



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ - ВАРНА**

**ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО
ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ**

Катедра по хигиена и епидемиология
УС хигиена

Виолета Димитрова Снегарова

АВТОРЕФЕРАТ

**Ефективност на ниско хистаминова диета при пациенти със
синдром на раздразненото черво**

Научен ръководител:

Проф . д-р Дарина Найденова, д.м.

Варна, 2025 г.

Посвеждавам този дисертационен труд на светлата памет на
д-р Радислав Наков, дм.

БЛАГОДАРЯ

На проф. д-р Дарина Найденова за всеотдайността и подкрепата!

На всички колеги, които ме окуражиха и помогнаха този дисертационен труд да бъде реализиран!

На родителите ми, на семейството ми и на близките ми приятели за неотлъчната подкрепа, търпение и кураж, защото без тях тази мечта не би била възможна!

Дисертационният труд съдържа 116 страници и е онагледен с 30 фигури. Цитираната литература включва 135 източника на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от катедрен съвет на Катедра „Хигиена и епидемиология“ на Медицински университет - Варна на 27.02.2025 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 02.06.2025 г. на открито заседание на Научно жури в състав:

Външни членове:

Полк. проф. д-р Ивайло Петров Въжаров, д.м.

Доц. д-р Зорница Горчева, д.м.

Доц. д-р Ваня Бойчева- Бирданова, д.м.

Резервен външен член:

Проф. д-р Людмила Иванова, д.м.

Вътрешни членове:

Проф. д-р Ружа Панчева, д.м.

Доц. д-р Росица Чамова, д.м.

Резервен вътрешен член:

Доц. д-р Светлана Христова, д.м.

СЪДЪРЖАНИЕ:

1. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	6
2. ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
3. ЦЕЛ	8
4. ЗАДАЧИ	8
5. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	9
6. РЕЗУЛТАТИ	17
7. ОБСЪЖДАНЕ.....	45
8. ИЗВОДИ	50
9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	52
10. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	53
11. ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА.....	54

1. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

СРДЧ - Синдром на раздразненото дебело черво

ФОДМАП - ферментиращи олигозахариди, дизахариди, монозахариди и полиоли

ГИТ- гастроинтестинален тракт

ОКР - обсесивно конвулсивно разстройство

ANOVA - Analysis of Variance

IBS - Irritable bowel syndrome

IBS-C - Irritable Bowel Syndrome с преобладаващ запек;

IBS-D - Irritable Bowel Syndrome с преобладаваща диария;

IBS-M - Irritable Bowel Syndrome със смесен модел на запек и диария

FODMAPs - fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols

PSS4 - Perceived Stress Scale 4

GAD7 - General Anxiety Disorder 7

IBS-SSS - Irritable bowel syndrome Symptoms severity scale

GSRS - въпросник за оценка на гастроентерологичните симптоми

BSF - Бристол скалата за оценка формата на изпражненията

HADS - Болничната скала за оценка на тревожността и депресия

PHQ - въпросник за оценка здравето на пациента-9 (PHQ-9)

ДАО - диамино оксидаза

ето на пациента-9 (PHQ-9)

ДАО - диамино оксидаза

2. ВЪВЕДЕНИЕ

Хранене и диететика е медицинска специалност с мултидисциплинарен характер, отразяваща връзките между храните, храненето, здравето и болестите.

Съвременната наука за хранене отразява връзката на храненето с физиологичните, метаболитни, генетични и др. системи в човешкия организъм и ефекта върху здравния статус. Здравословното хранене се свързва с подобряване и поддържане на добро здраве през целия живот и превенция на болестите, както на индивидуално така и на популационно ниво.

Храненето и диетиката е направление в медицината, което непрестанно се развива с бързи темпове и взаимодейства с редица други специалности: гастроентерология, нефрология, ендокринология, кардиология, хематология, хирургия, онкология, генетика и пр., за осъществяване на точна диагностика, прецизност и висока успеваемост при лечение.

Диетотерапията играе ключова роля при лечението на синдрома на дразнимото дебело черво (СРДЧ, Irritable bowel syndrome, IBS). Съществуват множество теории относно етиологията и патофизиологията на СРДЧ. Въпреки множеството проучвания по отношение на СРДЧ, все още има много въпросителни както за етиологията на заболяването, патофизиологичните механизми на възникване, така и за стратегиите на успешно лечение.

Синдромът на дразнимото черво е най-честото заболяване на гастроинтестиналния тракт (ГИТ), което от своя страна може да доведе до влошено качество на живот и ниска работоспособност.

Сложната патогенеза на заболяването и индивидуалните особености на пациента значително затрудняват успешната терапия. Това определя необходимостта от проучвания относно възможните нефармакологични и фармакологични терапии с цел повишаване качеството на живот и облекчаване на симптомите на тези пациенти.

Ролята на различни видове диети при лечението на СРДЧ е доказана с множество проучвания и диетотерапията при това заболяване обикновено е първи избор на лечение.

В последните години се натрупаха литературни данни, които хвърлиха нова светлина относно етиологията на заболяването. Ролята на чревната микробиота и хистамина по отношение на риска от отключване на СРДЧ дадоха надежда за нови терапевтични стратегии при лечението на заболяването.

Все още в литературата липсват категорични данни относно ефикасността на нискохистаминовата диета като избор на лечение при пациенти, диагностицирани със СРДЧ. Подобно проучване би могло да даде добра възможност за терапевтична алтернатива по отношение на диетотерапията при IBS. Доброто познаване на различните диетични възможности би предоставило избор и персонализиран подход на лекаря при лечението на пациента.

В настоящия дисертационен труд е изследвана ефективността на нискохистаминова диета при пациенти, диагностицирани със СРДЧ, съгласно критериите РИМ IV. Направено е сравнение с други две диети, прилагани при СРДЧ: диетата с ниско съдържание на ФОДМАП и средиземноморската диета.

3. ЦЕЛ

Целта на дисертационния труд е да се оцени ефективността от приложението на нискохистаминова диета при пациенти, диагностицирани със СРДЧ, съгласно РИМ IV критериите и да се сравни с тази на ФОДМАП и средиземноморската диета.

4. ЗАДАЧИ

За целите на настоящия дисертационен труд са формулирани 8 задачи:

- Да се изследва връзката между вида диетичен режим и промяната в симптоматиката на СРДЧ
- Да се потърси връзка между основните симптоми на СРДЧ (подуване и коремна болка) и нивата на стрес и тревожност, оценени с инструментариума PSS4 и GAD7

- Да се изследва асоциацията между тежестта на симптомите и възрастта и професията на пациента
- Да се изследва асоциацията между професионалния профил и ефектът от диетотерапията на СРДЧ
- Да се оцени влиянието на нивата на стрес и тревожност върху ефекта на ниско-хистаминовата диета върху СРДЧ
- Да се потърсят клиничните симптоми на СРДЧ, които се повлиява най-силно от приложената диетотерапията
- Да се анализират взаимодействията между горепосочените фактори и да се оцени тяхната комбинирана роля в симптоматиката на СРДЧ
- Да се проследи динамиката в симптомите на СРДЧ и нивата на стрес преди, по време на диетотерапията и след нея

5. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

МАТЕРИАЛ

За целите на настоящия труд са събрани данни от амбулаторни пациенти, преминали през гастроентерологичен кабинет за период от две години (01.11.2022 г. – 01.11.2024 г.). При така поставените задачи и цели ние анализирахме 146 амбулаторни пациенти със СРДЧ, живущи в гр. Варна. От тях 120 пациенти, разпределени в три групи от по 40 души, в съотношение по пол 3:1 /жени:мъже (90 жени:30 мъже), завършиха успешно проучването. Пациентите са на възраст между 18 и 50 години. В изследването не са включени уязвими популационни групи.

Пациентите са разпределени в три групи според приложената диетична интервенция както следва:

low-FODMAP (n=40)

low-histamine (n=40)

mediteranian diet (n=40).

Участниците са включени в проучването на доброволен принцип, след като са обстойно запознати с детайлите, свързани с него. Набирането и инструктирането на пациентите е направено лично от главния изследовател.

Преди да бъдат подложени на диетотерапията, пациентите са попълнили въпросници за оценка нивата на стрес PSS-4, тревожност GAD-7, тежест на IBS - IBS Severity Score и за качество на живот. Въпросниците са попълнени трикратно: както в началото на изследването, така също непосредствено след приключване на 4-седмичната диета и един месец след края на диетотерапията.

Всички пациенти са подписали информирано съгласие за участие в клиничното наблюдение.

Всички участници, включени в проучването отговарят на критериите на ROME IV.

ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО

Проучването е стартирано след получаване на одобрение от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) към Медицински университет „Проф.д-р Параскев Стоянов“- Варна с протокол номер 111/20.01.2022г.

Участниците в проучването са на възраст между 18 и 50 години. Участниците са подбрани на доброволен принцип, амбулаторни пациенти, преминали през гастроентерологичен кабинет за периода 01.11.2022- 01.11. 2024г.

Всички участници в проучването отговарят на предварително зададените критерии за включване и изключване.

Те са на възраст между 18-50 години, като проучването не включва лица от застрашени групи. Пациентите, включени в проучването са с повтаряща се (рецидивираща) коремна болка средно поне 1 ден седмично през предходните 3 месеца, съчетана с 2 или повече от следните оплаквания съгласно ROME IV критериите за диагностициране на синдрома на раздразненото черво, а именно :

- свързани с дефекация
- свързани с промяна на честотата на изхожданията
- свързани с промяна на формата/вида на изпражненията

Критериите трябва да са изпълнени за последните 3 месеца, със симптоматично начало най-малко 6 месеца преди поставяне на диагнозата.

Критерии за изключване от проучването са пациенти, диагностицирани с някое от следните заболявания или състояния:

- стомашно-чревни органични заболявания (напр. рак на дебелото черво, възпалителни чревни заболявания, целиакия, язва, дивертикулит, хемороиди, заболявания на черния дроб и жлъчните пътища)
- клинично значими системни заболявания като захарен диабет, сърдечно-съдови заболявания, бъбречни заболявания
- пациенти с анамнеза за големи стомашно-чревни операции
- пациенти с установени хранителни алергии
- активни онкологични заболявания
- хранителни разстройства (нарушения в хранителното поведение).

Критериите за изключване са също:

- възраст извън посочената
- местоживеене извън гр. Варна
- бременност

По време на проучването на включените в изследването пациенти не беше позволено да приемат слабители, прокинетични, спазмолитични, антидиарийни лекарства или антибиотици.

Пациентите са диагностицирани от гастроентеролог съгласно критериите на РИМ IV, съобразени са включващите и изключващите критерии на проучването и са насочени към работа с главния изследовател.

За изследването относно ефективността на нискохистаминовата диета при пациенти със синдром на дразнимото черво са използвани комплекс от методи. Всички методи и анализи, свързани с проучването са съобразени с изискванията на КЕНИ и са одобрени от КЕНИ към МУ - Варна.

МЕТОДИ

ДОКУМЕНТАЛЕН МЕТОД

За оценка и идентификация на ефективността на нискохистаминовата диета при пациенти със синдром на раздразненото черво е направен обзор и анализ на българска и чуждестранна литература. За целите на проучването са използвани база данни на PubMed, Scopus, Science Direct и др. Въз основа на литературния обзор са избрани методите на изследването и са подбрани диетите. В прегледа на литературата са включени последните проучвания, проведени в световен мащаб относно честотата, разпространението, етиологията, патогенезата и лечението на Синдрома на раздразненото черво.

АНКЕТЕН МЕТОД

Проведено е анкетно проучване, за целите на което са използвани три вида анкетни карти:

- за оценка нивата на стрес PSS-4
- тревожност GAD-7
- тежест на IBS - IBS Severity Score и качество на живот.

За целта на проучването, въпросниците за оценка нивата на стрес PSS-4, тревожност GAD-7, тежест на IBS - IBS Severity Score и за качество на живот са приложени 3 пъти на всеки пациент: преди стартиране на диетичната интервенция, непосредствено след приключването и 4 седмици след края на диетата.

Анкетата включва въпроси относно социално-демографските фактори: възраст, пол, местоживее, етническа принадлежност, ниво на образование и професия.

Въпросници за оценка нивата на стрес PSS-4, тревожност GAD-7, и тежест на IBS - IBS Severity Score и качество на живот са валидирани (приложение номер 1).

ОЦЕНКА НИВАТА НА СТРЕС с въпросник PSS-4

PSS-4 е кратък въпросник за оценка степента на възприемане на стреса. Публикуван е през 1983 г. и е създаден на базата на PSS-14. Разработени са два кратки въпросника PSS-10 и PSS-4. Скалата за оценка на нивата на стрес е сред най-използваните инструменти за оценка на стреса в световен мащаб.

Скалата е разработена и валидизирана от Cohen et al. и е предназначена за оценка степента на стрес в непредвидими и напрегнати ситуации.

Първоначалният вариант на въпросникът се е състоял от 14 въпроса. След това е създадена съкратена версия с 10 въпроса PSS-10 и с 4 въпроса PSS-4. За целите на настоящото проучване е използван краткият вариант на въпросника PSS-4. Предимствата на опростеният въпросник са кратките и ясни въпроси, което го прави удобен и икономисващ време метод за оценка нивата на стрес. Въпросникът измерва степента на ситуации от последният 1 месец на анкетираното лице като стресови.

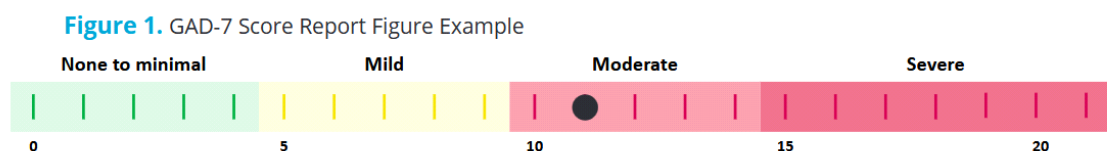
Въпросникът е базиран на базата на общи въпроси, оценяващи нивата на настоящия стрес. Резултатите се интерпретират на база валидизирани проучвания чрез сумиране на точките от четирите въпроса.

ОЦЕНКА НИВАТА НА ТРЕВОЖНОСТ GAD-7

Анкетата за оценка на нивата на генерализирано тревожно разстройство (GAD-7) е скала за самооценка от 7 въпроса, разработена и валидизирана от Робърт Шпитцер и колеги през 2006 г., въз основа на диагностичните критерии за генерализирано тревожно разстройство (GAD) и статистическия наръчник за оценка на психичните разстройства (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994). Въпросникът е валидиран.

Всички отговори се сумират, за да се изчисли общ GAD-7 резултат и да се анализират резултатите на база на валидизиращите проучвания. Резултатите варират от 0–21 сора. Нарастването на сора показва по-голяма тежест на симптоми на тревожност.

След сумирането на отговорите, резултатът е представен по числова линия, показваща тежестта на симптомите на тревожност (вж. Фигура 1). Резултатите се базират на насоки в първоначалното валидиращо проучване от Kroenke и колеги (2007).



Въз основа на резултатите, нивото на тревожност се измерва според GAD-7 се класифицира като минимално (общ резултат 0–4), леко (5–9), умерено (10–14) и тежко ниво (> 15).

IBS SEVIRITY SCORE

IBS-SSS въпросникът е валидизиран, ценен инструмент за оценка тежестта на симптомите при пациенти, диагностицирани със Синдром на раздранените черва. Анкетата се състои от 5 въпроса, даващи яснота относно сила на болката, честота на болката, подуване, чревна дисфункция и качество на живот.

КЛИНИЧНИ МЕТОДИ

На всички пациенти бяха зададени въпроси, свързани с появата на симптомите, давност на оплакванията, придружаващи заболявания, минали заболявания, фамилна обремененост, прием на медикаменти, оперативни интервенции и алергии. Всички участници, включени в проучването отговарят на зададените критерии за включване.

Пациентите са информирани за състоянието им и възможните терапевтични възможности от страна на диетотерапията, на която могат да бъдат подложени. Те бяха запознати в детайли с диетичния режим, който да следват и подписаха информирано съгласие за участие в проучването.

Всеки участник в проучването получи писмена брошура с информация относно хранителния план: позволени и забранени храни, информация относно конкретния хранителен режим, след като предварително е запознат с детайлите от главния изследовател. Дадени са насоки за спазването на хранителния режим за период от 4 седмици.

