



ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Том 54, № 4, 2020

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ



- Манодобітометрия — інноваційна методика визначення причин позапечінкового холестазу



- Генетичні особливості пацієнтів з ожирінням та НАЖХП в українській популяції

Том 54,
№ 4,
2020

ЗАСЛАВСКИЙ[®]
Издательский дом

www.mif-ua.com

ГАСТРИТОЛ

ЛІКУВАННЯ ГАСТРИТІВ, ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ ТА У СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ВИРАЗОК



БАГАТОГРАННІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ ГАСТРИТОЛУ ДОЗВОЛЯЮТЬ З УСПІХОМ ВКЛЮЧАТИ ЙОГО В СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ГАСТРИТІВ, ВИРАЗОК І ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ У ДОРОСЛИХ І ДІТЕЙ.

МЕХАНІЗМ ДІЇ 7-КОМПОНЕНТНОГО ПРЕПАРАТУ ГАСТРИТОЛ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГАСТРИТІВ, ВИРАЗОК, ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ ТА ІНШИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКТ

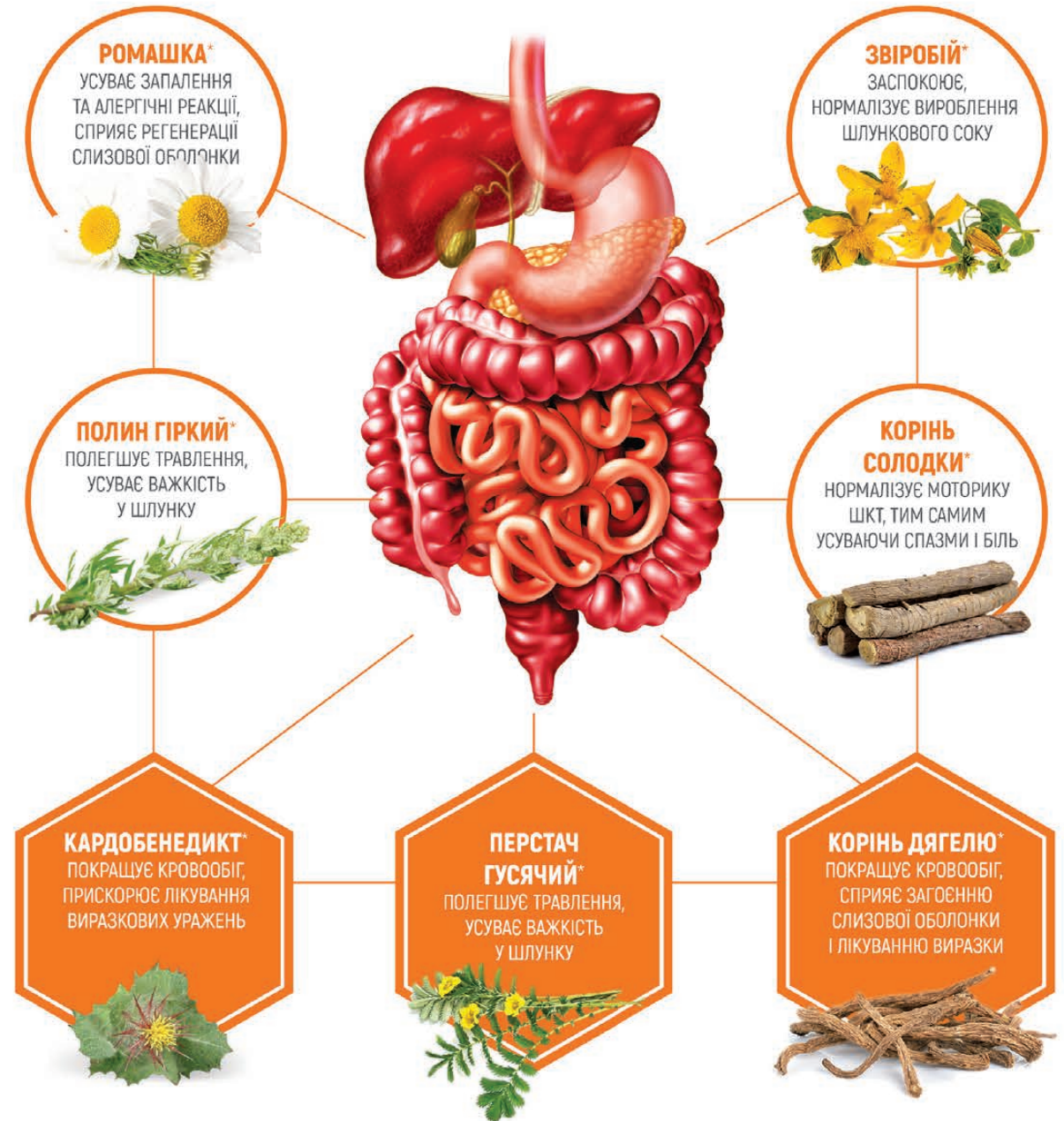


Детальніше див. на с. 71

ГАСТРИТОЛ

ПОЛІКОМПОНЕНТНИЙ СТАНДАРТИЗОВАНИЙ ФІТОЕКСТРАКТ З НІМЕЧЧИНИ

ГАСТРИТОЛ продовжує випуск статей, які розкривають механізм дії рослинних екстрактів препарату. У цьому випуску ви зможете ознайомитися з ефектами КАРДОБЕНЕДИКТУ, ПЕРСТАЧУ ГУСЯЧОГО та КОРЕНЯ ДЯГЕЛЮ.



ПОКАЗАННЯ*
Функціональна диспепсія, метеоризм, гастрити, у тому числі хронічний гіперацидний гастрит, а також у складі комплексного лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*
Дітям з 7 років до 12 років приймати по 1 краплі на рік життя, розчинених у невеликій кількості рідини, 3 рази на добу під час їди; дорослим та дітям з 12 років приймати по 20-30 крапель, розчинених у невеликій кількості рідини, 3 рази на добу під час їди. При тяжких і гострих станах дорослим приймати по 15-25 крапель кожні 30 хвилин - 1 годину. Тривалість лікування - 3-4 тижні. У разі необхідності курс лікування можна повторити через 2 місяці. Перед вживанням лікарський засіб необхідно збовтувати!

* Інструкція для застосування

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування в професійній діяльності. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Має протипоказання та побічні реакції. Гастритол: Р.П. UA/8950/01/01, необмежений.

Ексклюзивний дистриб'ютор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30-А, м. Київ, Пуща-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03.



Виробник:
Др. Густав Кляйн ГмБХ та Ко, КГ, Німеччина

Постачальник:
Альпен Фарма АГ (Швейцарія)



Мезим[®], відтепер у *капсулах!*¹



Мінітаблетки¹

Мезим[®] капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб. Перед прийомом обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією³ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** Порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ФФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ФФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ФФ; МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,66) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ФФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ФФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ФФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ФФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ФФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ФФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання.

¹ United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU), United European Gastroenterology Journal, 2017, Vol. 5(2) 153-199.

² Eurand Minitabs – the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol 10,000, 25,000). Kolodziejczyk MK, Zgoda MM Polim. Med. 2010;40(2):21-8.

³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим[®] капсули 10000 / Мезим[®] капсули 25000, наказ МОЗ України № 527 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Вер 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ІмбХ" в Україні – м. Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89

UA_MEZ_25_2020_V1-print. 26/11/2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Спазмомен®

Отилонію бромід

- ➔ Отилонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника – абдомінальний біль та здуття в животі¹
- ➔ Отилонію бромід попереджує загострення синдрому подразненого кишечника після відміни лікування²
- ➔ Отилонію бромід добре переноситься²

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отилонію броміду 40 мг.

Показання. Симптоматичне лікування синдрому подразненого кишечника (СПК) і спазмів дистальних відділів кишечника (ободової та прямої кишки), що супроводжуються болем, полегшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики у пацієнтів віком від 18 років, зумовлених спазмом гладкої мускулатури дистальних відділів кишечника.

Протипоказання. Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Побічні реакції. При проведенні клінічних досліджень лікарський засіб Спазмомен® добре переносився; мали місце повідомлення про незначну кількість побічних реакцій. У ході постмаркетингових досліджень повідомлялося про окремі випадки шкірних реакцій гіперчутливості (кропив'янка, ангіоневротичний набряк).

Особливості застосування. Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози та при пілоростенозі. Препарат містить лактозу, тому він протипоказаний пацієнтам з дефіцитом лактази, вродженою галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Спазмомен® не впливає або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

За докладнішою інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування препарату СПАЗМОМЕН®, 11.05.2018, № 908. Р.П. МОЗ України № UA/7146/01/01.

Виробник: БЕРЛІН ХЕМІ АГ, Глінікер Ber 125,12489, Берлін, Німеччина.

1. Battaglia G. et al.; Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12(10):1003-10.
2. Clave P. et al.; Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34(4):432-42.

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ»:

Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

+iMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування



Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року

Організатори:



УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»,
Київська область, с. Березівка,
вул. Амстердамська, 1

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ,
ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

25 50

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

250 500

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

10 000 100

ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

☎ +38 (099) 532-40-35

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

☎ +38 (067) 427-38-86

@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»



Гастроентерологія

Gastroenterology

Gastroenterologia

Збірник наукових статей

Заснований у 1969 році

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 54, № 4, 2020

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Science Index, «КіберЛенінка», ICMJE, SHERPA/RoMEO, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, OAJI, Index Copernicus, EBSCO





ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Збірник наукових статей

Том 54, № 4, 2020

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

Передплатний індекс: 86164

УДК 61(091)



Засновник

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Адреса редакції:

Україна, 49074, м. Дніпро, пр. Слобожанський, 96
Тел.: +38 (056) 756-44-40, +38 (050) 056-78-42,
+38 (096) 727-90-60

www.gastro.org.ua www.mif-ua.com

http://gastro.zaslavsky.com.ua

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

gastro_sbornik@i.ua

З питань передплати

info@mif-ua.com

Тел. +38 (044) 223-27-42

+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com

office@zaslavsky.kiev.ua

pavel89karpinskiy@gmail.com

v_iliyna@ukr.net

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», протокол № 8 від 05.10.2020 р.

Зовнішні рецензенти:

проф. Абатуров О.Є., проф. Чухрієнко Н.Д.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 24.09.2020 р. № 1188. Категорія Б.

Українською, російською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 20330-10130ПР. Видано Державною реєстраційною службою України 22.08.2013 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 15,35.

Тираж 3 000 прим. Зам. 2020-gastro-78.

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор —

Степанов Ю.М.,

д.м.н., професор, директор

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

Редакційна колегія:

Бабак О.Я., д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету (Харків)

Vincenzi Bruno, MD, PhD, Associate Professor in Medical Oncology, The Campus Bio-Medico University (Rome, Italy)

Губська О.Ю., д.м.н., професор, завідувач кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця (Київ)

Діденко В.І., к.м.н., заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

Dumitrascu Dan L., MD, PhD AGAF, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy (Romania)

Мосійчук Л.М., д.м.н., зав. відділом захворювань шлунка, дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

Осьодло Г.В., д.м.н., професор, начальник кафедри військової терапії Української військово-медичної академії МО України (Київ)

Сірчак Є.С., д.м.н., професор, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (Ужгород)

Скрипник І.М., д.м.н., професор, проректор з науково-педагогічної роботи і післядипломної освіти Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (Полтава)

Харченко Н.В., д.м.н., професор, чл.-кор. НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (Київ)

Хухліна О.С., д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці)

Шевченко Б.Ф., д.м.н., професор, в.о. завідувача відділу хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

Відповідальний секретар:

Гравіровська Н.Г., к.м.н., пров. наук. співроб. (Дніпро)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», 2020

© Заславський О.Ю., 2020



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia

Gastroenterology

Collection of Scientific Articles

Volume 54, № 4, 2020

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

Subscription index: 86164 (in Ukraine)

UDC 61(091)



Founder

SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine»

Address of editorial office:

Slobozhanskii av., 96, Dnipro, Ukraine, 49074
Tel. +38 (056) 756-44-40, +38 (050) 056-78-42,
+38 (096) 727-90-60

www.gastro.org.ua www.mif-ua.com

http://gastro.zaslavsky.com.ua

Correspondence e-mails:

Department of publishing article

gastro_sbornik@i.ua

Subscription department

info@mif-ua.com

Tel. +38 (044) 223-27-42

+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug
Promotion Department

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyina@ukr.net

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Protocol № 8 dated 05.10.2020.

External reviewers:

prof. Abaturov O.Ye., prof. Chukhriienko N.D.

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 24.09.2020 № 1188.

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 20330-10130ПП.

Issued by State Registration Service of Ukraine 22/08/2013

Folio 60×84/8. Printer's sheet 15,35.

Circulation 3000 copies. Order 2020-gastro-78.

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Alchevskyyh str., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Yu.M. Stepanov,

MD, PhD, Professor, Director of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro)

Editorial board:

Babak O.Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1 of Kharkiv National Medical University (Kharkiv)

Vincenzi Bruno, MD, PhD, Associate Professor in Medical Oncology, The Campus Bio-Medico University (Rome, Italy)

Gubska O.Yu., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenerology at the Institute of Postgraduate Education of Bogomolets NMU (Kyiv)

Didenko V.I., PhD, Deputy Research Director of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro)

Dumitrascu Dan L., MD, PhD AGAF, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy (Romania)

Mosiichuk L.M., MD, PhD, Head of the Department of Gastrointestinal Diseases, Dietology and Clinical Nutrition of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro)

Osiodlo H.V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Military Therapy of Ukrainian Military Medical Academy of the MoD of Ukraine (Kyiv)

Sirchak Ye.S., MD, PhD, Professor at the Department of Propedeutics of Internal Disease of HSEI "Uzhhorod National University" (Uzhhorod)

Skrypnik I.M., MD, PhD, Professor, Vice Rector for Academic Work and Postgraduate Education of Higher State Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy" (Poltava)

Kharchenko N.V., MD, PhD, Professor, Correspondence Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Gastroenterology, Dietology and Endoscopy of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv)

Khukhlina O.S., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of HSEI of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Shevchenko B.F., MD, PhD, Professor, Acting Head of the Department of Digestive Surgery of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro)

Executive secretary:

Gravirovska N.H., Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher (Dnipro)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», 2020

© Zaslavsky O.Yu., 2020

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

Патологія кишечника

Bowel Pathology

Степанов Ю.М., Титова М.В.,
Кленіна І.А., Татарчук А.Н.
Вікові особливості порушень
мікробіоценозу кишечника в пацієнтів
із неспецифічним виразковим
колітом і хворобою Крона 18

*Yu.M. Stepanov, M.V. Titova,
I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk*
Age peculiarities of intestinal
microbiocenosis disorders
in the patients with ulcerative
colitis and Crohn's disease 18

Неверовський А.В., Чернявський В.В.,
Шипулін В.П., Гвоздецька Л.С.,
Міхньова Н.М.
Активність кишкової
бактеріальної гідролази солей
жовчних кислот корелює
із серцево-судинним ризиком:
дослідження «випадок — контроль» 27

*A. Neverovskiy, V. Chernyavskiy,
V. Shypulin, L. Gvozdecka,
N. Mikhnova*
Gut bacterial
bile salt hydrolase
activity correlates
with cardiovascular risk:
a case-control study 27

Джанелидзе Д.Т.
Эффективность применения
препарата Колонзак у пациентов
с различными клиническими
вариантами синдрома
раздраженного кишечника 35

D.T. Janelidze
The effectiveness
of Colonzak
in patients with various
clinical variants
of irritable bowel syndrome 35

Патологія печінки
і жовчовивідної системиPathology of Liver
and Biliary Excretion System

Шевченко Б.Ф., Зелениук О.В.,
Бабій О.М., Пролом Н.В.,
Галінський О.О.
Манодобітометрія
в інтраопераційній діагностиці
позапечінкового холестази
при ускладненому холелітіазі 40

*B.F. Shevchenko, O.V. Zeleniuk,
O.M. Babii, N.V. Prolom,
O.O. Galinsky*
Manodebitometry
in intraoperative diagnosis
of extrahepatic cholestasis
in complicated cholelithiasis 40

Шипулін В.П., Руденко М.М.,
Коляда О.К., Мельник Н.Г.
Клініко-генетичні особливості
пацієнтів з ожирінням
і неалкогольною жирною
хворобою печінки 48

*V.P. Shypulin, N.N. Rudenko,
A.K. Koliada, N.H. Melnyk*
Clinical and genetic characteristics
of patients with obesity
and non-alcoholic fatty
liver disease 48

Тільки сильні бренди можуть протистояти часу

19745 років

З гордістю святкує 45 років поряд із вами



Симптоматичне лікування гострої діареї у дітей і немовлят (у комплексній терапії з розчином для пероральної регідратації) та у дорослих.

Симптоматичне лікування хронічної діареї.

Симптоматичне лікування болю, пов'язаного з езофагогастрооденальними та кишковими захворюваннями

* Діосмектит — це глина 100% природного походження.

Смекта®
Діосмектит

Розумна від природи.
Рухома наукою

Скорочена інструкція лікарського засобу СМЕКТА®

ПОКАЗАННЯ. Симптоматичне лікування гострої діареї у дітей та немовлят від 1 місяця у комплексній терапії з розчином для пероральної регідратації та у дорослих. Симптоматичне лікування хронічної діареї. Симптоматичне лікування болю, пов'язаного з езофагогастрооденальними та кишковими захворюваннями. **ДОЗУВАННЯ (ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ДІАРЕЇ).** Діти віком від 1 місяця до 1 року: 2 пакетики на добу протягом 3 днів, потім 1 пакетик на добу. Діти віком від 1 року: 4 пакетики на добу протягом 3 днів, потім 2 пакетики на добу. Дорослі: в середньому 3 пакетики на день. Доза препарату може бути подвоєна на початку лікування. **Інформація про лікарський засіб для застосування у професійній діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**

Регістраційне посвідчення № UA 101030101

Адреса ТОВ «Іпсен Юкрейн Сервіс»: Україна, Київ, 04119, вул. Дегтярівська, 27Т. Тел./Факс: +380 44 502 65 29, office.kiev@ipсен.com, www.ipсен.ua

IPSEN | CONSUMER HEALTHCARE
Innovation for patient care

SCA-UA-000520

Регістраційне посвідчення № UA 101030101

Симптоматичне лікування гострої діареї у дітей і немовлят (у комплексній терапії з розчином для пероральної регідратації) та у дорослих.

Симптоматичне лікування хронічної діареї.

Симптоматичне лікування болю, пов'язаного з езофагогастроудоденальними та кишковими захворюваннями



Смекта®

Діосмектит

1975

Тільки сильні
бренди можуть
протистояти часу



* Діосмектит — це глина 100% природного походження.

Регістраційне посвідчення № UA 101030101

Смекта®
Діосмектит

Розумна від природи.
Рухома наукою

Скорочена інструкція лікарського засобу СМЕКТА®

ПОКАЗАННЯ. Симптоматичне лікування гострої діареї у дітей та немовлят від 1 місяця у комплексній терапії з розчином для пероральної регідратації та у дорослих. Симптоматичне лікування хронічної діареї. Симптоматичне лікування болю, пов'язаного з езофагогастроудоденальними та кишковими захворюваннями. **ДОЗУВАННЯ (ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ДІАРЕЇ).** Діти віком від 1 місяця до 1 року: 2 пакетики на добу протягом 3 днів, потім 1 пакетик на добу. Діти віком від 1 року: 4 пакетики на добу протягом 3 днів, потім 2 пакетики на добу. Дорослі: в середньому 3 пакетики на день. Доза препарату може бути подовжена на початку лікування. **Інформація про лікарський засіб для застосування у професійній діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**

Регістраційне посвідчення № UA 101030101

Адреса ТОВ «Іпсен Юкрейн Сервіс»: Україна, Київ, 04119, вул. Дегтярівська, 27Т. Тел./Факс: +380 44 502 65 29, office.kiev@ipсен.com, www.ipсен.ua

IPSEN | CONSUMER HEALTHCARE
Innovation for patient care

SCA-UA-000521



Симптоматичне лікування гострої діареї у дітей і немовлят (у комплексній терапії з розчином для пероральної регідратації) та у дорослих.

Симптоматичне лікування хронічної діареї.

Симптоматичне лікування болю, пов'язаного з езофаго-гастроудоденальними та кишковими захворюваннями

Смекта®
Діосмектит



**Тільки сильні бренди
можуть кинути виклик часу**

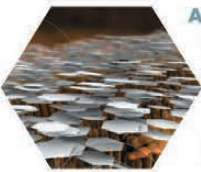
Ресстраційне посвідчення № UA 101030101

Довіра до Смекти® обумовлена її природним походженням

Діосмектит є 100% природною глиною з лікувальними властивостями, що лежать в основі її специфічної дії¹⁻³.

Адсорбуючі властивості: природна глина здатна затримувати численні речовини, такі як бактерії, віруси, токсини, гази в шлунково-кишковому тракті або протони, що відповідають за кислотність у шлунку.

Покриття слизової оболонки кишечника: завдяки своєму мінеральному складу (філосилікат) і своїй пластинчастій структурі діосмектит погано змішується, і його частинки можуть агрегувати, утворюючи захисний бар'єр, який покриває епітелій кишечника.



Адсорбуючі властивості: глини є природними гідрофільними речовинами, які можуть адсорбувати надлишки води завдяки наявності капілярів між частинками глини, а також пористості пластинок, що визначають структуру глини.

**З КАР'ЕРІВ ВИДОБУВАЄТЬСЯ ПРИРОДНА ГЛИНА,
ЩО ВІДПОВІДАЄ СПЕЦИФІЧНИМ КРИТЕРІЯМ³**

• Належна сировина зі стабільністю структури глини. Глина повинна мати високий ступінь очищення щодо наявності мінералів, містити певні катіони в просторі між пластинами, що визначають її структуру, і мати низьку електростатичність. Усе це обумовить добрі поглинальні властивості глини та її стабільну здатність до гідратації.

• Гомогенність шарів глини. Достатня стабільність і висока чистота глини необхідні для її промислового використання за умови належної якості.

• Низький рівень домішок (таких як кварц, польовий шпат або слюда), очищення глини від яких коштує дорого.

Ефективність і безпека препарату Смекта® підтверджені 45-річним досвідом застосування в реальній клінічній практиці

З 1975 року:

використано як мінімум **15 мільярдів саше⁴**, більше ніж **688 мільйонів (688 255 101)⁴**

курсів лікування, здійснено чисельні клінічні дослідження й метааналізи щодо препарату Смекта®, які підтверджують його безпеку й ефективність⁵.



³ Діосмектит на 100% є природною глиною.

¹ Carretero M.L., Pozo M. Applied Clay Science. 2009; 46: 73-80. ² Ghadiri M., Chrzanowski W., Rohanizadeh R. Biomedical applications of cationic clay minerals. RSC Adv. 2015; 5: 29467-81.

³ Raulureau Raulureau M., Liewig N., Gomes C., Katouzian-Safadi M. Argiles et sante. Proprietes et therapies. Editions Lavoisier, 2010. ⁴ Cumulatively, postmarketing exposure to diosmectite. PSUR on the 11 January 2019. ⁵ Perez-Gaxiola G. et al. Smectite for acute infectious diarrhoea in children. Cochrane Database Syst. Rev. 2018. 4. CD01 1526.

Смекта®
Діосмектит

Розумна від природи.
Рухома наукою

Скорочена інструкція лікарського засобу СМЕКТА®

ПОКАЗАННЯ. Симптоматичне лікування гострої діареї у дітей та немовлят від 1 місяця у комплексній терапії з розчином для пероральної регідратації та у дорослих. Симптоматичне лікування хронічної діареї. Симптоматичне лікування болю, пов'язаного з езофагогастроудоденальними та кишковими захворюваннями. **ДОЗУВАННЯ (ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ДІАРЕЇ).** Діти віком від 1 місяця до 1 року: 2 пакетики на добу протягом 3 днів, потім 1 пакетик на добу. Діти віком від 1 року: 4 пакетики на добу протягом 3 днів, потім 2 пакетики на добу. Дорослі: в середньому 3 пакетики на день. Доза препарату може бути подовжена на початку лікування.

Інформація про лікарський засіб для застосування у професійній діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Ресстраційне посвідчення № UA 101030101

Адреса ТОВ «Іспен Юкрейн Сервіс»: Україна, Київ, 04119, вул. Десятірівська, 27Т. Тел./Факс: +380 44 502 65 29, office.kiev@ipсен.com, www.ipсен.ua

Діосмектит є природною глиною, що виробляється у Франції за унікальною технологією ноу-хау...

Смекта® виробляється у двох місцях у Франції. Одне розташоване в Л'Іль-сюр-ла-Сорг (L'Isle-sur-la-Sorgue) на півдні Франції, а друге — в Дрьо (Dreux) у Нормандії.



Діосмектит слід ретельно відділити від інших мінералів, таких як пісок, за технологією, що спеціально розроблена IPSEN для збереження властивостей природної глини та її лікувального потенціалу.

Після цього, щоб гарантувати якість і безпеку продукту, проводиться багато різних тестів та аналізів — від екстракції до останнього етапу упаковки глини в саше. Ці аналізи й методи контролю є частиною маркетингової авторизації, затвердженої органами охорони здоров'я в усіх країнах, де продається Смекта®.



...З повагою до людей і довкілля

Протягом усього виробничого процесу Смекти® було вжито відповідних заходів щодо мінімізації впливу й порушення біологічного балансу, а також для захисту довкілля. Це зобов'язання матеріалізувалося на виробничих майданчиках, які отримали сертифікати охорони навколишнього середовища: сертифікація ISO 14001 і сертифікація ISO 14000 для заводу в Л'Іль-сюр-ла-Сорг (L'Isle-sur-la-Sorgue) протягом 16 років.



Крім того, IPSEN постійно впроваджує ініціативи, спрямовані на зменшення споживання води та енергії, а також на майже повну або повну переробку відходів виробництва.

Відповідальне ставлення IPSEN до захисту навколишнього середовища також було відзначено кубком CSR (Корпоративна соціальна відповідальність), який у 2018 році отримало виробництво, розташоване в Л'Іль-сюр-ла-Сорг (L'Isle-sur-la-Sorgue).

IPSEN
Innovation for patient care | **CONSUMER HEALTHCARE**

SCA-UA-000519

Навчить ваш кишечник працювати правильно

ФОРЛАКС

МАКРОГОЛ 4000 10 г



приймай 1-2 пакетики на добу



Має високий ступінь рекомендацій — A²

Відкривайте для себе Форлакс



бажано вранці в 1 прийом

Покращення транзиту. Проносний ефект через 24-48 годин¹

Може застосовуватися у вагітних та жінок, які годують¹

Сприяє формуванню ефекту «навчання кишечника» (при курсовому прийомі від 2-4 тижнів)²



Високий рівень рекомендацій та ступінь доказаної ефективності²

Фізіологічний механізм дії (без звикання і збільшення дози)²

Має приємний аромат¹

Симптоматичне лікування запорів у дорослих та дітей від 8 років¹

www.forlax.ua

Інформація про лікарський засіб, призначена для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Скорочена інструкція для застосування лікарського засобу Форлакс

Склад лікарського засобу: діюча речовина: тасгопол 4000; 1 пакетик містить макроголу 4000 10 г. Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для перорального застосування. Порошок білого або майже білого кольору, з запахом апельсина та грейпфрута. Фармакотерапевтична група. Проносні засоби. Осмотичні проносні засоби. Макрогол. Код АТС А06А D15. Макроголи з високою молекулярною масою (4000) — це довгі лінійні полімери, що утримують молекули води за рахунок водневих зв'язків. Після перорального застосування збільшується об'єм рідини в кишечнику. Об'єм неабсорбованої рідини в кишечнику відповідає за проносні властивості розчину. Показання для застосування. Симптоматичне лікування запорів у дорослих і дітей віком від 8 років. Протипоказання. Тяжке запальне захворювання кишечника (наприклад, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона) або токсичний мегаколон. Перфорация або ризик перфорации шлунково-кишкового тракту. Ілеус або підозра на кишкову непрохідність, симптоматичні стенози. Більові синдроми в животі невизначеного походження. Печерчатість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Діти. Препарат можна застосувати дітям віком від 8 років. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. Дозування становить 1-2 пакетики (10-20 г) на добу, бажано вранці за 1 прийом. Ділова доза визначається відповідно до клінічного ефекту і може становити від 1 пакетика через день (особливо для дітей) до 2 пакетиків на добу. Перший ефект від застосування Форлакс настає протягом 24-48 годин після прийому. Діти. Тривалість лікування для дітей не має перевищувати 3 місяці, з огляду на відсутність даних клінічних досліджень щодо застосування лікарського засобу для терміну понад 3 місяці. Відновлення моторики кишечника є наслідком лікування має підтримуватися шляхом дотримання гігієнічних і дієтичних рекомендацій. Вміст кожного пакетика слід попередньо розчинити у склянці води безпосередньо перед застосуванням. Побічні ефекти. Дивись повну інструкцію. Термін придатності. 3 роки. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище +25 °C у недоступному для дітей місці. Упаковка. 10 або 20 пакетиків у картонній коробці. Категорія відпуску. Без рецепта.

Регістраційне посвідчення: № UA/6852/01/01 від 20.09.2017, наказ МОЗУ № 1117

1. Інструкція для застосування лікарського засобу Форлакс (www.drz.com.ua).

2. Brian E. Lacy, Fermin Mearin, Lin Chang, William D. Chey, Anthony J. Lembo, Magnus Simren, and Robin Spiller. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016;150:1393-1407.

3. Черемушкин С.В., Кучерявий Ю.А., Гончаренко А.Ю. и соавт. Ретроспективная оценка эффекта последствиея полиэтиленгликоля при лечении хронического запора // Врач. 2013, № 3, с. 58-62.

