05$). & Різниця щодо показників 1-ї групи статистично значуща ($p < 0,05$).

Кількісна оцінка *Methanobrevibacter smithii* у пацієнтів із СПК-3 до терапії показала, що рівень цієї флори збільшувався у 180 разів ($(3,1 \pm 0,4) \cdot 10^8$ копій/г калу, норма — $(1,7 \pm 0,7) \cdot 10^6$ копій/г калу, $p < 0,0001$) (табл. 3). Крім того, кількість *M. smithii* мала сильний кореляційний зв'язок з частотою випорожнення ($r = +0,83$) та помірний зв'язок — з інтенсивністю метеоризму ($r = +0,63$).

На тлі лікування клінічний стан пацієнтів обох груп поліпшувався, але позитивна клінічна динаміка була виразнішою в групі хворих, які отримували «Інулін-Нео 5». Уже на 14-й день лікування інтенсивність АБ у них була нижчою порівняно з показником у хворих 2-ї групи ($(4,6 \pm 0,5)$ і $(6,2 \pm 0,7)$ бала відповідно, $p < 0,1$). Крім того, 17 (56,7%) пацієнтів 1-ї групи на 7-й день лікування не потребували прийому спазмолітиків у зв'язку з АБ, а на 14-й день — усі пацієнти цієї групи, тоді як більшість пацієнтів групи порівняння приймали спазмолітичні засоби для усунення АБ протягом усього курсу терапії. На 28-й день лікування частота випорожнення у хворих, що приймали «Інулін-Нео 5», становила в середньому $(4,3 \pm 0,6)$ разу на тиждень, а у пацієнтів 2-ї групи — лише $(3,1 \pm 0,5)$ разу на тиждень ($p < 0,1$). Інтенсивність АБ у хворих 1-ї групи була статистично значущо меншою, ніж у пацієнтів групи порівняння ($(1,6 \pm 0,2)$ і $(4,2 \pm 0,5)$ бала відповідно, $p < 0,05$). Інтенсивність метеоризму протягом лікування у пацієнтів обох груп зменшувалася. Після завершення терапії частота здуття живота у пацієнтів статистично значущо знижувалась порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$) і відрізнялася у групах пацієнтів. У жодного пацієнта, який приймав «Інулін-Нео 5», не зафіксовано побічних явищ.

Таким чином, при використанні «Інулін-Нео 5» у хворих із СПК-3 виявлена його

клінічна ефективність щодо нормалізації випорожнення та усунення АБ при зменшенні інтенсивності метеоризму.

На тлі позитивної клінічної динаміки у пацієнтів із СПК-3 зареєстровано зменшення частоти та інтенсивності СНБР, але після лікування СНБР діагностували статистично значущо рідше в групі хворих, що приймали «Інулін-Нео 5» (у 9 (30,0%) та 28 (62,2%) відповідно, $p < 0,05$). Інтенсивність СНБР також була меншою у пацієнтів 1-ї групи ($(22,4 \pm 2,1)$ і $(32,5 \pm 3,4)$ ppm, $p < 0,05$).

Отже, зниження частоти та інтенсивності СНБР корелювало із позитивною клінічною динамікою у пацієнтів із СПК-3 на тлі застосування препарату «Інулін-Нео 5». Водневий дихальний тест з навантаженням лактулозою може бути рекомендований як неінвазійний скринінговий метод динамічної оцінки змін мікробіоти у пацієнтів із СПК.

Склад кишкового мікробіому також змінювався і залежав від характеру терапії. Групи хворих після терапії статистично значущо відрізнялися за рівнем *Bacteroidetes* та *Firmicutes* (рис. 5). У пацієнтів, які приймали «Інулін-Нео 5», виявлена тенденція до нормалізації основних бактеріальних популяцій. У них збільшувалася кількість *Bacteroidetes* ($(36,9 \pm 4,1)\%$) і зменшувалася кількість *Firmicutes* ($(38,3 \pm 4,0)\%$), тоді як у пацієнтів 2-ї групи вміст *Bacteroidetes* у кишковому мікробіомі зменшувався, а *Firmicutes* — зростав ($(27,2 \pm 3,1)$ і $(44,1 \pm 4,6)\%$ відповідно, $p < 0,05$).