Диета с ниско съдържание на ФОДМАП (виж. брошура ПРИЛОЖЕНИЕ номер 2)

Средиземноморска диета (брошура ПРИЛОЖЕНИЕ номер 3)

Нискохистаминова диета (брошура ПРИЛОЖЕНИЕ номер 4)

СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОД

Данните са обработени и анализирани с помощта на подходящи статистически методи, избрани спрямо естеството на променливите и изследователските въпроси. Анализът включва:

Оценка на статистическа значимост

За оценка на статистическата значимост на основните ефекти и взаимодействията между факторите бе приложен подход с повторни измервания. При анализа за данните, които отговарят на предпоставката за нормално разпределение, е използван Paired t-test, докато за случаите, при които нормалността не беше удовлетворена, тестът на Wilcoxon. Тази комбинирана стратегия позволи надеждна оценка на разликите между условията, като по този начин се осигури валидност при интерпретацията на ефектите, установени в изследването.

Регресионен анализ (Линейна регресия)

Линейната регресия е статистически метод за моделиране на връзката между една зависима променлива и една или повече независими променливи чрез линейна функция. Чрез този метод се цели не само описване, но и прогнозиране на поведението на зависимата променлива въз основа на изменението в независимите променливи. Обикновено моделът се представя с уравнението:

$$Y = b_0 + b_1 \cdot X$$

където:

Y – зависимата променлива, която искаме да прогнозираме

X – независимата променлива, чрез която обясняваме вариациите в **Y**

b₀ – константният член (интерсепт), който определя стойността на **Y**, когато **X** = 0

b₁ – коефициентът на наклона, който показва средната промяна в **Y** при единична промяна в **X**

При обичайния (несанкфициран) модел стойностите на коефициентите зависят от измервателните единици на променливите и не са ограничени в определен интервал. Това означава, че **b₀** и **b₁** могат да приемат всякакви реални стойности (както положителни, така и отрицателни), в зависимост от скалата на измерване.

Регресионния анализ бе използван за оценка на връзките между зависимите и независимите променливи. Както и използване на устойчиви към хетероскедастичност оценки на стандартните грешки (НСЗ), за да се гарантира точност на резултатите.

При моделирането с линейна регресия, когато независимата променлива е категориална (както при анализиране на промяна при ефекта на различни диетотерапии между отделните анкетни периоди), една от

категориите се избира като базова (референтна група). В този случай базовата категория (например първата анкета) е представена от интерсепта (константният член) на модела, а регресионният коефициент за другата категория (примерно третата анкета) показва средната разлика в зависимата променлива спрямо базовата. Например, ако имаме регресионен коефициент от -1 , това означава, че при преминаване от първата към третата анкета се наблюдава средно намаление от 1 единица в зависимата променлива (например, тежестта на болката или IBS скоря). Отрицателният знак на коефициента показва, че промяната води до спад на стойността на зависимата променлива.

Параметрични методи

Параметричните методи в статистиката са техники, които правят предположения за дистрибуцията на данните, за да могат да се оценят ефектите на тази дистрибуция. Използвани са independent t-test за сравнение на средните стойности преди и след някакво въздействие с цел да се установи дали има статистически зависима разлика между тях. За статистически зависима разлика приемаме $p \leq 0,05$.

Непараметрични тестове

Непараметричните методи в статистиката са техники, които не правят строги предположения за дистрибуцията на данните. Тези методи са особено полезни, когато данните не следват нормално разпределение или когато предпоставките за параметрични методи не са изпълнени. Използвани са тест на Фридман, Крускал-Уолис и Wilcoxon Rank-Biserial.

Дисперсионен анализ

С цел откриване на разлики между повече от две средни стойности е използван ANOVA (Analysis Of Variance). По този начин може да се установи доколко статистически значим е влиянието на даден фактор/причина или група фактори/причини. Този анализ дава възможност за установяване на съществуваща зависимост между изследваните признаци, но не ѝ да измери нейната сила. Стойностите са статистически значими при $p \leq 0,05$.

Графичен метод

С цел по добра визуализация някои от резултатите са представени чрез графики, фигури и таблици.

ТЕХНОЛОГИИ

За целите на анализите са използвани програмният език Python, както и библиотеките Pandas, Matplotlib, Seaborn, Scipy, Statsmodel. Python позволява гъвкавост и леснота в ползването, докато използваните библиотеки осигуряват висока точност и надеждност на изводите.

В следващите раздели ще бъдат представени подробно всеки анализ, използваните методи и интерпретацията на получените резултати.

6. РЕЗУЛТАТИ

ХАРАКТЕРИСТИКА НА ИЗСЛЕДВАНИТЕ ПАЦИЕНТИ.

Проучването относно « Ефективността на нискохистаминовата диета при пациенти със синдром на раздразненото черво» е стартирано след предварително разрешение и издаване на протокол 111/ 20.01.2022г. от комисията по етика на нучните изследвания КЕНИ към МУ- Варна (виж приложения).

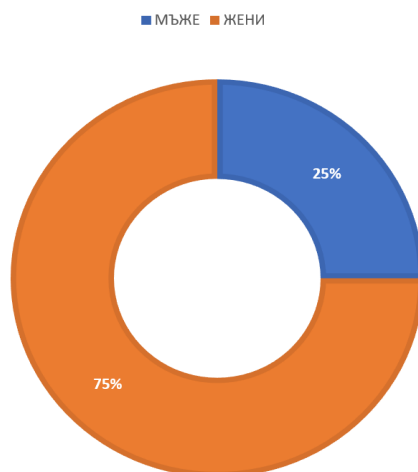
За целите на проучването са включени 120 пациенти, диагностицирани със Синдром на дразнимото черво, съгласно РИМ IV критериите. Пациенти са преминали през гастроентерологичен кабинет за период от 01. 11. 2022г до 01.11.2024г.

Участниците в проучването са набирани на доброволен принцип, след като са диагностицирани със СРДЧ и са определени като подходящи според критериите за включване и изключване в проучването. Пациентите са разпределени на случаен принцип в три равни групи.

Характеристика на участниците по пол и възраст

За целите на проучването са включени общо 120 пациента, като от тях 30 са мъже – или 25% и 90 жени или 70% на възраст от 18 години до 50 години. Това разпределение е в съответствие с епидемиологичните данни, описани в литературния обзор.

Разпределението на участниците според своя пол е представено на фигура 2.



Фигура 2. *Разпределение на участниците по пол*

Възрастовото разпределение е както следва:

От изследваните пациенти най-многобройна е групата на възраст между 21-30 години. Те съставляват 40% от всички участници, включени в проучването. Пациентите на възраст между 31-40 години съставляват 32%, а тези на възраст между 41 и 50 години са 23%. Най-малобройна е групата между 18-20 години. Средната възраст на участниците в проучването е 33, 2 години.

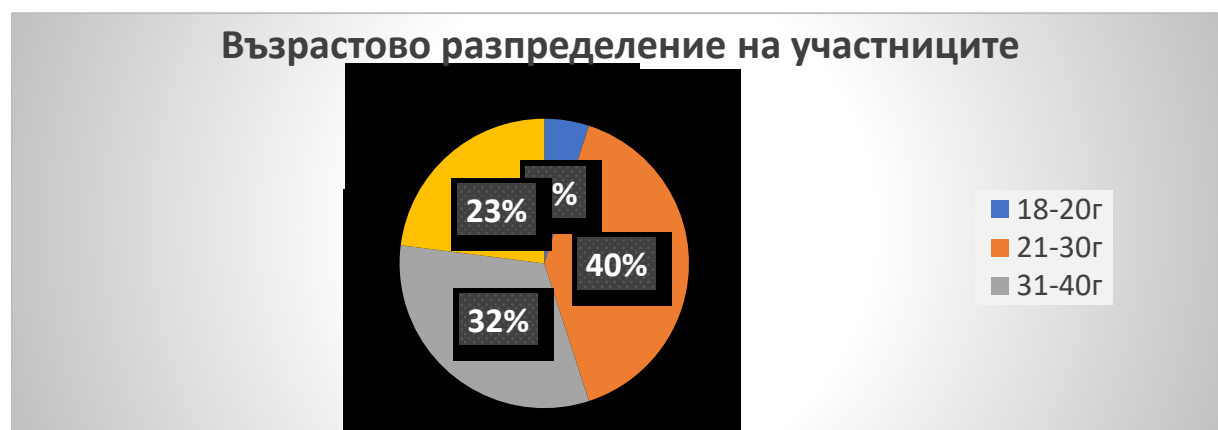
18-20 г. – 5%

21-30 г. – 40%

31-40 г. – 32%

41-50 г. – 23%

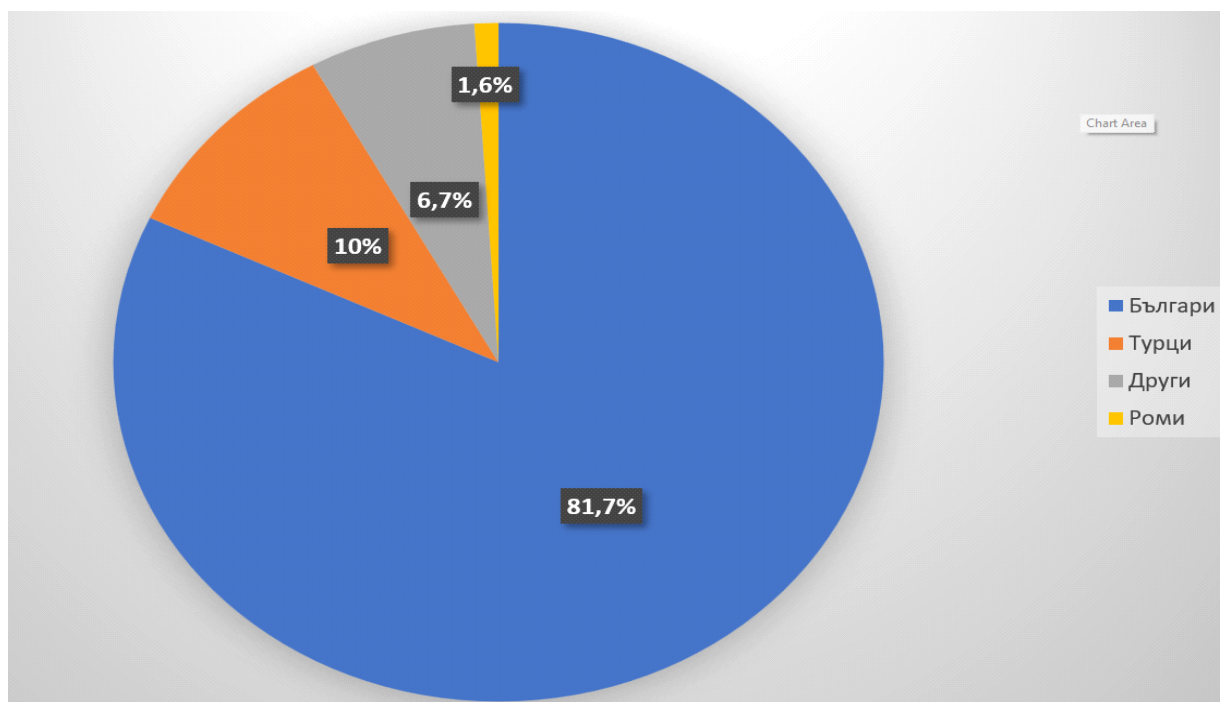
Възрастовото разпределение на участниците в проценти е представено на фигура 3.



Фигура 3. *Възрастово разпределение на участниците*

Етническа принадлежност на участниците

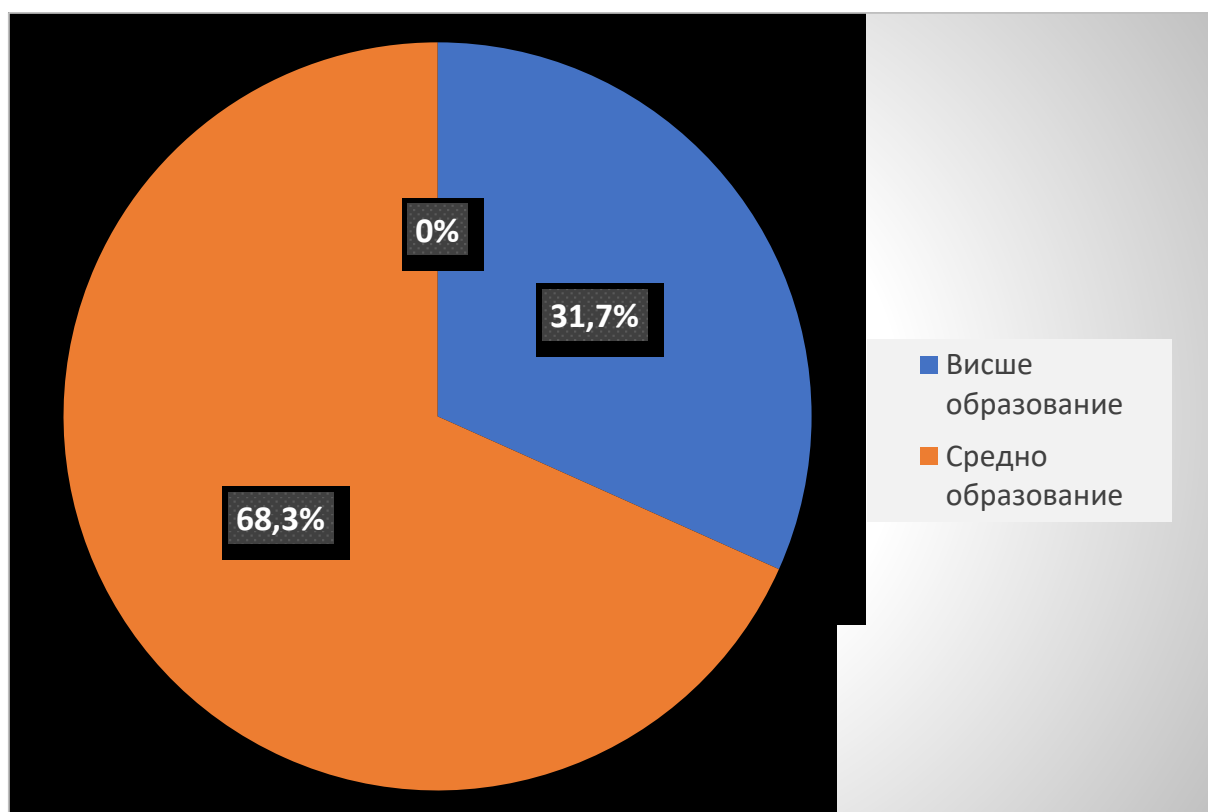
От изследваната група пациенти със СРДЧ– 120 на брой, преобладаващ е българският етнос. Той съставлява 81,7 % от общия брой, което се равнява на 98 лица. Пациентите от турски произход са 12 бр. или 10%. Само 8 пациента (6,7%) са попълнили към етническа принадлежност графа „друга“, като най-често това са лица с руски или украински произход. Ромите са най-малобройната група от пациенти – 2 на брой, съответно 1,6%. Етническа принадлежност на участниците е представена на фигура 4.



Фигура 4. Разпределение според етническата принадлежност на изследваните лица

Разпределение на участниците според образованието

В проучването са взели участие 120 пълнолетни лица (90 жени/ 30 мъже). От тях 38 са със средно образование, 82 са с висше образование. Липсват лица с основно образование. Данните са представени графично на фигура 5.