Перед застосуванням слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу

ТОВ «ІПСЕН УКРЕЇН СЕРВІСІЗ». Україна, Київ, 04119, вул. Дегтярівська, 27Т. Тел./факс: +380 44 502 65 29. www.ipсен.ua

IPSEN
Innovation for patient care

FLX-UA-000009

Огляди та лекції

<i>Скрыпник И.Н.</i> Современные возможности применения пробиотиков: Пробиолог и Пробиолог Форте в клинической гастроэнтерологии	55
<i>Зайцев И.А., Кириенко В.Т.</i> Возможно ли досрочное прекращение лечения нуклеоз(т)идными аналогами HBeAg-негативных больных гепатитом В? (По материалам ежегодной встречи Европейской ассоциации по изучению печени — EASL 2020)	65
<i>Савустьяненко А.В.</i> Механізми дії семикомпонентного рослинного препарату Гастритол при лікуванні гастритів, виразок і функціональної диспепсії. Частина 3. Дані досліджень компонентів препарату: ромашки лікарської, звіробою звичайного, дягеля лікарського, перстачу гусячого, кардобенедикту	71
<i>Гладких Ф.В., Чиж М.О.</i> Нестероїдні протизапальні засоби: сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту, недоліки препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗ3-індукованої езофагогастроентероколонопатії	79

Reviews and Lectures

<i>Skrypnyk I.M.</i> Current opportunities for probiotics: Probiolog and Probiolog Forte in clinical gastroenterology	55
<i>I.A. Zaytsev, V.T. Kirienko</i> Is it possible to prematurely discontinue treatment with nucleos(t)ide analogs of HBeAg-negative patients with hepatitis B? (Based on the materials of the annual meeting of the European Association for the Study of the Liver — EASL 2020)	65
<i>A.V. Savustyanenko</i> Mechanisms of action of the 7-component herbal preparation Gastritol in the treatment of gastritis, ulcers and functional dyspepsia. Part 3. Data from the studies of the components of the drug: Matricariae, Hypericum perforatum, Angelica officinalis, Potentilla anserinum, Cnicus benedictus	71
<i>F.V. Hladkykh, M.O. Chyzh</i> Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a modern understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract, the shortcomings of pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastroenterocolonopathy	79

Історія медицини

<i>Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В.</i> Заводський лікар Іван Клочков	93
---	----

History of Medicine

<i>M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov</i> Factory doctor Ivan Klochkov	93
---	----

Матеріали конференції

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «XII Український гастроентерологічний тиждень»	99
---	----

Proceedings of the Conference

Adapted from the proceedings of the practical-to-research conference with international participation "XII Gastroenterology Week"	99
---	----

**Тези науково-практичної конференції
з міжнародною участю
«VIII наукова сесія Інституту
гастроентерології НАМН України.
Новітні технології в теоретичній
та клінічній гастроентерології»
(26–27 листопада 2020 року)**

<i>Антонів А.А.</i> Тяжкість ліпідного дистрес-синдрому в пацієнтів із неалкогольною жирною хворобою печінки на тлі ожиріння й хронічної хвороби нирок	103
<i>Антонів А.А.</i> Роль фібринолітичної активності крові в патогенезі неалкогольної жирної хвороби печінки при ожирінні й хронічній хворобі нирок	103
<i>Антонів А.А., Хухліна О.С.</i> Особливості біохімічних маркерів фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки в пацієнтів з ожирінням I–II ступеня й хронічною хворобою нирок I–III стадії	104
<i>Антонів А.А., Хухліна О.С.</i> Патогенетичні особливості перебігу стеатогепатиту на тлі ожиріння й хронічної хвороби нирок	104
<i>Кавин В.О.</i> Значення аліпопротеїну а1 й коефіцієнту атерогенності при експериментальному абдомінальному сепсисі	105
<i>Лапшина К.А., Бабак О.Я.</i> Застосування гормоноподібних цитокінів при діагностиці фіброзу печінки в пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом	105
<i>Шупилін В.П., Чернявський В.В., Мельник Н.Г.</i> Метаболічний вплив персоніфікованого лікування пацієнтів з ожирінням і неалкогольною жирною хворобою печінки залежно від поліморфізму ppar- γ 2 pro 12ala (rs1801282)	106
<i>Абатуров О.Є., Бабич В.Л.</i> Асоціація експресії мікро-РНК-378f та клініко-анамнестичних особливостей функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей	106
<i>Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.</i> Фенотипи харчової поведінки та формування низькорівневого запалення й інсулінорезистентності	107
<i>Авраменко А.А.</i> Особенности контаминации хеликобактерной инфекции на слизистой желудка и уровень кислотности у пациентов с симптомом «изжога»	107

**Proceedings of the Practical-to-Research
Conference with international participation
“VIII Scientific Session of the Institute
of Gastroenterology of NAMS of Ukraine.
The Newest Technologies in Theoretical
and Clinical Gastroenterology”
(November 26–27, 2020)**

<i>A.A. Antoniv</i> The intensity of lipid distress syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of obesity and chronic kidney disease	103
<i>A.A. Antoniv</i> The fibrinolytic activity of blood in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease with obesity and chronic kidney disease	103
<i>A.A. Antoniv, O.S. Khukhlina</i> The features of biochemical markers of liver fibrosis with non-alcoholic steatohepatitis in patients with I–II degree obesity and chronic kidney disease I–III stage	104
<i>A.A. Antoniv, O.S. Khukhlina</i> The pathogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis course with obesity and chronic kidney disease	104
<i>V.O. Kavyn</i> Apolipoprotein A1 and coefficient of atherogenicity at experimental abdominal sepsis	105
<i>K.A. Lapshyna, O.Ya. Babak</i> The hormone-like cytokines usage for liver fibrosis diagnostic in patients with non-alcoholic steatohepatitis	105
<i>V.P. Shypulin, V.V. Chernyavskiy, N.H. Melnyk</i> Metabolic effects of personified treatment of patients with obesity and non-alcoholic fatty liver disease depending on PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism	106
<i>Abaturov O.Ye., Babych V.L.</i> Association of expression of microRNA 378f and clinical and anamnestic features of functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders in children	106
<i>Abaturov O.Ye., Nikulina A.O.</i> Phenotypes of eating behavior and development of low-level inflammation and insulin resistance	107
<i>Avramenko A.A.</i> Features of contamination and Helicobacter infection on the gastric mucosa and the gastric acid level in patients with the symptom of heartburn	107

<i>Бабий А.М., Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В., Тарабаров С.А.</i> Баллонная дилатация сфинктерных зон эзофагогастроудоденальной области 108	<i>Babii A.M., Shevchenko B.F., Prolom N.V., Tarabarov S.A.</i> Pneumatic dilation of the lower esophageal sphincter 108
<i>Бабінець Л.С., Сасик Г.М.</i> Стан ферментних і неферментних антиоксидантів при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу на етапі реабілітації 108	<i>Babinets L.S., Sasik H.M.</i> State of enzymatic and non-enzymatic antioxidants in comorbid chronic pancreatitis and diabetes mellitus type 2 during rehabilitation period 108
<i>Бобро В.В., Бобро Л.М.</i> Прогнозування ризику післяопераційних ускладнень у пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози 108	<i>Bobro V.V., Bobro L.M.</i> Prediction of postoperative complications risk in patients with pancreatic pseudocysts 108
<i>Воронкова О.С., Воронкова Ю.С., Вінніков А.І.</i> Властивості штамів бактерій роду <i>Staphylococcus</i> , виділених при дисбактеріозі шлунково-кишкового тракту 109	<i>Voronkova O.S., Voronkova Yu.S., Vinnikov A.I.</i> Features of <i>Staphylococcus</i> strains isolated in gastrointestinal dysbacteriosis 109
<i>Галабіцька І.М.</i> Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози як предиктор погіршення перебігу первинного остеоартрозу 109	<i>Habalitska I.M.</i> Exocrine pancreatic insufficiency as a predictor of the exacerbated course of the primary osteoarthritis 109
<i>Галінський О.О., Галінська А.М., Севериновська О.В.</i> Вплив надлишку оксиду азоту на стан вагусної регуляції шлункової секреції щурів 110	<i>Galinsky O.O., Halinska A.M., Severynovska O.V.</i> Impact of excessive nitric oxide on vagal regulation of gastric secretion in rats 110
<i>Галінський О.О., Галінська А.М.</i> Вплив моделювання хронічних алкогольних уражень печінки на рухову активність щурів 110	<i>Galinsky O.O., Halinska A.M.</i> Impact of modeling of chronic alcoholic liver diseases on the motor activity in rats 110
<i>Діденко В.І., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Коненко І.С., Петішко О.П., Ягмур В.Б.</i> Сучасні маркери прогресування фіброзних змін печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання алкогольного генезу 111	<i>Didenko V.I., Klenina I.A., Tatarchuk O.M., Konenko I.S., Petishko O.P., Yagmur V.B.</i> Modern markers of progressive liver fibrosis in patients with chronic alcoholic diffuse liver diseases 111
<i>Діденко В.І., Татарчук О.М., Меланіч С.Л., Петішко О.П., Кленіна І.А.</i> Показники функціонального стану печінки, імунної системи та вуглеводного обміну у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки токсичного генезу 111	<i>Didenko V.I., Tatarchuk O.M., Melanich S.L., Petishko O.P., Klenina I.A.</i> Values of functional state of liver, immune system and carbohydrate metabolism in patients with chronic diffuse liver diseases of toxic genesis 111
<i>Драгомирецька Н.В., Заболотна І.В., Гуща С.Г., Плакіда О.Л.</i> Застосування високомінералізованих мінеральних вод у комплексному лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби 112	<i>Drohomyretska N.V., Zabolotna I.V., Hushcha S.H., Plakida O.L.</i> The usage of high-mineralized water for the complex treatment of esophageal reflux disease 112
<i>Завгородня Н.Ю., Завгородня О.Ю., Ягмур В.Б.</i> Фактори ризику неалкогольного стеатогепатиту у дітей з ожирінням 112	<i>Zavhorodnia N.Yu., Zavhorodnia O.Yu., Yagmur V.B.</i> Risk factor of non-alcoholic steatohepatitis in obese children 112

<i>Завгородня Н.Ю., Татарчук О.М., Коненко І.С., Петішко О.П., Кленіна І.А.</i> Неінвазивна діагностика неалкогольного стеатогепатиту у дітей із надмірною вагою та ожирінням 113	<i>Zavhorodnia N.Yu., Tatarchuk O.M., Konenko I.S., Petishko O.P., Klenina I.A.</i> Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in overweight and obese children 113
<i>Заячук В.М., Приймак Н.Р., Заячук М.В.</i> Показники обміну біоелементів металів при виразковій хворобі 113	<i>Zaiachuk V.M., Pryimak N.R., Zaiachuk M.V.</i> The parameters of metal bioelements metabolism in ulcer disease 113
<i>Земляк О.С.</i> Функціональна недостатність підшлункової залози при поєднанні хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2 типу як наслідок ендогенної інтоксикації 114	<i>Zemliak O.S.</i> Functional pancreatic insufficiency combined with chronic pancreatitis and diabetes mellitus type 2 as a result of endogenous intoxication 114
<i>Зигало Е.В., Пролом Н.В.</i> Аналіз стресостійкості та особливостей адаптаційних реакцій серцево-судинної системи у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з використанням новітніх методик (PRECISE-діагностика) 114	<i>Zyhalo E.V., Proлом N.V.</i> Analysis of stress resistance and cardiovascular adaptive responses in patients with gastroesophageal reflux disease using the newest techniques (precise diagnosis) 114
<i>Калашников Н.А., Царалунга В.Н.</i> Опыт использования госпитальной шкалы тревоги и депрессии у пациентов перед диагностической сигмо- и колоноскопией 115	<i>Kalashnikov N.A., Tsaralunha V.N.</i> Experience of using Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients before diagnostic sigmoidoscopy and colonoscopy 115
<i>Камарчук Л.В.</i> Анатомічні форми й рухова активність шлунка в підлітків із функціональною диспепсією 115	<i>Kamarchuk L.V.</i> Anatomic forms and gut motor activity in adolescents with functional dyspepsia 115
<i>Кіреєв І.В., Жаботинська Н.В.</i> Застосування харчових добавок з цинком у профілактиці інфекції COVID-19 116	<i>Kireiev I.V., Zhabotynska N.V.</i> The usage of dietary supplement with zinc for COVID-19 prophylaxis 116
<i>Кленіна І.А., Грабовська О.І., Завгородня Н.Ю.</i> Особливості вмісту жовчних кислот у жовчі дітей залежно від наявності стеатозу печінки й генотипу TLR4 116	<i>Klenina I.A., Hrabovska O.I., Zavhorodnia N.Yu.</i> Features of bile acid concentration in children depending on the presence of hepatic steatosis and TLR4 genotype 116
<i>Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є.</i> Гендерний аналіз пацієнтів дитячого віку із деструктивними формами гострого апендициту 116	<i>Konoplitskyi V.S., Korobko Yu.Ye.</i> Gender analysis of pediatric patients with destructive forms of acute appendicitis 116
<i>Коробко Л.Р.</i> С-реактивний білок, прокальцитонін як прогностичні показники інфекційного ураження підшлункової залози 117	<i>Korobko L.R.</i> C-reactive protein, procalcitonin as predictive markers of infectious pancreatic disorder 117
<i>Косинський О.В., Бузмаков Д.Л.</i> Постхолецистектомічний синдром: медичні і соціальні аспекти обмеження життєдіяльності 117	<i>Kosynskiy O.V., Buzmakov D.L.</i> Postcholecystectomy syndrome: medical and social aspects of disability 117
<i>Котик Ю., Андрійченко І.</i> НПЗП-асоційовані гастропатії у військовослужбовців: лікування та профілактика 118	<i>Kotyuk Yu., Andriichenko I.</i> NAID-associated gastropathies in service members: treatment and prophylaxis 118

<i>Кушніренко І.В., Мосійчук Л.М., Шевцова О.М., Коненко І.С., Ярош В.М., Васильєва І.О.</i> Клінічні прояви при передракових станах шлунка при поєднанні із патологією щитоподібної залози й з урахуванням ознак вегетативних змін за А.М. Вейном 118	<i>Kushnirenko I.V., Mosiychuk L.M., Shevtsova O.M., Konenko I.S., Yarosh V.M., Vasylieva I.O.</i> Clinical manifestations in precancerous conditions of the stomach combined with thyroid pathology taking into account the autonomic disorders signs by A.N. Vein 118
<i>Махніцька І.В., Бабінець Л.С.</i> Ефективність комбінації декспантенолу і метилметіоніну для корекції клінічних симптомів хронічного <i>H. pylori</i> -асоційованого гастриту на тлі хронічного панкреатиту 119	<i>Makhnitska I.V., Babinets L.S.</i> Effectiveness of combined usage of dexpanthenol and methylmethionine for the treatment of clinical symptoms of chronic <i>H. Pylori</i> -associated gastritis on the background of chronic pancreatitis 119
<i>Мігенько Б.О., Мігенько Л.М.</i> Застосування модифікованого лаважу кишечника у пацієнтів з хронічним панкреатитом і трофологічними порушеннями після перенесеного гострого панкреатиту 119	<i>Mihenko B.O., Mihenko L.M.</i> The usage of modified gut lavage in patients with chronic pancreatitis with trophic disorders after acute pancreatitis 119
<i>Мосійчук Л.М., Кушніренко І.В., Татарчук О.М., Петішко О.П., Шевцова О.М., Васильєва І.О.</i> Рівень прозапальних цитокінів у хворих із коморбідною патологією шлунка та щитоподібної залози 120	<i>Mosiychuk L.M., Kushnir I.V., Tatarchuk O.M., Petishko O.P., Shevtsova O.M., Vasylieva I.O.</i> The level of pro-inflammatory cytokines in patients with comorbid gut and thyroid pathologies 120
<i>Моцюк В.М., Пентюк Н.О., Пентюк Л.О.</i> Клінічне значення шкали контролю нутритивного стану CONUT у хворих на цироз печінки 120	<i>Motsiuk V.M., Pentiuik N.O., Pentiuik L.O.</i> Clinical value of the scale of Controlling Nutritional Status (CONUT) in patients with hepatic cirrhosis 120
<i>Онуфрик З.Я.</i> Вплив тютюнопаління на формування остеодefіциту при хронічному панкреатиті 121	<i>Onufryk Z.Ya.</i> Smoking impact on osteodeficiency development in chronic pancreatitis 121
<i>Пентюк Н.О., Моцюк В.М., Марлова А.С., Томашкевич Г.І.</i> Адаптація й валідизація україномовної версії опитувальника LDUST у хворих на цироз печінки 121	<i>Pentiuik N.O., Motsiuk V.M., Marlova A.S., Tomashkevych H.I.</i> Adaptation and validation of Ukrainian edition of LDUST in patients with liver cirrhosis 121
<i>Пролом Н.В., Руденко А.І., Галінський О.О., Гайдар Ю.А.</i> Стан слизової оболонки шлунка при грижах стравохідного отвору діафрагми 121	<i>Prolom N.V., Rudenko A.I., Galinsky O.O., Haidar Yu.A.</i> The state of gastric mucosa in hiatus hernia 121
<i>Пролом Н.В., Шевченко Б.Ф., Поляк Н.В.</i> Хірургічне лікування хворих з грижами стравохідного отвору діафрагми 122	<i>Prolom N.V., Shevchenko B.F., Poliak N.V.</i> Surgical treatment of patients with hiatus hernia 122
<i>Псарьова І.В., Татарчук О.М., Стойкевич М.В., Петішко О.П.</i> Особливості фекальних біомаркерів запалення при неспецифічному виразковому коліті 122	<i>Psariova I.V., Tatarchuk O.M., Stoikevych M.V., Petishko O.P.</i> Features of fecal inflammatory biomarkers in non-specific ulcerative colitis 122
<i>Рева В.Б., Рева Т.В.</i> Діагностика гастроєзофагеального рефлюксу у хворих, оперованих з приводу виразкової хвороби шлунка й дванадцятипалої кишки 123	<i>Reva V.B., Reva T.V.</i> Diagnosis of gastroesophageal reflux disease in patients operated for gastroduodenal ulcer 123

<i>Руденко А.І., Пролом Н.В., Галінський О.О., Тарабаров С.О.</i> Секреторна активність парієтальних клітин та тиск сфінктерів шлунка у пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми	123	<i>Rudenko A.I., Prolom N.V., Galinsky O.O., Tarabarov S.O.</i> Secretory activity of parietal cells and esophageal sphincter pressure in patients with hiatal hernia	123
<i>Сабат З.І., Бабінець Л.С.</i> Оцінка ефективності комбінації біорегуляційної терапії та вегетотропного препарату гінкго білоби при хронічному панкреатиті	124	<i>Sabat Z.I., Babinets L.S.</i> Assessment of effectiveness of combined bioregulation therapy and vegetotropic agent of ginkgo biloba in chronic pancreatitis	124
<i>Савічан К.В., Трачук Н.А., Іванова А.Ю.</i> Ефективність гепатопротекторної терапії при печінковій дисфункції у поранених військовослужбовців — учасників АТО/ООС	124	<i>Savichan K.V., Trachuk N.A., Ivanova A.Yu.</i> Effectiveness of hepatoprotective therapy in liver dysfunction in service members — combatants of ATO/JFO	124
<i>Сімонова О.В., Мосійчук Л.М., Гайдар Ю.А., Петішко О.П.</i> Ендоскопія з режимами збільшення і вузькоспектральної візуалізації в діагностиці кишкової метаплазії слизової оболонки шлунка	125	<i>Simonova O.V., Mosiychuk L.M., Haidar Yu.A., Petishko O.P.</i> Endoscopy with enlarged and narrow-band modes for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia	125
<i>Сірчак Є.С., Барані В.Є., Коваль В.Ю.</i> Особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет	125	<i>Sirchak Ye.S., Barani V.Ye., Koval V.Yu.</i> Features of clinical course of chronic pancreatitis in diabetic patients	125
<i>Сірчак Є.С., Грига В.І., Сірчак С.С.</i> Порушення рівнів вільних амінокислот сироватки крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу	126	<i>Sirchak Ye.S., Hryha V.I., Sirchak S.S.</i> Impaired levels of serum free amino acids in patients with non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus type 2	126
<i>Філак Я.Ф., Сірчак Є.С.</i> Клінічні особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на остеохондроз грудного відділу хребта	126	<i>Filak Ya.F., Sirchak Ye.S.</i> Clinical features of gastroesophageal reflux disease in patients with osteochondrosis of thoracic spine	126
<i>Степанов Ю.М., Косинська С.В.</i> Особливості вмісту вільних жирних кислот сироватки крові у хворих на аутоімунні захворювання печінки	126	<i>Stepanov Yu.M., Kosynska S.V.</i> Features of serum free fatty acids concentration in patients with autoimmune liver diseases	126
<i>Тарасова Т.С., Стойкевич М.В., Татарчук О.М.</i> Значення сироваткового IgG4 в діагностиці хворих на запальні захворювання кишечника	127	<i>Tarasova T.S., Stoikevych M.V., Tatarchuk O.M.</i> Values of serum IgG4 for the diagnosis inflammatory intestinal disease	127
<i>Татарчук О.М., Мосійчук Л.М., Кушніренко І.В., Петішко О.П., Демешкіна Л.В., Ярош В.М., Бочаров Г.І.</i> Васкулоендотеліальний фактор росту у хворих із передраковими станами шлунка та патологією щитоподібної залози	127	<i>Tatarchuk O.M., Mosiychuk L.M., Kushnirenko I.V., Petishko O.P., Demeshkina L.V., Yarosh V.M., Bocharov H.I.</i> Vascular endothelial growth factor in patients with precancerous conditions of the stomach and thyroid pathology	127
<i>Тітова М.В., Кленіна І.А., Татарчук О.М.</i> Вікові особливості порушень мікробіоценозу кишечника у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника	128	<i>Tifova M.V., Klenina I.A., Tatarchuk O.M.</i> Age peculiarities of intestinal microbiocenosis lesions in patients with chronic intestinal inflammatory diseases	128

<i>Трачук В.І., Коршак О.О., Корольов А.Е., Кости́лев М.В., Єгорова О.М., Юсупов Т.А.</i> Відкрита та черезшкірна радіочастотна абляція новоутворень печінки під ультразвуковим контролем та контролем комп'ютерної томографії 128	<i>Trachuk V.I., Korshak O.O., Koroliov A.E., Kostyliev M.V., Yehorova O.M., Yusupov T.A.</i> Open and subcutaneous radio frequency ablation of liver tumors under ultrasound and computer tomography control 128
<i>Хімич С.Д., Чемерис О.М.</i> Лікувальне харчування хворих із політравмою з супутнім ожирінням 129	<i>Khimich S.D., Chemerys O.M.</i> Dietotherapy in obese patients with polytrauma 129
<i>Хомин Г.О.</i> Особливості клініки хронічного панкреатиту та якості життя пацієнтів при коморбідності з вірусним гепатитом С 129	<i>Khomin H.O.</i> Features of chronic pancreatitis manifestation and quality of life on the background of viral hepatitis C 129
<i>Шайген О.Р.</i> Комплексне лікування хронічного панкреатиту з супутнім вірусним гепатитом С із включенням біорегуляційної терапії 130	<i>Shaihen O.R.</i> Complex treatment of chronic pancreatitis combined with viral hepatitis C including bioregulatory therapy 130
<i>Шевцова О.М., Мосійчук Л.М., Петішко О.П., Бочаров Г.І., Птушкіна Д.О.</i> Особливості вегетативного гомеостазу у хворих на хронічний атрофічний гастрит 130	<i>Shevtsova O.M., Mosiychuk L.M., Petishko O.P., Bocharov H.I., Ptushkina D.O.</i> Peculiarities of autonomic homeostasis in patients with chronic atrophic gastritis 130
<i>Шевченко Б.Ф., Зелениук О.В., Зигало Е.В.</i> Вегетативний статус при позапечінковому холестази у хворих із холелітазом 131	<i>Shevchenko B.F., Zeleniuk O.V., Zyhalo E.V.</i> Autonomic status in extrahepatic cholestasis in patients with cholelithiasis 131
<i>Шевченко Б.Ф., Зелениук О.В., Пролом Н.В., Галінський О.О.</i> Манодобітометрия в діагностиці позапечінкового холестази при ускладненому холелітазі 131	<i>Shevchenko B.F., Zeleniuk O.V., Prolom N.V., Galinsky O.O.</i> Mano-flow meter for the diagnosis of extrahepatic cholestasis in complicated cholelithiasis 131
<i>Щербиніна М.Б., Гладун В.М., Ємел'яненко Т.Г.</i> Валідація анкети для виявлення потенціальних пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою 131	<i>Shcherbynina M.B., Hladun V.M., Yemeljanenko T.H.</i> Questionnaire validation for revealing potential patients with gastroesophageal reflux disease 131
<i>Шипулін В.П., Чернявський В.В., Мельник Н.Г.</i> Метаболічні ефекти персоніфікованого лікування хворих на ожиріння та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від поліморфізму Pro12ALA (rs1801282) гена PPAR-γ2 132	<i>Shypulin V.P., Cherniavskiy V.V., Melnyk N.H.</i> Metabolic effects of personalized treatment of patients with obesity and non-alcoholic fatty liver disease depending on PRO12ALA (RS1801282) gene PPAR-γ2 polymorphism 132
<i>Ягмур В.Б., Коненко І.С., Кленіна І.А., Меланич С.Л., Попок Д.В.</i> Маркери холестази у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та різним ступенем фіброзу 132	<i>Yagmur V.B., Konenko I.S., Klenina I.A., Melanych S.L., Popok D.V.</i> Markers of cholestasis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and varied fibrosis degree 132



UDC 616.34-002.3-008.87

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216710>

Yu.M. Stepanov, M.V. Titova, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk

SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Age peculiarities of intestinal microbiocenosis disorders in the patients with ulcerative colitis and Crohn's disease

Abstract. Background. Inflammatory bowel diseases (IBD) such as ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) remain one of the most difficult and challenging gastroenterology problems. The impact of intestinal microflora and its changes on the development and progression of IBD has not been studied enough. The most dominant etiological hypothesis is that IBD is the result of an abnormal immune response to an altered intestinal microbiota caused by an environmental factor or pathogenic microorganisms in a genetically predisposed host. Altered gut microbiota dysbiosis in IBD is generally recognized, but the dependence of this change on the age still needs to be studied. The purpose of the study is to investigate the peculiarities of intestinal dysbiosis and the frequency of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in patients with IBD depending on nosology and age. **Materials and methods.** One hundred and twenty patients with IBD aged 19 to 79 years (average (43.90 ± 1.40) years) were examined; among them 83 patients had UC, and 37 ones had CD. All patients were divided into two groups according to nosology and age. The patients underwent a hydrogen breath test to detect SIBO, bacteriological examination of feces, and short-chain fatty acid (SCFAs) chromatography in coprofiltrate. **Results.** The profound qualitative and quantitative changes of the colon microflora and high frequency of SIBO in patients with IBD were revealed. The dependence of changes in the microflora composition of the small and large intestine in a patient on age and nosology was discovered. The decrease in the concentration of Bifidobacteria in the content of the colon was found mostly in young patients with CD, while the decrease in the number of Lactobacilli was mostly found in elderly patients in both groups. The frequency of hemolytic biovars of *Escherichia coli*, opportunistic enterobacteria, and fungi of the genus *Candida* in the colon increased with age. There were changes in both the total content and indices of some SCFAs in patients of both groups versus healthy persons that indicated the suppression of the metabolic activity of normal microflora in patients. Decreased levels of acetic and butyric acid indicated the severity of suppression of the production of these metabolites. **Conclusions.** The elderly patients were found to have a greater tendency to develop SIBO, a decrease in the colon Lactobacilli concentration, as well as an increased frequency of detection of conditionally pathogenic flora and fungi of the genus *Candida*. In young patients, there is mainly a subcompensated form of dysbiosis with a decrease in the concentration of Bifidobacteria. With age, there is also suppression of acetic and butyric acid production. The results of this study will allow clinicians to select therapeutic tactics in these patients more carefully, namely, will influence the choice of drugs that modulate the intestinal microbiota, taking into account not only the nosology but also the patient's age.

Keywords: inflammatory bowel disease; intestinal microflora; small intestinal bacterial overgrowth; short-chain fatty acids; ulcerative colitis; Crohn's disease

© «Гастроентерологія» / «Гастроэнтерология» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Степанов Юрій Миронович, доктор медичних наук, професор, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastrodnepri.ua

For correspondence: Yu. Stepanov, MD, PhD, Professor, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastrodnepri.ua

Introduction

Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), known as chronic inflammatory bowel disease (IBD), are multifactorial, potentially debilitating diseases with probable genetic heterogeneity and unknown etiology.

The steady increase in morbidity and prevalence of IBD on almost all continents make researchers consider IBD as one of the main important global health problems [1].

Unfortunately, the exact etiology of IBD remains unclear, and effective treatment is still not found. Today, the most accepted hypothesis of the pathogenesis of CD is the complex interactions between environmental factors, the immune system, and the microbial flora in a genetically predisposed person, which lead to aberrant nominal reactions and chronic inflammatory bowel disease [2]. It is believed that an inappropriate immune response to altered microbiota (or pathogenic microorganisms) under the influence of environmental factors contributes to the development of IBD.

It is known that the intestinal microbiota in healthy people has many benefits for the health of the host, in terms of protection against pathogens, for the nutrition, metabolism, and the immune system. Microbiota with more than 100 trillion microorganisms is involved in the fermentation of complex undigested polysaccharide polymers, the production of short-chain fatty acids (SCFAs), the synthesis of vitamins, energy production, the integrity of the intestinal mucosa, and pathogens. Numerical studies have shown that a patient with IBD shows significant changes in the composition of the microbiota compared with a healthy individual [4, 5].

The patients with UC and CD have a higher content of opportunistic and pathogenic flora (*Bacteroides* spp., *Eubacterium* spp., and others) in conditions of chronic inflammation and reduced content of beneficial bacteria that maintain the stability of the normal microflora of the gastrointestinal tract [6]. As a result, the production of some metabolites, including short-chain fatty acids, such as butyrate, propionate, and acetate, is reduced. These SCFAs are associated with the excitation of anti-inflammatory and antitumor reactions that promote the growth of intestinal epithelium. Butyrate is considered to be the main source of energy for the intestinal epithelium and helps to produce mucin (gel-like inner layer) in the lumen, which sets the physical barrier. SCFAs deficiency leads to atrophy of the epithelium and inflammation of the mucosa [7]. Recently, the most informative and reliable method of diagnosing intestinal dysbiosis (90–95% reliability) is the method of gas chromatography to determine the absolute and relative content of SCFAs in coprofiltrate, which allows in a short time to assess structural changes and metabolic activity of intestinal microflora [8].

Another manifestation of intestinal dysbiosis in patients with IBD is the syndrome of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). The causes that can lead to a violation of the microbiocenosis of the small intestine may be such as dysfunction of the ileocecal valve (common in patients with CD), taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, starvation, stress, infectious, and non-

communicable diseases, enzymopathy (lactase, gluten deficiency) and some other factors [9]. Diagnosing SIBO is quite long and troublesome. An alternative to the costly and painstaking aspiration method for detecting SIBO, which requires special equipment and culture, is the hydrogen breath test (HBT) with glucose loading. The test is quite simple to perform and has a high specificity, which successfully allows introducing this method in routine clinical practice.

It should be noted that the intestinal microbiota changes not only under the disease influence but also with age. Studies show that the species composition of the intestinal microbiota in elderly people differs from the composition in young ones. There is also no chronological threshold or age at which the composition of the microbiota suddenly changes; the changes occur gradually under the influence of the external factors (environment, stress, diet, and health, as well as under the influence of drugs, etc.) [10].

Given that current therapy for IBD is focused mainly on suppressing the immune system and is not always effective, there is a need to develop and apply other treatment methods. Some authors believe that dietary recommendations, with a known ability to modulate the intestinal microbiome, as well as the use of prebiotics, probiotics, antibiotics, and/or fecal transplants, are a unique opportunity to improve IBD treatment outcomes [11, 12].

In connection with the above, the **aim** of our study is to determine the severity of dysbiotic disorders of the quantitative and qualitative composition of the colon microflora, as well as the SIBO frequency in patients with IBD depending on nosological forms and age.

Materials and methods

We examined 120 patients with IBD aged 19 to 79 years (average (43.90 ± 1.40) years), among them 83 patients with UC and 37 ones with CD.

All patients were divided into two groups according to nosology and age (according to the WHO classification: from 25 to 44 years — young age, 45–59 years — middle age, 60–75 years — old age). The young group included 66 patients, the middle age group consisted of 30 patients, and the elderly group included 24 patients.

To determine the state of the microbiota of the small intestine, namely SIBO presence, a hydrogen breath test with glucose loading was performed using a gas analyzer Gastro⁺ Gastrolyzer from Bedfont Scientific Ltd (UK). The method is based on measuring the concentration of hydrogen in the air exhaled by a patient after ingestion of glucose solution (50 g per 250 ml of water), at regular intervals (0, 15, 30, 45, and 60 minutes). Hydrogen (H₂), which is formed in the intestinal lumen as a result of metabolic activity of the existing microflora, absorbs, enters the systemic bloodstream, and then excreted by the lungs as a component of exhaled air. The threshold level of hydrogen evolution is 10 ppm. In the presence of an increased amount of anaerobic microflora, there is an increase in the concentration of H₂ in the exhaled air. An increase in its level compared to the initial by 10 ppm or more indicates that a patient has a syndrome of bacterial overgrowth. The study was conducted under the standards [13].

Table 1 — Indicators of HBT in the studied patients (ppm), $M \pm m$

Measurement time, min	IBD (n = 120)			UC (n = 83)			CD (n = 37)		
	young age (n = 66)	middle age (n = 30)	elderly age (n = 24)	young age (n = 43)	middle age (n = 22)	elderly age (n = 18)	young age (n = 23)	middle age (n = 8)	elderly age (n = 6)
0	10.3 ± 2.1	7.2 ± 2.1	6.7 ± 2.1	7.5 ± 1.1	8.2 ± 2.6	8.1 ± 2.0	6.5 ± 3.6	7.4 ± 2.9	11.5 ± 1.9
15	19.7 ± 1.6	15.8 ± 1.7	15.8 ± 1.7	14.9 ± 2.7	16.1 ± 1.2	16.1 ± 1.2	14.9 ± 1.4	13.5 ± 1.3	14.3 ± 2.1
30	27.8 ± 2.6	16.7 ± 1.9	36.7 ± 1.9	24.3 ± 2.6	22.2 ± 1.9	28.2 ± 1.9	22.2 ± 1.8	14.3 ± 2.1	25.1 ± 3.3
45	23.4 ± 2.2	28.2 ± 3.2	39.2 ± 3.2	29.6 ± 2.5	28.1 ± 3.0	39.1 ± 3.0	20.1 ± 3.3	15.1 ± 3.3	41.6 ± 2.8
60	17.5 ± 2.9	12.5 ± 2.1	22.5 ± 2.1	18.7 ± 3.2	14.6 ± 2.8	34.6 ± 2.8	15.7 ± 2.8	11.6 ± 2.8	32.4 ± 2.7
Mean	21.8 ± 2.3*	14.1 ± 2.4	24.4 ± 2.4	21.4 ± 3.1*	17.8 ± 2.3	25.2 ± 2.3	24.6 ± 2.6*	12.4 ± 2.7	25.4 ± 2.9

Note. * — $p < 0.05$ — significance of differences between HBT indices in patients with UC and CD depending on age.

Microbiological research methods

The studies of the species and quantitative composition of the colon microflora were performed by sowing ten-fold dilutions (10^{-1} – 10^{-9}) on a standard set of selective and differential diagnostic nutrient media for the isolation of aerobic and anaerobic microorganisms. Gradation of deviations in the composition of the intestinal microflora was carried out in three stages: I degree — compensated dysbiosis (DI), mild; II degree — subcompensated (D II), average; III degree — uncompensated (D III), severe dysbiosis.