Частка регуляторної та метан-продукувальної флори в мікробіомі пацієнтів із СПК-3 після

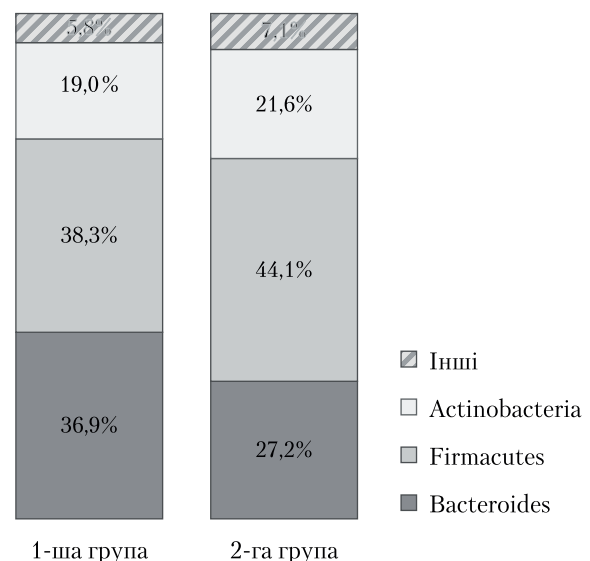


Рис. 5. Рівень *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* у хворих із СПК-3 після лікування

лікування змінювалася. У групі хворих, які приймали «Інулін-Нео 5», виявлено підвищення рівня *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila*, тоді як у пацієнтів 2-ї групи вміст цих бактерій практично не змінювався ($(5,1 \pm 0,5)$ і $(3,2 \pm 0,3)$ % та $(3,3 \pm 0,4)$ і $(2,3 \pm 0,3)$ % відповідно, $p < 0,05$). У пацієнтів 1-ї групи показники *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila* були статистично значущо вищими порівняно з показниками до терапії, що може свідчити про активні пребіотичні властивості препарату. У хворих 2-ї групи кількість *Faecalibacterium prausnitzii* зменшувалася $((2,8 \pm 0,4) \cdot 10^{10}$ копій/г калу ($p < 0,05$), а *Akkermansia muciniphila* – майже не змінювалась (див. рис. 4), а після застосування «Інуліну-Нео 5» кількість бутиратпродукувальної флори зростала $((6,1 \pm 0,7)$ та $(2,3 \pm 0,3) \cdot 10^{10}$ копій/г калу відповідно.

Рівень *Methanobrevibacter smithii* у пацієнтів із СПК-3 після використання «Інуліну-Нео 5» зменшувався, хоча і не досягав нормальних значень, тоді як у хворих 2-ї групи показники *M. smithii* не змінювалися. Кількість *M. smithii* у пацієнтів 1-ї групи зменшувалася в 36,9 разу порівняно з показником до лікування $((8,4 \pm 1,1) \cdot 10^6$ копій/г калу та

$(3,1 \pm 0,5) \cdot 10^8$ копій/г калу, $p < 0,05$). У пацієнтів 2-ї групи виявлено лише тенденцію до зменшення кількості цієї археї. З огляду на значні зміни рівня *M. smithii* на тлі позитивної клінічної динаміки та сильний обернено пропорційний зв'язок між рівнем метанпродукувальної флори та частотою випорожнення кількість *M. smithii* можна розглядати як додатковий мікробіологічний маркер ефективності терапії у хворих із СПК-3.

Висновки

Препарат «Інулін-Нео 5» при використанні у пацієнтів із СПК-3 є ефективним та безпечним. При його застосуванні у хворих зменшується абдомінальний біль, нормалізується частота випорожнення, знижується інтенсивність метеоризму. Клінічні ефекти препарату зумовлені його пребіотичними властивостями та позитивним впливом на кишковий мікробіом. Після курсу терапії препаратом «Інулін-Нео 5» у хворих із СПК-3 зменшується частота виявлення та інтенсивність СНБР, підвищується рівень *Bacteroidetes* і регуляторних бутиратпродукувальних бактерій *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila* і зменшується вміст *Firmicutes* та *Methanobrevibacter smithii*.