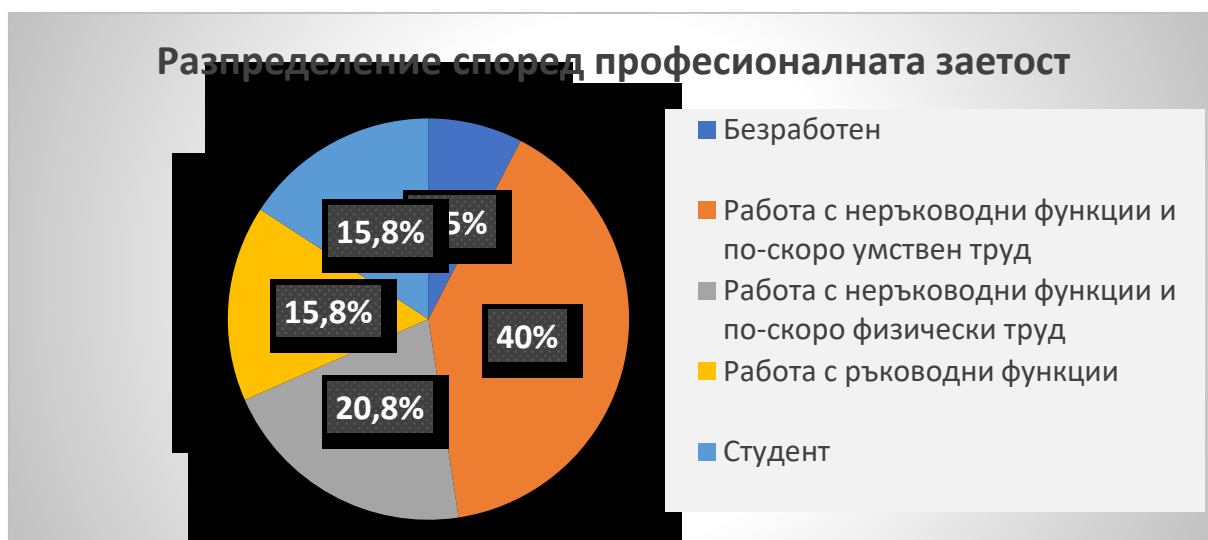


Фигура 5. Разпределение на участниците според образованието

Разпределение на участниците в проучването според професионалната им заетост

Участниците в проучването са разделени на базата на своята професионална заетост в 5 подгрупи. Най-многобройна е групата на пациентите, които упражняват работа с по-скоро умствен труд и са изпълнители (а не ръководни кадри). Те съставляват 40% от всички изследвани лица. Втората по големина група е съставена от хора, работещи работа по-скоро физически труд. Те представляват 20,8% от изследваните лица. Третата и четвъртата група са пациенти, които работят умствен труд. Съответно третата група на ръководна позиция, с четвъртата са студенти. Всяка от двете групи съставлява по 15,8%. Най-малобройна е групата на безработните, представена от 7,5% от пациентите.

Разпределението на участниците в проучването според професионалната им заетост е представено на фигура 6.



***Фигура 6.** Разпределение на участниците според професионалната заетост*

Връзка между тежестта на симптомите и възрастта

За изследване на връзката между възрастта (независима променлива) и тежестта на симптомите на подуване и болка (зависими променливи) е използвана линейна регресия. Тази методология е избрана поради:

- Количествен характер на променливите: възрастта е непрекъсната числова променлива, което я прави подходяща за линейна регресия.
- Оценка на линейна зависимост: регресионният модел оценява дали има статистически значима линейна връзка между възрастта и тежестта на симптомите.
- Интерпретируемост: коефициентите на регресия показват какво е средното изменение в тежестта на симптомите при промяна на възрастта с една единица.

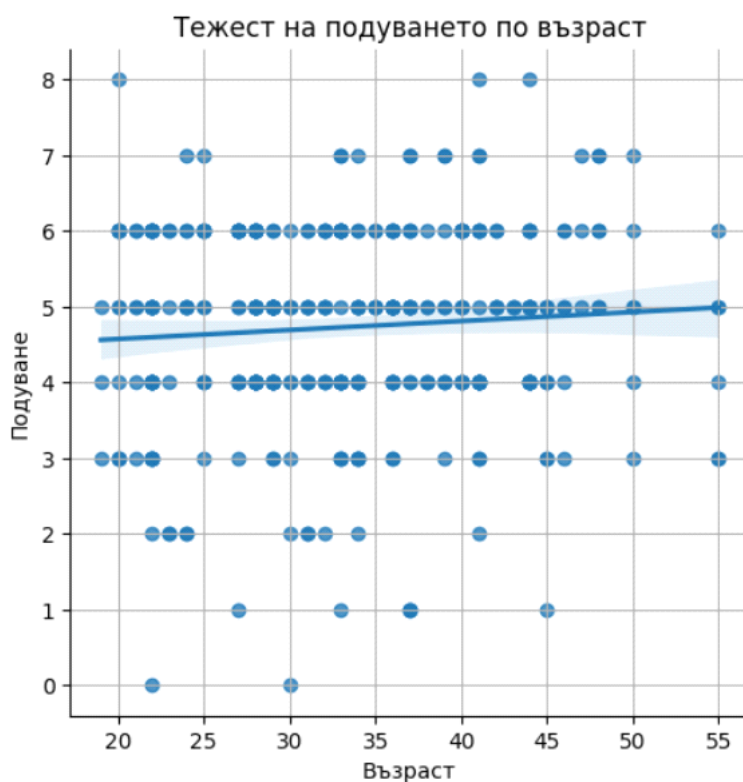
При изследване тежестта на симптоми като болка и подуване и тяхната връзка с възрастта и професията на пациентите се получиха следните резултати:

Резултати от регресията по отношение на симптомите на подуване и тяхната зависимост от възрастта (Age). Коефициентът за възрастта (Age) е статистически значим ($p < 0.001$), следователно възрастта е значим показател за тежестта на подуването. С увеличаване на възрастта с една година, тежестта на подуването ще нараства с 0.011861 (стойността на регресионния коефициент за възраст, b_1). ($b_1 = 0.011861$, $p\text{-value} < 0.001$)

След анализа на връзката между възрастта и симптомите на подуване при СРДЧ, можем да заключим, че възрастта е статистически значим показател за тежестта на подуването и с увеличаване на възрастта, тежестта на подуване също ще нараства.

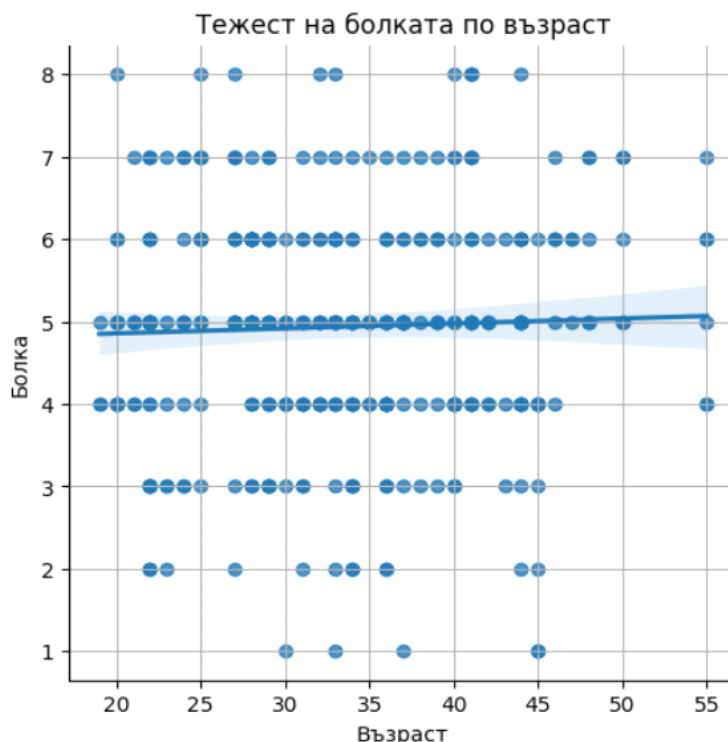
За оценка на влиянието на възрастта върху тежестта на симптомите са използвани линейни графики, които изобразяват връзката между възрастта и подуването на корема, както и между възрастта и коремната болката. Към графиките са добавени регресионни линии, за да се покаже тенденцията в данните. Ясно се вижда, че с увеличаването на възрастта има много слаба тенденция към увеличаване на тежестта на подуването и болката.

На фигура 7 е изобразена тежестта на подуване според възрастта с помощта на регресионни линии.



Фигура 7 Тежест на подуването по възраст
($b_1 = 0.011861$, $p\text{-value} < 0.001$)

На фигура 8 е изобразена тежестта на болката в зависимост от възрастта с помощта на регресионни линии



Фигура 8. Тежест на болката по възраст ($b_1 = 0.006011$, $p\text{-value} < 0.001$)

По отношение симптомите от коремна болка и връзката им с възрастта, коефициентът за възрастта (Age) е статистически значим ($p < 0.001$), следователно възрастта е значим показател за тежестта на коремната болка. С увеличаване на възрастта с една година, тежестта на болката ще нараства с 0.006011 (стойността на регресионния коефициент за възраст, b_1). Следователно възрастта има по-слаб ефект върху болката отколкото върху подуването. ($b_1 = 0.006011$, $p\text{-value} < 0.001$)

Резултатите, представени на графиките могат да бъдат обяснени и с предположението, че по-възрастните участници са склонни да съобщават за по-висока тежест на подуването и болката. Регресионните линии допълнително потвърждават тази тенденция. Независимо, че наклонът на регресията не е голям, възрастта може да бъде значим фактор за тежестта на симптомите.

Коефициентът за възрастта е статистически значим ($p < 0.001$), следователно възрастта е значим показател за тежестта на подуването и коремната болка. Според резултатите с увеличаване на възрастта с една година, тежестта на подуването ще нараства с 0.011861 (стойността на регресионния коефициент за възраст), а тежестта на болката ще нараства с 0.006011 (стойността на регресионния коефициент за възраст). Следователно възрастта има по-слаб ефект върху болката отколкото върху подуването.

Оценка на връзката между тежест на симптомите и професионална заетост

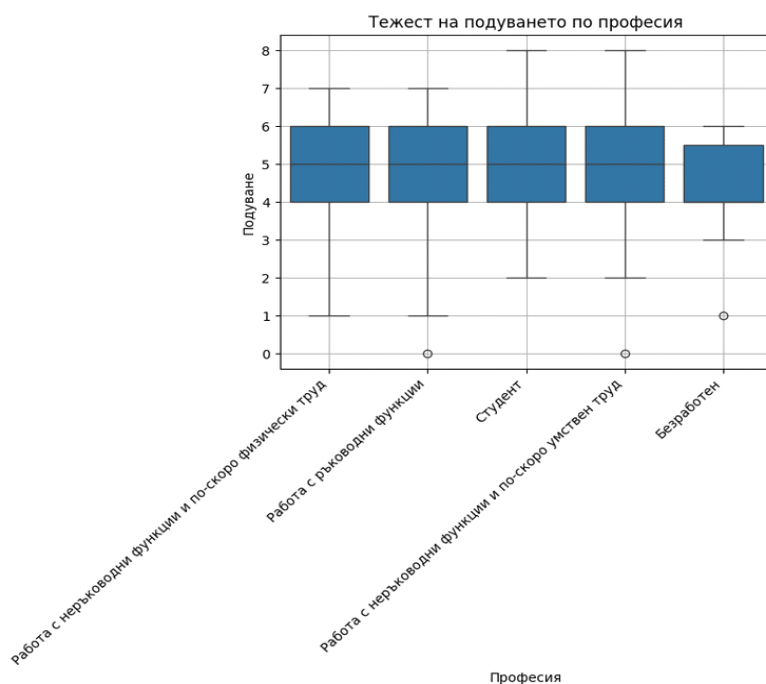
За да се анализира влиянието на професионалния профил и характера на труда, бяха използвани boxplot диаграми, които показват разпределението на тежестта на подуването и болката за всяка професия. Boxplot диаграмите разкриват значителни различия в тежестта на симптомите между професиите. Например, определени професии показват по-високи средни стойности на подуването и болката, което предполага възможна връзка между професионалната среда и тежестта на симптомите. За оценка на влиянието на професията (категорийна променлива) върху тежестта на подуването и болката е използван методът ANOVA (анализ на дисперсията). Методът е избран поради:

- Категорийна природа на професията. ANOVA сравнява средните стойности на зависимата променлива между повече от две категории.
- Оценка на статистическа значимост. Тестът проверява дали разликите между средните стойности на тежестта на симптомите между различните професии са статистически значими.

При оценка на връзката между тежестта на симптомите и професията се констатира значителни различия в тежестта на клиничната изява на СРДЧ. Например, определени професии показват по-високи средни стойности на подуването и коремна болка, което предполага възможна връзка между характера на труда (професионалната среда) и тежестта на симптомите.

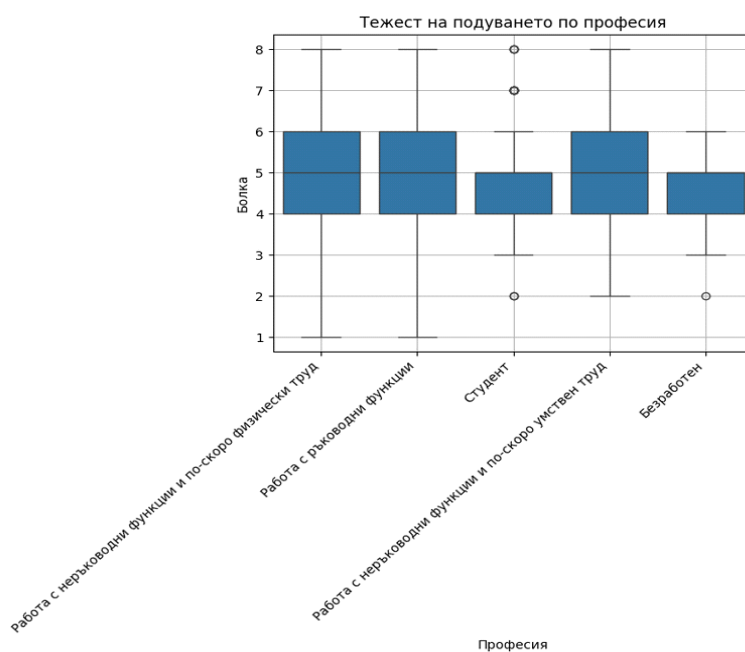
При оценка на връзката между професията и тежестта на симптоми като подуване и коремна болка при пациенти със СРДЧ, резултатите показват, че професията не е значим фактор за тежестта на подуването както и за болката. Разликите в средните стойности на подуването (и на болката) между професиите са толкова малки, че те могат да бъдат обяснени с случаен шум в данните. P-value и на двата анализа е много над 0.05 (близо 0.54 за подуване и 0.65 за болка).

На фигура 9 е графично изобразена тежестта на подуване според професионалната заетост



Фигура 9. Тежест на подуването според професионалната заетост
($F = 0.78$, $p\text{-value} = 0.54$)

На фигура10 е графично изобразена тежестта на подуването според професионалната заетост



Фигура 10. Тежест на подуването според професионалната заетост
($F = 0.62$, $p\text{-value} = 0.65$)

Оценка на връзката между нивата на стрес, оценени чрез PSS4 и ефекта от диетотерапията

Стресът играе ключова роля по отношение патофизиологичната на СРДЧ и вероятно нивата на стрес имат роля и по отношение на ефекта от хранителната интервенция. Направен е анализ на връзката между нивата на стрес според PSS4 скалата и ефекта от диетотерапията при различните пациенти.

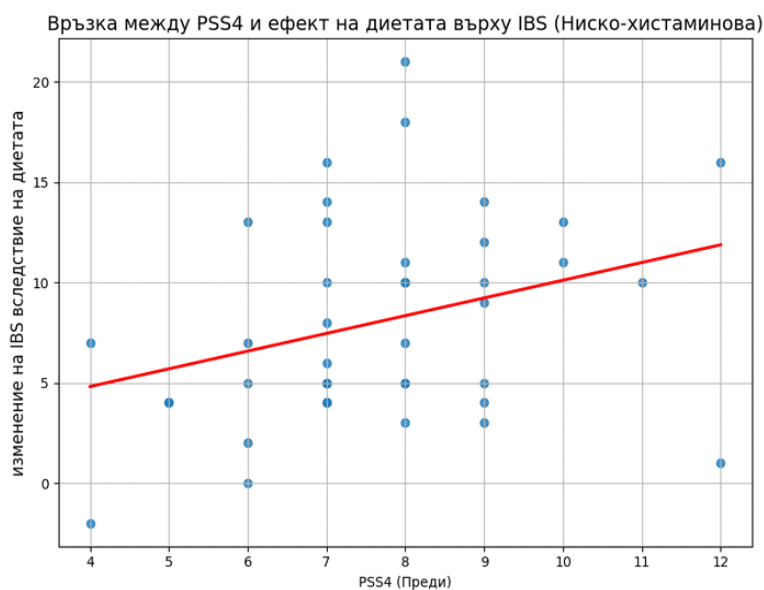
За изследване на тази връзка е избрана линейната регресия по няколко причини:

- Непрекъснат характер на променливите: PSS4 (представляваща нивата на стрес преди диетата) и промяната в IBS (измерена като разлика в тежестта преди и след диетата) са непрекъснати количествени променливи.
- Причинно-следствен анализ: Регресионният модел ни позволява да оценим до каква степен PSS4 влияе върху подобрението на IBS.
- Коефициентът на регресия може да ни покаже средната промяна в IBS при единична промяна в PSS4.