Short-chain fatty acid chromatography in the patient’s coprofiltrate was performed on a Crystal-5000 chromatograph according to the method of Guohua Zhao (2006). The control values of the content of QLC in the feces were: acetic acid (C2) — 0.013–0.028 $\mu\text{l/ml}$, propionic acid (C3) — 0.0043–0.0057 $\mu\text{l/ml}$, butyric acid (C4) — 0.00068–0.0008 $\mu\text{l/ml}$.

Statistical methods

To optimize the findings and automate data processing, the obtained indicators were entered into a database management system built using an integrated application package Statistica for Windows 6.0.

Descriptive and inductive statistics were used for statistical data analysis. The comparison of the average values of the variables was carried out using parametric methods (Student’s t -test) with a normal distribution of these features, expressed in the interval scale. Differences between the two indicators were considered probable at $p < 0.05$. The conformity of the type of distribution of the features of the normal distribution was checked using the Shapiro-Wilk method. In other cases, a nonparametric method (Mann-Whitney U test) was used. The χ^2 test was used to compare the particle distribution of two or more variables. The correlation analysis was performed according to Pearson (for data expressed in interval scales) and according to Spearman (for data expressed not in interval scales). All calculations were performed in SPSS 9.0 for Windows.

All measuring equipment used in the work were metrologically verified in the prescribed manner.

Results

The analysis of the frequency of SIBO detection showed that the changes in the state of the microflora of the small intestine were observed in 62.5 % of patients with IBD in equal proportion by nosology.

The analysis of HBT indicators depending on age showed that the largest changes in the concentration of hydrogen in exhaled air were observed in elderly patients (Table 1).

At the same time, significant differences were concerned with the compared results of young and elderly patients with UC and CD ($p < 0.05$).

The frequency of SIBO was 95.8 % of elderly patients, almost 2 times less in young and middle-aged patients (51.5 and 60.0 %, respectively) (Fig. 1).

Thus, a larger number of patients with IBD are characterized by disorders in the microbiocenosis of the small intestine in the form of SIBO, which were significantly dependent on age and prevailed in elderly patients.

The study of the state of the colon microbiocenosis was performed in 114 patients with IBD. Among them, there were 80 patients with UC and 34 patients with CD. The young group included 62 patients, the middle-age group consisted of 30 patients, and 22 men were in the elderly group.

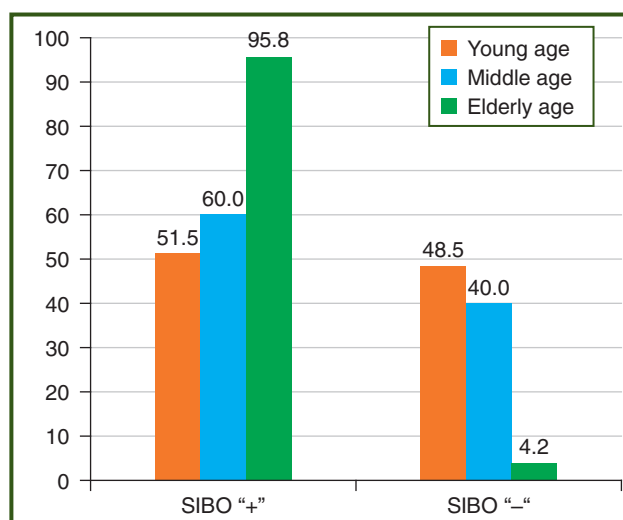


Figure 1 — Frequency of SIBO depending on age

The results of the microbiological studies of the colon content in patients with IBD showed the presence of profound changes in the qualitative and quantitative composition of the microflora in 99.1 % of patients.

As can be seen from Table 2, the patients with subcompensated and decompensated forms of dysbiosis predominated among young patients, while subcompensated and decompensated forms of dysbiosis were defined in the same number of patients in elderly individuals.

According to the nosological feature, 75.0 % of patients with CD had a compensated form of dysbiosis, 44.4 % of patients with IBD experienced subcompensated dysbiosis.

The distribution of patients depending on age and nosology is shown in Table 2.

The average number of microorganisms in the colon content depending on age and nosology are shown in Table 3. According to the obtained data, there are significant differences in the composition of the patients' normal colon flora in all study groups. The decrease in the concentration of *Bifidobacteria* in the colon content was found mostly in young-aged

patients with IBD, while the decrease in the number of *Lactobacilli* was revealed in 90.9 % of elderly patients, namely in all patients with CD and in 88.9 % of elderly patients with UC.

The frequency of isolation of yeast-like fungi of the genus *Candida* was almost the same in patients with IBD. However, it should be noted that in patients with UC the frequency of detection of fungi of the genus *Candida* increased with increasing age of patients. Besides, in the group of elderly patients, the frequency of detection of conditionally pathogenic flora was higher.

Study of the content of short-chain fatty acids in feces

We investigated the content of SCFAs C2-C4 in the feces for a more detailed study of intestinal microbiocenosis disorders in patients with IBD. Using gas chromatography, we studied coprofiltrates in 49 patients with IBD, among them, there are 35 patients with UC and 14 individuals with CD. There are 24 patients in the young-aged group, 12 patients in the middle-aged, and 13 men in the elderly groups.

Table 2 — The state of colon microbiocenosis in patients with IBD depending on age and nosology

Group		Patients (N — absolute number, and %)									
		Total		Norm		Grade of colon microbiocenosis					
						the first		the second		the third	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
IBD (n = 114)	young age	62	100	1	1.6	18	29.0	30	48.4	13	21.0
	middle age	30	100	0	0	9	30.0	10	33.3	11	36.7
	elderly age	22	100	0	0	6	27.2	8	36.4	8	36.4
CD (n = 34)	young age	22	100	1	4.5	6	27.3	10	45.5	5	22.7
	middle age	8	100	0	0	1	12.5	2	25.0	5	62.5*
	elderly age	4	100	0	0	3	75.0	0	0	1	25.0
UC (n = 80)	young age	40	100	0	0	12	30.0	20	50.0	8	20.0
	middle age	22	100	0	0	8	36.4	8	36.4	6	27.2
	elderly age	18	100	0	0	3	16.7	8	44.4	7	38.9

Note. * — $p < 0.05$ — the difference between the groups of patients of young and middle age with CD grade III dysbiosis ($\chi^2 = 4.18$; $p < 0.05$).

Table 3 — The patients with altered concentrations of microorganisms depending on age and nosology

Microorganism	Frequency of revealed disorders (%)								
	IBD (n = 114)			CD (n = 34)			UC (n = 80)		
	young age (n = 62)	middle age (n = 30)	elderly age (n = 22)	young age (n = 22)	middle age (n = 8)	elderly age (n = 4)	young age (n = 40)	middle age (n = 22)	elderly age (n = 18)
<i>Bifidobacterium</i> < Ig8.0 CFU/g	30.7	23.3	13.6	31.8	50.0	0	30.0	13.6	16.7
<i>Lactobacillus</i> < Ig6.0 CFU/g	82.3	86.7	90.9	68.2	87.5	100.0	90.0	86.4	88.9
<i>Candida</i> ≥ Ig4.0 CFU/g	35.5	40.0	36.4	36.4	62.5	0	35.0	31.8	44.4
Conditionally pathogenic flora ≥ Ig5.0 CFU/g	37.1	36.7	40.9	50.0	50.0	25.0	30.0	31.8	44.4

Table 4 — The content of SCFAs in the coprofiltrate of young patients with IBD, µg/µl

Index	Control (n = 7) M ± m	IBD (n = 24) M ± m	UC (n = 15) M ± m	CD (n = 9) M ± m
Acetic acid	0.200 ± 0.003	0.057 ± 0.015***	0.048 ± 0.017***	0.072 ± 0.020***
Propionic acid	0.0045 ± 0.0002	0.033 ± 0.007***	0.024 ± 0.007**	0.048 ± 0.016
Butyric acid	0.080 ± 0.001	0.058 ± 0.012	0.051 ± 0.013*	0.07 ± 0.01
Σ (C2-C4)	0.008 ± 0.001	0.04 ± 0.01*	0.039 ± 0.010*	0.06 ± 0.01***

Notes: * — $p < 0.05$ — probability of changes compared with the control group; ** — $p < 0.01$ — probability of changes compared with the control group; *** — $p < 0.001$ — probability of changes compared with the control group.

Table 5 — The content of SCFAs in the coprofiltrate of middle-aged patients with IBD, µg/µl

Index	Control (n = 7) M ± m	IBD (n = 12) M ± m	UC (n = 9) M ± m	CD (n = 3) M ± m
Acetic acid	0.200 ± 0.003	0.026 ± 0.011***	0.03 ± 0.01***	0.011 ± 0.005***
Propionic acid	0.0045 ± 0.0002	0.012 ± 0.004***	0.014 ± 0.006	0.007 ± 0.001
Butyric acid	0.080 ± 0.001	0.061 ± 0.019	0.010 ± 0.022**	0.058 ± 0.008*
Σ (C2-C4)	0.008 ± 0.001	0.03 ± 0.01*	0.21 ± 0.01***	0.020 ± 0.001***

Notes: * — $p < 0.05$ - probability of changes compared with the control group; ** — $p < 0.01$ — probability of changes compared with the control group; *** — $p < 0.001$ — probability of changes compared with the control group.

Table 6 — The content of SCFAs in the coprofiltrate of elderly-aged patients with IBD, µg/µl

Index	Control (n = 7) M ± m	IBD (n = 13) M ± m	UC (n = 11) M ± m	CD (n = 2) M ± m
Acetic acid	0.200 ± 0.003	0.041 ± 0.015**	0.049 ± 0.017**	0.010 ± 0.002**
Propionic acid	0.0045 ± 0.0002	0.018 ± 0.005*	0.018 ± 0.007	0.016 ± 0.004*
Butyric acid	0.080 ± 0.001	0.042 ± 0.024	0.046 ± 0.028	0.024 ± 0.018*
Σ (C2-C4)	0.008 ± 0.001	0.03 ± 0.01*	0.03 ± 0.01*	0.010 ± 0.009

Notes: * — $p < 0.05$ — probability of changes compared with the control group; ** — $p < 0.01$ — probability of changes compared with the control group.

Depending on the age of patients with IBD, there was the suppression of the metabolic activity of normal microflora, which manifested itself in the changes of both the total content and indices of some SCFAs versus healthy individuals (Tables 4–6).

Thus, the level of acetic acid (C2) in 100 % young-aged, middle-aged, and elderly patients with IBD was reduced versus control ($p < 0.001$). This fact indicated a pronounced inhibition of the producers of this metabolite, which was confirmed microbiologically. Hemolytic *Escherichia coli* biovars were sown in patients with IBD, moreover, their domination over *Escherichia coli* with normal enzymatic activity was observed. It should be noted that the decrease in acetic acid was significant with age. Indices of propionic acid (C4) in all groups tended to increase in comparison with the control, and butyric acid (C4) decreased in middle-aged and elderly patients.

An increased anaerobic index (AI) indicates the shift in the redox balance aside of oxidized acids. (Note. AI is the ratio of the sum of concentrations (C) of reduced acids to less reduced: (C propionic + C butyric) / C acetic (Gunzalus I., Steiner R., 1963)). In our opinion, such AI changes

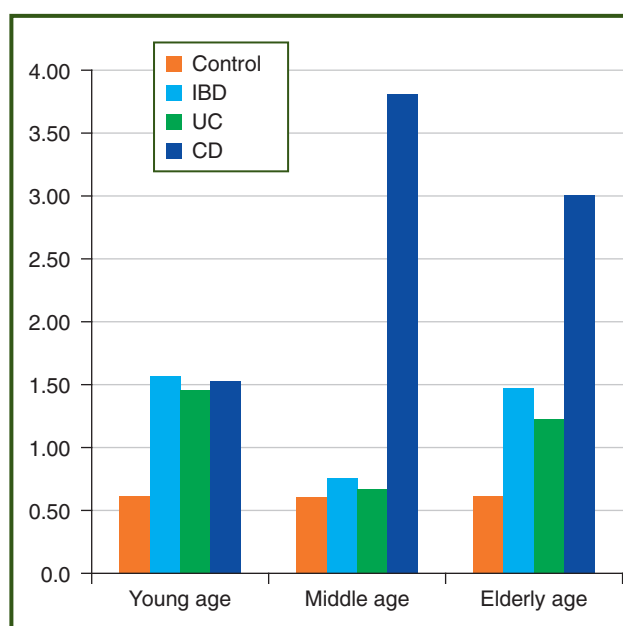


Figure 2 — Anaerobic index of patients with IBD depending on age

can be explained by the simultaneous suppression of the production of all SCFAs, which means structural and metabolic intestine imbalance because of disease progression. In young-aged and elderly patients, the AI increased and was 1.57 and 1.46, respectively, which reflected the suppression mainly of acetic acid (*E. coli* and anaerobic populations) (Fig. 2).

It was determined that synthesis, absorption, and utilization of SCFAs with the length of carbon atoms C2-C4 was disrupted in patients with IBD, regardless of nosology, but depending on age. That is why the content and especially the ratio of individual SCFAs in coprofiltrate had different changes.

Therefore, multidirectional deviations of these metabolites from the control can be the biochemical markers of structural and functional disorders of the intestinal microbiocenosis. Taking into account the above, the determination of SCFAs can have diagnostic and prognostic significance.

Conclusions

The profound changes in the qualitative and quantitative composition of the colon microflora were in 99.1 % of patients and SIBO in 62.5 % of ones with IBD. The dependence of microflora changes of the small and large intestine in patients on age and nosology was revealed. 95.8 % of elderly patients had SIBO, which was revealed almost 2 times less in middle-aged and young-aged patients.

There was subcompensated dysbiosis in young-aged patients, while middle-aged and elderly patients had more often decompensated dysbiosis. The decrease in the *Bifidobacteria* concentration in the colon was found mostly in young-aged patients with CD, while the reduced *Lactobacillus* level was mostly found in elderly patients in both nosology groups. The frequency of hemolytic biovars of *Escherichia coli*, conditionally pathogenic flora, and fungi of the genus *Candida* also increased with age.

Depending on the age of patients with IBD, there were changes in both the total content and indices of some SCFAs compared with healthy people, which indicated the suppression of the metabolic activity of normal microflora. Thus, 100 % of patients had a reduced level of acetic acid (C2) versus control, which indicated a pronounced inhibition of the production of this metabolite, namely *Escherichia coli* with normal enzymatic activity. Butyric acid (C4), which is an energy substrate for colon epitheliocytes, was reduced in middle-aged and elderly patients that indicated the need for an additional source of this metabolite for this age group.

The results of this research will allow clinicians to select therapeutic tactics in these patients more carefully, namely, will influence the choice of drugs that modulate the intestinal microbiota, taking into account not only the nosology form but also the patient's age.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

References

1. Kaplan G.G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. 12 (12). 720-727. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150.
2. Nishida A., Inoue R., Inatomi O., Bamba S., Naito Y., Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin. J. Gastroenterol.* 2018. 11 (1). 1-10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5.
3. Khan I., Ullah N., Zha L. et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? *IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. Pathogens.* 2019. 8 (3). 126. Published 2019 Aug 13. doi: 10.3390/pathogens8030126.
4. Sartor R.B., Wu G.D. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology.* 2017. 152 (2). 327-339. e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.012.
5. Takahashi K., Nishida A., Fujimoto T. et al. Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn's Disease [published correction appears in *Digestion.* 2016. 93 (2). 174]. *Digestion.* 2016. 93 (1). 59-65. doi: 10.1159/000441768.
6. Bourkovskaya V.A., Beloborodova E.I., Akimova L.A. et al. Narushenie mikrobiocenoza kishechnika pri hronicheskikh vospalitel'nyh zabolevaniyah kishechnika i absorbcionnaja funkciya tonkoj kishki [Disturbed intestinal microocenosis in chronic inflammatory intestinal diseases and absorption function of the small intestine]. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2009. 24 (4-2). 40-45. (In Russian).
7. Vemuri R., Gundamaraju R., Shastri M.D. et al. Gut Microbial Changes, Interactions, and Their Implications on Human Lifecycle: An Ageing Perspective. *Biomed. Res. Int.* 2018. 2018. 4178607. Published 2018 Feb 26. doi: 10.1155/2018/4178607.
8. Bel'mer S.V., Ardatskaja M.D., Akopjan A.N. Korotkocepocheynye zhirnye kisloty v lechenii funkcionallyh zabolevanij kishechnika u detej. *Teoreticheskoe obosnovanie i prakticheskoe primenenie.* M.: Prima Print, 2015. 48. (In Russian).
9. Stepanov Yu.M., Titova M.V., Tatarchuk O.M. Porushennija mikrobiocenozu товstogo kishechnika i chastota sindromu nadlishkovogo bakterial'nogo rostu u hvornih na hronichni zapal'ni zahvorjuvanja kishechnika [Large intestine microbiocenosis disorders and the incidence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients suffering from inflammatory bowel diseases]. *Gastroenterologia.* 2020. № 1 (54). 44-50. (In Ukrainian). doi: 10.22141/2308-2097.54.1.2020.199141.
10. O'Toole P.W., Jeffery I.B. Gut microbiota and aging. *Science.* 2015. 350 (6265). 1214-1215. doi: 10.1126/science.aac8469.
11. Green N., Miller T., Suskind D., Lee D. A Review of Dietary Therapy for IBD and a Vision for the Future. *Nutrients.* 2019. 11 (5). 947. Published 2019 Apr 26. doi: 10.3390/nu11050947.
12. Tarasiuk A., Eibl G. Nutritional support and probiotics as potential treatment in IBD [published online ahead of print, 2020 May 3]. *Curr. Drug. Targets.* 2020. doi: 10.2174/1389450121666200504075519.
13. Rezaie A., Buresi M., Lembo A. et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2017. 112 (5). 775-784. doi: 10.1038/ajg.2017.46.

Received 12.09.2020

Revised 29.09.2020

Accepted 01.10.2020 ■

Степанов Ю.М., Титова М.В., Кленіна І.А., Татарчук А.Н.
 ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Вікові особливості порушень мікробіоценозу кишечника у пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом і хворобою Крона

Резюме. Актуальність. Хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗК), а саме неспецифічний виразковий коліт (НВК) і хвороба Крона (ХК), залишаються однією з найбільш складних і актуальних проблем гастроентерології в усьому світі. На цей час залишається недостатньо вивченим питання про вплив мікрофлори кишечника та її змін на розвиток і прогресування запального процесу. Однак найбільш домінуюча етіологічна гіпотеза говорить про те, що ХЗК є результатом аномальної імунної відповіді на змінену мікробіоту кишечника під впливом факторів довкілля або патогенних мікроорганізмів у генетично схильного хазяїна. Зміни мікробіоти при ХЗК загально визнані, але залежність цих змін від віку пацієнтів ще потребує дослідження. **Мета дослідження:** вивчити особливості дисбіозу кишечника й частоти синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) у пацієнтів із ХЗК залежно від нозології та віку. **Матеріали та методи.** Обстежено 120 пацієнтів із ХЗК віком від 19 до 79 років, у середньому (43,90 ± 1,40) року; серед них 83 хворих на НВК, 37 — ХК. Усі хворі були розділені на групи залежно від нозології та віку. Хворим були проведені водневий дихальний тест для виявлення СНБР, бактеріологічне дослідження калу й хроматографія коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) в копрофільтрах. **Результати.** Встановлені наявність глибоких змін якісного і кількісного складу мікрофлори товстої кишки і висока частота виявлення СНБР у пацієнтів із ХЗК. Виявлена залежність змін складу мікрофлори тонкої і товстої кишки у хворих від віку та нозології. Зниження концентрації біфідо-

бактерій у вмісті товстого кишечника виявляли найчастіше у пацієнтів молодого віку з ХК, тоді як зниження кількості лактобактерій частіше визначалося у хворих похилого віку в обох нозологічних групах. Із віком зростала частота виявлення гемолітичних біоварів кишкової палички, умовно-патогенних ентеробактерій і грибів роду *Candida*. Спостерігалися зміни як сумарного загального змісту, так і показників окремих КЖК порівняно зі здоровими особами, що свідчило про пригнічення метаболічної активності нормальної мікрофлори. Зниження рівнів оцтової та масляної кислоти вказувало на виражене пригнічення продуцентів цих метаболітів. **Висновки.** Виявлено, що хворі похилого віку більш схильні до розвитку СНБР, зниження концентрації лактобактерій у вмісті товстої кишки, а також збільшення частоти виявлення умовно-патогенних ентеробактерій і грибів роду *Candida*. У хворих молодого віку переважно виявляється субкомпенсована форма дисбіозу зі зниженням концентрації біфідобактерій. Із віком також спостерігається пригнічення продуцентів оцтової і масляної кислоти. Результати цих досліджень дадуть можливість клініцистам більш ретельно підбирати терапевтичну тактику, а саме вплинуть на вибір препаратів, які модулюють мікробіоту кишечника, з урахуванням не тільки нозологічної форми, а й віку пацієнта.

Ключові слова: хронічні запальні захворювання кишечника; мікрофлора кишечника; синдром надлишкового бактеріального росту; коротколанцюгові жирні кислоти; неспецифічний виразковий коліт; хвороба Крона

Степанов Ю.М., Титова М.В., Кленіна І.А., Татарчук А.Н.
 ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України», г. Днепр, Украина

Возрастные особенности нарушений микробиоценоза кишечника у пациентов с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона

Резюме. Актуальность. Хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК), а именно неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК), остаются одной из наиболее сложных и актуальных проблем гастроэнтерологии во всем мире. В настоящее время остается недостаточно изученным вопрос о влиянии микрофлоры кишечника и ее изменений на развитие и прогрессирование воспалительного процесса. Однако наиболее доминирующая этиологическая гипотеза говорит о том, что ХВЗК являются результатом аномального иммунного ответа на измененную микробиоту кишечника под воздействием факторов окружающей среды или патогенных микроорганизмов у генетически склонного хозяина. Изменения микробиоты при ХВЗК общепризнаны, но зависимость этих изменений от возраста пациентов еще нуждается в исследовании. **Цель исследования:** изучить особенности дисбиоза кишечника и частоты синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) у пациентов с ХВЗК в зависимости от нозологии и возраста. **Материалы и методы.** Обследовано 120 пациентов с ХВЗК в возрасте от 19 до 79 лет, в среднем (43,90 ± 1,40) года; среди них 83 больных НЯК, 37 — БК. Все больные были разделены на группы в зависимости от нозологии и возраста. Больным были проведены водородный дыхательный тест для выявления СИБР, бактериологическое исследование кала и хроматография короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в копрофильтрах. **Результаты.** Установлены наличие глубоких изменений качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки и высокая частота выявления СИБР у пациентов с ХВЗК. Выведена зависимость изменений состава микрофлоры тонкой и толстой кишки у больных от возраста и нозо-

логии. Снижение концентрации бифидобактерий в содержимом толстого кишечника выявляли чаще всего у пациентов молодого возраста с БК, тогда как снижение количества лактобактерий чаще определялось у больных пожилого возраста в обеих нозологических группах. С возрастом росла частота выявления гемолитических биоваров кишечной палочки, условно-патогенных энтеробактерий и грибов рода *Candida*. Наблюдались изменения как суммарного общего содержания, так и показателей отдельных КЖК относительно здоровых лиц, что свидетельствовало об угнетении метаболической активности нормальной микрофлоры. Снижение уровня уксусной и масляной кислоты указывало на выраженное угнетение продуцентов этих метаболитов. **Выводы.** Выведено, что больные пожилого возраста более склонны к развитию СИБР, снижению концентрации лактобактерий в содержимом толстой кишки, а также увеличению частоты выявления условно-патогенных энтеробактерий и грибов рода *Candida*. У больных молодого возраста преимущественно выявляется субкомпенсированная форма дисбиоза со снижением концентрации бифидобактерий. С возрастом также наблюдается угнетение продуцентов уксусной и масляной кислоты. Результаты данных исследований предоставят возможность клиницистам более тщательно подбирать терапевтическую тактику, а именно повлиять на выбор препаратов, которые модулируют микробиоту кишечника, с учетом не только нозологической формы, но и возраста пациента.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания кишечника; микрофлора кишечника; синдром избыточного бактериального роста; короткоцепочечные жирные кислоты; неспецифический язвенный колит; болезнь Крона

Ефективність ступеневої терапії Ессенціалє® Н та Ессенціалє® форте Н

ЕФЛ* відновлюють мембрану

Припинення руйнування клітин та виходу трансаміназ

АСТ
АЛТ

При виявленні синдрому цитолізу (цитоліз < 5N) застосування препарату Ессенціалє® форте Н є патогенетично обґрунтованим¹

Ессенціалє® Н –

10 мл розчин для ін'єкцій в/в 10 днів²

Ессенціалє® форте Н – 2 капсули 3 рази 60 днів³



Препарат Ессенціалє® форте Н, капс. 300 мг №30 Р.П. № UA/8682/01/01. Наказ МОЗ України № 1504 від 16.08.2018; Препарат Ессенціалє® Н, розчин для ін'єкцій 250 мг/5 мл. Р.П. №UA/8626/01/01. Наказ МОЗ України №763 від 02.04.2020

*ЕФЛ – есенціальні фосфоліпіди; АСТ – аспартатамінотрансфераза; АЛТ – аланінамінотрансфераза

1. Вялов С. Синдром цитоліза в гастроентерології: тактика ведення пацієнта в общій практиці. Гастроентерологія №1, 2013, с.42-47
2. Інструкція для медичного застосування препарату Ессенціалє® Н. Наказ МОЗ України №763 від 02.04.2020. РП UA/7720/01/01
3. Інструкція для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Наказ МОЗ України №1504 від 16.08.2018. РП UA/8682/01/01
4. NAN Jun. Clinical analysis of Essentiale treatment of 90 patients with non-alcoholic fatty liver. Guide of China Medicine, 2009;9(35):249-250
5. Sas et al. Beneficial influence of polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. Journal of Hepatology 2013, vol. 58, s409-s566

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ЕССЕНЦІАЛЄ® Н*

Склад: діюча речовина: «Есенціальні фосфоліпіди»®= EPL®-субстанція (фосфоліпіди із соєвих бобів (93 % (3-sn-фосфатидил)холіну), які містять α -токоферол, етанол 96 %); 1 мл розчину містить «Есенціальні фосфоліпіди»®= EPL® - субстанція (фосфоліпіди із соєвих бобів (93 % (3-sn-фосфатидил)холіну), які містять α -токоферол, етанол 96 %) – 50 мг; допоміжні речовини: спирт бензиловий, кислота дезоксиолева, натрію хлорид, натрію гідроксид, рибофлавін (E 101), вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Прозорий розчин жовтого кольору, практично вільний від видимих суспендованих часток. **Фармакотерапевтична група.** Препарати при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТХ А05В А. **Фармакодинаміка.** Мембрани гепатоцитів та їх органили завжди зазнають ушкоджень, фосфоліпіди, що містяться у препараті Ессенціалє® Н, за своєю хімічною структурою подібні до ендогенних фосфоліпідів, але мають набагато вищий вміст поліненасичених (есенціальних) жирних кислот. Вони впливають на порушений ліпідний метаболізм шляхом регуляції метаболізму ліпопротеїнів. **Фармакокінетика.** При пероральному прийомі більше 90 % препарату всмоктується в тонкому кишечнику. Період напіввиведення для холинового компонента становить 66 годин, для насичених жирних кислот – 32 години. **Показання.** Неалкогольний стеатогепатит, алкогольний стеатогепатит, гострі і хронічні гепатити різної етіології, цироз печінки, перед- і післяопераційне лікування при хірургічному втручанні на печінці та жовчовивідних шляхах, псоріаз, радіаційний синдром. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, не слід призначати новонародженим і недоношеним немовлятам. **Особливі заходи безпеки.** Застосовуйте тільки прозорий розчин. Препарат несумісний з електролітними розчинами, не можна змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. Препарат слід повільно вводити у вену (внутрішньовенно), не можна вводити у м'язи (внутрішньом'язово). **Особливості застосування.** При розведенні Ессенціалє® Н для приготування інфузійного розчину (у разі неможливості використовувати власну кров пацієнта) слід застосовувати розчини, вільні від електролітів, а саме: 5% або 10% розчин глюкози (у співвідношенні 1:1), 5% розчин кислоти. Не рекомендується під час вагітності та годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не виявлено. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям віком від 12 років призначають внутрішньовенно повільно 5–10 мл на добу, а у тяжких випадках – від 10 до 20 мл на добу. 10 мл препарату можна вводити за один раз. Загальний курс лікування становить 3–6 місяців. Лікування псоріазу починають із прийому 2 капсул Ессенціалє® форте Н 3 рази на добу протягом 2 тижнів. **Побічні реакції.** Можливі порушення з боку шлунково-кишкового тракту (пронос), реакції гіперчутливості, висипання, свербіж, кропив'янка та реакції у місці введення препарату. **Упаковка.** № 5: по 5 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Галічфарм», Україна. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8.

*Інформацію подано скорочено. Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препарату Ессенціалє® Н

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»: Київ, 01033, вул. Жиланська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01, www.sanofi.ua

SANOFI

Ентерожерміна® Форте

70%

імунних клітин
зосереджено
в слизовій оболонці
кишечника¹



Відновлює
нормальну
мікрофлору
кишечника²



Пригнічує
патогенну
мікрофлору
кишечника²



Починає діяти
вже через
2 години²



1 флакон
на добу²
з 1-го дня прийому
антибіотиків³

MAT-UA-2000846-0.2-11/2020

SANOFI

1. Vighi G, Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Frati F. Allergy and the gastrointestinal system. Clin Exp Immunol. 2008;153 Suppl 1(Suppl 1):3-6. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03713.x

2. Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна® Форте, суспензія оральна. РП №UA/15608/01/01.

3. Nista E.C. et al. Bacillus clausii therapy to reduce side-effects of anti-Helicobacter pylori treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 1181-1188.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»:
Київ, 01033, вул. Жилианська, 48-50а,
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.
www.sanofi.ua



Gut bacterial bile salt hydrolase activity correlates with cardiovascular risk: a case-control study

Abstract. Background. Serum cholesterol may be regulated by bile acid metabolism in the gut that depends on bacterial bile salt hydrolase (BSH) activity. There are limiting data regarding the clear effect of BSH on host lipid metabolism and cardiovascular risk (CVR). The investigation aimed to assess the relationship between the gut bacterial BSH relative activity (RA) and serum cholesterol with CVR levels. **Materials and methods.** The investigation was conducted as a case-control study and included 26 almost healthy participants (a control group) and 77 patients with dyslipidemia and without anamnesis of major cardiovascular events (a case group). The total RA of gut BSH, lipid profile, and CVR level according to 5 risk scores were assessed. **Results.** The RA of BSH was higher in healthy adults comparing to participants with dyslipidemia ($p < 0.001$). There were found moderate negative correlation between RA of gut bacterial BSH and total cholesterol (TC) (-0.38) and moderate correlation with low-density lipoproteins (LDL) (-0.36) with linear relationship that is defined by equation: $LDL = -5.33 \cdot RA \text{ of BSH} + 4.479$. It was revealed that with increasing of RA of gut bacterial BSH, the risk of dyslipidemia decreased ($p < 0.001$), $OR = 1.06 \cdot 10^{-10}$ (95% confidence interval; $2.5 \cdot 10^{-15} - 4.5 \cdot 10^{-6}$). There was found a moderate negative correlation between RA of gut bacterial BSH and CVR levels according to Globorisk score (-0.34), Framingham score (-0.34), 2013 ACC/AHA algorithm (-0.32), PROCAM score (-0.35), and WHO risk chart (-0.34). **Conclusions.** The total RA of the gut bacterial BSH negatively correlated with TC, LDL, and CVR levels according to 5 risk scores and was negatively associated with the risk of dyslipidemia.

Keywords: bile salt hydrolase activity; dyslipidemia; cardiovascular risk

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) are one of the most prominent contributors to the global burden from noncommunicable diseases in the world [1, 2]. There are a lot of risk factors that may have a different impact on the development and progression of CVD, for example, hypercholesterolemia, arterial hypertension, smoking, diabetes mellitus, metabolic syndrome, etc. Dyslipidemia, especially hypercholesterolemia due to high levels of total cholesterol (TC) and low-density lipoproteins (LDL), is an important influencing factor on cardiovascular risk (CVR) level [3, 4].

The serum level of cholesterol is maintained mainly by the regulation of *de novo* synthesis and partially with food [5]. A newly synthesized cholesterol is required for subsequent

cell membrane formation, producing steroid hormones and primary bile acids (BAs) [5, 6]. The latter requires a large proportion of cholesterol [5–7]. Primary BAs with bile enter the small intestine where they play a role in lipid metabolism and after that return to the liver by reabsorption in the ileum (entero-hepatic circulation) [8]. In intestines, bile acid salts may be deconjugated by bile salt hydrolase (BSH) produced by different gut bacteria [8–10]. Deconjugated secondary BAs are less soluble and eliminated with feces leading to a decrease of BA pool of entero-hepatic circulation. Subsequently, this stimulates the liver to increase free cholesterol uptake from the blood to *de novo* synthesis of primary BA [8–11]. Therefore, BSH is considered to have a hypocholesterolemic effect.