Роботу виконано за підтримки ТОВ «Інео фарм».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – А. Е. Д., С. М. Т.; збір та обробка матеріалу – А. Е. Д., С. М. Т., Ю. В. Ж., О. А. К., Ю. З. Г.; написання тексту – А. Е. Д., С. М. Т., Ю. В. Ж.; редагування – А. Е. Д.

Список літератури

1. Дорофеев АЕ, Ткач СМ, Гуркало ЮЗ та ін. Возможности лечения хворих з перехрестом функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2023;1:32-8. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-1-32>.
2. Няньковський СЛ, Няньковська ОС, Яцула МС, Гордиловська МІ. Функціональний і лікувальний потенціал інуліну (огляд літератури). Здоровье ребенка. 2020;15(5):37-45. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.15.5.2020.211445>.
3. Aziz I, Whitehead WE, Palsson OS, Törnblom H, Simrén M. An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Jan;14(1):39-46. doi: 10.1080/17474124.2020.1708718.
4. Bellini M, Tonarelli S, Barracca F, et al. Chronic constipation: Is a nutritional approach reasonable? Nutrients. 2021 Sep 26;13(10):3386. doi: 10.3390/nu13103386.
5. Bellini M, Tonarelli S, Nagy AG, et al. Low FO. D.MAP diet: evidence, doubts, and hopes. Nutrients. 2020;12:148. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010148>.
6. Cummings JH, Engineer A. Denis Burkitt and the origins of the dietary fibre hypothesis. Nutr Res Rev. 2018 Jun;31(1):1-15. doi: 10.1017/S0954422417000117.
7. Dreher ML. Whole fruits and fruit fiber emerging health effects. Nutrients. 2018;10:1833. doi: 10.3390/nu10121833.
8. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology. 2016;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
9. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. Off. J Am Coll Gastroenterol. ACG. 2013;108:718-27. doi: 10.1038/ajg.2013.63.
10. Gill SK, Rossi M, Bajka B, Whelan K. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18:101-16. doi: 10.1038/s41575-020-00375-4.
11. Guillon F, Champ M. Structural and physical properties of dietary fibres, and 795 consequences of processing on human physiology. Food Res Int. 2000;33:233-45. doi: [https://doi.org/10.1016/S0963-9969\(00\)00038-7](https://doi.org/10.1016/S0963-9969(00)00038-7).
12. Jouët P, Sabaté JM, Coffin B, Lémann M, Jian R, Flourié B. Fermentation of starch stimulates propagated contractions in the human colon. Neurogastroenterol. Motil. 2011;23:450-6. e176. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01652.x>.
13. Kim G, Deepinder F, Morales W, et al. Methanobrevibacter smithii is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. Dig Dis Sci. 2012 Dec;57(12):3213-8. doi: 10.1007/s10620-012-2197-1.
14. McRorie JW Jr, McKeown NM. Understanding the physics of functional fibers in the gastrointestinal tract: an evidence-based approach to resolving enduring misconceptions about insoluble and soluble fiber. J Acad Nutr Diet. 2017;117:251-64. doi: 10.1016/j.jand.2016.09.021.
15. Nishijima S, Suda W, Oshima K, et al. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. DNA Res. 2016 Apr;23(2):125-33. doi: 10.1093/dnares/dsw002.

16. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, et al. European Society of Neurogastroenterology and Motility Guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol. Motil.* 2020;32:e13762. doi: 10.1111/nmo.13762.
17. Takakura W, Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome — an update. *Front Psychiatry.* 2020 Jul 10;11:664. doi: 10.3389/fpsy.2020.00664.
18. Van der Schoot A, Drysdale C, Whelan K, Dimidi E. The effect of fiber supplementation on chronic constipation in adults: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2022 Oct 6;116(4):953-69. doi: 10.1093/ajcn/nqac184.
19. Verhoog S, Taneri PE, Roa Diaz ZM, et al. Dietary Factors and Modulation of Bacteria Strains of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii*: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019 Jul 11;11(7):1565. doi: 10.3390/nu11071565.