Начални условия: PSS4 "Преди" представлява изходното ниво на стрес на участника. То е от съществено значение, защото ни дава контекст за ефекта на диетата, без да бъде повлияно от промени, настъпили по време на диетата. Чрез използване на стойността "Преди" е изолиран ефекта на диетата върху промяната в IBS, като избягваме влиянието на временни фактори по време на диетата. Използвана е корекция за хетероскедастичност: HC3 (Heteroscedasticity-Consistent Covariance Matrix), тъй като е възможно данните да имат неравномерна вариация на остатъците (хетероскедастичност). Това е често срещано в медицински изследвания, където различни участници могат да имат различни нива на вариация. HC3 предоставя коригирани стандартни грешки, които водят до по-надеждни p -стойности и коефициенти, дори при наличие на хетероскедастичност.

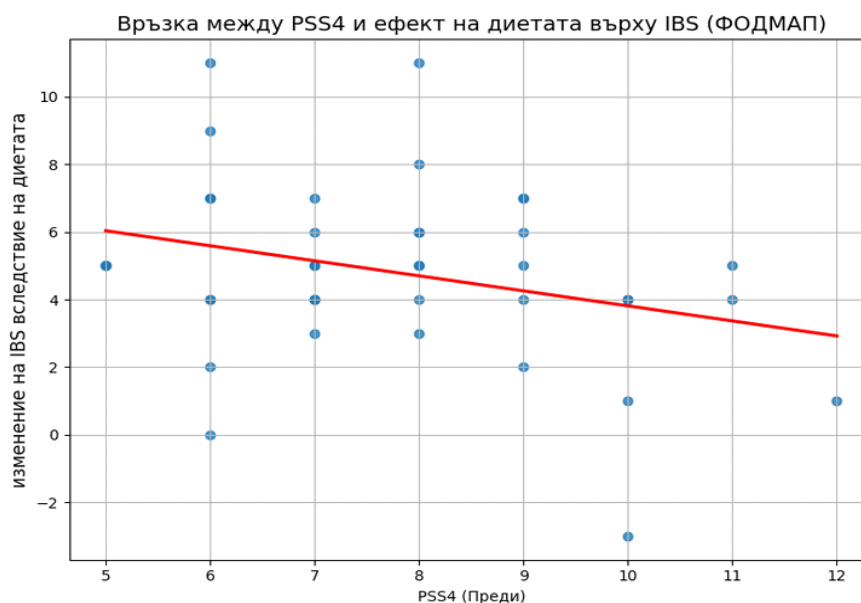
Анализът при приложението на нискохистаминовата диета показват, че регресионният коефициент за PSS4 е 0.8829, от което следва че по-високите нива на стрес (PSS4) са свързани с по-слабо подобрение в IBS. Тази зависимост е слаба и не е статистически значима ($p=0.109$).

Моделът обяснява около 10% ($R\text{-squared} = 0.099$) от вариацията в промяната на IBS, което предполага, че PSS4 играе ограничена роля в подобрението.



Фигура 11. Връзка между PSS4 и ефект на диетата върху IBS (нискохистаминова диета) ($b_1 = 0.8829$, $p\text{-value} = 0.109$, $R\text{-squared} = 0.099$)

При приложението на диетата с ниско съдържание на ФОДМАП регресионният коефициент за PSS4 (-0.4447) показва, че по-високите нива на стрес (PSS4) са свързани с по-голямо подобрение в IBS. Тази зависимост също не е статистически достоверна ($p=0.066$). Моделът обяснява около 9% ($R\text{-squared} = 0.087$) от вариацията в промяната на IBS, което предполага, че PSS4 играе ограничена роля в подобрението.



Фигура 12. Връзка между PSS4 и ефект на диетата върху IBS (ФОДМАП диета) ($b_1 = -0.4447$, $p\text{-value} = 0.066$, $R\text{-squared} = 0.087$)

При приложението на средиземноморската диета регресионният коефициент за PSS4 (-0.0437) показва много слаба негативна (обратна) зависимост. Това означава, че по-високите нива на стрес (оценени на база PSS4) са свързани с леко по-голямо подобрение в IBS при следване на средиземноморско хранене. И тази зависимост не е статистически значима ($p=0.905$). Моделът обяснява по-малко от процент ($R\text{-squared} = 0.001$) от вариацията в промяната на IBS, което предполага, че PSS4 играе ниска роля в подобрението. Нивата на стрес не показват статистически значим ефект върху ефекта на диетотерапията върху подобрението на IBS. Единствено тревожността (GAD7) показва значим ефект върху ефекта само на нискохистаминовата диета върху подобрението на IBS: Регресионният коефициент за GAD7 (0.5537) демонстрира, че по-високите нива на тревожност (GAD7) са свързани с по-слабо подобрение в IBS. И тази зависимост има $p\text{-value}=0.046$, което показва статистическа значимост, но твърде близо до границата от 0.05.

Моделът обяснява около 13,4% ($R\text{-squared} = 0.134$) от вариацията в промяната на IBS, което за изследване в медицинската практика е достатъчно високо.



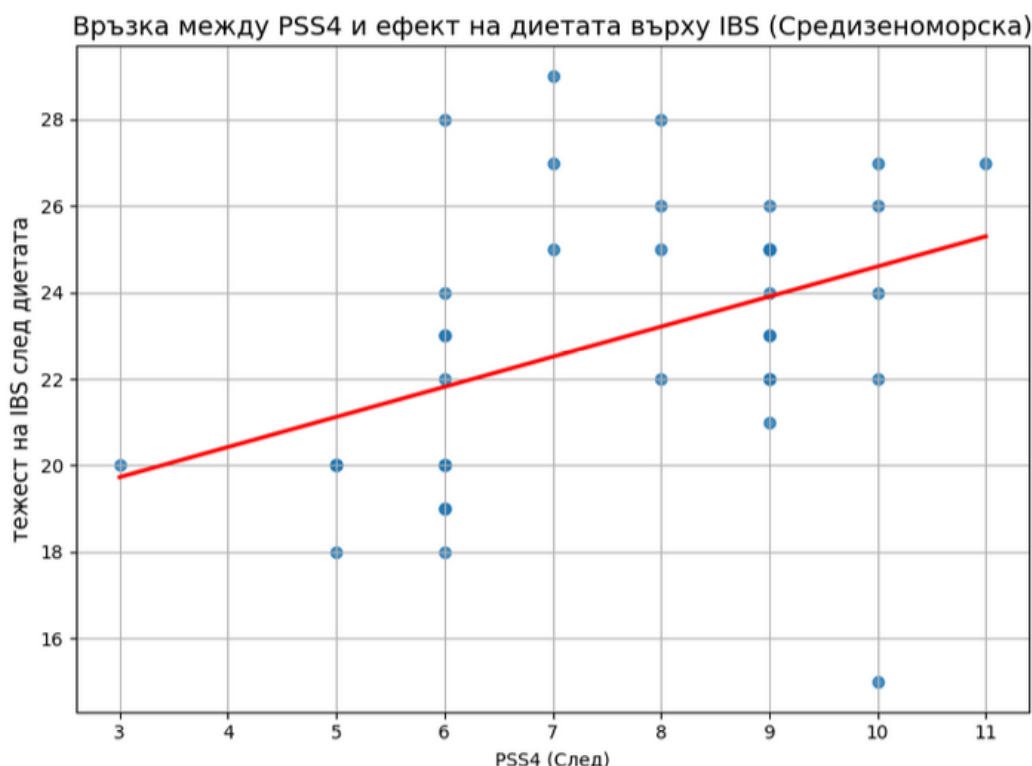
Фигура 13. Връзка между PSS4 и ефект на диетата върху IBS
(Средиземноморска диета)
($b_1 = -0.0437$, $p\text{-value} = 0.905$, $R\text{-squared} = 0.001$)

В заключение можем да констатираме, че на базата на получените резултати нивата на стрес не показват статистически значим ефект върху ефекта на диетотерапията върху подобрението на IBS. Само след приложението на средиземноморската диета PSS4 показва статистически значим ефект върху тежестта на СРДЧ. Необходими са по-задълбочени и широкообхватни проучвания, за да се изясни влиянието на нивата на стрес и връзката им с ефекта от хранителната интервенция при СРДЧ.

Влияние на стреса и тревожността върху тежестта на IBS след диетотерапията

Единствено след средиземноморската диета PSS4 показва статистически значим ефект върху тежестта на СРДЧ

Връзката между стреса, оценен чрез PSS4 и ефекта от приложението на средиземноморската диета относно симптомите на IBS е онагледена на фигура 14.



Фигура 14. Връзка между PSS4 и ефект на диетата върху IBS (Средиземноморска диета). Тежест на IBS след диетата ($b_1 = 0.6960$, $p\text{-value} = 0.005$, $R\text{-squared} = 0.170$)

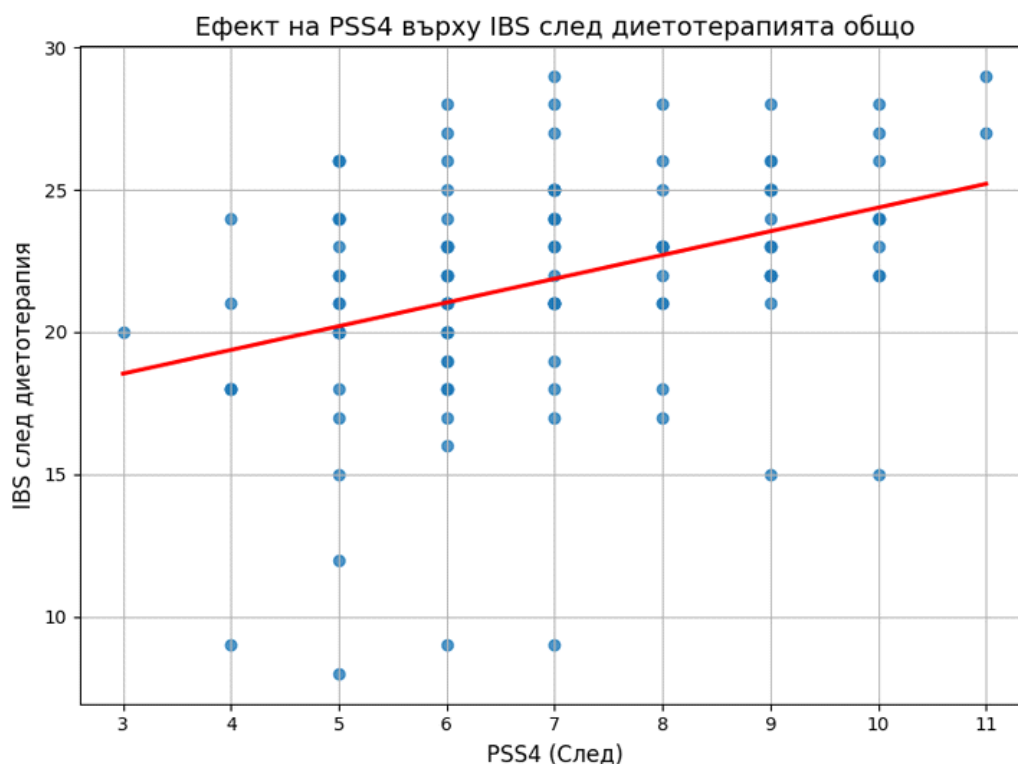
Регресионният коефициент за PSS4 показва, че по-високите нива на стрес (PSS4) са свързани с по-слабо подобрене в IBS. Този ефект е статистически значим. Моделът обяснява около 17% от вариацията в промяната на IBS, което за медицински изследване е достатъчно високо и може да се заключи, че високите нива на PSS4 играят негативна роля в подобренieto ($b_1 = 0.6960$, $p\text{-value} = 0.005$, $R\text{-squared} = 0.170$).

При анализ на GAD7 при всички диети не беше забелязан значим ефект.

Резултатите от анализа на връзката между стреса и тревожността върху тежестта на СРДЧ след диетотерапия общо, показват:

Регресионният коефициент за PSS4 демонстрира, че по-високите нива на стрес (PSS4) са свързани със значимо по-слабо подобрене в IBS. Ефектът е статистически значим. Също така, моделът обяснява около 13.5% от вариацията в промяната на IBS, което за медицински изследване е достатъчно високо и може да се каже, че PSS4 играе роля в подобренieto ($b_1 = 0.8333$, $p\text{-value} < 0.001$, $R\text{-squared} = 0.135$).

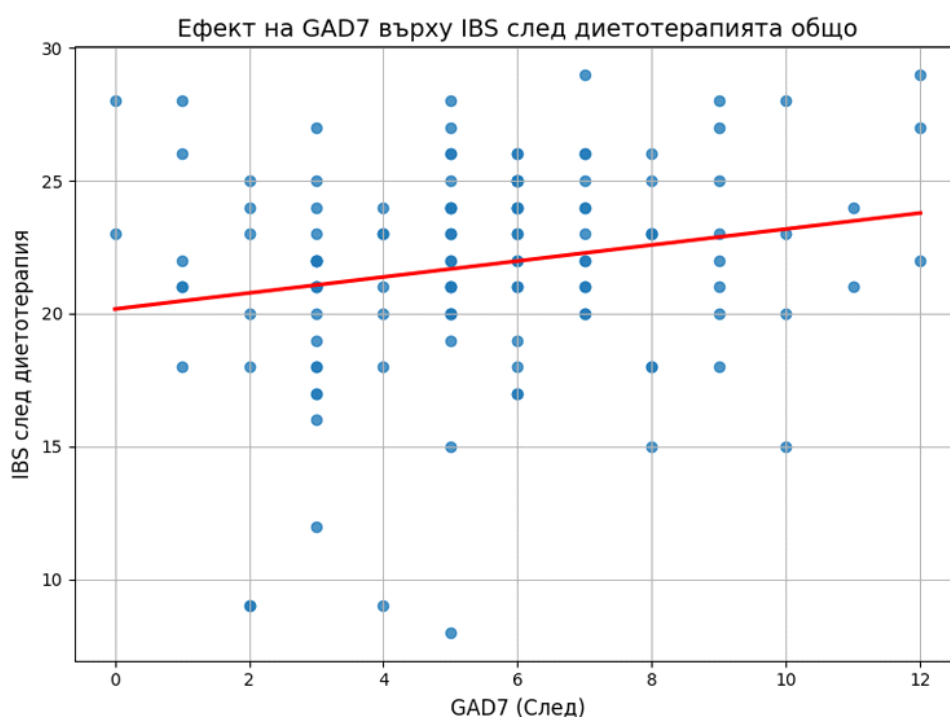
Резултатите са онагледени на фигура 15.



Фигура 15. Ефект на PSS4 върху IBS след диетотерапията (общо)
($b_1 = 0,8333$, $p\text{-value} < 0.001$, $R\text{-squared} = 0.135$)

Според резултатите нивата на стрес оказват статистически значимо влияние по отношение ефективността на диетотерапията при пациенти със СРДЧ и подобрението в симптоматиката им.

При изследване на нивата на тревожност и ролята им по отношение на повлияване на симптомите на IBS след диетотерапия, резултатите показват, че по-високите нива на тревожност са свързани с по-слабо подобрение в IBS, но като цяло нивата на тревожност не оказват съществено влияние върху промяната на симптомите след диетотерапия. Резултатите са онагледени на фигура 16.



Фигура 16. Ефект на GAD 7 върху IBS след диетотерапията общо
($b_1 = 0.3009$, $p\text{-value} = 0.046$, $R\text{-squared} = 0.039$)

Регресионният коефициент за GAD7 показва, че по-високите нива на тревожност са свързани с по-слабо подобрение в IBS. Ефектът е статистически значим, но близък до границата за значимост. Моделът обяснява около 4% от вариацията в промяната на IBS и може да се каже, че GAD7 не играе силна роля в подобрението. ($b_1 = 0.3009$, $p\text{-value} = 0.046$, $R\text{-squared} = 0.039$).