A recent study [12] has shown eight phylogenetic variants of BSH that have different enzymatic activity, distribution, and general activity in different populations, probably due to gut microbiome composition. A correlation was found between certain variants of BSH and atherosclerosis, diabetes, and cardiovascular mortality. The authors noted that BSH maybe had a pleiotropic impact on the atherosclerosis development but further investigations are required to find a clear relationship between BSH and CVD. And we didn't find any data regarding the relationships between the activity of bacterial BSH and CVR assessed using valid risk scores.

The purpose of this investigation was to evaluate the possible relationship between the total relative activity (RA) of gut bacterial BSH and lipid profile values with CVR assessed by valid risk scores in healthy adults and patients with dyslipidemia.

The tasks of the study were:

1. To evaluate and compare the total RA of gut bacterial BSH in the compared groups.
2. To assess the statistical relationship between the total RA of gut bacterial BSH and lipid profile values of the compared groups.
3. To assess the statistical relationship between the total RA of gut bacterial BSH and CVR levels calculated using valid risk scores in the compared groups.

Materials and methods

The clinical investigation was conducted in accordance with the Ukrainian laws, the requirements of Good Clinical Practice, ethical principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent for participation in the investigation had been obtained from all participants before the trial began. The protocol was approved by the Bioethical Committee of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Study design and participants. The study was conducted as a case-control study. The study population included participants of both genders: 26 almost healthy participants aged 22–44 years without dyslipidemia (a control group) and 77 patients aged 40–74 years with dyslipidemia and without anamnesis of major cardiovascular events (a case group). For the case group, the inclusion criteria were as follows: men and women aged 30–74 years; LDL level ≥ 3.0 mmol/l; TC level > 5.0 mmol/l; patients who have not previously received statins or received them more than 6 months before investigation; informed written consent. Exclusion criteria were as follows: administration of any lipid-lowering drugs for 4 weeks before investigation; previous history of major cardiovascular events (myocardial infarction, stroke); chronic liver disease; any acute diseases within 2 months before the investigation; participation in other clinical trials.

Assessment of total RA of gut bacterial BSH. For the evaluation of total RA of gut bacterial BSH, the specimens of participants' feces were collected immediately after defecation. The ultra-performance liquid chromatography — mass spectrometry was used for the assessment of total enzyme activity of gut BSH of fecal samples as it was described before [13, 14]. The relative activity of gut BSH was expressed in units of choloylglycine hydrolase/mL (from *Clostridium*

perfringens, EC 3.5.1.24, Sigma-Aldrich). The total RA of gut bacterial BSH of patients' fecal samples was evaluated in the Laboratory of Bioorganic Chemistry and Molecular Imaging, Institute of Chemical Sciences and Engineering, Lausanne, Switzerland (based on the signed memorandum about collaboration between the Laboratory and the Department of Internal Medicine 1 of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, 14.05.2018).

Biochemical blood analysis. To evaluate TC, LDL, high-density lipoproteins (HDL), triglycerides (TG), liver tests, and creatine phosphokinase, the participants' blood samples were collected. The standard enzymatic methods were used to assess the level of TC, LDL, HDL, TG.

Cardiovascular risk assessment. The levels of CVR were calculated using five valid risk scores: Globorisk [15], Framingham 10-year CVD risk estimation [16], the 10-year risk of heart disease or stroke using the ASCVD algorithm published in 2013 by ACC/AHA [17], Cardiovascular Risk PROCAM Score [18], WHO cardiovascular disease risk chart [2].

Considering the age limit for CVR evaluation, in a control group, for participants younger than 40 years we have assumed their CVR as 1 % according to Globorisk score, 2013 ACC/AHA algorithm and WHO cardiovascular disease risk chart; younger than 35 years — as 20 points according to PROCAM score; younger than 30 years — as 1 % according to Framingham score.

Statistical analysis. The obtained data were analyzed using IBM SPSS Statistics v23 for Windows. Shapiro-Wilk test was used to check the normality of continuous variables. The data were presented as an arithmetic mean with standard deviation (mean \pm SD) in case of a normal distribution or as median with first and third quartiles (median (Q1-Q3)) in case of non-normal distribution. The differences between the means of two groups were checked by the unpaired t-test (in case of normal distribution) or Wilcoxon two-samples test (in case of non-normal distribution). The difference between the qualitative variables was checked by the chi-square test. For determining the statistical relationships between variables, the correlation, linear, and logistic regression analysis were used. The difference between the study groups was considered statistically significant with $p < 0.05$.

Results

Baseline characteristics of the compared groups. It was revealed the significant difference between the control and case groups regarding the age, body mass index (BMI), presence of diabetes mellitus (DM), levels of systolic blood pressure (SBP), TC, LDL, and CVR levels according to all scores. There were no differences between the compared groups regarding other values (Table 1).

RA of gut bacterial BSH of the compared groups. It was revealed that RA of gut bacterial BSH of the control group ((0.22 ± 0.12) U/mL) was statistically higher than in the case group ((0.01 ± 0.05) U/mL), $p < 0.001$ (Fig. 1).

Correlation and linear regression model of the relationship between RA of gut bacterial BSH and lipid profile values. There were found a moderate negative correlation between RA of gut bacterial BSH and TC (-0.38) and a moderate re-

Table 1 — Baseline characteristics of the control and case groups

Parameter		Control (n = 26)*	Case (n = 77)*	Difference (p)**
Age		31.5 (28–37)	58 (52–67)	< 0.001
Sex	Men	13 (50 %)	21 (27.3 %)	0.067
	Women	13 (50 %)	56 (72.7 %)	0.067
BMI		23.3 ± 2.4	27.5 ± 3.7	< 0.001
DM	yes	0 (0 %)	36 (46.8 %)	< 0.001
	no	26 (100 %)	41 (53.2 %)	–
Smoking	yes	8 (30.8 %)	23 (29.9 %)	0.873
	no	18 (69.2 %)	54 (70.1 %)	–
SBP (mmHg)		120 (110–120)	135 (120–145)	< 0.001
TC (mmol/l)		4.64 (4.19–4.83)	5.88 (5.49–6.52)	< 0.001
LDL (mmol/l)		2.61 (2.17–2.84)	4.01 (3.73–4.52)	< 0.001
HDL (mmol/l)		1.54 ± 0.44	1.39 ± 0.38	0.096
TG (mmol/l)		1.15 (0.8–1.7)	1.31 (0.78–2.18)	0.346
Globorisk (%)		1 (1–1)	37 (15–56)	< 0.001
Framingham (%)		1.25 (1–2.8)	17.9 (9.7–33.5)	< 0.001
2013 ACC/AHA algorithm (%)		1 (1–1)	11.3 (3.4–21.8)	< 0.001
PROCAM (points)		20 (20–20)	50 (41–58)	< 0.001
WHO risk chart (%)		1 (1–1)	19 (9–31)	< 0.001

Notes: * — in case of normal and non-normal distribution, the data were presented as mean ± SD and median (Q1–Q3), respectively; ** — t-test or Wilcoxon two-samples test was used for normal and non-normal distribution.

relationship with LDL (–0.36) (Table 2). There was not found a statistically significant correlation with HDL and TG.

Using the linear regression analysis, it was found a linear relationship between LDL and RA of gut bacterial BSH, line is defined by equation:

$$LDL = -5.33 \cdot RA \text{ of BSH} + 4.479.$$

The fitted line plot of this linear model is presented on Fig. 2.

The association between the dyslipidemia risk and RA of gut bacterial BSH. To analyze the association of dyslipidemia risk with RA of gut bacterial BSH, we used the method of constructing and analyzing a one-factor logistic regression model. It was found that with increasing of RA of gut bacterial BSH, the risk of dyslipidemia decreased ($p < 0.001$), OR = $1.06 \cdot 10^{-10}$ (95% CI; $2.5 \cdot 10^{-15} - 4.5 \cdot 10^{-6}$). Fig. 3

shows the ROC curve of this model, AUC = 0.845 (95% CI; 0.746–0.943).

The correlation between RA of gut bacterial BSH and CVR levels. There was found a moderate negative correlation between RA of gut bacterial BSH and CVR levels according to Globorisk score (–0.34), Framingham score (–0.34), 2013 ACC/AHA algorithm (–0.32), PROCAM score (–0.35) and WHO risk chart (–0.34) (Table 3).

Table 2 — Correlation coefficients between RA of gut bacterial BSH and lipid profile values

Lipid profile value	Correlation coefficient, Pearson or Spearman test	Difference from 0, p
TC	–0.38	< 0.01
LDL	–0.36	< 0.01

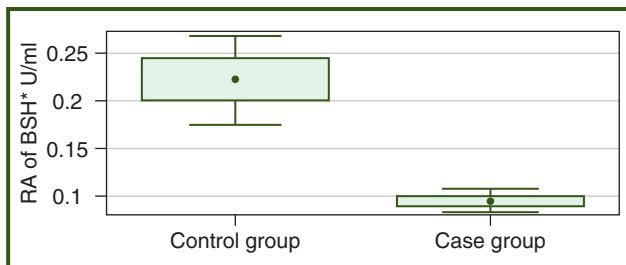


Figure 1 — RA of gut bacterial BSH of the compared groups

Note. * — RA — the relative activity of gut bacterial bile salt hydrolase expressed in units of choloylglycine hydrolase/mL from *Clostridium perfringens*, EC 3.5.1.24, Sigma-Aldrich.

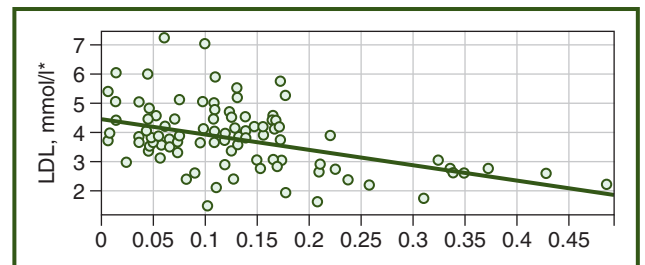


Figure 2 — The fitted line plot of a linear relationship between LDL and RA of gut bacterial BSH

Note. * — RA — the relative activity of gut bacterial bile salt hydrolase expressed in units of choloylglycine hydrolase/mL from *Clostridium perfringens*, EC 3.5.1.24, Sigma-Aldrich.

Discussion

There are limited world literature data regarding a clear impact of gut bacterial BSH on host lipid metabolism. Some studies [6, 19–21] proposed using the assessment of bile acid excretion with feces to determine the relationship between cholesterol and bile acid metabolism. The investigation on animals [19, 20] revealed the negative correlation between the serum TC and daily excretion of bile salts, while human trials didn't reveal [6, 21] such correlation. But on the other hand, these human investigations [6, 21] have shown that patients with coronary artery disease had lower excretion of bile acids compared with adults without it.

Regarding the evaluation of gut BSH activity, we found a small number of investigations. A recent study [14] using a controlled biological system with *in vivo* study on mice has shown that the increasing of gut BSH activity was associated with lowering of the serum cholesterol. The authors have considered that BSH is the main mechanism by which microbiota has a hypocholesterolemic effect [14]. But another human study on 11 populations [12] used the evaluation of relative abundance of BSH-genes in the human gut microbiome. The authors didn't reveal the correlation between the mean blood cholesterol and the relative abundance of BSH-genes. But this trial didn't use the assessment of BSH-enzyme activity to determine the correlation with the cholesterol levels [12].

In this clinical investigation, we applied the method of quantitative assessment of the relative activity of gut bacterial bile salt hydrolase in healthy adults and participants with dyslipidemia [13, 14]. It was shown that the relative activity of this enzyme is higher in healthy adults and lower in patients with dyslipidemia and negatively correlates with the total cholesterol and low-density lipoproteins. It means that with increasing of BSH activity, the levels of TC and LDL decreased. It was also revealed a linear relationship between RA of gut bacterial BSH and LDL. A logistic regression model has shown that the risk of dyslipidemia decreased with increasing in BSH activity.

There are very limited literature data regarding the association between BSH and cardiovascular risk. The above population investigation [12] has shown eight phylogenetic variants of BSH, genes of which are distributed between the different bacteria strains. The authors revealed a positive correlation between the relative abundance of BSH genes of only T0-phylogenetic variant and CVD mortality [12]. But it wasn't found a correlation between CVD mortality and the relative abundance of other seven phylogenetic BSH variants and total BSH [12]. This investigation didn't assess the BSH enzyme activity and its relation with CVD mortality and also other categories of cardiovascular risk, except for mortality. But in clinical practice, for making the decision of prescribing lipid-lowering therapy and manage its effectiveness, a lot of CVR assessment tools are used that allow assessing the risk of non-fatal and fatal cardiovascular events [2, 15–18]. Most of them include the levels of different lipid profile values. Our investigation was oriented on the evaluation of the possible association between RA of gut bacterial BSH and CVR levels according to five valid risk scores. We have revealed a moderate negative correlation between RA of gut bacterial BSH and absolute levels of CVR according

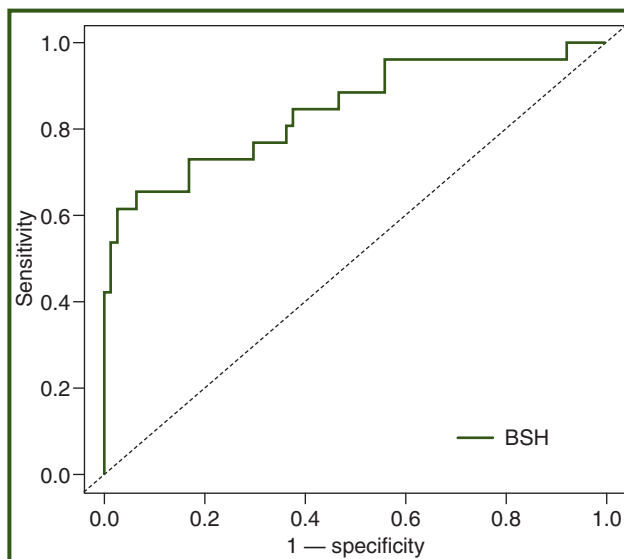


Figure 3 — The ROC curve of the one-factor logistic regression model of association of dyslipidemia risk with the relative activity of gut bacterial bile salt hydrolase

Table 3 — Correlation coefficients between RA of gut bacterial BSH and CVR levels according to five scores

Cardiovascular risk score	Correlation coefficient, Spearman test	Difference from 0, p
Globorisk	−0.34	< 0.01
Framingham	−0.34	< 0.01
2013 ACC/AHA algorithm	−0.32	< 0.01
PROCAM	−0.35	< 0.01
WHO risk chart	−0.34	< 0.01

to all risk scores. It means that higher levels of gut bacterial BSH correlated with lower levels of CVR.

Conclusions

In summary, the results of this investigation have shown the higher total relative activity of gut bacterial bile salt hydrolase in healthy adults comparing to patients with dyslipidemia. RA of gut bacterial BSH negatively correlated with serum total cholesterol, low-density lipoproteins (with a linear relationship), and cardiovascular risk levels and was negatively associated with the risk of dyslipidemia. But further investigations are needed to confirm the results of the present trial.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Funding. None declared.

Authors contribution: *A. Neverovskiy* — concept and design of research; investigation of participants, data collection; analyzing and interpretation of the data obtained; statistical analysis; writing the text of article; final approval; *V. Chernyavskiy* — concept and design of research; analyzing and interpretation of the data obtained; critically re-

vising of the article; final approval; *V. Shypulin* — concept and design of research; critically revising of the article; final approval; *L. Gvozdecka* — investigation of participants, data collection; critically revising of the article; final approval; *N. Mikhnova* — investigation of participants, data collection; critically revising of the article; final approval.

Acknowledgements. We are grateful to the Laboratory of Bioorganic Chemistry and Molecular Imaging, the Institute of Chemical Sciences and Engineering, Lausanne, Switzerland, for performing the quantitative assessment of RA of gut bacterial BSH.

References

1. Mensah G.A., Roth G.A., Fuster V. *The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. 74 (20). 2529-2532. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.009.
2. The WHO CVD Risk Chart Working Group. *World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions*. *Lancet Glob. Health.* 2019. 7. e1332-45. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30318-3.
3. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*. *Eur. Heart J.* 2020. 41 (1). 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. et al. *Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel*. *European Heart Journal.* 2017. 38 (32). 2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
5. Luo J., Yang H., Song B. *Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis*. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020. 21. 225-245. doi: 10.1038/s41580-019-0190-7.
6. Charach G., Argov O., Geiger K., Charach L., Rogowski O., Grosskopf I. *Diminished bile acids excretion is a risk factor for coronary artery disease: 20-year follow up and long-term outcome*. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2018. 11. 1-11. doi: 10.1177/1756283X17743420.
7. Chiang J.Y. *Bile acids: regulation of synthesis*. *J. Lipid Res.* 2009. 50. 1955-1966. doi: 10.1194/jlr.R900010-JLR200.
8. Reis S.A., Conceição L.L., Rosa D.D., Siqueira N.P., Peluzio M.C.G. *Mechanisms responsible for the hypocholesterolaemic effect of regular consumption of probiotics*. *Nutr. Res. Rev.* 2017. 30 (1). 36-49. doi: 10.1017/S0954422416000226.
9. Urdaneta V., Casadesús J. *Interactions between bacteria and bile salts in the gastrointestinal and hepatobiliary tracts*. *Front. Med. (Lausanne)*. 2017. 4. 163. doi: 10.3389/fmed.2017.00163.
10. Lau K., Srivatsav V., Rizwan A. et al. *Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases*. *Nutrients*. 2017. 9 (8). 859. doi: 10.3390/nu9080859.
11. Geng W., Lin J. *Bacterial bile salt hydrolase: an intestinal microbiome target for enhanced animal health*. *Anim. Health Res. Rev.* 2016. 17 (2). 148-158. doi: 10.1017/S1466252316000153.
12. Song Z., Cai Y., Lao X. et al. *Taxonomic profiling and population patterns of bacterial bile salt hydrolase (BSH) genes based on worldwide human gut microbiome*. *Microbiome*. 2019. 7. 9. doi: 10.1186/s40168-019-0628-3.
13. Huijghebaert S.M., Hofmann A.F. *Influence of the amino acid moiety on deconjugation of bile acid amidates by cholyglycine hydrolase or human fecal cultures*. *J. Lipid Res.* 1986. 27 (7). 742-52. PMID: 2876046.
14. Joyce S.A., MacSharry J., Casey P.G. et al. *Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014. 111 (20). 7421-7426. doi: 10.1073/pnas.1323599111.
15. Hajifathalian K., Ueda P., Lu Y. et al. *A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys*. *Lancet Diabetes and Endocrinology.* 2015. 3 (5). 339-55. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00081-9.
16. D'Agostino R.B. Sr, Vasan R.S., Pencina M.J. et al. *General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. The Framingham Heart Study*. *Circulation.* 2008. 117 (6). 743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
17. Goff D.C. Jr, Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al. *2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. 63 (2500). 2935-2959. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.005.
18. Assmann G., Cullen P., Schulte H. *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study*. *Circulation.* 2002. 105 (3). 310-5. doi: 10.1161/hc0302.102575.
19. Guo C.F., Li J.Y. *Hypocholesterolaemic action of Lactobacillus casei F0822 in rats fed a cholesterol-enriched diet*. *International Dairy Journal.* 2013. 32 (2). 144-149. doi: 10.1016/j.idairyj.2013.04.001.
20. Li H., Xu G., Shang Q. et al. *Inhibition of ileal bile acid transport lowers plasma cholesterol levels by inactivating hepatic farnesoid X receptor and stimulating cholesterol 7 α -hydroxylase*. *Metabolism.* 2004. 53 (7). 927-932. doi: 10.1016/j.metabol.2004.01.017.
21. Charach G., Grosskopf I., Rabinovich A., Shochat M., Weintraub M., Rabinovich P. *The association of bile acid excretion and atherosclerotic coronary artery disease*. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2011. 4 (2). 95-101. doi: 10.1177/1756283X10388682.

Received 04.09.2020

Revised 18.09.2020

Accepted 02.10.2020 ■

Неверовський А.В., Чернявський В.В., Шипулін В.П., Гвоздецька Л.С., Міхньова Н.М.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Активність кишкової бактеріальної гідролази солей жовчних кислот корелює із серцево-судинним ризиком: дослідження «випадок — контроль»

Резюме. Актуальність. Рівень сироваткового холестерину частково регулюється завдяки метаболізму жовчних кислот у кишечнику, що залежить від активності бактеріальної гідролази солей жовчних кислот (ГСЖК). Існуючі дані щодо чіт-

кого впливу ГСЖК на ліпідний обмін та серцево-судинний ризик є недостатніми та суперечливими. **Метою дослідження** було оцінити взаємозв'язок між відносною активністю (ВА) кишкової бактеріальної ГСЖК і рівнями сироваткового хо-

лестерину та серцево-судинним ризиком (ССР). **Матеріали та методи.** Дослідження проводилось за дизайном «випадок — контроль» і включало 26 відносно здорових учасників (контрольна група) та 77 пацієнтів із дисліпідемією, без анамнезу тяжких серцево-судинних подій (основна група). В учасників були визначені загальна ВА кишкової бактеріальної ГСЖК, показники ліпідного профілю та рівні ССР за 5 шкалами ризику. **Результати.** ВА кишкової бактеріальної ГСЖК була вищою у здорових учасників порівняно з учасниками з дисліпідемією ($p < 0,001$). Було виявлено негативний кореляційний зв'язок помірної сили між ВА ГСЖК та загальним холестеринем (ЗХ) ($-0,38$) і ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЩ) ($-0,36$) з лінійним співвідношенням, яке

визначалось рівнянням: $\text{ЛПНЩ} = -5,33 \cdot \text{ВА ГСЖК} + 4,479$. Було виявлено, що зі збільшенням ВА ГСЖК ризик дисліпідемії знижується ($p < 0,001$), $\text{ВШ} = 1,06 \cdot 10^{-10}$ (95% ДІ; $2,5 \cdot 10^{-15} - 4,5 \cdot 10^{-6}$). Виявлений помірний негативний кореляційний взаємозв'язок між ВА ГСЖК та ССР, оціненим за шкалами Globorisk ($-0,34$), Framingham ($-0,34$), алгоритмом ACC/АНА 2013 ($-0,32$), PROCAM ($-0,35$) та шкалою ВОЗ ($-0,34$). **Висновки.** Загальна ВА кишкової бактеріальної ГСЖК негативно корелювала із ЗХ, ЛПНЩ, ССР, оціненим за 5 шкалами, та негативно асоціювалася з ризиком дисліпідемії.

Ключові слова: активність бактеріальної гідролази солей жовчних кислот; дисліпідемія; серцево-судинний ризик

Неверовский А.В., Чернявский В.В., Шипулин В.В., Гвоздецкая Л.С., Михнева Н.Н.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Активность кишечной бактериальной гидролазы солей желчных кислот коррелирует с сердечно-сосудистым риском: исследование «случай — контроль»

Резюме. Актуальность. Уровень сывороточного холестерина частично регулируется благодаря метаболизму желчных кислот в кишечнике, зависящему от активности бактериальной гидролазы солей желчных кислот (ГСЖК). Существующие данные относительно четкого влияния ГСЖК на липидный обмен и сердечно-сосудистый риск недостаточны и противоречивы. **Целью исследования** было оценить взаимосвязь между относительной активностью (ОА) кишечной бактериальной ГСЖК и уровнями сывороточного холестерина и сердечно-сосудистым риском (ССР). **Материалы и методы.** Исследование проводилось по дизайну «случай — контроль» и включало 26 относительно здоровых участников (контрольная группа) и 77 пациентов с дислипидемией, без анамнеза тяжелых сердечно-сосудистых событий (основная группа). У участников были определены общая ОА кишечной бактериальной ГСЖК, показатели липидного профиля и уровни ССР по 5 шкалам риска. **Результаты.** ОА кишечной бактериальной ГСЖК была выше у здоровых участников по

сравнению с участниками с дислипидемией ($p < 0,001$). Была выявлена отрицательная корреляционная связь умеренной силы между ОА ГСЖК и общим холестерином (ОХ) ($-0,38$) и липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) ($-0,36$) с линейным соотношением, которое определялось уравнением: $\text{ЛПНП} = -5,33 \cdot \text{ОА ГСЖК} + 4,479$. Было обнаружено, что с увеличением ОА ГСЖК риск дислипидемии снижается ($p < 0,001$), $\text{ОШ} = 1,06 \cdot 10^{-10}$ (95% ДИ; $2,5 \cdot 10^{-15} - 4,5 \cdot 10^{-6}$). Виявлена умеренная отрицательная корреляционная взаимосвязь между ОА ГСЖК и ССР, оцenenным по шкалам Globorisk ($-0,34$), Framingham ($-0,34$), алгоритму ACC/АНА 2013 ($-0,32$), PROCAM ($-0,35$) и шкале ВОЗ ($-0,34$). **Выводы.** Общая ОА кишечной бактериальной ГСЖК негативно коррелировала с ОХ, ЛПНП, ССР, оцenenным по 5 шкалам, и негативно ассоциировалась с риском дислипидемии. **Ключевые слова:** активность бактериальной гидролазы солей желчных кислот; дислипидемия; сердечно-сосудистый риск

ПОСИЛЕНА ДІЯ ПРОТИ БОЛЮ* ТА СПАЗМУ



- Дротаверину гідрохлорид рекомендований для симптоматичного лікування болю при СПК Американським Коледжем Гастроентерології та Канадською Асоціацією Гастроентерології^(1,2).
- Ефективно усуває спазм різної локалізації та пов'язаний із ним біль у 9 з 10 випадків⁴.
- Починає діяти через 30 хвилин у 85% пацієнтів⁴, а діє 8–10 годин³.

Склад лікарського засобу: діюча речовина: дротаверин; 1 таблетка містить дротаверину гідрохлориду 80 мг; допоміжні речовини: магній стеарат, тальк, повідон, крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат. Фармакотерапевтична група. Засоби, які застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах. Код АТХ А03А D02.

Показання для застосування. З лікувальною метою при: спазмах гладкої мускулатури, пов'язаних із захворюваннями біліарного тракту: холецистолітази, холангіолітази, холециститі, перихолециститі, холангіті, папіліті; спазмах гладкої мускулатури при захворюваннях сечового тракту: нефролітази, уретеролітази, пієліті, циститі, тенезмах сечового міхура. Як допоміжне лікування при: спазмах гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту: виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, гастриті, нардіо- та/або пілороспазмі, ентериті, коліті, спастичному коліті із запором і синдромі подразненого кишечника, що супроводжується метеоризмом; головному болю напруження; гінекологічних захворюваннях (дисменореї).

Противпоказання. Підвищена чутливість до дротаверину або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова, ниркова або серцева недостатність (синдром малого серцевого викиду). Дефіцит лактази, галактоземія або синдром мальабсорбції глюкози-галактози. Період годування груддю. Дитячий вік до 12 років.

Особливі застереження. Застосовувати з особливою обережністю при артеріальній гіпотензії. Клінічні дослідження з дротаверином у дітей не проводилися. Кожна таблетка препарату НО-ШПА® форте містить 104 мг лактози. При застосуванні відповідно до рекомендованих доз в організм може надійти до 156 мг лактози за 1 прийом, що може спричинити скарги з боку шлунково-кишкового тракту в пацієнтів, які страждають на непереносимість лактози. Не застосовувати для лікування хворих з дефіцитом лактази, галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

Спосіб застосування та дози. Таблетку НО-ШПА® форте можна ділити навпіл. Дорослі: звичайна середня доза становить 120–240 мг на добу за 2–3 прийоми. Діти віком від 12 років: у разі потреби за призначенням лікаря максимальна добова доза становить 160 мг (по 1/2 таблетки 2–4 рази на день). Тривалість лікування визначає лікар індивідуально. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НО-ШПА® форте, таблетки по 80 мг. РП № UA/8879/01/01. Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020.

Передозування. Симптоми: при значному передозуванні дротаверину спостерігалися порушення серцевого ритму та провідності, в тому числі повна блокада пучка Гіса та зупинка серця, які можуть бути летальними. При передозуванні пацієнт повинен бути під ретельним спостереженням лікаря й отримувати симптоматичне та підтримувальне лікування. Рекомендують викликати блювання та/або промити шлунок.

Побічні ефекти. Побічна дія, що спостерігалася під час клінічних досліджень і, можливо, була спричинена дротаверином, розподілена за системою органів та частотою виникнення: дуже поширені (>1/10), поширені (>1/100, <1/10), непоширені (>1/1000, <1/100), поодинокі (>1/10000, <1/1000), вкрай поодинокі (<1/10000). З боку імунної системи. Поодинокі: алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку, висипання, свербіж, гіперемію шкіри, пропасницю, озноб, підвищення температури тіла, слабкість. З боку серцево-судинної системи. Поодинокі: прискорене серцебиття, артеріальна гіпотензія. З боку нервової системи. Поодинокі: головний біль, запаморочення, безсоння. З боку шлунково-кишкового тракту. Поодинокі: нудота, запор, блювання.

Джерело інформації про препарат: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НО-ШПА® форте, таблетки по 80 мг. РП № UA/8879/01/01. Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»: Київ, 01033, вул. Жилинянська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua.

¹ Alexander C. Ford, Paul Moayyedi, William D. Chey. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol 2018 №113, p.1–18

² Paul Moayyedi, Christopher N. Andrews, Glenda MacQueen. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). Journal of the Canadian Association of Gastroenterology, 2019, 2(1), 6–29

³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НО-ШПА® форте, таблетки по 80 мг. РП № UA/8879/01/01. Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020

⁴ Результати клінічного дослідження M-ASAP (багатоцентрове проспективне перехресне та тривале неінтервенційне рестроє дослідження препарату НО-ШПА®, 519 пацієнтів). Унанян А.Л., Аракелов С.З. et al. Возможности и перспективы применения оригинального дротаверина при дисменорее – результаты международного исследования // АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ. – 2015. – № 1. – С. 116–123. MAT-UA-200825



Колонзак™

Запорука хорошої погоди кишківника



- сприяє усуненню дискомфорту в животі¹
- допомагає нормалізувати випорожнення¹
- сприяє покращенню психоемоційного стану людини¹

¹ Інформація з листка-вкладишу дієтичної добавки Колонзак™.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозіумах.

Колонзак™. Дієтична добавка.

Звіт № 3/8-A-2714-19-67901E від 24.09.2019 р.

Склад: масляна кислота (бутират кальцію) 250 мг, фруктоолігосахариди (инулін) 100 мг, Bifidobacterium bifidum Bb-06 SD6576 1,8 × 10⁹ КУО, Bifidobacterium lactis BI-04 ATCC SD5219 0,9 × 10⁹ КУО. Не є лікарським засобом.

Спосіб споживання та рекомендована добова доза: дорослим по 1-2 капсули на добу після прийому їжі. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально. Колонзак™ може використовуватись: при станах організму, що супроводжуються порушеннями роботи кишечника та розладами регуляції випорожнень; необхідності підтримки нормального мікробіоценозу кишечника після прийому антибіотиків, під час вікових змін, фізичних навантажень; впливу негативних екологічних, кліматичних, стресових та соціальних факторів. Не рекомендується при підвищеній чутливості до складових компонентів. Не перевищувати рекомендованої до-

бової дози. Не вживайте після строку придатності, зазначеного на упаковці. Рекомендовано вжити до закінчення терміну придатності. Не є лікарським засобом.

Найменування виробника: ERBOZETA S.P.A., Strada delle Seriole 41/43, 47894 Chiesanuova (SMR), Республіка Сан Маріно, на замовлення Pharm Union, LLC, 3524 Silverside Road, Suit 35B, Wilmington, Delaware, 19810, США. Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33. UA-COLO-IMI-012020-001



УДК 616.345-008.6-036.1-085.246

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216843>

Джанелидзе Д.Т.