Evaluation of the efficacy inulin application in patients with irritable bowel syndrome with constipation

A. E. Dorofeyev, S. M. Tkach¹, Yu. V. Zhigal, O. A. Kyrian², Yu. Z. Gurkalo

National University of Health Care of Ukraine named after P. L. Shupyk 1 Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine

2 Poltava State Medical University

The aim of this study was to evaluate the clinical efficacy and safety of Inulin-Neo in irritable bowel syndrome patients with constipation, and analysis treatment effects to the gut microbiome

Materials and Methods: We observed 75 patients with irritable bowel syndrome and constipation (IBS-C) aged 23 to 54 years. There were 32 men and 46 women. All patients during the study kept a diary in which they recorded the stool frequency, abdominal pain severity (AP), the degree of flatulence and general well-being. In addition, AP patients were assessed on a visual analogue scale before treatment, on day 14 of therapy and after the end of the course of taking the drugs. To diagnose the state of the gut microbiota, the presence of bacterial overgrowth syndrome (SIBO) was determined using a hydrogen breath test with a load of lactulose. Changes in the main bacterial enterotypes were analyzed in 60 patients by qRT-PCR using primers targeted at 16S rRNA. Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, butyrate-producing bacteria *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* and methanogenic archaea *Methanobrevibacter smithii* were studied. After randomization, 30 patients with IBS with constipation received monotherapy with Inulin-Neo 5 12.0 g/day for 4 weeks, 45 patients took laxatives — the comparison group. Patients in both groups could take antispasmodics as needed.

Results: When using Inulin-Neo in patients with IBS-C, abdominal pain decreases, stool frequency normalizes, and the intensity of flatulence decreases. The clinical effects of Inulin-Neo are based on its prebiotic properties and the positive impact of the gut microbiome. After a course of therapy with Inulin-Neo in patients with IBS-C, the frequency of detection and intensity of SIBO decreases, the level of Bacteroidetes and regulatory, butyrate-producing bacteria *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia muciniphila* increases with a decrease in Firmicutes and methanogenic flora *Methanobrevibacter smithii*.

Conclusions Inulin-Neo has shown its efficacy and safety in the treatment of patients with IBS-C. With its use, stools returned to normal in patients, which contributed to a decrease in abdominal pain and flatulence, clinical efficacy was combined with a positive effect on the intestinal microflora.

Key words: irritable bowel syndrome, constipation, gut microbiome, inulin.

ТИ ДБАЄШ ПРО ВЛАСНУ МІКРОБІОТУ – ВОНА ДБАЄ ПРО ТЕБЕ!

ІНУЛІН-НЕО

- відновлює мікрофлору кишківника
- підвищує стійкість до інфекцій
- підтримує імунітет
- захищає слизові оболонки
- зменшує патогенну контамінацію



Інулін-Нео 5

Вік	Режим дозування
Дорослі	2 саше на добу

- * Дозволяється розведення в соках, молоці, кашах при кімнатній температурі;
- * Курс вживання 3-4 тижні. Подальше вживання узгоджувати з лікарем.

Інулін-Нео 3

Вік	Режим дозування
діти 3-12 років	1 саше на добу
діти від 12 років	2 саше на добу

- * Дозволяється розведення в соках, молоці, кашах при кімнатній температурі;
- * Курс вживання 3-4 тижні. Подальше вживання узгоджувати з лікарем.

Інулін-Нео банка 70 г/140 г

Вік	Режим дозування
Діти від 3 років	2 чайних ложки на добу
Дорослі	2 столові ложки на добу

- * Розділити на 2 прийоми;
- * Дозволяється розведення в соках, молоці, кашах при кімнатній температурі;
- * Курс вживання 3-4 тижні. Подальше вживання узгоджувати з лікарем.

Інулін-Нео капсули №90

Вік	Режим дозування
Діти 3-12 років	1 капсула двічі або тричі на день
Діти від 12 років та дорослі	1-2 капсули тричі на день

- * Під час або до вживання їжі.
- * Курс вживання 3-4 тижні. Подальше вживання узгоджувати з лікарем.
- ¹ За потребою дозу можна збільшити до 12 капсул на добу.