Връзка между диетичния режим и повлияване на симптоматиката на IBS

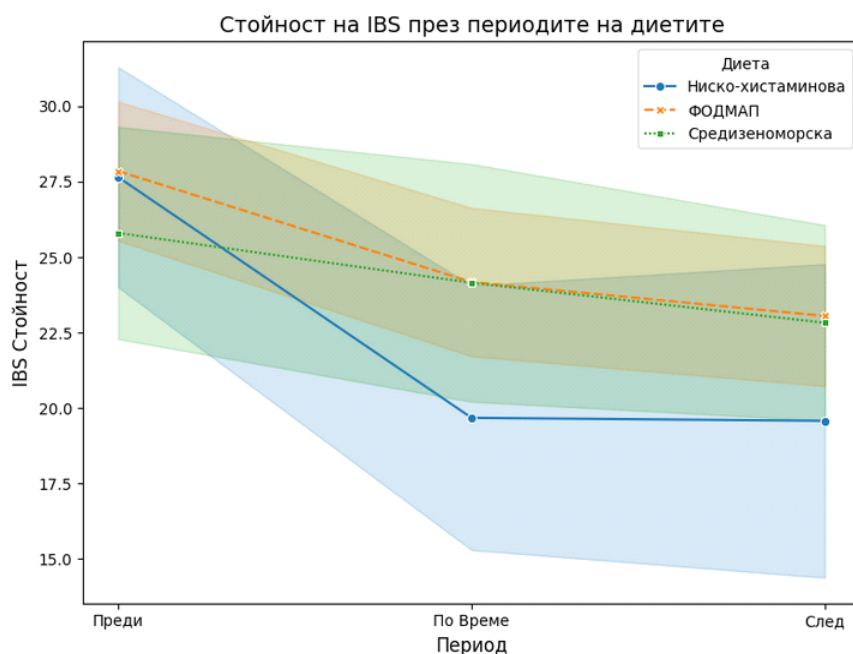
За визуализиране на ефектите на различните диети върху IBS и основните клинични симптоми (подуване, коремна болка), PSS4 и GAD7 бяха създадени линейни графики, които показват стойностите на всяка метрика през различните периоди (“преди”, “по време”, “след диетотерапията”).

На графиките ясно се вижда значително намаление на тежестта на симптомите на IBS (подуването и болката) след прилагането на нискохистаминовата диета.

За всяка метрика и диета са извършени тестове за значимост между двойки периоди (“Преди” и “След”; “По време” и “След” и т.н.). Тестът Shapiro-Wilk е използван за оценка на разпределението на данните. При $p > 0.05$ данните се считат за нормално разпределени и се прилага paired t-test. Ако нормалността не е потвърдена ($p \leq 0.05$), се използва Wilcoxon.

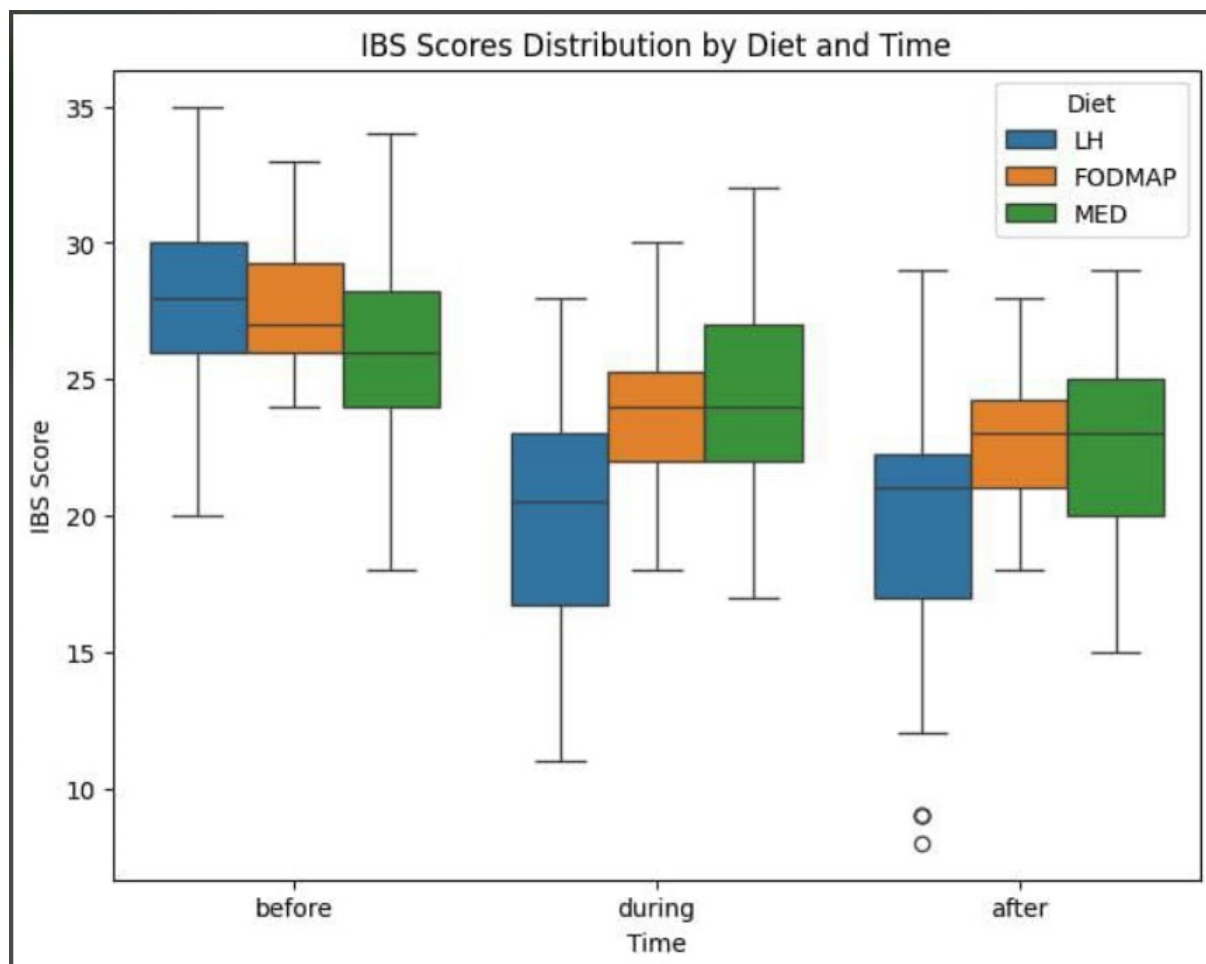
При нискохистаминовата диета се наблюдава статистически значимо намаление в стойностите на IBS- SSS между “Преди” и “След” ($t = 9.8956$ $p < 0.001$, Wilcoxon).

Графично представяне на ефективността на различните видове диети при СРДЧ е представено на фигура 17 а и 17 б.



Фигура 17а. Стойност на IBS през периодите на диетите
(Нискохистаминова: $t = 9.8956$, $p\text{-value} < 0.001$ ФОДМАП: $t = 11.4034$,
 $p\text{-value} < 0.001$ Средизенорморска: $t = 4.9089$, $p\text{-value} < 0.001$)

Според резултатите приложението на нискохистаминовата диета успешно повлиява симптомите на IBS при сравнение преди и след приложението и. Стойностите, получени при анализа на проучването са статистически значими.



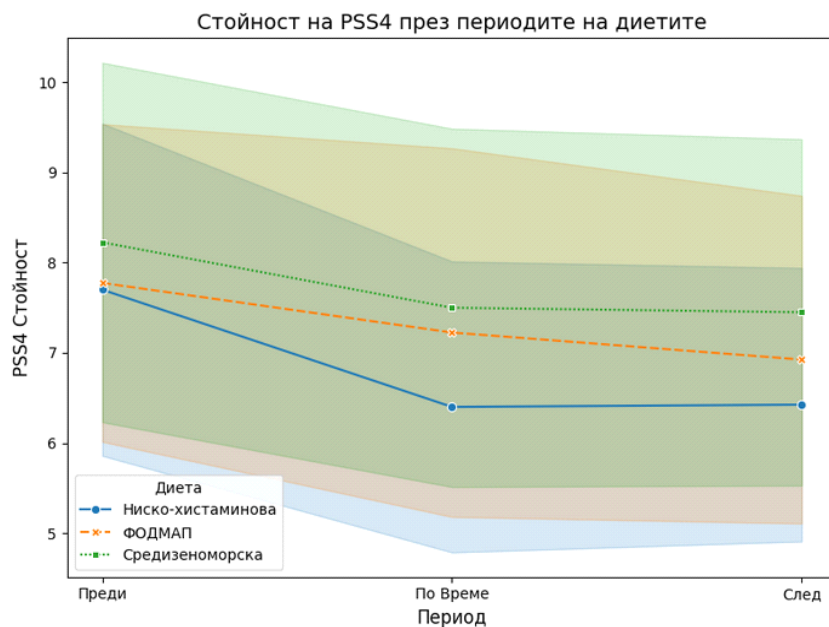
Фигура 17 б.

При анализиране на резултатите и трите диети повлияват положително симптомите на СРДЧ, като при нискохистаминовата диета се наблюдава най- висока ефективност.

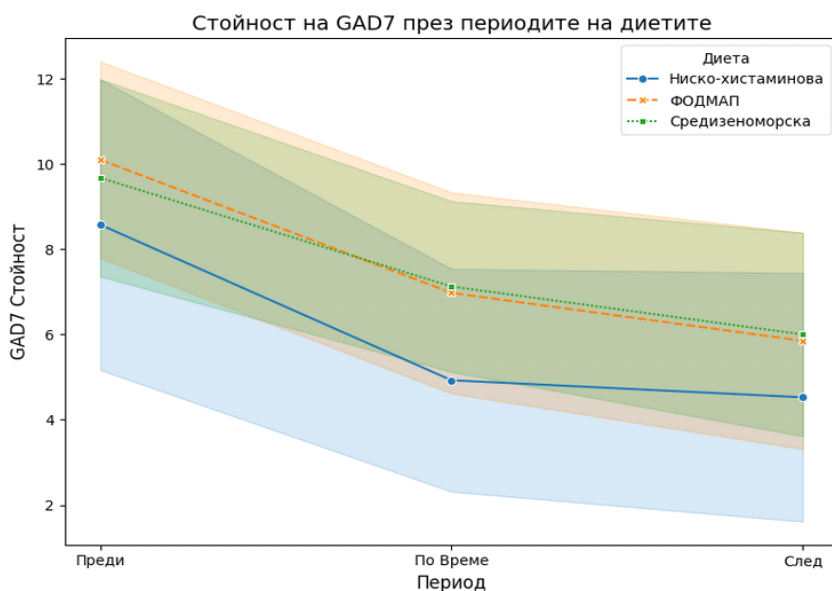
Връзка между диетичния режим, нива на стрес и тревожност и повлияване на симптомите

Статистически значими намаления са установени и за двете скали за измерване на тревожността и стреса PSS4 и GAD7 при всички диети ($p < 0.05$). Резултатите показват значително намаление на оплакванията от коремна болка и подуване при приложението на нискохистаминовата диета при значимо намаление при нивата на стрес (PSS4) и тревожност (GAD7),

въпреки че ефектът е по-изразен при нискохистаминовата диета в сравнение с другите диети. Резултатите са графично изобразени на фигура 18 а и фигура 18 б.



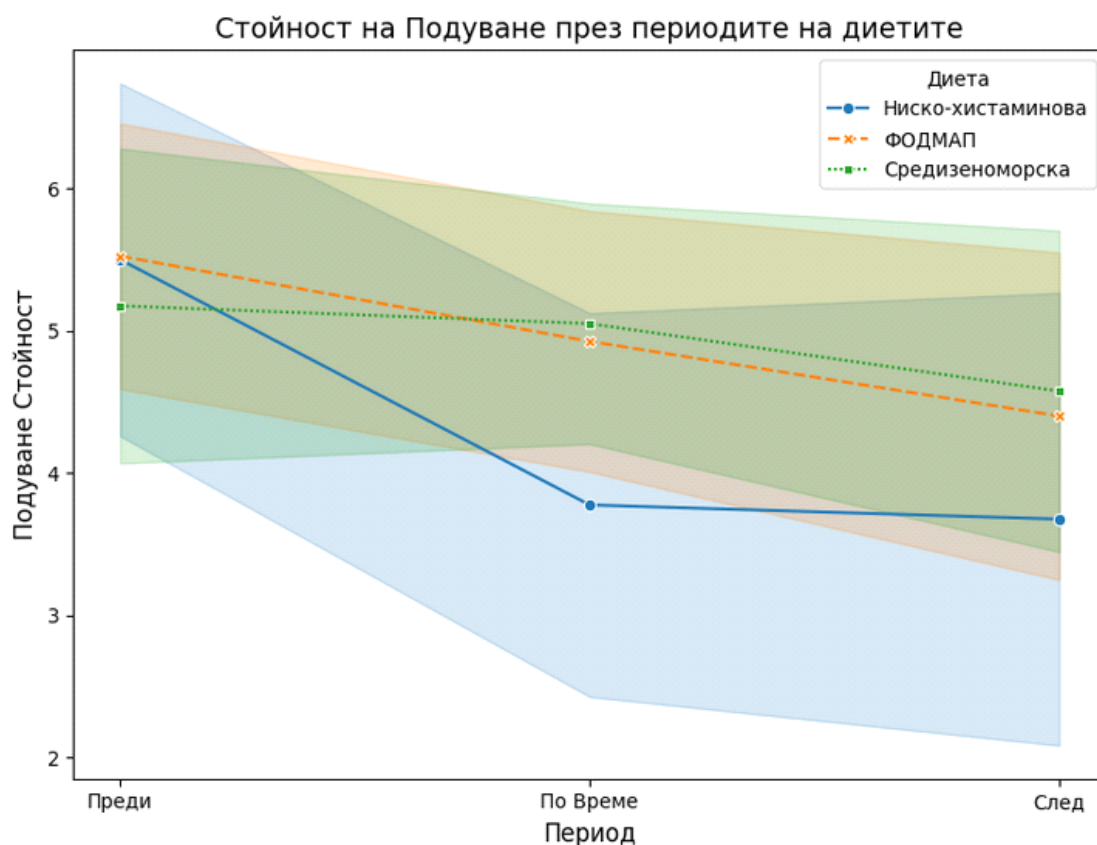
Фигура 18 а. Стойност на PSS4 през периодите на диетите
(Нискохистаминова: $Z = 74$, $p\text{-value} < 0.001$ ФОДМАП: $t = 11.4034$,
 $p\text{-value} < 0.001$ Средизенморска: $t = 4.9089$, $p\text{-value} < 0.001$)



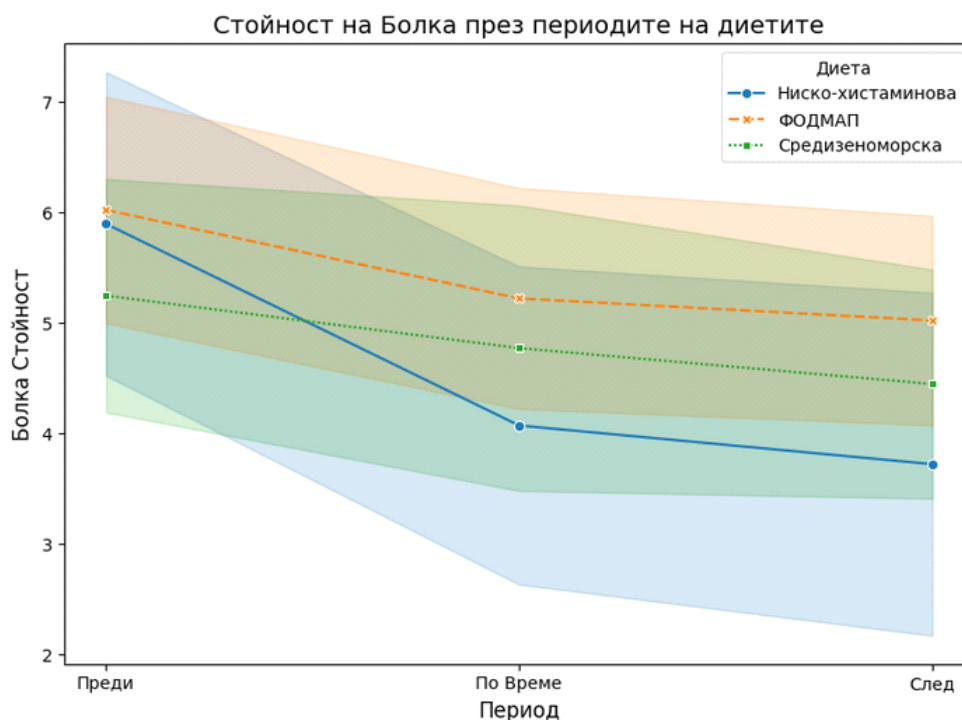
Фигура 18 б. Стойност на GAD7 през периодите на диетите
(Нискохистаминова: $t = 10.9888$, $p\text{-value} < 0.001$ ФОДМАП: $t = 17.5485$,
 $p\text{-value} < 0.001$ Средизенморска: $t = 12.0635$, $p\text{-value} < 0.001$)

От резултатите можем да заключим, че нискохистаминовата диета има най-силно изразен положителен ефект върху IBS и свързаните симптоми, както и върху нивата на стрес и тревожност. Другите диети също показват положителни резултати, но с по-ниска ефективност в сравнение с нискохистаминовата диета. Резултатите са графично представени на фигура 19 а и 19 б.