Гастроцентр «Олимед», г. Киев, Украина

Эффективность применения препарата Колонзак у пациентов с различными клиническими вариантами синдрома раздраженного кишечника

Резюме. Актуальность. На сегодняшний день этиология симптомов синдрома раздраженного кишечника (СРК) полностью не установлена. Отсутствие четкого понимания патогенетических механизмов развития того или иного функционального заболевания кишечника, в том числе СРК, с учетом наличия разнообразных структурно-морфологических нарушений в стенке кишки диктует необходимость поиска новых препаратов, действие которых будет направлено на разные звенья патогенеза кишечных заболеваний. **Цель исследования** — изучить эффективность и безопасность применения препарата Колонзак у пациентов с различными клиническими вариантами синдрома раздраженного кишечника. **Материалы и методы.** Обследованы 42 пациента с верифицированным диагнозом СРК (14 — СРК тип 1; 14 — СРК тип 2; 9 — СРК тип 3; 5 — СРК тип 4) в возрасте от 25 до 45 лет (средний возраст $35,0 \pm 1,7$ года). У всех пациентов с СРК органическая кишечная патология была исключена при проведении колоноскопии. Диагноз СРК установлен в соответствии с Римскими критериями IV. Кроме модификации образа жизни и соблюдения правил питания в зависимости от типа СРК, все пациенты (независимо от варианта СРК) получали средство Колонзак по 1 капсуле 2 раза в день, утром и вечером перед едой 30 дней. Все пациенты заполняли опросник по оценке степени тяжести симптомов СРК до и после курса лечения. Полученные результаты были статистически обработаны при помощи программ Excel 2017 (Microsoft) и Statistica 13. **Результаты.** Проведенное исследование показало, что Колонзак, содержащий пробиотические штаммы бифидобактерий, пребиотик инулин и масляную кислоту, можно рассматривать как безопасное, хорошо переносимое и высокоэффективное средство для пациентов с разными вариантами СРК. У пациентов с СРК применение препарата Колонзак сопровождалось статистически значимым улучшением состояния. **Выводы.** Наше исследование подтвердило клиническую эффективность средства Колонзак как мультикомпонентного колонопротектора при СРК. Полученные результаты позволяют рекомендовать широкое применение препарата Колонзак у пациентов с разными вариантами СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника; лечение; Колонзак; колонопротектор

Введение

Ранее считалось, что синдром раздраженного кишечника (СРК) — это устойчивая совокупность функциональных расстройств продолжительностью не менее 3 месяцев в течение последних 6 месяцев, которые проявляются болью и/или дискомфортом в животе, проходят после дефекации, сопровождаются изменениями частоты

и консистенции стула и сочетаются (в течение 25 % времени) не менее чем с двумя стойкими симптомами нарушения функции кишечника — изменениями частоты стула, консистенции кала, акта дефекации (императивные позывы, тенезмы, чувство неполного опорожнения кишечника, дополнительные усилия при дефекации), выделением слизи с калом, метеоризмом [1, 2].

© «Гастроентерологія» / «Гастроэнтерология» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Джанелидзе Давид Теймуразович, кандидат медицинских наук, врач гастроэнтеролог-эндоскопист, гастроцентр «Олимед», ул. Метрологическая, 17/1, г. Киев, 03143, Украина; e-mail: David_janelidze@yahoo.com; контактный тел.: +38095-531-21-91, +38093-978-56-91.

For correspondence: David Janelidze, PhD, gastroenterologist/endoscopist, Gastro Center OLYMED, Metrolohichna st., 17/1, Kyiv, 03143, Ukraine; e-mail: David_janelidze@yahoo.com; contact phone: +38095-531-21-91, +38093-978-56-91.

В новой редакции Римских критериев СРК изменение касается частоты абдоминальной боли: диагноз СРК правомочен, если пациент испытывает абдоминальную боль по меньшей мере 1 раз в неделю в течение 3 последних месяцев. Кроме того, из диагностических критериев СРК удалено понятие «дискомфорт», а дополнительное условие «улучшение после дефекации» заменено на «связанное с дефекацией» [3].

Определение подтипов СРК (с преобладанием запора — тип 1, диареи — тип 2, смешанный вариант — тип 3, неклассифицированный вариант — тип 4) в настоящее время основывается на определении пропорции измененного стула (комковатый/твердый или неоформленный/жидкий), а не всех каловых масс, которые могут содержать кал с нормальной консистенцией [4].

СРК — распространенная патология. Она встречается у 60 % населения, причем 2/3 пациентов не обращаются за медицинской помощью. Причины возникновения СРК неизвестны. Заболевание считают полиэтиологическим [5].

Одной из самых частых жалоб пациентов с СРК является тяжелое ощущение вздутия и распирания живота, увеличение его в объеме, появление урчания в животе, слышимого на расстоянии, и повышенного газовыделения. Эти симптомы возникают сразу после еды одновременно с появлением боли [6].

У пациентов с СРК за короткий период хорошо себя зарекомендовал Колонзак, колонопротектор, в состав каждой капсулы которого входят следующие ингредиенты: кальция бутират — эквивалентно 250 мг масляной кислоты, фруктоолигосахариды (инулин) — 100 мг и 2,7 миллиарда бифидобактерий (*B.bifidum* & *B.lactis*).

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения средства Колонзак у пациентов с различными клиническими вариантами синдрома раздраженного кишечника.

Материалы и методы

Обследованы 42 пациента с верифицированным диагнозом СРК (14 — СРК тип 1; 14 — СРК тип 2; 9 — СРК тип 3; 5 — СРК тип 4) в возрасте от 25 до 45 лет (средний возраст $35,0 \pm 1,7$ года). У всех пациентов с СРК органическая кишечная патология была исключена при проведении колоноскопии — эндоскопом (EVIS X1) высокого разрешения (HD-эндоскопия) с увеличением и разными режимами визуализации. При необходимости (СРК с диареей, тип 2) была взята биопсия со всех отделов толстой кишки и терминального отдела тонкой кишки для патогистологической оценки материала. Диагноз СРК установлен в соответствии с Римскими критериями IV. У пациентов с СРК не было клинических признаков лактазной недостаточности, целиакия исключена на основании отрицательных результатов теста на антитела к тканевой трансглутаминазе (IgG & IgM). Для исключения других органических патологий желудочно-кишечного тракта, которые потенциально могли вызвать

симптоматику, были проведены: трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов брюшной полости, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, на С-реактивный белок (количественный), анализ кала на скрытую кровь, кальпротектин в кале, анализ кала на кишечные паразиты. Полученные результаты анализов — без клинически значимых отклонений.

Кроме модификации образа жизни и соблюдения правил питания все пациенты (независимо от варианта СРК) получали Колонзак по 1 капсуле 2 раза в день, утром и вечером перед едой 30 дней. Все пациенты заполняли опросник по оценке степени тяжести симптомов СРК (IBS Symptoms Severity Score (IBS-SSS)) до и после курса приема. Данный опросник базируется на оценке доминирующих симптомов СРК по 100-балльной шкале: боль, вздутие/распирание, нарушение частоты акта дефекации (диарея/запоры) и влияние симптомов на качество жизни (QoL). Результаты опросника делились на три варианта: 1) легкое течение СРК (количество баллов от 75 до 174); 2) умеренное течение СРК (175–299 баллов); 3) тяжелое течение СРК (≥ 300 баллов). Уменьшение количества баллов на 50 после лечения — показатель успешной терапии, он указывает на то, что пациенты с СРК отвечают на назначенную схему терапии.

Полученные результаты были статистически обработаны при помощи программ Excel 2017 (Microsoft) и Statistica 13. Для оценки результатов исследований рассчитывали среднеарифметические значения, среднеквадратические отклонения и статистически значимые отличия результатов (с помощью критерия Стьюдента).

Результаты

Все пациенты, независимо от варианта СРК, принимали Колонзак по одной капсуле два раза в день на протяжении 30 дней. Каждый симптом (абдоминальная боль, вздутие и распирание живота, нарушение частоты стула (диарея/запоры), качество жизни) оценивался по опроснику IBS-SSS по отдельности до и после курса приема. До начала приема — симптом «абдоминальная боль» в среднем набрал ($83,5 \pm 3,4$) балла, «вздутие/распирание живота» — ($77,6 \pm 2,8$) балла, «нарушение частоты стула» — ($81,7 \pm 4,1$) балла, «качество жизни» — ($94,5 \pm 2,4$) балла. После приема в течение одного месяца симптом «абдоминальная боль» набрал ($43,5 \pm 2,2$) балла ($p = 0,039$), «вздутие/распирание живота» — ($35,6 \pm 1,9$) балла ($p = 0,041$), «нарушение частоты стула» — ($37,7 \pm 3,5$) балла ($p = 0,031$), «качество жизни» — ($44,5 \pm 3,2$) балла ($p = 0,023$) (рис. 1).

Все пациенты ($N = 42$), независимо от варианта СРК, были разделены на две подгруппы, исходя из результатов опросника IBS-SSS. 28 пациентов относились к группе I — умеренного течения СРК (175–299 баллов), 14 пациентов — к группе II — тяжелого течения СРК (≥ 300 баллов). До начала лечения первая группа в среднем набрала ($281,7 \pm 2,4$) балла, вторая группа — ($316,2 \pm 2,9$) балла. После окончания ле-

чения первая группа в среднем набрала (156,6 ± 3,1) балла (p = 0,04), вторая группа — (173,2 ± 2,5) балла (p = 0,035) (рис. 2).

У пациентов с СРК применение препарата Колонзак сопровождалось статистически значимым улучшением состояния. Все больные полностью закончили прием Колонзака. Не зафиксировано существенных нежелательных эффектов, которые бы потребовали отмены приема. Проведенное исследование показало, что Колонзак, содержащий пробиотические штаммы бифидобактерий, пребиотик инулин и масляную кислоту, можно рекомендовать как средство, помогающее улучшить состояние пациентов с разными вариантами СРК.

Обсуждение

Полученные нами результаты подтвердили, что Колонзак способствует улучшению течения СРК и хорошо переносится пациентами. Эффект Колонзака, вероятно, связан с плейотропным действием его компонентов: пробиотических штаммов бифидобактерий (*Bifidobacterium lactis* и *Bifidobacterium bifidum* 2,7 · 10⁹ КОЕ), инулина (100 мг) и масляной кислоты (250 мг).

Как известно, при СРК пробиотики могут оказывать эффект посредством многих механизмов. В частности, они могут модулировать сократительную способность гладкой мускулатуры кишечника и висцеральную гиперчувствительность. В некоторых высококачественных исследованиях положительный эффект по сравнению с плацебо в плане уменьшения абдоминальной боли, вздутия и улучшения консистенции стула подтвержден для бифидобактерий, таких как *B.lactis* BI-04 ATCC SD5219 и *B.bifidum* Bb-06 SD6576 [7]. В недавно опубликованном метаанализе, включавшем 43 рандомизированных контролируемых исследования, показана эффективность разных пробиотиков в улучшении общей симптоматики, снижении боли и вздутия у больных с СРК. До сих пор нет ответов на

многочисленные вопросы, касающиеся лечения пробиотиками: 1) лучше применять препарат, содержащий один микроорганизм или их смесь? 2) для введения пробиотиков лучше использовать капсулы или жидкие формы? 3) как оценивать биодоступность пробиотиков? 4) каков оптимальный режим дозирования пробиотиков и его длительность? 5) существуют ли группы пациентов, которым прием пробиотиков противопоказан? 6) следует ли разным подгруппам пациентов с СРК давать разные пробиотики? 7) какие симптомы СРК являются основной целью терапии? 8) каковы возможные механизмы улучшения симптомов [8]?

Входящий в состав Колонзака бутират (масляная кислота) — это природная короткоцепочечная жирная кислота, которая образуется в толстом кишечнике в результате активности кишечной микрофлоры, ферментирующей пищевые волокна и неперевариваемые углеводы. Основная функция масляной кислоты — снабжение колоноцитов энергией для улучшения метаболизма, контроля нормального развития клетки и усиления защиты от заболеваний толстого кишечника [9].

Эти эффекты обусловлены множественными механизмами, действующими на уровне слизистой оболочки и включающими: 1) восстановление функции эпителиального барьера; 2) увеличение синтеза муцина и белков; 3) снижение секреции провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли α, оксид азота, γ-интерферон, интерлейкины 2, 12; 4) повышение высвобождения противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из моноцитов; 5) ингибирование адгезии эндотелиальных лейкоцитов; 6) активацию макрофагального ядерного фактора [10].

Применение бутирата снижает висцеральную гиперчувствительность и продукцию провоспалительных цитокинов у пациентов с СРК. В частности, дополнительное к стандартной терапии использование бутира-

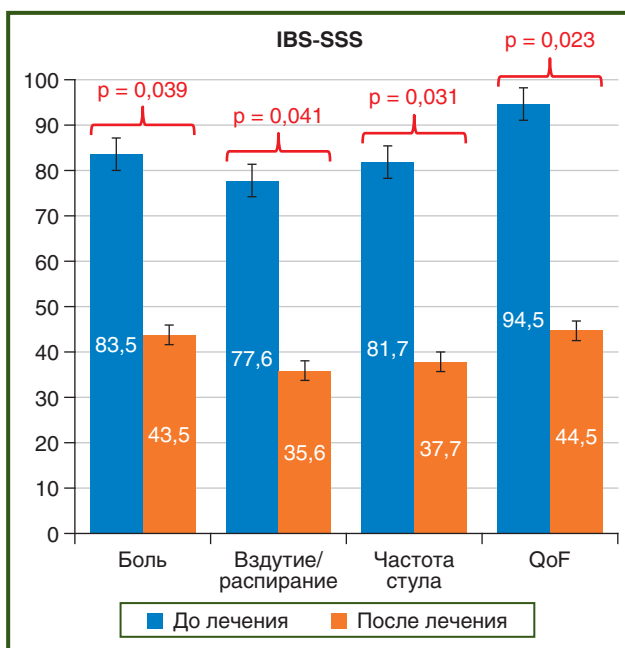


Рисунок 1 — Симптомы СРК до и после лечения

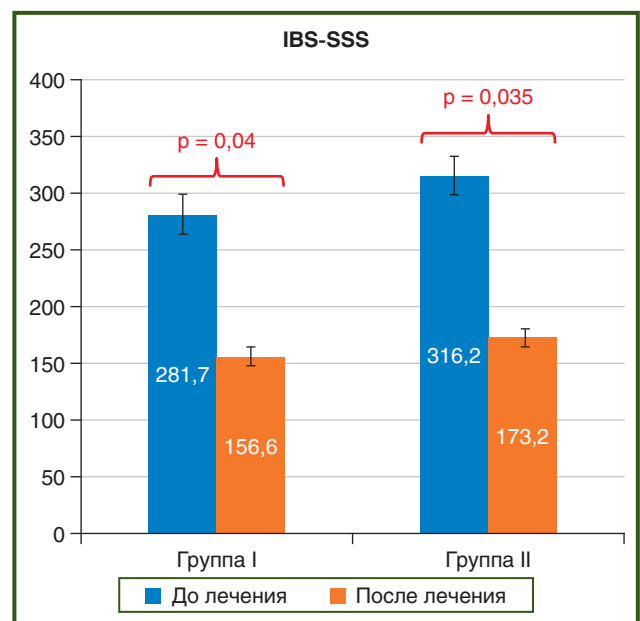


Рисунок 2 — Общие баллы по опроснику IBS-SSS до и после лечения

та в дозі 250 мг/сутки у больних с СРК споспособствовало более выраженному уменьшению болевого синдрома, нормализации стула и повышению качества жизни по сравнению с плацебо [11].

Инулин, входящий в состав Колонзака, является природным неперевариваемым хорошо растворимым пищевым волокном, способным проходить через желудок и тонкий кишечник без изменений или абсорбции. Инулин представляет собой смесь олиго- и полисахаридов с количеством фруктозных остатков от 2 до 60. Когда инулин достигает толстого кишечника, он стимулирует рост полезных бактерий, которые, в свою очередь, ферментируют инулин, что приводит к образованию эндогенной масляной кислоты, которую в настоящее время рассматривают как эффективный колонопротектор [12].

Способствуя размножению полезной микрофлоры, инулин усиливает ее детоксикационные функции и таким образом повышает колонизационную резистентность организма, способность микрофлоры поддерживать все виды обмена веществ в организме, особенно углеводный и липидный метаболизм, оказывает иммуномодулирующее и антиоксидантное действие [13].

Часть инулина в нерасщепленном виде выводится из организма, связывая кристаллы холестерина, жирные кислоты, токсические и химические соединения, попавшие в организм с пищей или образовавшиеся в процессе жизнедеятельности патогенных микроорганизмов. Таким образом, инулин выступает одновременно как пребиотический фактор для микрофлоры толстой кишки, промоутер синтеза эндогенной масляной кислоты, сорбент, антиоксидант и иммуномодулятор [12, 13].

Выводы

Таким образом, в научной литературе имеется достаточное количество экспериментальных и клинических данных, обосновывающих эффективность компонентов, входящих в состав Колонзака, при функциональной кишечной патологии. Наше исследование подтвердило клиническую эффективность средства Колонзак как мультикомпонентного колонопротектора при СРК. К сожалению, исследование было проведено с участием небольшого количества пациентов, что несколько снижает его клиническую ценность и значимость. Тем не менее полученные результаты позволяют рекомендовать широкое применение препарата Колонзак у пациентов с разными вариантами СРК.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Aziz I., Tornblom H., Palsson O. et al. How the change in IBS Criteria from Rome III to Rome IV impacts on clinical characteristics and key pathophysiological factors. *Am. J. Gastroenterol.* 2018. Doi: 10.1038/s41395-018-0074-z [Epub ahead of print].
2. Gwee K., Ghoshal U., Chen M. Irritable bowel syndrome in Asia: pathogenesis, natural history, epidemiology and management. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. 33. 99-110.
3. Vork L., Weerts Z., Mujagic J. et al. Rome III vs Rome IV criteria for irritable bowel syndrome: a comparison of clinical characteristics in a large cohort study. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018. Doi: 10.1111/nmo.13189.
4. Song K., Jung H., Kim H. et al. Clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome in Korea, 2017 Revised Edition. *J. Neurogastroenterol. Motility.* 2018. 24. 197-215.
5. Canon M., Ruiz A., Rondon M., Alvarado J. Prevalence of irritable bowel syndrome and health related quality of life in adults aged 18 to 30 years: an electronic survey. *Ann. Gastroenterol.* 2017. 30. 67-75
6. Drossman D. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016. 150. 1262-79.
7. Houghton L., Heitkemper M., Crowell M. et al. Age, gender, and women's health and the patient. *Gastroenterology.* 2016. 150. 1332-43.
8. Wu J., Chan A., Chan Y. et al. The current treatment landscape of irritable bowel syndrome in adults in Hong Kong: consensus statements. *Hong Kong Med. J.* 2017. 23. 641-7.
9. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th edition. December 2015. Available at: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>
10. Klem F., Wadhwa A., Prokop L. et al. Prevalence, risk factors and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017. 152. 1042-54.
11. Wong R.K., Yang C., Song G.H. et al. Melatonin regulation as a possible mechanism for probiotic (VSL#3) in irritable bowel syndrome: a randomized double-blinded placebo study. *Dig. Dis. Sci.* 2015. 60. 186-94.
12. Yoon H., Park Y.S., Lee D.H. et al. Effect of administering a multispecies probiotic mixture on the changes in fecal microbiota and symptoms of irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2015. 57. 129-34.
13. Chen B., Kim J., Zhang Y., Du L. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol.* 2018. 53. 807-18.

Получено/Received 18.09.2020

Рецензировано/Revised 29.09.2020

Принято в печать/Accepted 02.10.2020

UA-COLO-PUB-112020-018 ■

Джанелідзе Д.Т.

Гастроцентр «Олімед», м. Київ, Україна

Ефективність застосування препарату Колонзак у пацієнтів із різними клінічними варіантами синдрому подразненого кишечника

Резюме. Актуальність. На сьогодні етіологічні чинники виникнення симптомів синдрому подразненого кишечника (СРК) повністю не встановлені. Відсутність чіткого розуміння патогенетичних механізмів розвитку того чи іншого фун-

кціонального захворювання кишечника, в тому числі СРК, з урахуванням наявності різноманітних структурно-морфологічних порушень у стінці кишки диктує необхідність пошуку нових препаратів, дія яких буде спрямована на різні ланки па-

тогенезу кишкових захворювань. **Мета дослідження** — вивчити ефективність і безпеку застосування препарату Колонзак у пацієнтів із різними клінічними варіантами синдрому подразненого кишечника. **Матеріали та методи.** Обстежено 42 пацієнти з верифікованим діагнозом СПК (14 — СПК тип 1; 14 — СПК тип 2; 9 — СПК тип 3; 5 — СПК тип 4) віком від 25 до 45 років (середній вік $35 \pm 1,7$) року). У всіх пацієнтів із СПК органічна кишкова патологія була виключена при проведенні колоноскопії. Діагноз СПК встановлено відповідно до Римських критеріїв IV. Крім модифікації способу життя та дотримання правил харчування залежно від типу СПК, всі пацієнти (незалежно від варіанту СПК) отримували засіб Колонзак по 1 капсулі 2 рази на день, вранці і ввечері перед їжею 30 днів. Усі пацієнти заповнювали опитувальник щодо оцінки ступеня тяжкості симптомів СПК до і після лікуван-

ня. Отримані результати були статистично оброблені за допомогою програм Excel 2017 (Microsoft) і Statistica 13. **Результати.** Проведене дослідження показало, що Колонзак, який містить пробіотичні штами біфідобактерій, пребіотик інулін і масляну кислоту, можна розглядати як добре переносимий та високоефективний засіб для пацієнтів із різними варіантами СПК. У пацієнтів із СПК застосування Колонзаку супроводжувалося статистично значущим підвищенням клінічної ефективності лікування. **Висновки.** Наше дослідження підтвердило клінічну ефективність засобу Колонзак як мультикомпонентного колонопротектора при СПК. Отримані результати дозволяють рекомендувати широке застосування Колонзаку в пацієнтів із різними варіантами СПК.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника; лікування; Колонзак; колонопротектор

D.T. Janelidze

Gastro Center "Olymed", Kyiv, Ukraine

The effectiveness of Colonzak in patients with various clinical variants of irritable bowel syndrome

Abstract. Background. The etiological causes of irritable bowel syndrome (IBS) symptoms have not been fully established. The lack of a clear understanding of the pathogenetic mechanisms of the development of one or another functional intestinal disease, including IBS, taking into account the presence of various structural and morphological disorders in the intestinal wall, dictates the need to search for new drugs, the action of which will be directed to different links in the pathogenesis of intestinal diseases. The aim of the study is to examine the efficacy and safety of Colonzak using in patients with various clinical variants of irritable bowel syndrome.

Materials and methods. We examined 42 patients with a verified diagnosis of IBS (14 — IBS type 1; 14 — IBS type 2; 9 — IBS type 3; 5 — IBS type 4) aged 25 to 45 years (average age 35 ± 1.7 years). In all IBS patients, organic intestinal pathology was excluded during colonoscopy. IBS was diagnosed according to Rome IV criteria. In addition to lifestyle modification and adherence to dietary rules, depending on the type of IBS, all patients (regardless of the IBS

variant) received monotherapy with Colonzak in a dosage of 1 capsule 2 times a day in the morning and in the evening before meals for 30 days. All patients completed the IBS Symptoms Severity Score (IBS-SSS) questionnaire before and after the study. The results were statistically processed using Excel 2017 (Microsoft) and Statistica 13. **Results.** The study showed that Colonzak containing probiotic strains of bifidobacteria, prebiotic inulin, and butyric acid can be considered as a safe, well-tolerated, and highly effective drug for the treatment of patients with different types of IBS. In patients with IBS, the use of Colonzak was accompanied by a statistically significant increase in the clinical effectiveness of treatment. **Conclusions.** Our study has confirmed the clinical efficacy of Colonzak as a multicomponent protector for a colon in IBS. The results obtained allow us to recommend the widespread use of Colonzak in the complex treatment of patients with different types of IBS.

Keywords: irritable bowel syndrome; treatment; Colonzak; colonoprotector



UDC 616.366-033.7-06:616.36-008.811.6-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216712>

B.F. Shevchenko, O.V. Zeleniuk, O.M. Babii, N.V. Prolom, O.O. Galinsky

State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Dnipro, Ukraine

Manodebitometry in intraoperative diagnosis of extrahepatic cholestasis in complicated cholelithiasis

Abstract. Background. The purpose was to evaluate the effectiveness of the combined method of manodebitometry in intraoperative diagnosis of the causes of various types of extrahepatic cholestasis (EHC) in complicated cholelithiasis. **Materials and methods.** Manodebitometry was performed in 181 patients who were operated at the Department of Surgery of the Digestive Organs of the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine for the period from 2013 to 2020 using developed software and hardware complex. All patients underwent ultrasound examination before surgery, and if choledochocalculosis was suspected — endoscopic retrograde cholangiopancreatography and magnetic resonance cholangiopancreatography. The motor-evacuatory function of the gallbladder was also assessed. **Results.** Depending on the presence of biochemical markers of jaundice and hepatocyte damage, as well as the presence of cholestasis predictors in the past medical history, patients were divided into 5 groups of extrahepatic cholestasis. The use of a combined method of manodebitometry in the intraoperative diagnosis of the main causes of various types of EHC in complicated cholelithiasis allowed us to diagnose organic disorders as the cause of EHC in 34 (18.78 %) patients, and in 38 (20.99 %) patients — functional disorders of the sphincter of Oddi. Receiver operating characteristic (ROC) analysis of application of the combined technique of manodebitometry as diagnostic screening of the functional and organic cause of EHC in complicated cholelithiasis made it possible to establish high quality of diagnostic model with the use of determined coefficient as an optimum threshold of classification with accuracy of 88.9 %, sensitivity of 93.6 %, specificity of 80 %, as area under the ROC-curve was 0.9311 (95% confidence interval 0.918–0.929; $p < 0.0001$). **Conclusions.** The manodebitometric examination of choledochus during surgery with a pharmacological test for relaxation allows increasing by 34.8 % the detection of the causes of EHC in complicated cholelithiasis, identifying its dysfunction and can be recommended for practical use for recognizing the type of EHC, its main causes and intraoperative indications for their correction during operation.

Keywords: manodebitometry; extrahepatic cholestasis; complicated cholelithiasis

Introduction

Temporary, or prolonged, extrahepatic cholestasis (EHC), according to many authors, is one of the main etiological factors in the development of cholelithiasis (CL), one of the most common digestive diseases [1–4]. At the same time, if the person does not have a clinical picture of EHC, the diagnosis sounds like CL, chronic cholecystitis, such patients often undergo laparoscopic cholecystectomy, during which bile duct exploration for EHC and its causes

is not performed. Complications that develop after laparoscopic cholecystectomy (postcholecystectomy syndrome, mechanical jaundice, chronic pancreatitis, etc.) are frequent causes of diagnostic errors in the subsequent treatment of this group of patients. Despite the development of medical equipment, improvement of surgical skills and many scientific publications, there are many unresolved issues of intraoperative diagnosis of EHC in CL in such individuals. Introduction into clinical practice of ultrasound

© «Гастроентерологія» / «Гастроэнтерология» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Зеленюк Олександр Валерійович, завідувач відділення хірургії органів травлення, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: zeleniuk.a.v@gmail.com

For correspondence: Oleksandr Zeleniuk, Head of the Department of Digestive Surgery, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: zeleniuk.a.v@gmail.com

examination, magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), endoscopic ultrasonography allow in the vast majority of cases before surgery to establish the cause of bile passage violation in patients with CL in the preoperative period, perform decompression of the biliary tract during surgery, and then either eliminate the cause of bile passage violation with minimally invasive interventions, or prepare the patient for the next stage of surgical treatment [4–9]. However, it is not always possible to determine the cause of EHC in CL using modern diagnostic methods before and during surgery.

At the same time, determining the degree of biliary hypertension is undoubtedly important for the physician, because in the decompensation of bile outflow, the bile hypertension leads to functional and then pathomorphological changes in the hepatobiliary system, which causes a number of complications. Thus, in 1999 E. Corazziari, the head of the group of experts involved in the preparation of criteria for functional disorders of the gallbladder (GB) and sphincter of Oddi (SO), was forced to admit: “We often can’t distinguish between functional disorders of the biliary tract and hidden organic changes. This is due to the peculiarities of the anatomical location of the GB, the imperfection of the research methods used now, and the lack of uniform histological criteria in the assessment of minimal structural changes in the biliary tract” [2]. And even with fully compensated bile outflow, persistent and long-standing biliary hypertension also leads to a number of pathological changes in the biliary tract and liver, causing the transformation of the SO dyskinesia to stenosis, especially in the presence of stones or sludge in the common bile duct [1–6, 10, 11].

The method of cholangiomanometry, proposed in 1868 by Heidenhain, has undergone many modifications over the past century. V. Vinogradov, E. Grishkevich, Mallet-Guy, Lardi, Hessi, Lehner, Roux believed that no bile duct surgery should be done without manometry, and its main purpose — to identify the causes of functional and organic obstructions in the biliary system that disrupt bile flow [10–12].

Therefore, manometry, used in biliary surgery since the mid-nineteenth century and to this day, is the gold standard in the diagnosis of functional disorders of the sphincter apparatus of the biliary system, and the efficiency of method is 92–97 % [2–4, 8].

In 1952, Cannuel, Debray, and Roux Petit proposed that a certain amount of fluid should be passed through the common bile duct over a constant period of time. This method is called debitometry. Several researchers [11, 12] note the great simplicity of this method as an advantage over manometry and more accurate reflection of hydrodynamic changes in pathological conditions of the biliary tract, so the combination of both methods is predicted to increase the possibility of intraoperative diagnosis of functional and organic pathology of the biliary tract with modern methods of visualization of the duct system.

However, to date, the effectiveness of the combined method of manodebitometry in the intraoperative diagnosis of the main causes of EHC in CL has not been established. So, **the purpose of our study** was to evaluate the effectiveness

of the combined method of manodebitometry in intraoperative diagnosis of the causes of different types of extrahepatic cholestasis in complicated cholelithiasis.

Materials and methods

The manodebitometry was performed in 181 patients who were operated at the Department of Surgery of the Digestive Organs of the State Institution “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” for the period from 2013 to 2020. Indications for surgical treatment were: chronic calculous cholecystitis — in 59 (32.6 %) cases; chronic calculous cholecystitis with choledocholithiasis — in 64 (35.36 %); choledocholithiasis after cholecystectomy — in 18 (9.94 %); postcholecystectomy syndrome with stenosing papillitis — in 40 patients (22.1 %).

Patients with the following comorbidities were excluded from the study: viral and autoimmune hepatitis; Caroli disease; Wilson-Konovalov disease; Gilbert’s syndrome; oncological genesis of jaundice; metabolic syndrome.

The age of the examined patients ranged from 27 to 83 years, on average (58.23 ± 1.69) years. Most of the patients were between 40 and 69 years old. There were 52 men (28.73 %) and 129 women (71.27 %).

To perform the manodebitometry, we have developed a software and hardware complex consisting of a certified digital domestic manometer MNH-01 ALAN 941118.001, which through a switching cable connected to the invasive pressure sensor Utah DPT-248A on one side, and on the other side — to the three-way valve through a 10-centimeter connector that excludes wetting of the sensor. A 100 ml Janet’s syringe, which serves as a measuring container with a polymer tube with liquid flow regulator from a standard system for intravenous infusion through a compensatory vent cistern, is connected to the second port of the three-way valve. An extension cord is connected to the third port of the valve, which connects to the bile duct catheter. Pressure recording is performed on a tablet computer monitor using the ALAN software package. Data are exchanged between the digital manometer and the computer via a USB port.

The principle of the device is based on converting the displacement of the membrane under the influence of the column of fluid filling the catheter into an electrical signal, which is amplified and digitally converted to a computer, where it is processed numerically, visualized graphically and stored in *.dat format. After cannulation of the choledochus through the GB duct with a drainage tube or retrograde catheter during ERCP, the drainage cannula or catheter in ERCP is connected to an invasive pressure transducer. The sensor is installed at the level of the midaxillary line in the right hypochondrium, which anatomically corresponds to the level of the major duodenal papilla and through the three-way valve connects to a system containing a compensatory vent cistern with a clearly marked fluid level filled with sterile, heated to 37 °C isotonic 0.9% NaCl solution or X-ray contrast solution (Fig. 1).

The manodebitometry is a very sensitive method of research, its performance depends on many reasons. The local trauma in the area of the GB, the common bile duct and

the major duodenal papilla is of special significance. Careful palpation has a little effect on these parameters, but the allocation of the GB, especially cystic and common bile ducts, is accompanied by the dissection of numerous branches of the hepatic nerve plexus. This leads to a temporary decrease in the SO tonus, a partial decrease in residual pressure, and an increase of fluid debit. Probing or intraductal exploration of the common bile duct and the major duodenal papilla can lead to local edema, spasm of the sphincter, increased residual pressure and decreased debit. Therefore, if manodebitometry is planned, the injury should be as minimal as possible.

To increase the specificity of radiological methods of bile duct visualization [8, 10, 11] and, most importantly, differential diagnosis of the causes of functional and organic SO disorders, we performed intraoperative administration of papillorelaxants (in particular, nitrates or M-cholinolytics), which promote relaxation of the SO. In the absence of a passage of contrast agent through the SO, we performed the SO relaxation test — intravenous bolus administration of 10–20 mg (1–2 ml) of isosorbide dinitrate or 20 mg of hyoscine butylbromide, and then after 2 minutes the study was repeated.

Thus, the SO relaxation test was considered positive if the passage of contrast fluid restored after the introduction of papillorelaxants, and negative — if it did not. Due to non-specificity of symptoms, when they are detected, neoplasms

of the pancreatobiliary zone and choledocholithiasis should be excluded in the first place.

After filling the system, the compensating cistern and the choledochus, the initial pressure parameters in the duct were registered. The pressure required for manodebitometry was created by further increasing the liquid column until the pressure values were registered on a digital manometer with a fixed set level of 300 mm of water column (mm H₂O) and with the appearance of relative isoline on a portable tablet computer, after which the manodebitometric camera was fixed on a tripod. Then we performed registration of pressure and debit in accordance with physiological norms after V. Vinogradov (1964) [11].

The concentration of total bilirubin in the serum was determined according to the instructions to the ELITech kits (France). The activity of serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (AP), γ -glutamyltransferase (GGT) was evaluated by ultraviolet kinetics, recommended by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, according to the instructions of the ELITech kits (France). The presence of endogenous intoxication was determined by the content of middle molecular weight peptides (MMP) according to V.V. Nikolaychuk. The MMP fraction consists of aromatic amino acids, which are part of proteins, collagen fibers, aromatic amino acids, among which tyrosine and tryptophan occupy a significant place, and therefore an increase in the serum content of MMP is a marker of activation of catabolic processes in the body. Fibrotic processes were evaluated by the content of free hydroxyproline and glycosaminoglycans. In serum, the content of glycosaminoglycans was determined according to Remington, free hydroxyproline — by Osadchuk, the activation of the inflammatory process in patients showed a change in the level of alpha-1-acid glycoprotein, the content of which was evaluated by Weimer. Biochemical parameters were assessed according to their content in blood of relatively healthy 20 people (control group).

The ultrasound examination was performed in all patients, and if choledocalculosis is suspected, ERCP was carried out in 79 (43.64 %) cases as diagnostic and treatment manipulation, and MRCP — in 58 (32.04 %) people.

For the assessment of the motoric and evacuation function of the GB before the operation in 52 (28.72 %) patients who have no contraindication, such as small stones or inhomogeneous content in the GB or choledochus on ultrasound, the following method was used: the initial volume (V1) of the GB was determined on an empty stomach, then after a cholekinetic breakfast (20 g of sorbitol dissolved in 50 ml of warm water), the volume of the GB was determined per 1 minute for the first 10 min and then every 10 min until it relaxed. The volume of the GB after its maximum contraction (V2) was used to determine the efficiency of bile secretion (EBS):

$$EBS = \frac{V1 - V2}{V1} \times 100 \%$$

The EBS was considered normal if 20–40 minutes after a cholekinetic breakfast, its maximum was 40–70 % of the initial volume of the GB. Assessment of the functional state

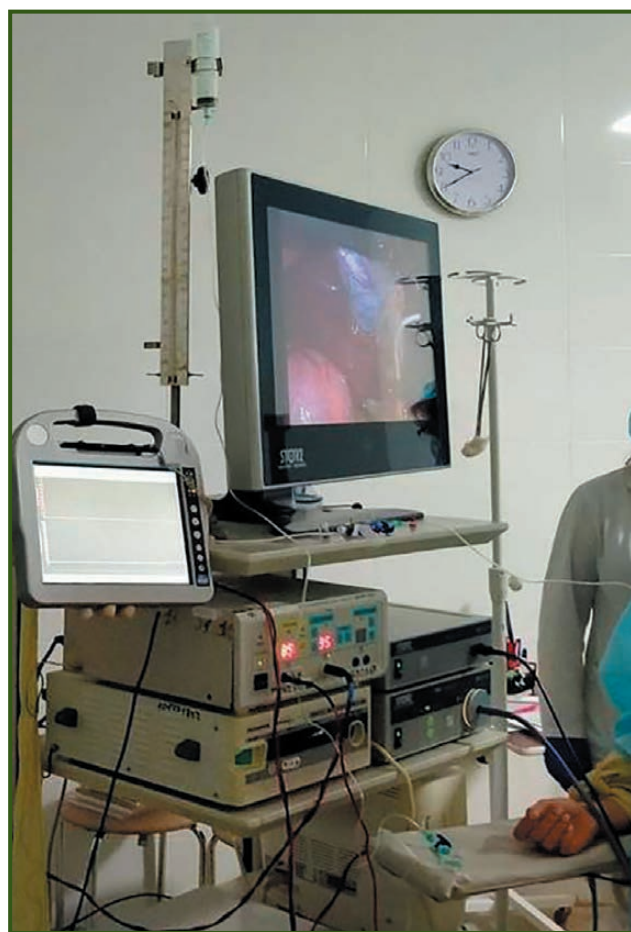


Figure 1 — Device for performing intraoperative manodebitometry

of the GB was performed taking into account the primary reaction, latency period, and the time of maximum contraction of the GB [13].

During the operation, all patients underwent manodebitometry, the indicators of which were compared with the data of X-ray cholangioscopy and cholangiography. The process of cannulation of the cystic duct took most time for manodebitometry, and in fact, the study time, depending on the need for repeated measurements, averaged (7.2 ± 3.6) minutes.

The research was performed in compliance with the rules of ethical principles of scientific medical research with human participation, approved by the Declaration of Helsinki (1964–2013), ICH GCP (1996), EEU Directive No. 609 (dated 24.11.1986), orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009, No. 944 dated 14.12.2009, No. 616 dated 03.08.2012. Each patient signed an informed consent to participate in the study, with all measures to ensure the anonymity.

Table 1 — Manodebitometric parameters of the established causes of different types of EHC in complicated CL

Types of EHC	Established cause of EHC	Pressure in the choledochus, mm H ₂ O Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		Debit, ml/min Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		Coefficient Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)
		initial	final	initial	final	
0	Chronic calculous cholecystitis, n = 21	96.3 (71.8; 119.5)	48.2 (42.6; 60.4)	19.3 (11.1; 27.5)	37.9 (28.8; 44.4)	2.51 (2.35; 2.60)
	SOD, n = 6	130.3 (112.7; 144.2)*	97.1 (83.4; 110.8)*	7.4 (6.6; 9.2)*	23.9 (19.4; 26.4)*	1.65 (1.54; 1.76)*
	SOD + stenosing papillitis degree 0–1, n = 3	144.4 (142.6; 151.7)*	119.6 (99.5; 136.4)*	9.5 (8.8; 10.8)*	21.1 (20.3; 24.6)*	1.66 (1.58; 1.72)*
I	SOD + stenosing papillitis degree 0–1, n = 22	135.2 (115.5; 153.1)*	115.9 (104.6; 131.4)*	11.3 (9.7; 22.5)*#	22.2 (18.4; 30.4)*	1.66 (1.53; 1.77)*
	Floating calculus, n = 15	132.5 (117.2; 151.6)*	191.3 (174.9; 223.3)*#^	19.7 (12.1; 31.1)*#^	5.5 (5.1; 7.4)*#^	4.27 (3.84; 4.73)*#
	Stenosing papillitis degree 1, n = 13	144.6 (128.3; 159.9)*	180.8 (154.6; 200.7)*#^	10.1 (7.2; 16.7)*#	8.9 (6.1; 12.4)*#^	1.93 (1.80; 2.00)*#
II	Stenosing papillitis degree 1–2, n = 11	188.7 (168.6; 201.9)*#	191.4 (175.5; 214.4)*#^	7.9 (7.2; 8.6)*	8.0 (7.4; 8.7)*#^	1.97 (1.89; 2.02)*#
	Floating calculus with stenosing papillitis degree 1–2, n = 15	194.8 (183.2; 214.4)*#^	210.1 (199.1; 229.7)*#^	16.5 (13.3; 20.4)*#^	6.5 (4.8; 9.9)*#^	3.47 (3.27; 3.61)*#^
	Floating calculus, n = 12	137.9 (117.6; 160.4)*#^	215.3 (192.4; 243.7)*#^	21.6 (16.5; 30.1)*#^	5.1 (4.0; 8.8)*#^	4.88 (4.56; 5.13)*#^
III	Stenosing papillitis degree 2, n = 5	230.5 (216.1; 244.5)*#^	242.8 (228.3; 260.8)*#^	6.6 (6.6; 7.0)*	6.5 (6.2; 6.8)*#^	1.96 (1.84; 2.03)*#
	Floating calculus, n = 13	166.4 (142.9; 187.1)*#^	240.9 (204.5; 258.8)*#^	19.7 (16.6; 21.4)*#^	5.5 (4.6; 7.2)*#^	4.27 (3.72; 4.68)*#^
	Floating calculus with stenosing papillitis degree 2, n = 7	242.7 (224.1; 261.1)*#^	280.2 (262.6; 303.7)*#^	13.9 (12.8; 14.7)*#^	5.0 (4.1; 5.9)*#^	3.65 (3.42; 3.71)*#^
	Wedged calculus, n = 11	272.2 (253.6; 287.1)*#^	294.7 (273.3; 311.4)*#^	5.0 (4.8; 5.3)*#^	1.0 (1.0; 1.5)*#^	5.92 (5.81; 6.04)*#^
IV	Stenosing papillitis degree 3, n = 4	301.4 (284.2; 318.4)*#^	311.9 (295.1; 327.6)*#^	5.5 (5.3; 5.8)*#^	5.4 (5.2; 5.6)*#^	1.98 (1.92; 2.03)*#
	Floating calculus with stenosing papillitis degree 3, n = 3	291.1 (270.0; 305.5)*#^	308.9 (288.1; 321.4)*#^	5.6 (4.9; 6.2)*#^	2.7 (2.3; 3.1)*#^	3.02 (2.95; 3.12)*#^
	Wedged calculus, n = 13	298.3 (284.4; 311.4)*#^	304.6 (290.2; 315.1)*#^	4.9 (4.6; 5.5)*#^	1.0 (1.0; 1.4)*#^	5.88 (5.72; 5.99)*#^
	Biliary fistula (Mirizzi syndrome), n = 7	Variable data, the diagnosis is established intraoperatively and radiographically				

Notes: SOD — sphincter of Oddi dysfunction; the significance of the difference of indicators ($p < 0.05$): * — compared to the patients with chronic calculous cholecystitis; # — in relation to the group with SOD; ^ — between those with SOD and stenosing papillitis; & — between the group of patients with stenosing papillitis within one type of PCS; ° — between individuals with floating stones with stenosing papillitis within type I of EHC.

Statistical analysis of the obtained data was performed using Microsoft Excel 2010 and Statistica 12.0. The median (Me), lower and upper quartiles (Q25; Q75) were used to describe the data. The comparisons were performed by means of a nonparametric criterion (Mann-Whitney U test). Mean values were compared using Student's t-test. The difference was considered significant if the achieved significance level (p) was less than 0.05. To assess the diagnostic effectiveness of the indicators, receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to determine the area under the ROC-curve (AUC), the optimal threshold value, sensitivity, and specificity.

Results

In 30 patients diagnosed with chronic calculous cholecystitis, in the preoperative period according to biochemical studies, blood markers of cholestasis were not detected (control group), but they had indirect clinical signs of EHC in the past medical history: episodes of scleral yellowing, urine darkening. Also, these individuals had a history of EHC predictors, namely: pregnancy, oral contraceptives or other hormonal drugs intake, diabetes, episodes of prolonged starvation or parenteral nutrition, truncal vagotomy; therefore, they were allocated to a separate "temporary" type 0 group of EHC (with anamnestic episodes of extrahepatic cholestasis).

By the content of biochemical markers, 4 types of EHC were identified among 151 patients:

a) type I — without jaundice and without damage to hepatocytes (n = 50): the average level of bilirubin was $(23.5 \pm 1.7) \mu\text{mol/l}$, ALT — $(38.20 \pm 3.45) \text{ IU/l}$, AST — $(36.90 \pm 4.14) \text{ U/l}$, which indicated the absence of cytolysis, and AP of $(284.0 \pm 32.4) \text{ U/l}$ and GGT of $(247.0 \pm 34.6) \text{ U/l}$ — the presence of EHC; the level of MMP was $(726 \pm 36) \text{ g/l}$;

b) type II — without jaundice with hepatocyte damage (n = 38): the average level of bilirubin was $(34.7 \pm 3.2) \mu\text{mol/l}$, ALT — $(136.0 \pm 27.8) \text{ IU/l}$, AST — $(84.13 \pm 15.50) \text{ U/l}$, which indicated the presence of cytolysis, and AP of $(62.0 \pm 32.8) \text{ IU/l}$ and GGT of $(345.0 \pm 37.6) \text{ IU/l}$ — the presence of EHC; the level of MMP was $(902.0 \pm 56.4) \text{ g/l}$;

c) type III — with jaundice without damage to hepatocytes (n = 36): the average level of bilirubin was $(159.00 \pm 12.75) \mu\text{mol/l}$, ALT — $(39.8 \pm 5.1) \text{ IU/l}$, AST — $(40.4 \pm 6.8) \text{ U/l}$, which indicated the presence of cytolysis, and AP of $(310.0 \pm 59.1) \text{ IU/l}$ and GGT of $(260.0 \pm 41.4) \text{ IU/l}$ — the presence of EHC; the level of MMP was $(1,050.0 \pm 75.7) \text{ g/l}$;

d) type IV — with jaundice and hepatocyte damage (n = 27): the average level of bilirubin was $(313.8 \pm 28.1) \mu\text{mol/l}$, ALT — $(287.0 \pm 44.6) \text{ IU/l}$, AST — $(242.00 \pm 49.67) \text{ U/l}$, which indicated the presence of cytolysis, and AP of $(630.0 \pm 81.2) \text{ IU/l}$ and GGT of $(610.0 \pm 69.9) \text{ IU/l}$ — the presence of EHC; the level of MMP was $(1,139.0 \pm 78.4) \text{ g/l}$.

Indicators of the cause of EHC in complicated CL, which were established before and clarified during surgery by radiological studies, were compared with the parameters of manodebitometry (Table 1).

Comparison of manodebitometry data with the indicators of the causes of EHC in complicated CL, established using ultrasound before and refined radiologically during the operation, allowed determining that in the form of manodebitometric coefficient, parameters of the main causes of each type of EHC differ statistically and reflect the staged development of EHC in complicated CL.

Discussion

Preoperatively undiagnosed phenomena of isolated stenosing papillitis at different stages of formation were detected intraoperatively using manodebitometry with radiological verification in 34 (18.78 %) patients, including:

- 13 (7.18 %) people with type I of EHC;
- 19 (10.49 %) individuals with type II of EHC, including 7 (3.86 %) cases of combination with choledocholithiasis;
- 8 (4.41 %) patients with type III of EHC, including 3 (1.65 %) cases of combination with choledocholithiasis;
- 7 (3.86 %) people with type IV of EHC, of which in 3 (1.65 %) cases it was combined with choledocholithiasis.

The combination of choledocholithiasis and stenosing papillitis was found in 13 (7.18 %) patients.

Isolated SO dyskinesia as functional disorder due to laparoscopic cholecystectomy in the past medical history was detected in 6 (3.31 %) people with type 0 of EHC and in 7 (3.86 %) — with type III of EHC.

In 25 patients (3 (1.65 %) — with type 0 of EHC and 22 (12.15 %) — with type II of EHC), the phenomena of the SO dysfunction were determined in combination with structural disorders at the stage of formation (SO dyskinesia + stenosing papillitis at the stage of formation, degree 0–1).

It should be noted that patients with type 0 of EHC at the time of surgery did not have any biochemical predictors of cholestasis.

The diagnosed stage of stenosing papillitis formation corresponded to a certain type of EHC; however, according to the results of studies, 11 patients with type II of EHC (6.07 % of the total number and 28.94 % of those with type II of EHC) had the phenomena of stenosing papillitis, manometric parameters of which does not clearly correspond to the existing classification (V. Vinogradov,

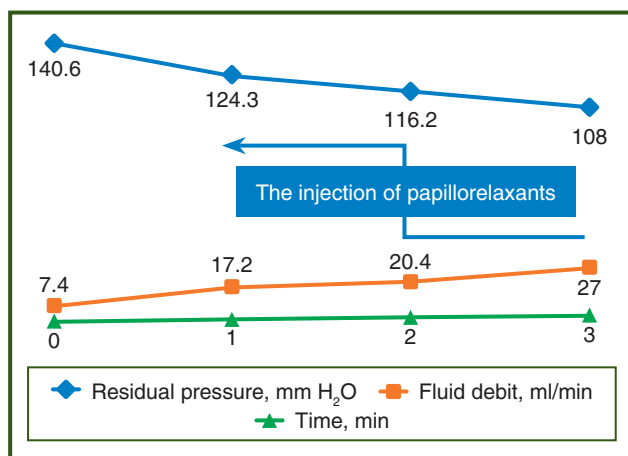


Figure 2 — An example of the detected ratio of flow and pressure parameters in the sphincter of Oddi dysfunction

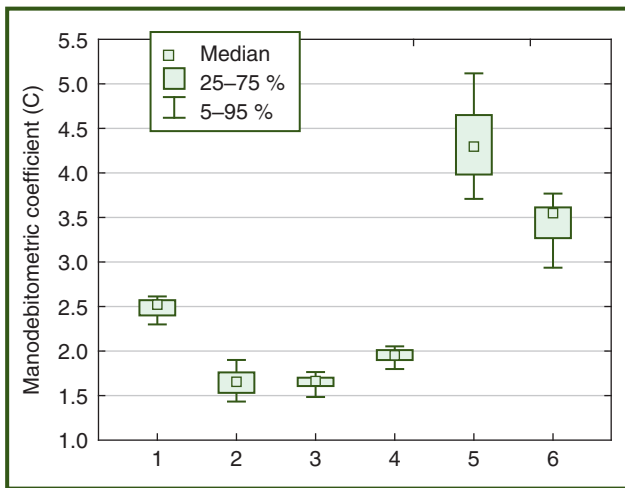


Figure 3 — Distribution of manodebitometric coefficient with different causes of EHC in complicated CL: 1 — chronic calculous cholecystitis, uncomplicated; 2 — SOD; 3 — SOD + stenosing papillitis; 4 — stenosing papillitis; 5 — floating calculus; 6 — floating calculus with stenosing papillitis

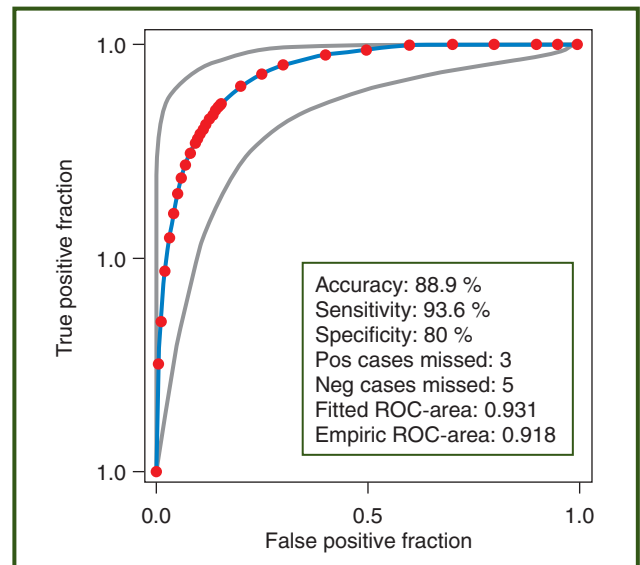


Figure 4 — ROC-curve of the integral coefficient as a diagnostic criterion for identifying the structural or functional cause of EHC in CL

E. Grishkevich, 1963), so those cases were defined as the SO stenosis degree I–II.

Due to the certain variability of the parameters of the residual pressure of choledochus and fluid debit at the beginning of the study and after the injection of papillorelaxants (nitrates, M-cholinolytics) at the end of the study, we decided to calculate an integral numerical coefficient:

$$\text{Debit (D)} = \frac{D_{\text{initial}}}{D_{\text{final}}}, \quad \text{Pressure (P)} = \frac{P_{\text{initial}}}{P_{\text{final}}},$$

$$\text{Manodebitometric coefficient (C)} = \text{Debit (D)} + \text{Pressure (P)}.$$

For example, in patients with type 0 of EHC in whom SO dysfunction was detected, the initial pressure and debit were 140.6 mm H₂O and 7.4 ml/min, final ones — 108 mm H₂O and 27 ml/min, respectively (against the background of the introduction of papillorelaxants after the first minute of the study, Fig. 2), while $T = 1.3 (140.6/108)$, $D = 0.27 (7.4/27)$, and $C = 1.57 (1.3 + 0.27)$.

According to the ratio of the sum of the values of the pressure fraction at the beginning and end of the study and the fraction of fluid debit during one minute and at the end of the study (before and after the relaxation test), the following coefficients can be distinguished for intraoperative pathology screening (Fig. 3).

Therefore, as can be seen from the distribution, the determined coefficient for different causes of cholestasis in organic disorders of the SO will always be in the range of 1.8–2.03, and in functional disorders — always lower than 1.8. The coefficient of uncomplicated chronic calculous cholecystitis is in the range of 2.35–2.6, and an index above 2.6 allows us to suspect the presence of floating stones.

Thus, the use of a combined method of manodebitometry in the intraoperative diagnosis of the main causes of different types of EHC in complicated CL allowed in 34 (18.78 %) patients to diagnose organic disorders as the cause of EHC and in 38 (20.99 %) — functional disorders of

the sphincter apparatus. The number of intraoperatively detected structural and functional disorders is 39.77 % among those who underwent surgery.

When conducting ROC-analysis, the use of a combined method of manodebitometry as a diagnostic screening for functional and organic causes of EHC in complicated CL allowed establishing a high quality of diagnostic model using a coefficient as the optimal classification threshold (Fig. 4) with an accuracy of 88.9 %, sensitivity 93.6 %, specificity 80 %, as AUC was 0.9311 (95% confidence interval 0.918–0.929; $p < 0.0001$).

Therefore, the analysis of the results of evaluating the use of the combined method of manodebitometry in the examined patients showed high sensitivity and specificity of the obtained data in the established organic and functional EHC in complicated CL.

Conclusions

1. The combined method of manodebitometry, which consists in determining the pressure in the extrahepatic bile ducts and the debit of perfused fluid through the terminal part of choledochus per unit time, allows increasing up to 34.8 % the detection of EHC in complicated CL and establishing its functional and organic causes during surgery.

2. Due to its simplicity, easy reproducibility and diagnostic value (accuracy 88.9 %, sensitivity 93.6 %, specificity 80 %), manodebitometric study according to the developed method can be recommended for practical application for the recognition of EHC type in complicated CL, its main causes and intraoperative determination of indications for their correction during surgery.

3. The use of manodebitometric examination of the choledochus with a pharmacological test for relaxation allows forming a clear idea of the functional state of the muscular apparatus of the sphincter of Oddi and detecting its dysfunction.

4. Manodebitometry is considered necessary in all doubtful cases, which can significantly reduce the number of undiagnosed causes of EHC in complicated CL and, in the long run, the development of postoperative complications.

Conflict of interest. The authors declare the absence of conflict of interest and their own financial interest in the preparation of this article.

References

1. Гриднева С.В. Дисфункция сфинктера Одди после холецистэктомии: механизмы развития и тактика лечения. Сучасна гастроентерологія. 2015. № 3(83). С. 22-127.
2. Шептулин А.А., Кардашева С.С. Спорные вопросы функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди: анализ Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). Клиническая медицина. 2018. № 96(1). С. 84-87. doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-1-84-87.
3. Peter B. Cotton, Grace H. Elta, C. Ross Carter, Pankaj Jay Pasricha, Enrico S. Corazzari. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. Gastroenterology. 2016. Vol. 150. P. 1420-1429. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
4. Hiroyuki Miyatani et al. Clinical features and management of painless biliary type sphincter of Oddi dysfunction. J. Int. Med. Res. 2019. Vol. 47(7). P. 2940-2950. doi: 10.1177/0300060519848628.
5. Hiroyuki Miyatani, Hirosato Mashima, Masanari Sekine, Satoshi Matsumoto. Clinical course of biliary-type sphincter of Oddi dysfunction: endoscopic sphincterotomy and functional dyspepsia as affecting factors. Ther. Adv. Gastrointest. Endosc. 2019. Vol. 12. 2631774519867184. doi: 10.1177/2631774519867184.
6. Yin Zudong et al. Factors related to residual gallbladder calculi formation using computed tomography and magnetic resonance imaging combined with clinical data. J. Int. Med. Res. 2020. Vol. 48(9). 300060520958968. doi: 10.1177/0300060520958968.
7. Mariana Ungur et al. Diagnosis and therapeutic management in postcholecystectomy alithiasic cholangitis. Maedica (Bucur.). 2019. Vol. 14(3). P. 247-253. doi: 10.26574/maedica.2019.14.3.247.
8. Репин М.В., Микрюков В.Ю., Вагнер Т.Е., Плешкова Н.М. Диагностика недостаточности сфинктера Одди у больных с постхолецистэктомическим синдромом по данным гепатобилицинтиграфии. Вестник рентгенологии и радиологии. 2015. № 6. С. 5-11. doi: 10.20862/0042-4676-2015-0-6-107-113.
9. Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. № 28(3). С. 63-80. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80.
10. Похабова Е.Ю., Белова Г.В. Современный взгляд на неопухолевые стенозирующие поражения БДС. Этиология и патогенез, возможности диагностики. Систематический обзор. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 6. С. 69-75.
11. Велигоцкий Н.Н., Скалий Н.Н., Горбулич А.В., Арутюнов С.Э., Павличенко С.А., Лермонтов А.А. Клинико-экспериментальное обоснование метода билиарной дебитометрии. Scientific Journal "ScienceRise". 2015. № 9/3(14). С. 42-49. doi: 10.15587/2313-8416.2015.50323.
12. Скалий Н.Н. Дистанционная компьютерная дебитометрия в диагностике обструктивных заболеваний желчевыводительной системы. Харьковская хирургическая школа. 2015. № 4(73). С. 47-49.
13. Майкова Т.В., Мосійчук Л.М., Петішко О.П. Особливості функціонального стану жовчного міхура, сфинктера Одди та моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. Гастроентерологія. 2014. № 1(51). С. 31-36.

Received 08.09.2020

Revised 28.09.2020

Accepted 01.10.2020 ■

Шевченко Б.Ф., Зеленюк О.В., Бабій О.М., Пролом Н.В., Галінський О.О.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Манодобітометрія в інтраопераційній діагностиці позапечінкового холестазу при ускладненому холелітазі

Резюме. Мета роботи: оцінити ефективність застосування комбінованої методики манодобітометрії в інтраопераційній діагностиці причин різних типів позапечінкового холестазу (ПХС) при ускладненому холелітазі. **Матеріал та методи.** Манодобітометрія проведена в 181 хворого, які були оперовані у відділенні хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» за період з 2013 по 2020 р. за допомогою розробленого апаратно-програмного комплексу. Усім хворим до операції виконували ультразвукове дослідження, а при підозрі на холодохочокалькульоз — ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію і магнітно-резонансну холангіопанкреатографію. Також оцінювали моторно-евакуаторну функцію жовчного міхура. **Результати.** Залежно від наявності біохімічних маркерів жовтяниці і пошкодження гепатоцитів, а також предикторів холестазу в анамнезі хворі були розподілені на 5 груп позапечінкового холестазу. Застосування комбінованої методики манодобітометрії в інтраопераційній діагностиці головних причин різних типів ПХС при ускладненому холелітазі дозволило діагностувати органічне порушення як причину розвитку

ПХС у 34 (18,78 %) хворих та в 38 (20,99 %) — функціональні порушення сфинктера Одди. Проведення ROC-аналізу застосування комбінованої методики манодобітометрії як діагностичного скринінгу функціональної та органічної причини ПХС при ускладненому холелітазі дозволило встановити високу якість діагностичної моделі з використанням визначеного коефіцієнта як оптимального порогу класифікації з точністю 88,9 %, чутливістю 93,6 %, специфічністю 80 %, тоді як площа під кривою ROC становила 0,9311 (95% довірчий інтервал 0,918–0,929; $p < 0,0001$). **Висновки.** Застосування манодобітометричного дослідження холодоха з фармакологічним тестом на розслаблення під час операції дозволяє збільшити на 34,8 % виявлення причин ПХС при ускладненому холелітазі, встановити його дисфункцію і може бути рекомендоване до практичного застосування для розпізнавання типу ПХС при ускладненому холелітазі, його головних причин та інтраопераційного визначення показань до їх корекції під час операції.

Ключові слова: манодобітометрія; позапечінковий холестаза; ускладнений холелітаза

Шевченко Б.Ф., Зеленюк А.В., Бабий А.М., Пролом Н.В., Галинский А.А.
 ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

Манодобитометрия в интраоперационной диагностике внепеченочного холестаза при осложненном холелитиазе

Резюме. *Цель работы:* оценить эффективность применения комбинированной методики манодобитометрии в интраоперационной диагностике причин различных типов внепеченочного холестаза (ВХС) при осложненном холелитиазе. *Материалы и методы.* Манодобитометрия проведена у 181 больного, которые были прооперированы в отделении хирургии органов пищеварения ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» за период с 2013 по 2020 г. с помощью разработанного программно-аппаратного комплекса. Всем больным до операции выполняли: ультразвуковое исследование, при подозрении на холедохокалькулез — эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию и магнитно-резонансную холангиопанкреатографию. Также оценивали моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря. *Результаты.* В зависимости от наличия биохимических маркеров желтухи и повреждения гепатоцитов, а также предикторов холестаза в анамнезе больные распределены на 5 групп внепеченочного холестаза. Использование комбинированной методики манодобитометрии в интраоперационной диагностике главных причин различных типов ВХС при осложненном холелитиазе позволило диагностировать органическое

нарушение как причину развития ВХС у 34 (18,78 %) больных и у 38 (20,99 %) — функциональные нарушения сфинктера Одди. Проведение ROC-анализа применения комбинированной методики манодобитометрии в качестве диагностического скрининга функциональной и органической причины ВХС при осложненном холелитиазе позволило установить высокое качество диагностической модели с использованием определенного коэффициента в качестве оптимального порога классификации с точностью 88,9 %, чувствительностью 93,6 %, специфичностью 80 %, тогда как площадь под кривой ROC составляла 0,9311 (95% доверительный интервал 0,918–0,929; $p < 0,0001$). *Выводы.* Применение манодобитометрического исследования холедоха с фармакологическим тестом на расслабление во время операции позволяет увеличить на 34,8 % выявление причин ВХС при осложненном холелитиазе, обнаружить его дисфункцию и может быть рекомендовано к практическому применению для распознавания типов ВХС, его главных причин и интраоперационного определения показаний к их коррекции во время операции. **Ключевые слова:** манодобитометрия; внепеченочный холестаз; осложненный холелитиаз



УДК 613.25:616.36-003.826]-036-07-092:575.113.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216713>

Шипулін В.П.¹, Руденко М.М.¹, Коляда О.К.², Мельник Н.Г.¹

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Лабораторія Diagen, м. Київ, Україна

Клініко-генетичні особливості пацієнтів з ожирінням і неалкогольною жировою хворобою печінки

Резюме. Актуальність. Нині важливе значення в патогенезі ожиріння і неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) надається поліморфізму rs1801282 (Pro12Ala) гена PPAR-γ2 (гамма-рецептор, який активується проліфераторами пероксисом). Однак в українській популяції хворих з поєднаною патологією не вивчені клініко-лабораторні особливості пацієнтів з цим поліморфізмом. **Мета** — дослідити клініко-лабораторні особливості хворих на ожиріння та НАЖХП залежно від rs1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR-γ2. **Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 123 пацієнти з 1–3 ступенем ожиріння та НАЖХП. Усім пацієнтам проведено молекулярно-генетичне дослідження rs1801282 поліморфізму гена PPAR-γ2, а також антропометричні вимірювання, лабораторне та інструментальне обстеження (у тому числі ультразвукова стеатометрія). **Результати.** У хворих на ожиріння та НАЖХП з генотипами CG та GG rs1801282 поліморфізму гена PPAR-γ2 виявлено вірогідно вищі показники індексу маси тіла ($p = 0,03$), глюкози ($p = 0,02$), інсуліну ($p < 0,0001$) та C-пептиду натще ($p = 0,02$), АЛТ ($p = 0,04$), гамма-глутамілтранспептидази ($p < 0,0001$), загального холестерину ($p = 0,03$), тригліцеридів ($p = 0,002$), холестерину ліпопротеїдів низької щільності ($p = 0,004$), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності ($p = 0,001$), коефіцієнта атерогенності ($p < 0,0001$), а показники контрольованого параметра згасання ($p = 0,002$), стимульованого інсуліну ($p < 0,0001$), сечової кислоти ($p = 0,008$) та холестерину ліпопротеїдів високої щільності ($p < 0,0001$) виявилися вірогідно нижчими порівняно з CC-генотипом. **Висновки.** В українській популяції хворих з поєднаним перебігом ожиріння та НАЖХП у носіїв алелі G rs1801282 поліморфізму гена PPAR-γ2 виявлено вірогідні метаболічні відмінності, які можуть бути пов'язані з захистом від розвитку стеатозу та цукрового діабету 2 типу, але водночас підвищують серцево-судинний ризик.

Ключові слова: ультразвукова стеатометрія; контрольований параметр згасання; rs1801282 (Pro12Ala) поліморфізм гена PPAR-γ2

Вступ

У розвитку неінфекційних захворювань, зокрема цукрового діабету (ЦД) 2 типу та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), особливу роль відіграє такий біологічний фактор ризику, як ожиріння. Ожиріння є мультифакторіальним захворюванням, що характеризується поєднанням негативних наслідків урбанізації (нераціональне харчування та низька фізична активність) і «ощадливого» генотипу [1].