Нискохистаминовата диета показва най-висока ефективност по отношение повлияване на симптомите на СРДЧ (коремна болка и подуване). Средиземноморската диета повлиява симптомите на СРДЧ в най- слаба степен.



Фигура 19а. Тежест на подуване през периодите на диетотерапия.
 (Нискохистаминова: $Z = 6$, $p\text{-value} < 0.001$ ФОДМАП: $Z = 16$, $p\text{-value} < 0.001$ Средизенморска: $Z = 119$, $p\text{-value} < 0.001$)



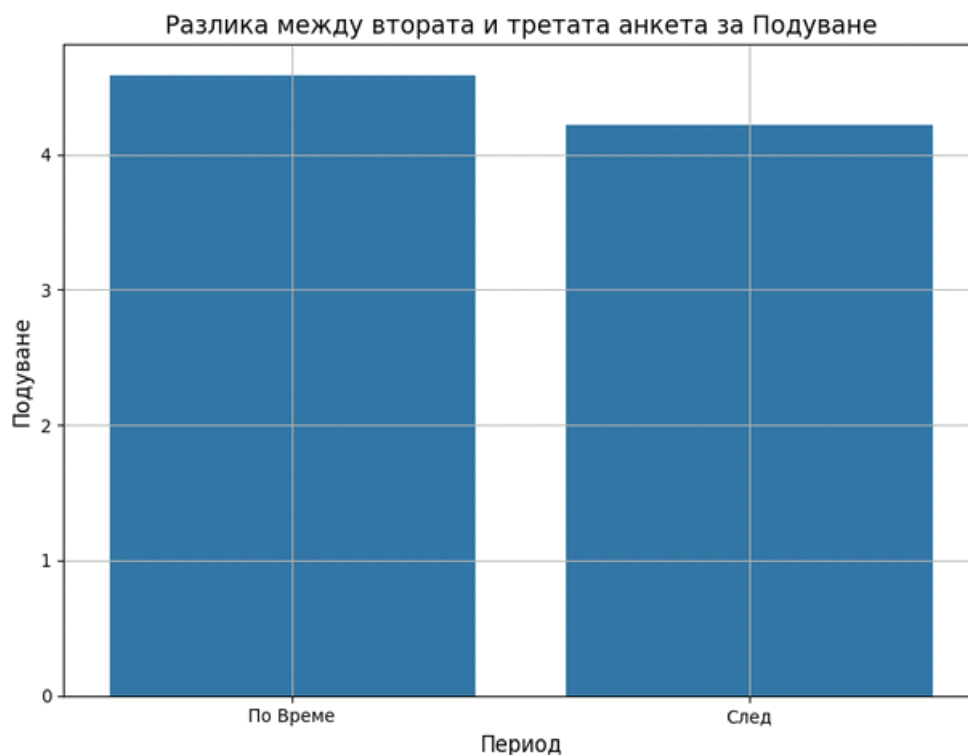
Фигура 19 б. Тежест на болка през периодите на диетотерапия
(Нискохистаминова: $t = 9.6181$, $p\text{-value} < 0.001$ ФОДМАП: $Z = 22$, $p\text{-value} < 0.001$ Средизеноморска: $Z = 119$, $p\text{-value} < 0.001$)

Нискохистаминовата диета показва най-висока ефективност по отношение повлияване на симптомите на СРДЧ (коремна болка и подуване). Средиземноморската диета повлиява симптомите на СРДЧ в най- слаба степен.

Анализ на резултатите от анкетите, попълнени непосредствено след приключване на диетотерапията и четири седмици след това

При статистическия анализ на резултатите, получени от анкетите, попълнени непосредствено след приключване на диетотерапията и тези, попълнени 4 седмици след това се установяват важни резултати. На първо място регресионният коефициент показва, че при смяна на период от „по време” на „след” тежестта на подуването спада с 0.3667. Измереният ефект е статистически значим. Регресионният модел обяснява само около 2% от вариацията в промяната на подуването. ($b_1 = -0.3667$, $p\text{-value} = 0.027$, $R\text{-squared} = 0.020$)

На графиката е изобразена разликата между степента на подуване непосредствено след приключване на диетотерапията и четири седмици след това.



Фигура 20. Разлика между втората и третата анкета за показателя подуване на корема ($b_1 = -0.3667$, $p\text{-value} = 0.027$, $R\text{-squared} = 0.020$)

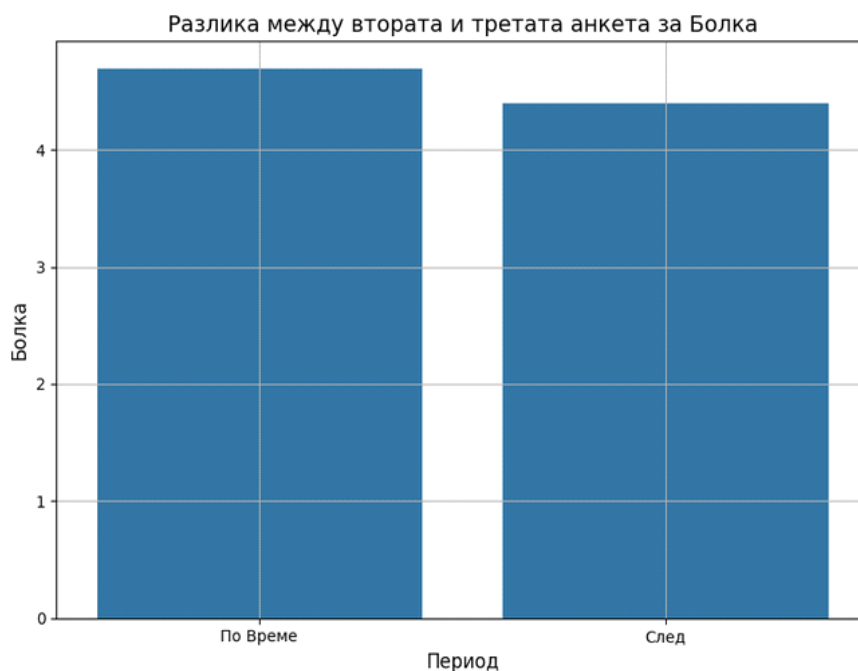
В заключение можем да кажем, че симптомите на подуване продължават да намаляват четири седмици след приключване на диетотерапията, което предполага дългосрочен ефект от терапията.

Необходими са допълнителни рандомизирани дългосрочни проучвания и проследяване, за да установим тази зависимост.

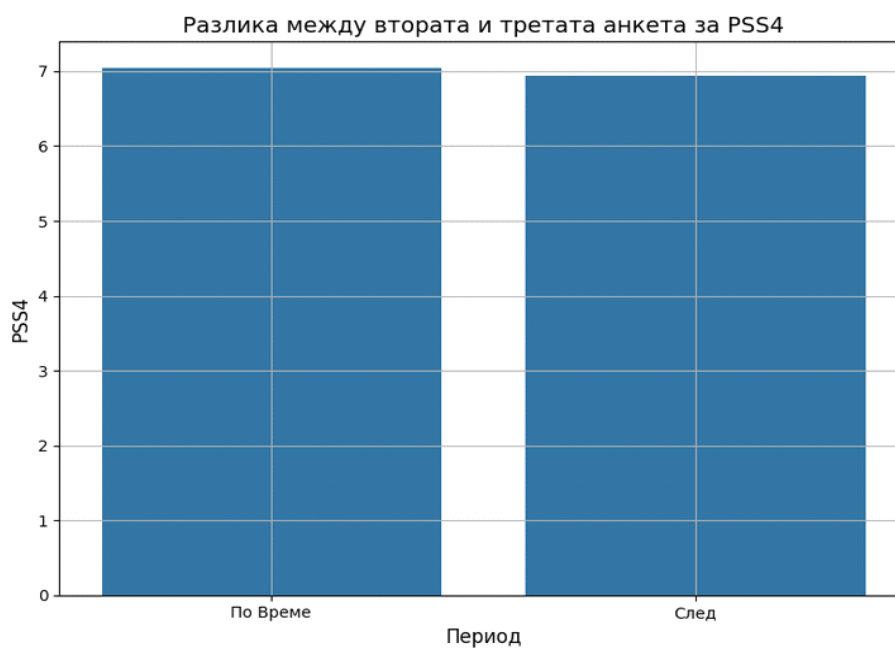
По отношение оплакванията от коремна болка след приключване на диетата и четири седмици след това, регресионният коефициент показва, че при смяна на периода от втората на третата анкета тежестта на болката спада с 0.2917. Резултатът не е статистически значим и моделът обяснява само около 1% от вариацията в промяната в болката. ($b_1 = -0.2917$, $p\text{-value} = 0.089$, $R\text{-squared} = 0.012$).

Подобна тенденция се наблюдава и спрямо оплакванията от коремна болка.

Нагледно изобразени на следната графика са разликите между втората и третата анкета по отношение симптомите на коремна болка на фигура 21.



Фигура 21. Разлика между втората и третата анкета за болка
($b_1 = -0.2917$, $p\text{-value} = 0.089$, $R\text{-squared} = 0.012$)



Фигура 22. Разлика между втората и третата анкета за PSS4
($b_1 = -0.1083$, $p\text{-value} = 0.653$, $R\text{-squared} = 0.001$)

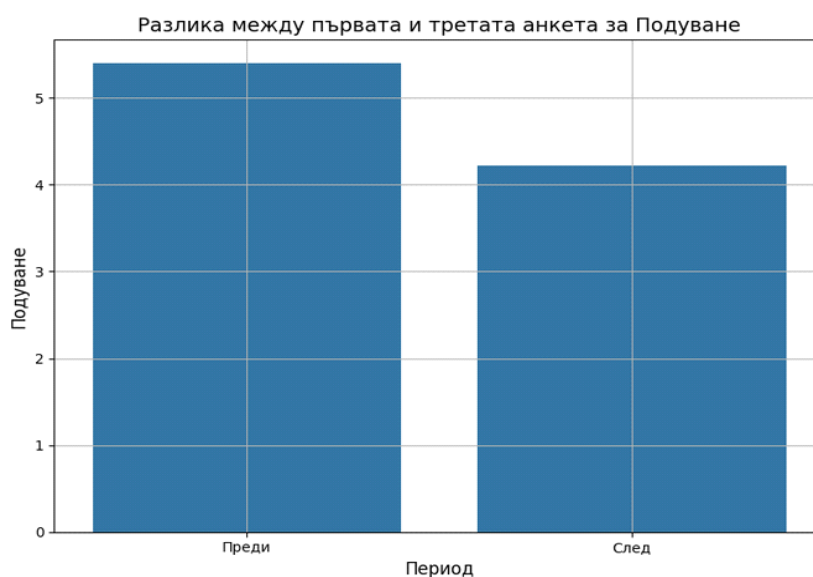
По отношение оценката на регресионния коефициент се установява, че при смяна на периода от втората на третата анкета нивото на стреса спада с 0.1083. Ефектът не е статистически значим и моделът обяснява по-малко от 1% от вариацията в промяната в стреса. ($b_1 = -0.1083$, $p\text{-value} = 0.653$, $R\text{-squared} = 0.001$). При съпоставка на резултатите от нивата на стрес след приключване на терапията и четири седмици след това, нивата на стрес са намалели без статистическа значимост. Резултатите са нагледно представени на фигура 22.

С цел оценяване на цялостния ефект от диетотерапията при СРДЧ и резултатите от нивата на стрес и тревожност в по-дългосрочен план е направен анализ и сравнение на анкетите при първоначалното попълване (преди започване на терапията) и при третото попълване (четири седмици след приключване на терапията).

По отношение на симптомите на подуване резултатите са следните:

Регресионният коефициент показва, че при смяна на периода от първата на третата анкета тежестта на подуването спада с 1.1833. Ефектът е статистически значим, а моделът обяснява около 2% от вариацията в промяната в подуването ($b_1 = -1.1833$, $p\text{-value} < 0.001$, $R\text{-squared} = 0.020$)

Анализът показва, че оплакванията от подуване на корема намаляват при сравнение на периодите преди започване на терапията и четири седмици след приключването и, като резултатите са статистически значими. Резултатът е онагледен на фигура 23.



Фигура 23. Разлика в симптома подуване на корема между първата и третата анкета ($b_1 = -1.1833$, $p\text{-value} = 0.0001$, $R\text{-squared} = 0.188$)

По отношение коремната болка, анализирахме следните резултати: регресионният коефициент показва, че при смяна на периода от първата на третата анкета тежестта на болката спада с 1.3250, ефектът е статистически значим и моделът обяснява около 22% от вариацията в промяната в болката. ($b_1 = -1.3250$, $p\text{-value} = 0.0001$, $R\text{-squared} = 0.219$)

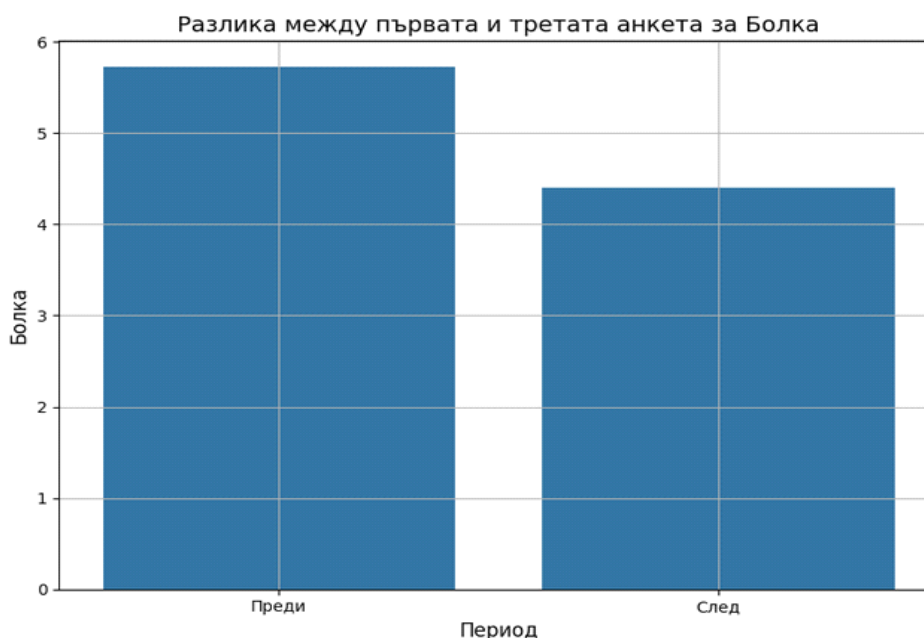
Статистически значим ефект се отчита и по отношение на намаляването на оплакванията от коремна болка при сравняване на резултатите преди започване на терапията и четири седмици след приключването ѝ. Резултатите са представени графично на фигура 24.