У класифікації ожиріння розглядаються два основні генетичні варіанти: моногенне та полігенне (звичайне) ожиріння. Моногенне ожиріння асоційоване з мутацією

в одному гені або місці в хромосомі та зустрічається достатньо рідко. Звісно, схильність до звичайного ожиріння є найбільш складним питанням, адже кожна окрема алель, асоційована з огрядним фенотипом, буде мати незначний вплив, а комбінація їх варіантів — додатковий вплив. Так, поєднаний ефект дії множинних варіантів різних генів буде кількісною характеристикою полігенного успадкування. На сьогодні знайдено більше 120 генів, які беруть участь в регуляції маси тіла [2–4]. Серед них особливе місце займають одонуклеотидні поліморфізми (ОНП), що знаходяться в генах FTO, MC4R, MC3R, POMC, LEP, LEPR, PLIN1, APOA5, LIPC,

© «Гастроентерологія» / «Гастроэнтерология» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Мельник Н.Г., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: nataliya.g.melnyk@gmail.com, контактний телефон: +38 (067) 656-13-95.

For correspondence: N.H. Melnyk, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: nataliya.g.melnyk@gmail.com, contact phone: +38 (067) 656-13-95.

FABP2, IN-SIG2, IRS1, GIPR, ADBR2, ADRB3, UCP1, RETN, ADIPOQ, IL6, PPAR- γ , TCF7L2 та CLOCK або поруч із ними і торкаються зменшення маси тіла [5, 6].

Крім цього, очевидною є генетична складова в патогенезі НАЖХП [7–9]. Loobma et al. (2015) [10] стверджують, що приблизно половина від вмісту внутрішньопечінкового жиру пояснюється генетичними причинами, тому пошук факторів ризику прогресії НАЖХП в першу чергу звернений до ОНП деяких генів.

Це поліморфізми генів, що пов'язані з метаболізмом жирів в печінці, — PEXT, MTTR, APOC3, FABP2, DGAT, ACSL4, ADRB3, ADRB 2, LIPC, APOE, CLOCK, ENPP1, IRS 1, ADIPOQ, а також гени, що пов'язані з чутливістю до інсуліну, — PPAR- α , PPAR- γ 2, PPAR γ C1A, TCF7L2, GSKR, MC4R, SPINK 1, LEPR, LEP, поліморфізми генів, що також причетні до НАЖХП та сприяють оксидативному стресу, або гени, що кодуєть цитокіни TNF, IL6, CD 14, SOD2, HFE, ABCB11, CFTR/MRP [11]. Проте зведені висновки досліджень генів-претендентів як для НАЖХП, так і ожиріння викладені з деякими розбіжностями та протилежними думками.

Серед найбільш вивчених поліморфізмів генів, що є спільними для ожиріння та НАЖХП, звертає на себе увагу поліморфізм rs1801282 (C>G) гена PPAR- γ 2 (гамма-рецептор, який активується проліфераторами пероксисом), оскільки він втягнений як у патогенез, так і в лікування НАЖХП [12]. PPAR- γ 1 і PPAR- γ 2 є двома ізоформами PPAR- γ , які існують завдяки мРНК сплайсингу та наявності 28 додаткових амінокислот на NH₂-кінці білка PPAR- γ 2, що й обумовлює його транскрипційну активність у 5–10 разів вище від PPAR- γ 1. Відомо, що PPAR- γ 2 найбільше експресується в жировій тканині і макрофагах, значно менше — у печінці, скелетних м'язах, а також у великій кількості — у плаценті. У випадку надмірної ектопічної експресії печінкових PPAR- γ посилюється утворення тригліцеридів (ТГ) печінкою [13], за рахунок яких вже погіршується стеатоз.

Аналіз клініко-лабораторних особливостей хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП залежно від поліморфізму rs1801282 під час поєданого перебігу обох патологій може надалі допомагати при оцінці як серцево-судинного ризику (ССР), так і ризику розвитку ЦД 2 типу для населення України.

Мета — дослідити клініко-лабораторні особливості хворих на ожиріння та НАЖХП залежно від генотипу rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2.

Матеріали та методи

Дослідження проведено відповідно до Конвенції про захист прав людини щодо застосування біології та медицини (експертний висновок від 29.05.2019 № 122). До проспективного дослідження включено 123 пацієнти, які були консультовані на базі гастроентерологічного та терапевтичного відділень Київської міської клінічної лікарні № 18. Дизайн дослідження: відкрите, клінічне. Критерії включення у дослідження: пацієнти з встановленим діагнозом ожиріння 1–3 ступеня (індекс маси тіла (ІМТ) 30–45 кг/м²) та НАЖХП, визначеної методом ультразвукової (УЗ) стеатометрії,

вік — 18–60 років, підвищення АЛТ менше 2,5 раза від верхньої межі норми. Кожним пацієнтом була підписана поінформована згода на включення його у дослідження. Критерії виключення: гепатити іншої етіології, ЦД 1 і 2 типу, інші тяжкі супутні захворювання.

Усім пацієнтам проведено антропометричні обміри (зріст, ІМТ, окружність талії (ОТ) та стегон (ОС) та співвідношення окружності талії до стегон (СТС)), лабораторне (АЛТ, АСТ, гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП), глюкоза, інсулін, С-пептид натще та стимульовані (через 2 год після прийому 75 г глюкози), ліпідний спектр крові, феритин, сечова кислота) та інструментальне обстеження (біоелектрична імпедансометрія, УЗ-стеатометрія).

Для діагностики НАЖХП використовували ультразвуковий метод дослідження за допомогою приладу Soneus P7 (Ultrasign, Україна). Ступінь стеатозу визначали за результатами ультразвукової стеатометрії за шкалою контрольованого параметра згасання (КПЗ, controlled attenuation parameter), яка відповідає морфологічній шкалі NAS (NAFLD activity score): легкий (S1 — 2,20–2,29 дБ/см), помірний (S2 — 2,30–2,90 дБ/см), тяжкий (S3 — більше 2,90 дБ/см). Діагноз «неалкогольний стеатогепатит» встановлювали за наявності біохімічних ознак цитолізу (підвищення АЛТ, АСТ, ГГТП).

Маса тіла, оцінка стану компонентного складу тіла пацієнтів здійснювалася за допомогою біоімпедансного аналізатора фірми OMRON BF-511 (Японія, 2016). При перевищенні вісцеральної жирової тканини більше 8 % у жінок і більше 10 % у чоловіків діагностували абдомінальне ожиріння. Усім пацієнтам проведений пероральний глюкозотолерантний тест (ГТТ) за стандартною методикою, рекомендованою Американською діабетичною асоціацією (ADA, 2020).

Рівень феритину, сечової кислоти, інсуліну визначали імуноферментним методом (ІФА), С-пептиду — за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу. Визначено НОМА-IR = інсулін (мОд/л) × глюкоза (ммоль/л)/22,5.

Дослідження параметрів ліпідного профілю включало визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВШ) і тригліцеридів методом ІФА, використовуючи стандартні набори. Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНШ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНШ), коефіцієнт атерогенності (КА) — згідно з рекомендованими відповідно формулами.

Визначення наявності rs1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ 2 виконано лабораторією Diagen. Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з букального епітелію, що був зібраний методом зскрібка за допомогою комерційної тест-системи «АмпліПрайм ДНК-сорб-АМ» (ТОВ «Некст-Біо», Росія). Зберігали виділену ДНК за температури не більше –16°C. Поліморфні варіанти аналізованих генів вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу із використанням діагностичного набору SNP-експрес-SHOT виробництва ТОВ НПФ «Літех» (Росія). Ампліфікацію і детекцію

послідовностей проводили на аналізаторі ROTOR GENE 6000 (Corbett, Австралія).

Статистичну обробку одержаних результатів виконували з використанням стандартного пакета програм IBM SPSS Statistics Base v.22. Проведено статистичний аналіз отриманих даних, були застосовані методи непараметричної статистики. Для оцінювання міри кореляційного зв'язку застосовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Для розрахунку рівноваги Харді — Вайнберга (HWE) був використаний онлайн-калькулятор за посиланням: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg>. Частоти генотипів перевіряли на відповідність рівновазі Харді — Вайнберга за допомогою критерію χ^2 . Алелі частоти визначали шляхом підрахунку генів.

Результати та обговорення

За результатами генетичного обстеження 123 хворих на ожиріння та НАЖХП СС-генотип виявлено у 101 (82,11 %), CG — у 19 (15,45 %), GG — у 3 (2,44 %) осіб. Розподіл генотипів і алелей rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2 відповідав рівновазі Харді — Вайнберга.

Розподіл алелей rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2 досягнуто з очікуваними результатами згідно з HWE ($\chi^2 = 2,92$; $p_{HWE} = 0,09$). Внаслідок малої вибірки пацієнтів з генотипом GG (n = 3) для можливості порівняння груп з різними генотипами використали модель рецесивного типу успадкування rs1801282 поліморфізму, поєднавши CG- та GG-генотипи в одну групу.

На рис. 1 і 2 зображені відмінності показників ІМТ та КПЗ залежно від генотипу rs1801282 поліморфізму. За нашими даними, у носіїв мутантної алелі G (CG- та GG-генотипи) виявлено вірогідно вищі показники ІМТ ($p = 0,03$) та нижчі показники стеатозу ($p = 0,002$) порівняно з носіями генотипу СС.

Згідно з табл. 1, медіанні значення досліджуваних показників в обох групах вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$). З огляду на практично однакові медіанні значення ОТ та вісцерального жиру можемо зробити висновок, що вісцеральний тип ожиріння характерний для всіх варіантів генотипу поліморфізму rs1801282. Також у носіїв G-алелі спостерігається тенденція до збільшення кількості жиру в організмі з дещо вищим медіанним значенням згідно з показаннями імпедан-

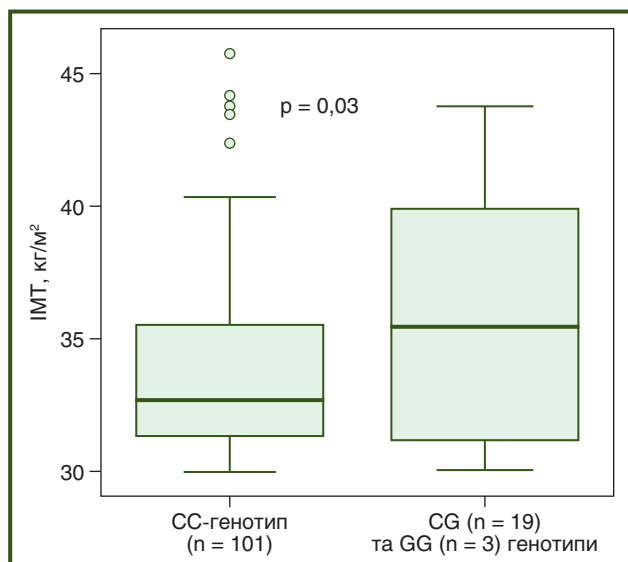


Рисунок 1 — Показники ІМТ залежно від генотипу rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2, Ме (QI–QIII)

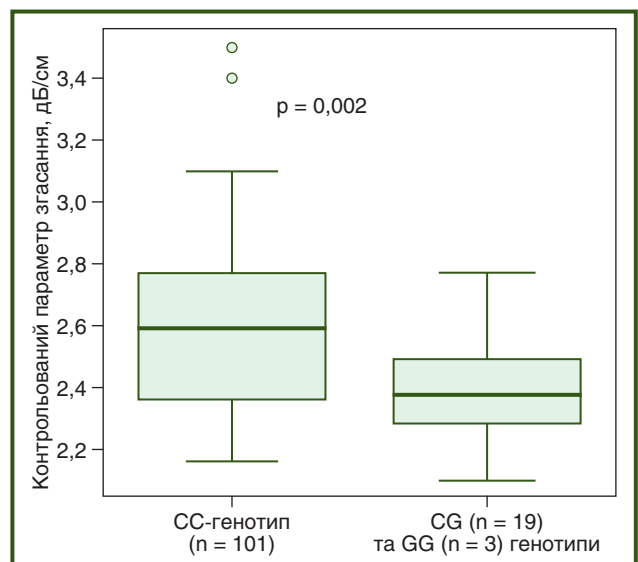


Рисунок 2 — Показники КПЗ залежно від генотипу rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2, Ме (QI–QIII)

Таблиця 1 — Середні значення антропометричних показників залежно від генотипу rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2, Ме (QI–QIII)

Показник, одиниці вимірювання	Генотип		p
	CC (n = 101)	CG (n = 19) та GG (n = 3)	
Вік, роки	42,0 (35,00–53,00)*	37,5 (33,75–46,25)*	0,16
Стать, чоловіки/жінки	55/47	9/13	0,38
ОТ, см	108,80 (106,0–111,30)*	108,85 (107,08–111,23)*	0,62
ОС, см	111,80 (110,60–112,80)*	111,95 (111,23–112,88)*	0,31
СТС	0,97 (0,95–0,99)*	0,97 (0,96–0,98)*	0,92
Відсоток жиру в організмі, %	35,59 (33,67–41,34)*	35,97 (33,29–36,79)*	0,58
Вісцеральний жир	12 (11–14)*	12 (11–14)*	0,95

Примітка: тут, а також у табл. 2–4: Ме (QI–QIII) — медіанне значення від нижньої до верхньої межі інтервалу (25–75 перцентиль); p — досягнутий рівень вірогідності; * — різниця між медіанними значеннями при СС та СС + GG генотипах rs1801282 поліморфізму не була статистично вірогідною ($p > 0,05$). Для аналізу кількісних показників у двох групах для порівняння використано U-критерій Манна — Уїтні, якісних показників — критерій χ^2 .

сометрії, однак без вірогідної відмінності між групами ($p = 0,58$), що може бути пов'язано з малою вибіркою пацієнтів з алеллю G.

У результаті порівняльного аналізу показників біохімічного дослідження крові (табл. 2) виявлено, що рівень АЛТ ($p = 0,04$) і ГГТП ($p < 0,0001$) був вірогідно вищим у групі з генотипами CG та GG порівняно з CC, а сечової кислоти — нижчим ($p = 0,008$).

Відповідно до отриманих нами даних ліпидограми (табл. 3), усі показники вірогідно відрізнялися в досліджуваних групах ($p < 0,05$). Отримані під час нашого дослідження результати ліпідного спектра крові підтверджуються в схожих дослідженнях асоціативного впливу наявності алелі G rs1801282 поліморфізму на регуляцію жирового обміну [14]. Слід зазначити, що важливою відмінністю у носіїв алелі G є вірогідно вищі рівні атерогенних ліпопротеїдів та вищий рівень КА, які можуть свідчити про потенційно вищий ССР. Так, у польській популяції у носіїв мінорної алелі виявлено більш частий розвиток нестабільної стенокардії [15]. Відомо, що у носіїв мутантної алелі G зменшується активність ліпопротеїдліпази, що призводить до підвищення вмісту атерогенних ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та зниження рівня ХС ЛПВЩ з більш високими по-

казниками ЗХС, водночас, ймовірно, захищаючи від стеатозу [16, 17]. Носії CG- та GG-генотипів при вірогідно нижчих показниках ступеня стеатозу мали вищі рівні АЛТ, що так само неоднозначно можна інтерпретувати, певно, «ліпотоксичністю» вільних жирних кислот внаслідок активації вже печінково-специфічних PPAR- γ при нижчому рівні КЛЗ.

Зіставляючи отримані показники ГГТ (табл. 4), слід зазначити, що в групі з генотипами CG та GG показники інсуліну натще були вірогідно вищими ($p < 0,0001$), а показники стимульованого інсуліну — нижчими порівняно з групою пацієнтів CC-генотипу. Крім цього, у носіїв мутантної алелі G рівні глюкози та С-пептиду натще були вірогідно вищими ($p = 0,02$). Стимульований інсулін може бути кращим показником інсулінової чутливості, тому що синтезується у відповідь на зростаючу концентрацію глюкози в крові, враховуючи м'язову та печінкову інсулінорезистентність. Зважаючи на отримані результати нашого дослідження, можемо зробити висновок щодо кращої інсулінової чутливості у носіїв мутантної алелі G, адже вони мали вірогідно вищі показники ІМТ, тому показник інсуліну та С-пептиду натще був вищий, а вже рівень стимульованого інсуліну — нижчий. Тож певним чином це може захистити β -клітини підшлункової за-

Таблиця 2 — Середні значення показників біохімічного дослідження крові залежно від генотипу rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2, Me (QI-QIII)

Показник, одиниці вимірювання	Генотип		P
	CC (n = 101)	CG (n = 19) та GG (n = 3)	
АЛТ, Од/л	34,0 (25,00–48,0)	46,5 (39,35–51,45)	0,04
АСТ, Од/л	27,1 (24,50–33,00)*	27,6 (24,78–31)*	0,74
ГГТП, Од/л	49,4 (41,50–57,40)	67,1 (62,13–71,73)	< 0,0001
Феритин, мкг/л	170,50 (116,60–280,00)*	166,15 (129,20–244,83)*	0,98
Лужна фосфатаза, Од/л	78,90 (59,90–103,30)*	78,75 (67,80–116,75)*	0,24
Сечова кислота, мкмоль/л	378,4 (356,00–387,20)	356,4 (333,75–377,63)	0,008

Таблиця 3 — Середні значення показників ліпидограми залежно від генотипу rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2, Me (QI-QIII)

Показник, одиниці вимірювання	Генотип		p
	CC (n = 101)	CG (n = 19) та GG (n = 3)	
ЗХС, ммоль/л	5,80 (5,49–6,06)	6,19 (5,56–6,91)	0,03
ТГ, ммоль/л	1,83 (1,62–2,05)	2,24 (1,92–2,50)	0,002
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35 (1,29–1,40)	1,08 (1,03–1,16)	< 0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,55 (3,26–3,87)	4,15 (3,38–4,77)	0,004
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,82 (0,75–0,94)	1,06 (0,90–1,16)	0,001
КА, ммоль/л	3,32 (3,04–3,50)	4,85 (3,98–5,28)	< 0,0001

Таблиця 4 — Середні значення показників глюкозолерантного тесту залежно від генотипу rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2, Me (QI-QIII)

Показник, одиниці вимірювання	Генотип		P
	CC (n = 101)	CG (n = 19) та GG (n = 3)	
Глюкоза натще, ммоль/л	4,85 (4,50–5,30)	5,35 (4,95–5,58)	0,02
Глюкоза 120 хв, ммоль/л	5,1 (4,8–5,80)*	5,1 (4,9–5,28)*	0,69
Інсулін натще, мОД/л	9,76 (8,09–11,60)	15,00 (12,10–18,74)	< 0,0001
Інсулін 120 хв, мОД/л	58,73 (47,48–73,25)	36,50 (28,67–46,36)	< 0,0001
С-пептид натще, мкг/л	2,66 (2,45–2,93)	2,99 (2,58–3,32)	0,02
С-пептид 120 хв, мкг/л	7,50 (6,10–8,40)*	6,84 (5,25–7,73)*	0,11
Індекс НОМА-IR	2,74 (2,11–3,30)	3,04 (2,50–4,04)	0,06

лози від хронічного виснаження. Показники КПЗ мали вірогідний середньої сили прямо пропорційний зв'язок з індексом НОМА-IR ($r = 0,60$), а рівні стимульованого інсуліну — сильний прямо пропорційний зв'язок з рівнями сечової кислоти ($r = 0,86$). На сьогодні отримані кореляційні зв'язки показників сечової кислоти з інсуліновою чутливістю, а індексу інсулінорезистентності — зі стеатозом також підтверджуються літературними даними щодо зв'язку сечової кислоти та прогресії НАЖХП. Нині підвищення рівня сечової кислоти внаслідок гіперактивації поліолового шляху обміну глюкози вважається беззаперечним фактором прогресування НАЖХП, як і феритин, що посилює оксидативний стрес [18].

За нашими даними, поширеність мінорної алелі поліморфізму гена PPAR- γ становить 18 %. Унаслідок цього в нашому дослідженні можуть бути деякі обмеження під час порівняння медіанних значень груп. В іншому українському дослідженні [19] були отримані дещо відмінні від наших результати. Так, мінорна алель поліморфізму гена PPAR- γ 2 зустрічалася майже у третини пацієнтів з НАЖБП. У носіїв цієї алелі було виявлено більш високий вміст сечової кислоти, проте рівень глюкози натще, тригліцеридів і загального холестерину був нижчий, ніж у носіїв СС-генотипу. Така розбіжність може бути пов'язана як з генетичними територіальними та етнічними відмінностями, так і з генетично більш однорідною структурою буковинського населення порівняно з дослідженою нами популяцією міста Києва та Київської області.

Визначення асоціативного впливу вищезгаданих показників на динаміку зниження показників через 3 місяці лікування агоністом PPAR- γ , а також ефективність та їх прогностичне значення для досягнення цільового зниження показника стеатозу є пріоритетним для наступного аналізу отриманих в дослідженні даних.

Висновки

В українській популяції хворих з поєднаним перебігом ожиріння та НАЖХП у носіїв алелі G rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2 виявлено вірогідні метаболічні відмінності, які можуть бути пов'язані з захистом від розвитку стеатозу та цукрового діабету 2 типу, але водночас підвищувати серцево-судинний ризик.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Джерела фінансування. Робота виконана як фрагмент НДР «Оптимізація діагностики та лікування захворювань органів травної системи в умовах коморбідності», № 0119U100576.

Список літератури

1. Alfredo J.M., Milagro F.I. Genetics of weight loss: A basis for personalized obesity management. *Trends Food Sci. Technol.* 2015. № 42(2). P. 97-115.
2. Alonso R., Farías M., Alvarez V., Cuevas A. The Genetics of Obesity. *Translational Cardiometabolic Genomic Medicine*. Ed. by Rodriguez-Oquendo A. London, Elsevier, 2016. P. 161-177.

3. Goodarzi M.O. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. № 6(3). P. 223-236. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30200-0).
4. Singh R.K., Kumar P., Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C. R. Biol.* 2017. № 340(2). P. 87-108.
5. Walter S. et al. Association of a Genetic Risk Score With Body Mass Index Across Different Birth Cohorts. *JAMA.* 2016. № 316. P. 63.
6. Mao L., Fang Y., Campbell M., Southerland W.M. Population differentiation in allele frequencies of obesity-associated SNPs. *BMC Genomics.* 2017. № 18(1). P. 861.
7. Sookoian S., Pirola C.J. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.* 2017. № 23(1). P. 1-12. doi: 10.3350/cmh.2016.0109.
8. Dongiovanni P., Romeo S., Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *BioMed Research. International.* 2015. 10 p.
9. Schwimmer J.B. et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2009. № 136. P. 1585-1592. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.050.
10. Loomba R. et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study. *Gastroenterology.* 2015. № 149. P. 1784-1793.
11. Ramos-Lopez O. et al. Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics.* 2017. № 10. P. 43-62.
12. Kovalic A.J. et al. Genetic and Epigenetic Culprits in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2018. № 8(4). P. 390-402. doi: 10.1016/j.jceh.2018.04.001.
13. Greenstein A.W. et al. Hepatocyte-specific, PPAR γ -regulated mechanisms to promote steatosis in adult mice. *J. Endocrinol.* 2017. № 232(1). P. 107-121.
14. Takahashi K. et al. Four Plasma Glucose and Insulin Responses to a 75g OGTT in Healthy Young Japanese Women. *J. Diabetes Res.* 2018. 7 p.
15. Maciejewska-Skrendoa A., Andrzej Pawlikb A., Sawczuk M. PPARA, PPARB and PPARG gene polymorphisms in patients with unstable angina. *Gene.* 2019. № 711. 143947.
16. Lee Y.K., Park J.E., Lee M., Hardwick J.P. Hepatic lipid homeostasis by peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2. *Liver Res.* 2018. № 2(4). P. 209-215. Published online 2018 Dec 20.
17. Wang Y., Nakajima T., Gonzalez F.J., Tanaka N. PPARs as Metabolic Regulators in the Liver: Lessons from Liver-Specific PPAR-Null Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. № 21. 2061.
18. Barros R.K., Cotrim H.P., Daltron C.H., Olivera Y.A. Hyperferritinemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Rev. Assoc. med. bras.* 2017. № 63(3). P. 284-289.
19. Присяжнюк В.П., Россоха З.І., Горовенко Н.Г. Асоціація Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ з біохімічними показниками крові, цитокіновим і адипокіновим профілями та структурно-функціональними параметрами печінки у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки. *Укр. мед. часопис.* 2017. № 5(121). С. 144-147.

Отримано/Received 07.09.2020

Рецензовано/Revised 23.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 30.09.2020 ■

Шипулин В.П.¹, Руденко Н.Н.¹, Коляда А.К.², Мельник Н.Г.¹

¹ Національний медичний університет імені А.А. Богомольца, г. Київ, Україна

² Лабораторія Diagen, г. Київ, Україна

Клинико-генетические особенности пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени

Резюме. Актуальность. В настоящее время важное значение в патогенезе ожирения и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) придается полиморфизму rs1801282 (Pro12Ala) гена PPAR- γ 2 (гамма-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом). Однако в украинской популяции больных с сочетанной патологией не изучены клинико-лабораторные особенности пациентов с этим полиморфизмом. **Цель** — исследовать клинико-лабораторные особенности больных с ожирением и НАЖБП в зависимости от rs1801282 полиморфизма гена PPAR- γ 2. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 123 пациента с 1–3 степенью ожирения и НАЖБП. Всем пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование rs1801282 полиморфизма гена PPAR- γ 2, а также антропометрические измерения, лабораторное и инструментальное обследование (в том числе ультразвуковая стеатометрия). **Результаты.** У больных с ожирением и НАЖБП с генотипами CG и GG rs1801282 полиморфизма гена PPAR- γ 2 выявлены достоверно более высокие показатели индекса массы тела ($p = 0,03$),

глюкозы ($p = 0,02$), инсулина ($p < 0,0001$) и С-пептида натощак ($p = 0,02$), АЛТ ($p = 0,04$), гамма-глутамилтранспептидазы ($p < 0,0001$), общего холестерина ($p = 0,03$), триглицеридов ($p = 0,002$), холестерина липопротеидов низкой плотности ($p = 0,004$), холестерина липопротеидов очень низкой плотности ($p = 0,001$), коэффициента атерогенности ($p < 0,0001$), а показатели контролируемого параметра затухания ($p = 0,002$), стимулированного инсулина ($p < 0,0001$), мочевой кислоты ($p = 0,008$) и холестерина липопротеидов высокой плотности ($p < 0,0001$) оказались достоверно ниже по сравнению с CC-генотипом. **Выводы.** В украинской популяции больных с сочетанием ожирения и НАЖБП у носителей аллели G rs1801282 полиморфизма гена PPAR- γ 2 обнаружены достоверные метаболические различия, которые могут быть связаны с защитой от развития стеатоза и сахарного диабета 2 типа, но в то же время повышают сердечно-сосудистый риск. **Ключевые слова:** ультразвуковая стеатометрия; контролируемый параметр затухания; rs1801282 (Pro12Ala) полиморфизм гена PPAR- γ 2

V.P. Shypulin¹, N.N. Rudenko¹, A.K. Koliada², N.H. Melnyk¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Laboratory Diagen, Kyiv, Ukraine

Clinical and genetic characteristics of patients with obesity and non-alcoholic fatty liver disease

Abstract. Backgrounds. Currently, the rs1801282 (Pro12Ala) polymorphism in PPAR- γ 2 (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) gene is important for the pathogenesis of both obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). However, the clinical and laboratory characteristics in Ukrainian patients with combined pathology have not yet been studied based on this polymorphism. The purpose was to study the clinical and laboratory features of patients with obesity and NAFLD depending on rs1801282 polymorphism in PPAR- γ 2 gene. **Materials and methods.** The study involved 123 patients with obesity 1–3 classes and NAFLD. All patients underwent a molecular genetic study of rs1801282 polymorphism in PPAR- γ 2 gene, as well as anthropometric measurements, laboratory and instrumental examinations (including ultrasound (US) steatometry). **Results.** The study revealed in patients with CG and GG genotypes rs1801282 polymorphism of PPAR- γ 2 gene significantly much higher levels of body mass index

($p = 0.03$), fasting glucose ($p = 0.02$), insulin ($p < 0.0001$), and C-peptide ($p = 0.02$), ALT ($p = 0.04$), GGTP ($p < 0.0001$), total cholesterol ($p = 0.03$), triglycerides ($p = 0.002$), low-density lipoprotein cholesterol ($p = 0.004$), very low-density lipoprotein cholesterol ($p = 0.001$), atherogenic factor ($p < 0.0001$), except for levels of CAP ($p = 0.002$), stimulated insulin ($p < 0.0001$), serum uric acid ($p = 0.008$), and high-density lipoprotein cholesterol ($p < 0.0001$) that were significantly less higher compared to CC genotype. **Conclusions.** In Ukrainians with a combined course of obesity and NAFLD, the carriers of the G allele rs1801282 polymorphism of PPAR- γ 2 gene have been shown to have significant metabolic differences that might be associated with protection against the development of steatosis and type 2 diabetes, however increase cardiovascular risk.

Keywords: ultrasound steatometry; controlled attenuation parameter; rs1801282 (Pro12Ala) polymorphism of PPAR- γ 2 gene

ПРОБІОЛОГ

Еталонні пробіотики Mayoly Spindler



Дітям з 7 років
та дорослим



Дорослим



LA-5 та BB-12
1 МЛРД КУО

LA-5 та BB-12
2 МЛРД КУО

Зменшення
тривалості
діареї в
2 рази¹



При
*Helicobacter
pylori*¹



LA-5

BB-12



Схвалено
FDA
The Food and Drug Administration



Підвищують
імунну
резистентність¹

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Реклама дієтичних добавок. Перед вживанням дієтичних добавок обов'язково ознайомтеся із висновками ДСЄ МОЗ України та ДНДЦ з проблем гігієни харчування МОЗ України, а також проконсультуйтеся з лікарем.

Пробіолог, Пробіолог Форте - дієтичні добавки і не є лікарськими засобами. Пробіолог: висновок ДНДЦ з проблем гігієни харчування МОЗ України № 3/28-А-426-68529Е від 27.03.2020; Пробіолог Форте: висновок ДНДЦ з проблем гігієни харчування МОЗ України № 043 від 27.07.2016. Якщо вам стало відомо про підозрювану побічну реакцію у зв'язку із вживанням дієтичних добавок Пробіолог, Пробіолог Форте, будь ласка, зверніться до ТОВ «Майолі Україна» за тел.: (044) 237-70-75 або за електронною адресою: info.ua@mayoly.com



УДК 616.348.002.44

Скрыпник И.Н.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

Современные возможности применения пробиотиков: Пробиолог и Пробиолог Форте в клинической гастроэнтерологии

Резюме. Микробиота кишечника — жизненно необходимый компонент человеческого организма, выполняющий защитную, пищеварительную, детоксикационную, антиканцерогенную, синтетическую, иммунную и генетическую функцию. При нарушении состава нормальной микробиоты необходимо применение пробиотиков — живых микроорганизмов, приносящих пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах. Среди значительного числа штаммов пробиотических микроорганизмов наибольшей доказательной базой обладают *Bifidobacterium lactis BB-12* и *Lactobacillus acidophilus LA-5*, входящие в состав инновационных пробиотиков Пробиолог и Пробиолог Форте.

Ключевые слова: микробиота кишечника; пробиотики; *Bifidobacterium lactis BB-12*; *Lactobacillus acidophilus LA-5*; Пробиолог; Пробиолог Форте

Микробиота кишечника человека является эволюционно сложившимся сообществом микроорганизмов и функционирует как сбалансированная микрoэкологическая система. Она играет важнейшую роль в обеспечении нормального гомеостаза организма и поддержании здоровья [1]. Нерациональное питание, прием антибактериальных препаратов, кишечные инфекции, функциональные и органические заболевания желудочно-кишечного и билиарного тракта приводят к нарушению состава микробиоты, а следовательно, и ее функций, что сопровождается не только развитием кишечных расстройств (диарея, запор, синдромы мальдигестии и мальабсорбции), но и негативным влиянием на общесоматические регуляторные процессы [2].

Для решения данной проблемы, согласно рекомендациям Европейского общества первичной помощи в гастроэнтерологии [3], необходимо применение пробиотиков — живых микроорганизмов, которые при назначении в адекватной дозе оказывают положительное влияние на макроорганизм путем качественного

изменения состава кишечной флоры [4]. На сегодняшний день среди значительного количества штаммов пробиотических микроорганизмов наибольшей доказательной базой обладают *Bifidobacterium lactis BB-12* и *Lactobacillus acidophilus LA-5*, входящие в состав инновационных пробиотиков Пробиолог и Пробиолог Форте [5].

Кишечная микробиота и ее роль в организме человека

Микробиота кишечника — жизненно необходимый компонент человеческого организма. В настоящее время известно более 500 видов микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Их содержание в разных его отделах колеблется от 10^3 до 10^{14} КОЕ/мл и достигает максимальной величины в толстой кишке. Часть микробов благодаря адгезивным свойствам плотно связаны с внутренней поверхностью кишки, образуют биопленку, выстилающую ее слизистую оболочку; другие микроорганизмы находятся в просвете кишки [6].