При сравняване нивата на стрес установяваме следното:

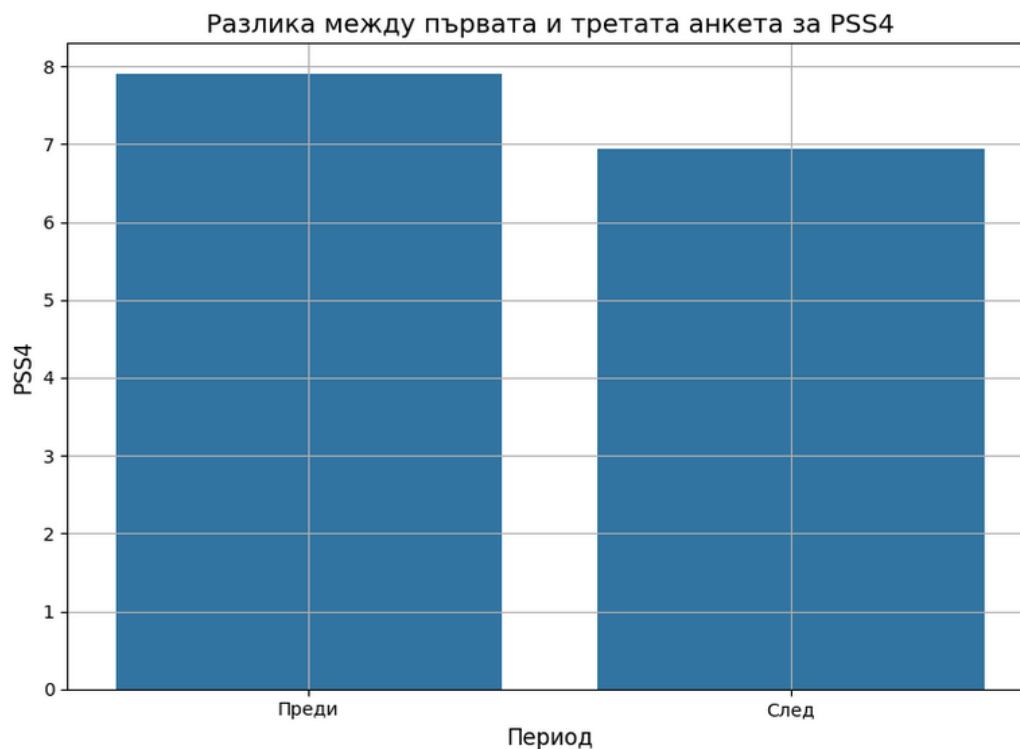
Регресионният коефициент показва, че при смяна на периода от първата на третата анкета нивото на стреса спада с 0.9667, ефектът е статистически значим и моделът обяснява около 6% от вариацията в промяната в стреса. ($b_1 = -0.9667$, $p\text{-value} < 0.0001$, $R\text{-squared} = 0.066$).

За разлика от статистическия незначимия спад в нивата на стрес при сравняване на резултатите от първата и третата анкета, при сравняване на резултатите от първата анкета преди започване на диетотерапията и третата анкета, попълнена четири седмици след края на хранителната интервенция, нивата на стрес спадат статистически достоверно.

Резултатите са онагледени на фигура 25.



Фигура 24. Разлика в симптома коремна болка между първата и третата анкета ($b_1 = -1.3250$, $p\text{-value} < 0.001$, $R\text{-squared} = 0.219$)



Фигура 25. Разлика между първата и третата анкета за PSS4
 $(b_1 = -0.9667, p\text{-value} < 0.001, R\text{-squared} = 0.066)$

Ефект на професионалната заетост върху подобрението на IBS от диетотерапията и върху сериозността на оплакванията.

Направен е анализ с цел установяване на зависимост между типа на професионалната заетост и постигнатите ефекти от диетотерпията по отношение на оплакванията от СРДЧ.

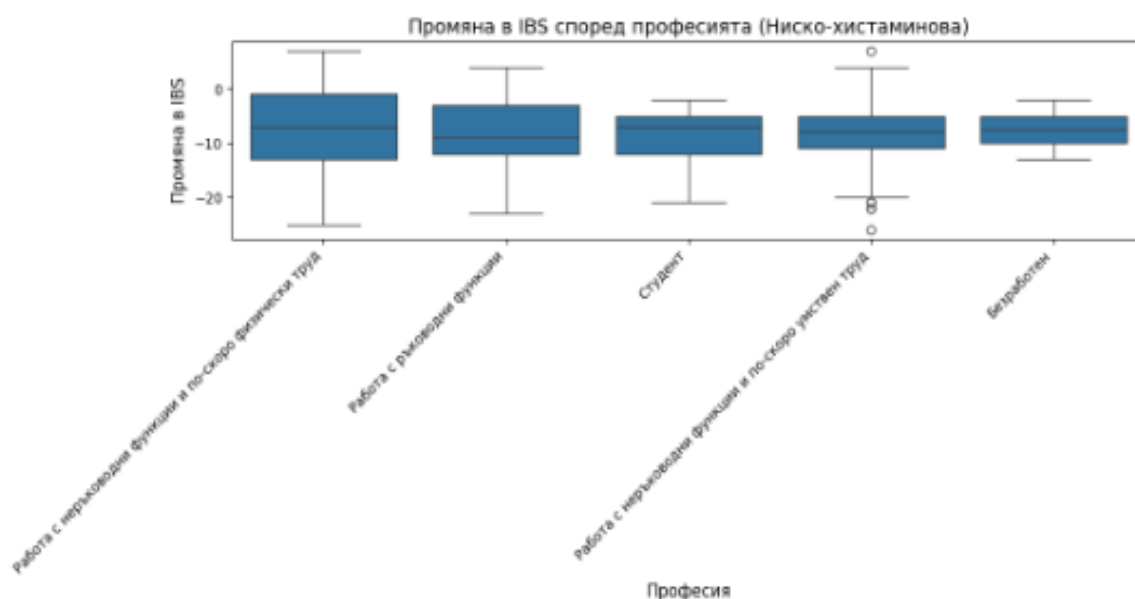
Използван е Oneway ANOVA (анализ на дисперсията) за сравняване на средните стойности на промяната в IBS преди и след диетата и типът професия. Последната е категориална променлива с различни групи.

Ниско-хистаминова диета

F-статистика = 0.39

P-стойност = 0.816

P-стойността е много по-голяма от 0.05, което показва, че няма статистически значима връзка между професионалната заетост и промяната в IBS при тази диета. Това означава, че формата на труд вероятно не оказва съществено влияние върху еволюцията на IBS при хората, спазващи нискохистаминова диета. Резултатите са онагледени на фигура 26.



Фигура 26. Промяна в IBS според професионалната заетост (при нискохистаминова диета) ($F = 0.39$, $p\text{-value} = 0.816$)

При анализ на ролята на професионалната заетост при пациенти, спазващи ФОДМАП диетата резултатите показват:

F-статистика = 3.74

P-стойност = 0.005

Пост-хок анализът с теста на Tukey разкри, че лицата, работещи в неръководни позиции с предимно умствен труд, са изпитали значително по-голямо подобрение на симптомите на IBS в сравнение със студентите (средна разлика = 1.79, $p = 0.0057$). Не бяха установени други значими разлики между професионалните групи ($p > 0.05$). Тези резултати предполагат, че ФОДМАП диетата може да бъде особено полезна за професионалисти, ангажирани с когнитивен труд, докато студентите могат да изпитат по-слабо подобрение на IBS симптомите. Резултатите са онагледени на фигура 27.

При пациенти, спазващи Средиземноморска диета, резултатите показват следните резултати:

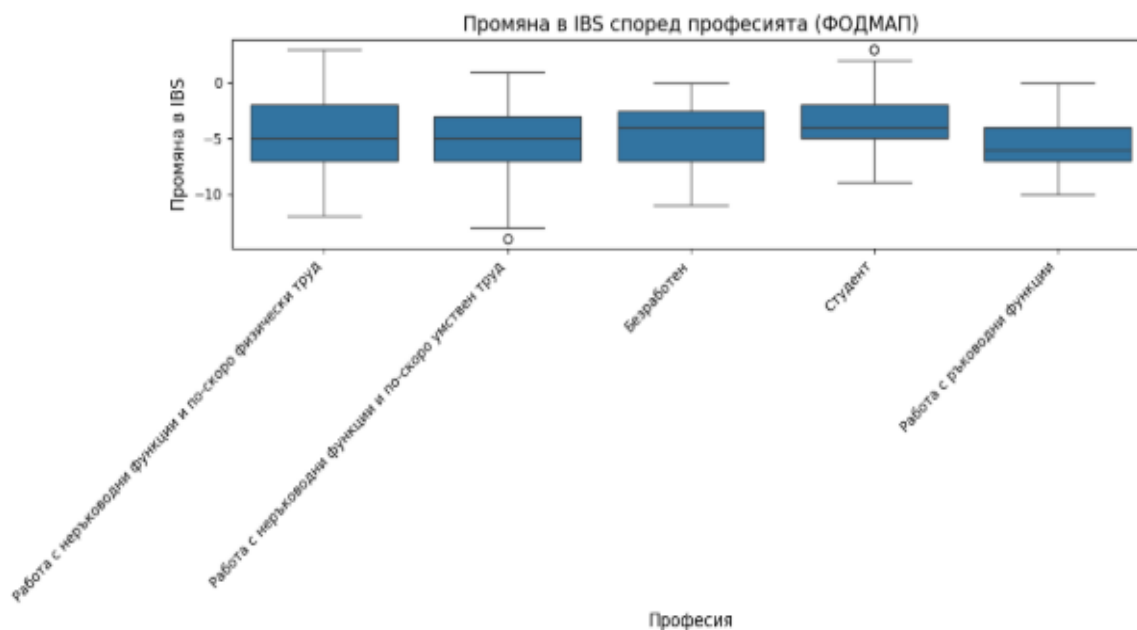
Средиземноморска диета

F-статистика = 6.29

P-стойност < 0.0001

Пост-хок анализът с теста на Tukey разкри, че безработните лица са изпитали значително по-малко подобрение на IBS симптомите в сравнение

с тези, работещи в неръководни позиции с предимно умствен труд (средна разлика = -4.39, $p = 0.0242$), както и спрямо тези на ръководни позиции (средна разлика = -5.13, $p = 0.0208$). Освен това, безработните са показали най-ниско подобрене в сравнение със студентите (средна разлика = -6.83, $p = 0.0003$).

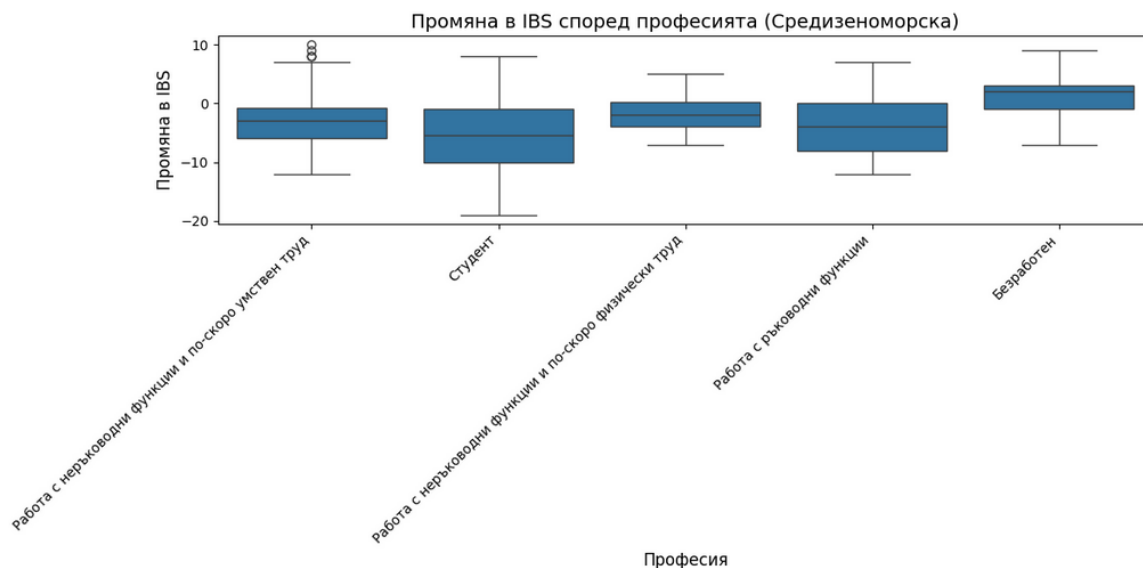


Фигура 27. Промяна в IBS според професионалната заетост (ФОДМАП)
($F = 3.74$, $p\text{-value} = 0.005$)

Допълнително, студентите са изпитали значително по-слабо подобрене на IBS симптомите в сравнение с хората, заети в неръководни позиции с предимно умствен труд (средна разлика = -2.44, $p = 0.0124$) и физически труд (средна разлика = -3.50, $p = 0.0012$). Не бяха установени други значими разлики между професионалните групи ($p > 0.05$).

Тези резултати предполагат, че средиземноморската диета е особено ефективна за работещите хора, докато безработните лица и студентите могат да изпитат по-слабо подобрене на IBS симптомите.

Резултатите са онагледени на фигура 28.



Фигура 28. Промяна в IBS според професионалната заетост (средиземноморска диета) ($F = 6.29$, $p\text{-value} < 0.001$)

Резултатите от проведения анализ за влиянието на диетата и ефекта от диетолечението спрямо трите групи ни дават основание да заключим, че при нискохистаминова диета няма доказателства за връзка между професионалната ангажираност и промяната в притичането на IBS.

При ФОДМАП и средиземноморска диета формата на труд показва значимо влияние, като ефектът е най-силно изразен при средиземноморската диета. Променливите за тежестта на болката и коремното подуване показаха, че имат ненормално разпределение при Shapiro-Wilk теста, затова непараметричен метод беше използван за анализ, между типовете професии и тежестта на симптомите. Приложихме тестът на Kruskal-Wallis, който е разширение на теста на Mann-Whitney за повече от две групи.

При анализ на влиянието на професията върху оплакванията от коремна болка (статистика: 3.64 ; $p\text{-стойност}$: 0.457) резултатът показва, че няма статистически значима разлика в медианите на нивата на болка между различните професионални групи ($p=0.457$, p е значително по-голямо от стандартния праг 0.05).

При анализ на влиянието на професията върху оплакванията от подуване (статистика: 2.81; $p\text{-стойност}$: 0.591) също няма статистически значима разлика в медианите на нивата на подуване между професионалните групи. ($p=0.591$).

Kruskal-Wallis тестът установи, че няма значими разлики в симптомите на болка и подуване между различните професионални групи.

Това предполага, че професията, като независима променлива, не оказва значително влияние върху тежестта на тези симптоми поне в нашето проучване. Вероятно при по-голям извадка чувствителността на теста би била по-голяма.

7. ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучването е базирано на литературните данни от последните години относно ролята на диетотерапията и в частност на хистамина в патофизиологичните механизми на СРДЧ. Недостатъчните проучвания относно приложението на нискохистаминовата диета като неинвазивна хранителна интервенция при тези пациенти, необходимостта от търсене на нови подходи в диетотерапията при СРДЧ и нуждата от повишаване на качеството на живот с това заболяване, бяха в основата на желанието да се реализира това проучване.

Според литературните източници патогенетичните механизми на СРДЧ се основават на промени във висцералната свръхчувствителност, хранителни нетолерантности, психични фактори като повишен стрес и тревожност, промени в чревната микробиота и имунни реакции.

Диетотерапията е неизменна и ключова част от терапията на СРДЧ. Обикновено именно хранителната интервенция е първа линия на избор при лечението на СРДЧ, особено при леките и умерено тежки форми на проява на заболяването. Холистичният подход при СРДЧ включва различни практики за повлияване на психоемоционалното здраве, хипнотерапии и др., които биха могли да спомогнат за овладяване на симптоматиката. При по-тежките прояви може да бъдат включени и различни фармацевтични средства според симптоматиката на пациента, напр. спазмолитици, пробиотици, лаксативи, лекарства повлияващи централната нервна система и др.

Най-много доказателства в подкрепа на диетотерапията при пациенти със СРДЧ са натрупани за диетата с ниско съдържание на ферментиращи олигозахариди, дизахариди, монозахариди и полиоли. През последните години са проведени множество проучвания по отношение терапията на СРДЧ и са натрупани данни за ролята на диетичния режим и повлияването на симптомите на ГИТ.

Въпреки множеството проучвания, оценяващи различни видове диети, скорошен систематичен преглед публикува данни, че са необходими допълнителни мащабни проучвания, за да се докаже ефективността на различните диетични интервенции.

Настоящото проучване потвърждава ефективността на диетотерапията при лечението на СРДЧ. Скорошен систематичен преглед, включващ 23 проучвания и 1689 пациента, диагностицирани със СРДЧ заключава, че диетата с ниско съдържание на ФОДМАП, както и средиземноморската диета имат статистически значим ефект, повлиявайки симптомите на СРДЧ, оценени чрез IBS-SSS. Въпреки положителните резултати от приложението на тези диети при пациенти с IBS, препоръката на учените е, че са необходими големи рандомизирани двойно слепи контролирани проучвания, с цел по-точни резултати и препоръки по отношение на диетотерапията при тези пациенти.

Резултатите от проучването подчертават, че нискохистаминовата диета има най-силно изразен положителен ефект върху IBS и свързаните симптоми, както и върху нивата на стрес и тревожност.

Диетата с ниско съдържание на хистамин значително намалява симптомите на коремна болка и подуване, подобрява резултатите на базата на IBS-SSS, както и нивата на стрес и тревожност.

Важно е да се отбележи, че СРДЧ е функционално чревно оплакване, при което липсват патологични изменения, по които можем обективно да оценим ефекта от лечението.

Резултатите от проучването са направени на базата на анализ на анкетните карти за оценка степента на тревожност, степента на стрес и въпросник за оценка степента на СРДЧ. Тези методи не могат да изключат вероятността част от ефектите да се позовават на принципа на плацебо ефекта. За да се направи точна и безпристрастна оценка на ефективността на нискохистаминовата диета при пациенти със СРДЧ и да сравним нейните ефекти с тези на диетата с ниско съдържание на ФОДМАП и средиземноморската диета е необходимо дизайнът на изследването да е двойно слепо рандомизирано контролно проучване.

Въпреки недостатъците на това проучване, то дава една добра перспектива за бъдещи научни търсения в посока на ефектите на нискохистаминовата диета като терапевтична възможност при СРДЧ.

Получените резултати от настоящото проучване, както и натрупаните литературни данни относно терапевтичните възможности при СРДЧ биха могли да послужат като основа на бъдещи проучвания с цел разработване на оптимални препоръки за повишаване качеството на живот и овладяване симптомите на СРДЧ при засегнатите пациенти.

Другите две описани диети също показват положителни резултати, но с по-ниска ефективност в сравнение с нискохистаминовата диета. Резултатите потвърждават ефективността на диетата с ниско съдържание на ФОДМАП и средиземноморската диета по литературни данни.

Някои от получените резултати в нашето проучването се различават от описаните литературните данни. На базата на набраните данни от изследването ние констатирахме, че по-възрастните участници са по-склонни да съобщават за по-голяма тежест на оплакванията от страна на ГИТ като коремна болка и чувство за подуване. Статистическият анализ показва по-силна корелация между възрастта и тежестта на подуване на корема. Според редица други автори зависимостта е обратна и усещането за коремна болка намалява с възрастта. Едно скорошно проучване публикува резултати които гласят, че с напредване на възрастта, оплакванията от коремна болка при СРДЧ намалява, като това може да се дължи на намалена експресия на TRPA1 и/или TRPV1 рецептор.

От друга страна, анализ, публикуван през 2023 г. не открива връзка между тежестта на симптомите и възрастта на пациентите.

Според литературните данни възрастта неминуемо оказва влияние върху чревното здраве като повлиява чревния мотилитет, състава на чревния микробиом, локалните имунни и възпалителни реакции.

Как тези промени влияят на тежестта на симптомите на СРДЧ тепърва предстои да бъде изяснено чрез по-мощни и задълбочени проучвания.

Важно е да се има предвид, че оплакванията от страна на ГИТ при пациенти на възраст над 40 години налага по-обстойни изследвания при поставяне на диагнозата СРДЧ. Това се налага поради необходимостта от екзактна диференциалната диагноза поради по-високата статистическа вероятност от органични заболявания с тежка прогноза (вкл. рак на дебелото черво) в този период от живота.

По отношение на взаимовръзката между професията и СРДЧ, резултатите от нашето проучване показват, че формата на труд не е значим фактор за тежестта на симптомите на СРДЧ. Според скорошно проучване

честотата на СРДЧ е в правопрпорционална връзка с безработицата, като тази асоциация е по-силно изявена при мъжкия пол. Едновременно с това е установена обратно пропорционална връзка със степента на физическа активност. Участниците, които имат ниска физическа активност имат по- висока честота на СРДЧ и по тежка изява на симптомите.

Положителната връзка между безработицата и тежестта на изява на СРДЧ особено при мъжкия пол може да бъде обяснена с по-високите нива на стрес, несигурност и тревожност при тези пациенти.

В хода на настоящето проучване беше потвърдено, че високите нива на стрес и тревожност се свързват с по тежка изява на СРДЧ. Основният фокус на нашето проучване е ефективността на диетотерапията при СРДЧ, затова и не сме акцентирали върху корелацията между различните професии и изявата на СРДЧ, както и върху степента на физическата активност.

При анализ на връзката между влиянието на стреса и ефекта от диетотерапията, резултатите показват, че високите нива на стрес са свързани със значимо по-слабо подобрение на симптомите на СРДЧ. Литературните данни по темата съвпадат с нашите твърдения. Безспорна е ролята на стреса и тревожността в патофизиологичен механизъм на отключването на заболяването, както и влиянието на нивата на стрес и тревожност по отношение на ефекта от терапията.

Проучване, публикувано през 2022 г, оценява чувствителността към стрес на пациенти със СРДЧ в сравнение със здрави индивиди, фокусирайки се върху острият психологически стресови фактори. Според резултатите повишените нива на стрес са тясно свързвани със симптоматиката от страна на гастроинтестиналния тракт при пациенти със СРДЧ. Не е ясно дали причината за променената чувствителност към стреса при тези пациенти се дължи на СРДЧ или връзката е точно обратната.

Много от авторите на изследванията, свързани с лечението на СРДЧ, препоръчват терапията да бъде комплексна и да включва както диетотерапия с цел повлияване симптомите на ГИТ, така и психологическа подкрепа за контрол на нивата на стрес и тревожност. При по-тежки изяви на СРДЧ, високи нива на стрес и тревожност, както и тежки депресивни състояния може да се включат и фармацевтични средства по преценка на клинициста.

Влиянието на стреса по отношение на СРДЧ е комплексно и двупосочно. По литературни данни пациентите, страдащи от синдром на

дразнимото черво, често страдат и от повишена тревожност, ОКР (обсесивно-компулсивно разстройство), високи нива на стрес и депресивни състояния. Психологическият стрес оказва влияние върху чревната чувствителност, мотолитета, микробиотата и имунната активация на чревната лигавица.

Съществува тясна връзка между тежестта на стомашно-чревните симптоми от страна на IBS и проблемите, свързани със съня, а лошото качество на съня допринася за влошеното емоционално здраве и засилава симптоми като тревожност и депресия.

По отношение на влиянието на нивата на тревожност върху повлияването на симптомите на СРДЧ след диетотерапията, резултатите показват, че по-високите нива на тревожност са свързани с по-слабо подобрение на симптомите. Въпреки, че ефектът е статистически значим, той е близък до границата на значимост, което ни дава основа да заключим, че нивата на тревожност повлияват в по-малка степен симптомите на СРДЧ.

Проучването, което проведохме, включва въпросници за оценка на стреса и тревожността, но липсва въпросник, оценяващ риска от депресивните състояния, тъй като основната цел на нашето проучване бе да се оцени ефективността на нискохистаминовата диета върху СРДЧ. С цел по-точна оценка на влиянието на психоемоционалното състояние върху крайния ефект от диетотерапията при пациенти със СРДЧ, са необходими по-задълбочени проучвания, включващи по-подробен анализ на психоемоционалното състояние на пациентите.

При анализ на ефективността от приложените диети и анализиране на анкетите, попълнени непосредствено след приключване на диетотерапията и четири седмици след това, резултатите показват, че водещи симптомите като подуване и коремна болка, както и нивата на стрес продължават да намаляват и след прекратяване на хранителната интервенция. Резултатите по отношение степента на подуване на корема са статистически значими.

Тези данни ни дават надеждата, че ефектите от диетотерапията могат да имат траен ефект и откриват перспектива за бъдещи проучвания относно дългорочните ефекти във времето при лечение на пациенти със СРДЧ. Според литературните данни СРДЧ често е състояние, което протича с хроничен ход, ангажирайки години от активния живот на пациента.

Проучванията по отношение дългосрочните ефекти от приложението на диетотерапията при СРДЧ са ограничени и съсредоточени главно върху ефективността на диетата с ниско съдържание на ФОДМАП и безглутеновата диета.

Според резултатите от наличната база данни приложението на различни диетични режими повлиява успешно симптомите на СРДЧ във времето, особено при продължително придържане към диетотерапията. Проучване, изследващо дългосрочните ефекти на диетата с ниско съдържание на ФОДМАП показва, че диетата има позитивен ефект по отношение на симптомите на СРДЧ и пациентите се чувстват удовлетворени от ефекта. Въпреки това, част от тях посочват, че изпитват трудности да се придържат строго към рестриктивния модел на хранене.

Друго проучване посочва потенциалните опасности при дългосрочно прилагане на рестриктивни модели на хранене като безглутеновата диета и диетата с ниско съдържание на ФОДМАП (най-вече различни микро и макро нутриентни дефицити, изменения в чревния микробиом и др.).

В хода на нашето проучване след приключване на фазата на стриктно спазване на диетичния режим за период от четири седмици, пациентите бяха посъветвани да въвеждат поетапно в период от още четири седмици, храните, които са били елиминирани по време на втората фаза на проучването. Ние не можем да дадем отговор на вероятността доколко връщането към нормален модел на хранене без строги рестрикции за продължителен период от време би обострил симптомите на СРДЧ.

Както бе споменато в литературния обзор липсват ясни унифицирани препоръки относно спазването на нискохистаминова диета. Едва след като имаме точен и надежден гайдлайн за приложението на нискохистаминовата диета ще можем чрез бъдещи проучвания да оценим нейната надеждност по отношение на терапевтичните ефекти при СРДЧ и дългосрочните ефекти върху здравето на пациентите.

Въпреки многото въпросителни, резултатите от нашето проучване дават обнадеждаващи резултати за ефективността на нискохистаминовата диета при пациенти със СРДЧ.

8. ИЗВОДИ

1. При проучване относно „Ефективността на нискохистаминовата диета при пациенти със СРДЧ“ значително по-голям процент от участниците са жени, което съвпада с литературните данни.

2. При проучване относно „Ефективността на нискохистаминовата диета при пациенти със СРДЧ“ бе установено, че голям процент от пациентите със СРДЧ декларират високи стойности на стрес и тревожност преди започване на диетотерапията.
3. При сравняване на трите модела на диетотерапия се оказва, че нискохистаминовата диета има най-силно изразен положителен ефект върху IBS и свързаните клинични симптоми, както и върху нивата на стрес и тревожност. Другите две диети също благоприятно клиничното състояние, но са с по-ниска ефективност в сравнение с ниско-хистаминовата диета.
4. Резултатите от нашето проучване показват, че професията не е значим фактор за тежестта на основните симптоми на СРДЧ (подуване и коремна болка).
5. Няма значими разлики в симптомите болка и подуване между различните професионални групи. Това предполага, че професията, като независима променлива, не оказва значително влияние върху тежестта на тези симптоми в наличните данни.
6. При нискохистаминовата диета се наблюдава статистически значимо намаление в стойностите на оплакванията при IBS-SSS за периода от 4 седмици след приключването на хранителната интервенция ($p < 0.05$, Wilcoxon).
7. Според резултатите по-възрастните участници са склонни да съобщават за по-висока тежест на основните оплаквания – коремно подуване и болка. Възрастта има по-слаб ефект върху болката отколкото върху подуването.
8. Нивата на стрес не повлияват съществено ефекта на диетотерапията при IBS. Единствено тревожността (GAD7) показва статистически значим ефект върху облекчаване на симптомите и то само за нискохистаминовата диета -
9. Наблюдава се значително намаление на симптомите на IBS (подуване и коремна болка) след прилагането на нискохистаминовата диета. Подобна благоприятна тенденция наблюдаваме и по отношение нивата на стрес (PSS4) и тревожност (GAD7), Ефектът е най-силно изразен при нискохистаминово хранене в сравнение с другите два модела на диетотерапия.

10. Резултатите показват статистически значим спад в степента на подуване на корема непосредствено след приключване на нискохистаминовата диета. Благоприятният ефект се запазва в рамките на проследения проследен период (четири седмици след хранителната интервенция).

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдромът на дразнимото черво е най-честото заболяване на гастроинтестиналния тракт (ГИТ). Това хронично рецидивиращо заболяване може да прочича със значимо влошаване на качество на живот и да се отрази съществено на работоспособността.

Сложната патогенеза на заболяването и индивидуалните особености на пациента значително затрудняват успешната терапия. Според литературните източници патогенетичните механизми на СРДЧ се основават на промени във висцерална свръхчувствителност, хранителни нетолерантности, психологически фактори като повишен стрес и тревожност, промени в чревната микробиота и имунни реакции.

Диетотерапията е неизменна и ключова част от лечението на СРДЧ . Обикновено именно хранителната интервенция е първа линия на избор при лечението на СРДЧ, особено при леките и умерени форми на проява на заболяването. Холистичните методи като различни практики за повлияване на психоемоционалното здраве, хипнотерапии и др също биха могли да спомогнат за овладяване на симптоматиката. При по тежките прояви може да бъдат включени и различни фармацевтични медикаменти според симптоматиката на пациента, напр. спазмолитици, пробиотици, лаксативи, лекарства повлияващи централната нервна система.

Най-много доказателства в подкрепа на диетотерапията при пациенти със СРДЧ има за диетата с ниско съдържание на ферментиращи олигозахариди, дизахариди, монозахариди и полиоли и средиземноморската диета.

В последните години бяха проведени доста проучвания относно ролята на хистамина в патогенезата на СРДЧ. Резултатите от проведените проучвания безспорно доказват ролята на хистамина в патогенетичните

механизми, свързани с отключването на СРДЧ и свързаните с него симптоми от страна на ГИТ като коремна болка и подуване.

Приложението на различни диетични режими и липсата на еднакъв отговор при различните пациенти наложи търсенето на алтернативни диетични режими с цел подобряване качеството на живот на тези пациенти и овладяване симптомите на СРДЧ.

Натрупаните литературни данни във връзка с ролята на хистамина при патогенезата на СРДЧ и резултатите от приложението на различни диетични режими като диетата с ниско съдържание на ФОДМАП и средиземноморската диета послужиха за основа на нашето проучване. Резултатите от анализа на ефективността на нискохистаминовата диета при пациенти със СРДЧ показаха положителна тенденция по отношение подобряване на симптоматиката от страна на ГИТ, както и намаляване нивата на стрес и тревожност при изследваните пациенти. Тези резултати разкриват нови хоризонти на лечение пред диетолози, гастроентеролози, психолози и др специалисти, които са фокусирани върху работата с пациенти, страдащи от функционални чревни заболявания.

Терапията на синдрома на дразнимото черво трябва да бъде комплексна, каквато е и неговата патогенеза. Холистичният подход, целящ овладяване на симптомите от страна на ГИТ, нивата на стрес и тревожност и цялостното повишаване качеството на живот на тези пациенти, стои в основата на работата на здравните специалисти, лекуващи СРДЧ.

Необходими са по-големи рандомизирани контролни проучвания относно ефикасността на нискохистаминовата диета при пациенти със СРДЧ, нейните дългосрочни ефекти и терапевтични възможности.

10. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Приноси с оригинален характер

- Доказва се ефективността на нискохистаминовата диета при пациенти със СРДЧ.
- За първи път в България е направено проучване относно ефективността на диетотерапията при пациенти със СРДЧ.

- Оценена е ефективността на нискохистаминовата диета, спрямо режими с ниско съдържание на ФОДМАП и средиземноморската диета.
- За първи път в България е изследвана диамиката в нива на тревожност и стрес по време на лечение на СРДЧ и след приключване на терапията.

2. Приноси с потвърдителен и приложен характер

- Потвърждават се високите нива на стрес и тревожност при пациенти със СРДЧ.
- Потвърждават се превесът на женския пол като по-засегнат от СРДЧ.
- Потвърждават се литературните данни относно ролята на диетотерапията при СРДЧ.
- Направени са предположения за оптимизиран подход в диетотерапията при СРДЧ с прилагане на нискохистаминова диета за период от поне 1 месец.
- На базата на резултатите от проучването е дадена перспектива относно нови подходи в лечението и диетотерапията при пациенти със СРДЧ, както и за бъдещи проучвания.

11. ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

- Nakov R, Snegarova V, Dimitrova-Yurukova D, Velikova T. Biomarkers in Irritable Bowel Syndrome: Biological Rationale and Diagnostic Value. Dig Dis. 2022;40(1):23-32. doi: 10.1159/000516027. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33752201.
- Snegarova V. Relationship between stress levels and the effectiveness of diet therapy in patients with irritable bowel syndrome. Scripta Scientifica Medica, 2023 , doi: 10.14748/ssm.v57i1.10149