Каждый отдел ЖКТ характеризуется различным составом микробной флоры, обнаруживаемой в его просвете. Наименьшее количество бактерий (не более 10^3 КОЕ/мл) присутствует в желудке, преимущественно представители *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp., *Stomatococcus*. В двенадцатиперстной кишке здорового человека количество микроорганизмов не превышает 10^4 – 10^5 КОЕ/мл, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями, бактероидами, энтерококками, дрожжеподобными грибами. В тонкой кишке численность микроорганизмов колеблется от 10^4 КОЕ/мл в тощей кишке до 10^8 КОЕ/мл — в подвздошной. Избыточному росту бактерий в тонкой кишке препятствуют: секреция соляной кислоты в желудке, предотвращающая размножение микробов в верхних отделах ЖКТ; илеоцекальный клапан, препятствующий поступлению содержимого из толстой кишки в тонкую; высокая пропульсивная моторика тонкой кишки, исключая застой кишечного содержимого [7]. В проксимальных отделах тонкой кишки преобладают аэробные бактерии: энтеробактерии, стрептококки, стафилококки, пептострептококки. В дистальных отделах видовой состав существенно шире — энтеробактерии и анаэробные бактерии (бактероиды, бифидобактерии, лактобактерии, кишечная палочка, эубактерии и др.) [8].

Облигатная (основная) микрофлора толстой кишки представлена анаэробными бактериями (бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды), составляющими 90–98 % общего количества микроорганизмов (10^{13} – 10^{14} КОЕ/мл). Сопутствующую (факультативную) микрофлору (5–10 %) составляют аэробные и условно-анаэробные бактерии (кишечные палочки, стрептококки, энтерококки). Транзиторную (остаточную) микрофлору (0,01–0,5 %) представляют стафилококки, клостридии, протей, грибы рода *Candida*. Представители микробиоты в толстой кишке распределены неравномерно. Бифидобактерии колонизируют преимущественно слепую, восходящую и нисходящую ободочную кишку, кишечная палочка и стрептококки — все отделы толстой кишки, лактобактерии — все отделы толстой кишки, за исключением прямой [8].

По характеру метаболизма *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* относятся к сахаролитической микрофлоре, которая использует в качестве питательного субстрата углеводы, поступающие извне, и полисахариды кишечной слизи. Протеолитическая микрофлора — *Bacteroides*, *Proteus*, *Clostridium*, некоторые штаммы *Escherichia coli* — использует в качестве питательного субстрата продукты кишечного гидролиза белков. В результате их метаболизма образуются токсические вещества, в том числе сульфиды, эндогенные канцерогены, ароматические аминокислоты, способствующие развитию диареи, воспаления, новообразований. Метаболиты сахаролитической флоры полезны для организма человека, поддерживают гомеостаз и нейтрализуют негативные влияния протеолитической микрофлоры [8].

Также *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* непосредственно участвуют во многих жизненно важных процессах макроорганизма внутри самого ЖКТ, а также выпол-

няют многочисленные и разнообразные системные регулирующие функции:

1. Защитная функция (колонизационная резистентность) заключается в предотвращении колонизации ЖКТ условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Микробный антагонизм реализуется посредством конкуренции за питательные вещества и рецепторы адгезии, а также за счет выработки органических кислот, перекиси водорода, антибиотикоподобных веществ — бактериоцинов, препятствующих росту патогенных микроорганизмов [9].

2. Пищеварительная функция реализуется за счет как регуляции функций кишечника, так и непосредственной утилизации питательных субстратов. Облигатная микрофлора толстой кишки в норме обеспечивает конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, которые не абсорбировались в тонкой кишке. Протеолитические микроорганизмы (бактероиды, нормальная кишечная палочка) ферментируют протеины. Некоторые поступающие с пищей вещества могут метаболизироваться только кишечной микрофлорой. Так, сахаролитическая микрофлора расщепляет целлюлозу и гемицеллюлозу до короткоцепочечных жирных кислот [12].

3. Детоксикационная и антиканцерогенная функция. Нормальная микрофлора способна нейтрализовать многие токсические субстраты и метаболиты (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды), предохраняя энтероциты и отдаленные органы от воздействия повреждающих факторов и канцерогенов [13].

4. Синтетическая функция. Нормальная микрофлора обеспечивает синтез многих макро- и микронутриентов: витаминов группы В, С, К, фолиевой, никотиновой кислот. Синтез гормонов и биологически активных веществ лежит в основе регуляторного действия микрофлоры на функции внутренних органов и ЦНС [14].

5. Иммунная функция. Как известно, слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью, известной как GALT (gut-associated lymphoid tissue), которая является одним из значимых компонентов иммунной системы макроорганизма. В слизистой оболочке кишечника локализовано около 80 % иммунокомпетентных клеток, 25 % слизистой оболочки кишечника состоит из иммунологически активной ткани. Таким образом, кишечник можно рассматривать как самый большой иммунный орган человека. Микробиота участвует в формировании как местного (активация продукции IgA, фагоцитарной активности), так и системного иммунитета. Само наличие бактерий оказывает постоянное антигенное тренирующее действие [15].

6. Генетическая функция. Микробиота является своего рода «генетическим банком», обмениваясь генетическим материалом с клетками человека путем фагоцитоза. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее «своей» для иммунной системы. Эпителиальные ткани в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены. Известно также, что

микроорганизмы влияют на экспрессию генов макроорганизма [16].

Таким образом, кишечная микробиота представляет собой своеобразный экстракорпоральный орган, обеспечивающий жизненно важные аспекты жизнедеятельности человека. Любые количественные и качественные изменения эубиоза толстой кишки, протекающие с угнетением или исчезновением облигатной микрофлоры и размножением условно-патогенных бактерий, неизбежно отрицательно сказываются на функционировании пищеварительной системы и всего организма [17, 18].

Причины нарушения состава микробиоты кишечника

Биологическое равновесие между человеком и микробиотой, сложившееся в результате эволюции, является своеобразным индикатором состояния макроорганизма. Состав кишечной микробиоты реагирует на различные патологические процессы в организме и на любые изменения в окружающей среде. Все они могут изменять количество и видовое разнообразие микроорганизмов.

Факторы, приводящие к нарушению микробного состава кишечника, условно подразделяют на экзо- и эндогенные. Среди экзогенных наибольшее значение имеют: неадекватное питание с дефицитом пищевых волокон и избытком рафинированных продуктов, злоупотребление алкоголем, воздействие бытовых и промышленных вредностей, физический и эмоциональный стресс [19].

Выраженные нарушения микробиоты с увеличением количества антибиотикоустойчивых патогенных микроорганизмов возникают при длительном применении антибиотиков широкого спектра действия, в том числе для эрадикации *H. pylori* [24]. Кроме того, к дисбиотическим нарушениям может приводить прием наркотических и местноанестезирующих веществ, слабительных, отхаркивающих, психотропных и многих других лекарственных препаратов [8].

К эндогенным факторам можно отнести острые и хронические заболевания ЖКТ, иммунодефицитные состояния различного происхождения, тяжелые хронические инфекции, нарушения обмена веществ, оперативные вмешательства, возраст (младенческий, старческий) [25, 26].

Возникающие микроэкологические расстройства в кишечнике приводят к избыточному росту условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, которые в благоприятных для себя условиях реализуют адгезивные и цитотоксические свойства, а также повышают устойчивость к лекарственным препаратам [20, 21]. Продукты метаболизма условно-патогенной микрофлоры (индол, скатол, сероводород) и токсины подавляют регенерацию слизистой оболочки, снижают детоксикационную способность печени, угнетают перистальтику и обуславливают развитие диспептического синдрома и синдрома нарушенного пищеварения и всасывания (мальабсорбция) [22, 23]. Кроме того, воздействие бактериальных токсинов приводит

к увеличению проницаемости слизистого барьера и повреждению эпителия слизистой оболочки кишечника. Проникшие через поврежденные мембраны энтероцитов макромолекулы нерасщепленных белков и сахаров являются причиной аллергических реакций и пищевой непереносимости. Также при снижении уровня бифидобактерий и лактобацилл нарушается звено регуляции неспецифического и специфического клеточного и гуморального иммунитета, что повышает вероятность восприимчивости организма и развития инфекционных заболеваний бактериальной или вирусной природы [39].

Пробиотики для поддержания и восстановления баланса микробиоценоза кишечника

Для коррекции нарушенного баланса микробиоты кишечника применяются пробиотики. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватной дозе оказывают положительное влияние на макроорганизм путем качественного изменения состава кишечной флоры [27]. В 2013 г. Международной научной ассоциацией пробиотиков и пребиотиков (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP) в данное определение внесены уточнения, согласно которым название «пробиотик» может быть применено только к тем лекарственным препаратам и биологически активным добавкам, которые отвечают следующим требованиям: наличие генетического паспорта — точной информации о входящих в их состав микроорганизмах с указанием штаммов; сохранение достаточного числа жизнеспособных бактерий к концу срока годности; проведение исследований, подтвердивших безопасность и эффективность включенных штаммов [28].

Функции пробиотиков аналогичны функциям представителей нормальной кишечной микробиоты человека [29]. Пробиотические штаммы предотвращают колонизацию желудочно-кишечного тракта условно-патогенными и патогенными микроорганизмами вследствие конкуренции за питательные вещества, а также путем синтеза ряда антибактериальных метаболитов, активных в отношении патогенных бактерий [30].

Как и представители нормальной микрофлоры, пробиотики метаболизируют компоненты пищи и некоторые другие субстанции за счет наличия специфических ферментов, отсутствующих у человека. В процессе своей жизнедеятельности пробиотики синтезируют метаболиты, которые поступают в системный кровоток и участвуют в поддержании гомеостаза макроорганизма. В первую очередь к таким метаболитам относятся короткоцепочечные жирные кислоты — ацетат, пропионат и бутират, которые поддерживают регуляцию энергетического гомеостаза, особенно в колоноцитах; также они служат сигнальными молекулами для клеток иммунной системы, определяя их дифференцировку и противовоспалительную активность [31].

В ходе своей жизнедеятельности пробиотические микроорганизмы также продуцируют различные медиаторы: допамин, норадреналин, серотонин, гамма-аминомасляную кислоту, ацетилхолин и гистамин, а также витамины группы В и такие незаменимые для макроорганизма метаболиты, как, например, триптофан [32]. Взаимодействие компонентов пробиотических бактерий с иммунокомпетентными клетками хозяина прямо или опосредованно ведет к активации местного и системного противовоспалительного иммунного ответа за счет стимуляции синтеза противовоспалительных цитокинов, в основном интерлейкина 4 и интерлейкина 10. Повышенный уровень противовоспалительных цитокинов также определяет направленность дифференцировки регуляторных иммунных клеток, в первую очередь Т-регуляторных лимфоцитов, что проявляется угнетением провоспалительных реакций и поддержанием противовоспалительного иммунного ответа [33].

Живые штаммы пробиотиков адгезируются к эпителию и вызывают укрепление цитоскелета клеток кишечного эпителия, усиление синтеза и фосфорилирование белков межклеточных соединений, повышение синтеза муцина, стимуляцию синтеза и активации рецептора эпителиального фактора роста, увеличение синтеза полиаминов, являющихся гормоноподобными веществами, усиливающими процессы регенерации эпителия [34]. Пробиотики препятствуют апоптозу путем активации антиапоптотической протеинкиназы и тем самым улучшают состояние кишечного эпителия [36].

Благодаря своим свойствам пробиотики широко применяются для повышения эффективности лечения пациентов, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта, и их профилактики. Прямое антимикробное и антиоксидантное действие пробиотиков позволяет с успехом применять их в лечении инфекционных диарей, а также для профилактики нозокомиальных и хронических инфекций [36]. Пробиотики хорошо себя зарекомендовали в лечении антибиотик-ассоциированной диареи (ААД), при проведении эрадикации *Helicobacter pylori*, синдроме раздраженного кишечника, аномалиях развития тонкого и толстого кишечника (в том числе дивертикулярной болезни тонкой кишки) [37].

Назначение пробиотиков оправданно при снижении секреторной функции желудка (в том числе ахлоргидрии), диффузных заболеваниях печени, дисфункции билиарного тракта, энтеропатии (лактазная недостаточность, целиакия, спру), внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, иммунодефицитных состояниях (ВИЧ, гемобластозы, онкологические заболевания, состояния после химио- и лучевой терапии), системных заболеваниях соединительной ткани, сахарном диабете [38].

Также их применение показано при функциональных расстройствах пищеварения любого генеза (кишечная диспепсия), обусловленных нерациональным питанием (метеоризм, неустойчивый стул, тошнота), избыточной массе тела (хронический абдоминальный

ишемический синдром), хронической усталости (нарушение пассажа кишечного содержимого вследствие гипомоторики ЖКТ); при проявлениях пищевой и/или системной аллергии (атопический дерматит, аутоиммунное поражение слизистой оболочки кишечника) [38].

Комбинация *Lactobacillus acidophilus* LA-5 (*L. acidophilus* LA-5) и *Bifidobacterium lactis* BB-12 (*B. lactis* BB-12): доказанная эффективность и безопасность применения

Пробиотики различаются по своему составу. Среди значительного количества штаммов пробиотических микроорганизмов следует отметить *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus acidophilus* LA-5, эффективность и безопасность которых для профилактики и лечения различных заболеваний доказана в многочисленных клинических исследованиях.

Bifidobacterium lactis является представителем вида *Bifidobacterium animalis*, который относится к роду *Bifidobacterium* (семейство *Bifidobacteriaceae*). Полное название подвида *Bifidobacterium lactis* — *Bifidobacterium animalis lactis*. *Bifidobacterium lactis* содержится в естественной био пленке кишечника здоровых людей и обеспечивает колонизационную резистентность. Наиболее известным пробиотическим штаммом является *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12 [40].

Bifidobacterium animalis lactis BB-12 обладает способностью ингибировать активность различных патогенных микроорганизмов. В исследовании F. Martins et al. [41] было установлено, что BB-12 обладает выраженным антагонизмом в отношении таких патогенов, как *Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* тип A, *Escherichia coli* ATCC4328, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* серовар *Typhimurium*, *S. enterica* серовар *Typhi*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* и *Candida albicans*. При этом в большинстве случаев зона ингибирования роста патогенов (за исключением *Shigella flexneri*) у BB-12 была больше, чем у других протестированных пробиотиков [41].

В исследовании M.C. Collado et al. [42], также проведенном *in vitro*, изучалась способность пробиотиков замещать и ингибировать патогены (*Bacteroides vulgatus*, *Clostridium histolyticum*, *C. difficile*, *E. coli* K2, *Enterobacter aerogenes*, *L. monocytogenes*, *S. enterica* серовар *Typhimurium* и *Staphylococcus aureus*) в иммобилизированной человеческой слизи. Результаты данного исследования позволили установить, что BB-12 способен хорошо удерживаться в человеческой слизи и ингибировать все патогены, за исключением *E. coli*. В наибольшей степени BB-12 способен замещать *C. difficile*, *B. vulgatus*, *E. aerogenes*, *L. monocytogenes* [42].

В экспериментальной работе H.S. Ejtahed доказано положительное влияние *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12 на липидный спектр крови — снижение уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также повышение уровня липопротеидов

высокой плотности [45]. Он улучшает толерантность к глюкозе у женщин во время беременности [46], повышает иммунорезистентность организма, стимулирует продукцию секреторного IgA в слизистой оболочке кишечника [47, 48].

Лактобактерии — это грамположительные факультативно анаэробные или микроаэрофильные неспорообразующие палочки, относящиеся к роду *Lactobacillus* семейства *Lactobacillaceae* [6]. Наиболее изученным штаммом лактобактерий является *Lactobacillus acidophilus LA-5*. В процессе своей жизнедеятельности он ферментирует глюкозу с образованием молочной, уксусной кислот и перекиси водорода, что способствует подавлению роста и размножения болезнетворных микроорганизмов [43]. Благодаря образованию кислот *Lactobacillus acidophilus LA-5* играет важную роль в поддержании pH кишечника, тем самым препятствуя размножению гнилостной микрофлоры. Наряду с этим *L.acidophilus LA-5* продуцирует бактериоцин СН5, который не только характеризуется широким антибактериальным спектром, но и проявляет активность в отношении некоторых дрожжевых грибов [44].

Lactobacillus acidophilus LA-5 оказывает иммуномодулирующий эффект — повышает продукцию цитокинов и антител, а также фагоцитарную активность иммунных клеток. Он участвует в синтезе витамина К, улучшает липидный обмен [49–51]. По данным некоторых авторов [51, 52], *Lactobacillus acidophilus LA-5* может оказывать анальгезирующий эффект при абдоминальном болевом синдроме, что связывают с индукцией экспрессии каннабиноидных и опиоидных μ -рецепторов энтероцитов кишечника.

Совместное применение *Lactobacillus acidophilus LA-5* и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis BB-12* целесообразно и обосновано с научной точки зрения. Установлено, что в присутствии лактобактерий адгезия *BB-12* к слизистой оболочке кишечника возрастает более чем в 2 раза [53, 54]. Комбинация лактобактерий и бифидобактерий наиболее эффективно способствует снижению адгезии патогенных микроорганизмов к эпителию кишечника по сравнению с использованием отдельных штаммов пробиотиков [55]. Также совместное применение *L.acidophilus* и *BB-12* повышает продукцию противовоспалительного цитокина интерлейкина 10, что способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа, обуславливая антипаразитарную защиту и аллергическую реактивность организма [56].

В мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном S. Chatterjee et al. [57] с участием 343 пациентов, изучалась эффективность комбинации пробиотиков *L.acidophilus LA-5* и *Bifidobacterium lactis BB-12* для профилактики антибиотикоассоциированной диареи у взрослых пациентов. При длительности курса антибиотикотерапии 7 дней пробиотики назначали одновременно с приемом антибиотика и еще 7 дней после окончания курса антибиотикотерапии. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших пробиотики, частота

ААД составляла 10,8 %, в группе плацебо — 15,6 %. Пробиотики позволили уменьшить продолжительность диареи в 2 раза по сравнению с плацебо (2,3 и 4,6 дня соответственно). Кроме того, было установлено, что у пациентов, получавших пробиотики, частота возникновения тяжелой диареи составляла 31,6 %, а у пациентов в группе плацебо — 96 %.

Таким образом, комбинация пробиотиков *LA-5* и *BB-12* по сравнению с плацебо достоверно уменьшает риск возникновения ААД, а в случае ее развития способствует сокращению продолжительности и уменьшению тяжести заболевания [57].

В ряде клинических исследований была доказана эффективность *B.lactis BB-12* и *L.acidophilus LA-5* при проведении эрадикационной терапии заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. В двойном слепом рандомизированном исследовании приняли участие 160 пациентов с симптомами диспепсии, у которых при эндоскопическом исследовании желудка был выявлен *H.pylori* [58]. Для эрадикации *H.pylori* пациентам на 7 дней назначалась тройная эрадикационная терапия, при этом половина пациентов дополнительно получала йогурт, содержащий *B.lactis BB-12* и *L.acidophilus LA-5*, вторая половина участников исследования получала только эрадикационную терапию. Следует отметить, что длительность применения пробиотиков составляла 5 недель (1 неделю одновременно с эрадикационной терапией, затем 4 недели после ее окончания). Полный курс лечения завершили 67,5 % пациентов, которые получали пробиотики на фоне эрадикационной терапии, и 43,8 % пациентов, получавшие только эрадикационную терапию ($p < 0,05$) [58].

Таким образом, комбинация пробиотиков *BB-12* и *LA-5* позволяет повысить эффективность и улучшить переносимость тройной эрадикационной терапии *H.pylori*. Резюмируя вышеизложенные данные, можно сделать вывод о том, что комбинация пробиотиков *B.lactis BB-12* и *L.acidophilus LA-5* достоверно снижает частоту развития ААД, уменьшает ее тяжесть и длительность, а также повышает эффективность эрадикации *H.pylori*, при этом нивелируя побочные эффекты эрадикационной терапии.

В систематическом обзоре L.V. McFarland, включающем 19 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 2730$), была проведена оценка эффективности шести мультиштаммовых пробиотиков для эрадикации *H.pylori*, их влияния на частоту развития любых побочных эффектов и ААД. Анализ показал, что только дополнительное использование *L.acidophilus LA-5* и *B.animalis* subsp. *lactis BB-12* повышает уровень эрадикации *H.pylori*, профилактирует развитие побочных эффектов и диареи, связанной с приемом антибиотиков [59].

Эффективность пробиотиков, проявляющаяся в снижении уровня холестерина, была подтверждена в ряде клинических исследований. Так, в работе L.B. Topucci и соавт. у пациентов с сахарным диабетом II типа изучалось влияние комбинации пробиотиков *L.acidophilus LA-5* и *B.lactis BB-12* на гликемиче-

ский контроль, липидный профиль, оксидативный стресс и содержание короткоцепочечных жирных кислот. Через 6 недель у пациентов, получавших пробиотики, отмечалось снижение уровня фруктозамина ($-9,91$ ммоль/л; $p = 0,04$) и гликированного гемоглобина ($-0,67$ %; $p = 0,06$) по сравнению с показателями до начала приема пробиотиков. Была выявлена значительная разница между группами относительно средних значений уровня гликированного гемоглобина ($+0,31$ плацебо vs $-0,65$ пробиотики, $p = 0,02$), общего холестерина ($+0,55$ плацебо vs $-0,15$ пробиотики; $p = 0,04$) и ЛПНП ($+0,36$ плацебо vs $-0,20$ пробиотики; $p = 0,03$) [60].

Таким образом, у пациентов с сахарным диабетом II типа 6-недельный курс пробиотиков *L.acidophilus LA-5* и *B.lactis BB-12* обеспечивает достоверное снижение уровней общего холестерина и ЛПНП, а также улучшает гликемический контроль.

Также *L.acidophilus LA-5* в комбинации с *B.lactis BB-12* предупреждает развитие диареи у пациентов, получавших лучевую терапию органов брюшной полости или малого таза по поводу онкологических заболеваний [61, 62]. Комбинация *LA-5* и *BB-12* перед операцией на органах брюшной полости способствовала уменьшению воспаления в области вмешательства [63].

Кроме того, следует отметить, что штаммы *LA-5* и *BB-12* обладают высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью, о чем свидетельствует присвоение им в 2008 году Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) статуса GRAS — общепризнанно безопасного препарата [67].

Пробиолог и Пробиолог Форте — эталонные пробиотики, содержащие *Lactobacillus acidophilus LA-5* и *Bifidobacterium lactis BB-12*

На фармацевтическом рынке Украины появились пробиотики Пробиолог и Пробиолог Форте (Laboratoires Mayoly Spindler, Франция), в состав которых входят два бактериальных штамма, присутствующих в кишечной микрофлоре, — *Bifidobacterium lactis BB-12*[®] и *Lactobacillus acidophilus LA-5*[®]. В каждой капсуле Пробиолога содержится 1 млрд живых бактерий, в Пробиологе Форте — 2 млрд живых бактерий. Капсулы пробиотиков заключены в алюминиевую тубу с влагопоглощающей крышкой, которая обеспечивает срок хранения 30 месяцев при комнатной температуре даже после вскрытия упаковки [65, 66].

Уникальная запатентованная технология производства позволяет максимально сохранить жизнеспособность и функциональную активность штаммов. Штаммы живых бактерий *LA-5* и *BB-12* заключены в кислотоустойчивую полисахаридную матрицу, которая при попадании в жидкость превращается в нерастворимый гель, устойчивый к действию кислоты.

В просвете кишечника при повышении pH гель растворяется и высвобождает живые бактерии. Далее живые пробиотические бактерии попадают в тонкую, затем в ободочную кишку, где и начинают

свое действие [64]. Согласно результатам исследования *in vitro*, выживаемость бифидо- и лактобактерий при данной технологии производства составляет 73 % [65].

Основными показаниями для назначения препаратов Пробиолог и Пробиолог Форте являются заболевания, сопровождающиеся нарушением кишечной микрофлоры. Также они показаны для профилактики и восстановления баланса микрофлоры кишечника на фоне приема антибактериальных препаратов, после перенесенных инфекций, при смене образа жизни и питания. Рекомендуемая доза Пробиолога для детей старше 7 лет — 1 капсула 1 раз в день, для взрослых — 1–3 капсулы 1 раз в день. Пробиолог Форте назначается взрослым пациентам по 1 капсуле 1 раз в день. Капсулы принимают во время приема пищи, запивая водой. При необходимости капсулы можно открыть и добавить в пищу, при этом бактерии остаются защищенными. В зависимости от назначений врача курс лечения препаратами Пробиолог и Пробиолог Форте составляет от 10 до 30 дней [65, 66].

Пробиолог и Пробиолог Форте — современные пробиотики, отвечающие всем требованиям, предъявляемым к эффективным препаратам этой группы: обладают кислото- и антибиотикоустойчивостью, имеют достаточную дозировку. Безопасность, хорошая переносимость и высокий уровень сохранности микроорганизмов после прохождения агрессивной среды верхних отделов ЖКТ позволяют назначать мультиштаммовый пробиотик пациентам разных возрастных групп.

Выводы

Микробиота кишечника — жизненно необходимый компонент человеческого организма, выполняющий защитную, пищеварительную, детоксикационную и антиканцерогенную, синтетическую, иммунную и генетическую функции.

Нарушение состава кишечной микрофлоры может быть вызвано неадекватным питанием с дефицитом пищевых волокон и избытком рафинированных продуктов, физическим и эмоциональным стрессом, длительным применением антибиотиков, острыми и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного и билиарного тракта, иммунодефицитными состояниями различного происхождения, тяжелыми хроническими инфекциями, нарушением обмена веществ, оперативными вмешательствами.

Для коррекции нарушенного баланса микрофлоры кишечника применяются пробиотики — живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватной дозе оказывают положительное влияние на макроорганизм путем качественного изменения состава кишечной флоры.

Среди значительного количества штаммов пробиотических микроорганизмов *Bifidobacterium lactis BB-12* и *Lactobacillus acidophilus LA-5* обладают доказанной эффективностью и безопасностью для профилактики и лечения различных заболеваний, подтвержденными многочисленными клиническими исследованиями.

Совместное применение *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 увеличивает адгезию BB-12 к слизистой оболочке кишечника более чем в 2 раза, способствует снижению адгезии патогенных микроорганизмов к эпителию кишечника, повышает продукцию противовоспалительного цитокина интерлейкина 10, что способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа, обуславливая антипаразитарную защиту и аллергическую реактивность организма.

Пробиолог и Пробиолог Форте — инновационные пробиотики, содержащие *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium lactis* BB-12, которые благодаря уникальной запатентованной технологии защиты (полисахаридная матрица) позволяют максимально сохранить их жизнеспособность и функциональную активность.

Список литературы

1. Maranduba C.M., De Castro S.B., de Souza G.T. et al. *Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system. impact on the host health and homeostasis. J. Immunol Res.* 2015. doi: 10.1155/2015/931574.
2. Дисбиоз кишечника и принципы его коррекции. http://gastroline.com.ua/publ/dlja_kolleg/disbioz_kishechnika_i_principy_ego_korrekcii/14-1-0-71/
3. Роль пробиотиков в лечении желудочно-кишечных расстройств. <https://www.polismed.com/articles-rol-probiotikov-v-lechenii-zheludochno-kishechnykh-rasstrojstv.html>.
4. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. Expert consensus document. *The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* 2014. 11 (8). 506-514.
5. Андреева И.В., Стецюк О.У. Эффективность и безопасность комбинации *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium lactis* BB-12 в гастроэнтерологии, педиатрии и аллергологии. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* 2016. Т. 18. № 2.
6. Авдеев В.А. Применение пробиотиков и пребиотиков в гастроэнтерологии. *Врач.* 2008. 3. 24-27.
7. Бенца Т.М. Нарушения микробиоты кишечника и их коррекция. *Український медичний часопис.* 2018. 4 (1) (126). VII/VIII.
8. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 304 с.
9. Циммерман Я.С., Субботина Л.В., Несчислав В.А. Микробный антагонизм и обоснование включения пробиотиков в комплексное лечение *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний. *Клин. мед.* 2010. 4. 35-42.
10. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. СПб., 2000.
11. Blum S., Schiffrin E.J. *Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response implication for probiotic bacteria. Curr. Issues Intest. Microbiol.* 2003. 4 (2). 53-60.
12. Циммерман Я.С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии. *Клиническая медицина.* 2013. № 1.
13. Zoetendal E.G., Vaughan E.E., de Vos W.M. *A microbial world within us. Mol. Microbiol.* 2006. Vol. 59. P. 1639-1650.
14. Шендеров Б.А. *Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома.* М.: ДеЛи Принт, 2008. 319 с.
15. Schiffrin E., Rochat F. et al. *Immunomodulation of blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. J. Dairy Sci.* 1995. Vol. 78. P. 491-497.
16. Shui W., Gilmore S.A., Sheu L. et al. *Quantitative Proteomic Profiling of Host-Pathogen Interactions. The Macrophage Response to Mycobacterium tuberculosis Lipids. J. Proteome Res.* 2009. Vol. 8 (1). P. 282-289.
17. Бабин В.Н., Мишукин О.Н., Дубинин А.В. и др. Молекулярные аспекты симбиоза в системе «хозяин-микробиота». *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 1998. 6. 76-82.
18. Шендеров Б.А. *Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека. Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 1999. 1. 61-65.
19. Nagao-Kitamoto H., Kitamoto S., Kuffa P., Kamada N. *Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. Intest. Res.* 2016. 14 (2). 127-138.
20. Авдеев В.А. Применение пробиотиков и пребиотиков в гастроэнтерологии. *Врач.* 2008. 3. 24-27.
21. Гриневиц В.Б., Захаренко С.М., Осипов Г.А. Принципы коррекции дисбиоза кишечника. *Лечащий врач.* 2008. 6. 6-9.
22. Ливзан М.А., Костенко М.Б. *Пробиотики в практике врача-терапевта. Справочник поликлинического врача.* 2008. 3. 8-12.
23. Шевяков М.А., Архипова Е.И., Александров И.В. Дисбиоз кишечника (клиническое значение и коррекция). СПб., 2007. С. 3-35.
24. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. *Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. Trends Mol. Med.* 2016. 22 (6). 458-478.
25. De Moreno de LeBlanc A., LeBlanc J.G. *Effect of probiotic administration on the intestinal microbiota, current knowledge and potential applications. World J. Gastroenterol.* 2014. 20 (44). 16518-16528.
26. Harmsen H.J., de Goffau M.C. *The Human Gut Microbiota. Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. 902. 95-108.
27. FAO/WHO. Working group on draft ing guidelines for the evaluation of probiotics in food. *Guidelines for the evaluation of probiotics in food.* 2002. [ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf](http://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf).
28. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. Expert consensus document. *The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* 2014. 11 (8). 506-514.
29. Ивашкин В.Т., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н. и др. *Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и Российской гастроэнтерологической ассоциации по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 2020. 30 (2). 76-89.
30. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. *Mechanisms of Action of Probiotics. Adv. Nutr.* 2019. 10 (1). 49-66.
31. Canfora E.E., Jocken J.W., Blaak E.E. *Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. Nat. Rev. Endocrinol.* 2015. 11 (10). 577-91.

32. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018. 1693. 128-33.
33. Halloran K., Underwood M.A. Probiotic mechanisms of action. *Early Hum. Dev.* 2019. 135. 58-65.
34. Spinler J.K., Tawelchotipatr M., Rognerud C.L., Ou C.N., Tumwasorn S., Versalovic J. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens. *Anaerobe.* 2008. 14. 166-71.
35. Yan F., Polk D.B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 2002. 277. 50959-65.
36. Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009. 15 (2). 301-12.
37. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N.V., Shanman R. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012. 307 (18). 1959-69.
38. Передерій В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Синдром подразненої кишки як самостійний діагноз і одно з найбільш розповсюджених гастроентерологічних захворювань. *К.*, 2007. 114-132.
39. Барышникова Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Синдромы избыточного бактериального роста (дисбиоза) в тонкой кишке и дисбиоза толстой кишки. *Новости медицины и фармации.* 2009. 3-4 (269-270).
40. Van der Waaij D. Colonization resistance of the digestive tract — mechanism and clinical consequences. *Nahrung.* 1987. 31. 507-17.
41. Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T. et al. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Arch. Microbiol.* 2009. 191. 623-30.
42. Collado M.C., Meriluoto J., Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett. Appl. Microbiol.* 2007. 45. 454-60.
43. Gorbach S.L. Lactic acid bacteria and human health. *Ann. Med.* 1990. 22. 37-41.
44. Plockova M., Tomanova J., Chumchalova J. Inhibition of mould growth and spore production by *Lactobacillus acidophilus* CH5 metabolites. *Bull Food Res.* 1997. 36. 237-47.
45. Ejtahed H.S., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A., Niafar M., Asghari-Jafarabadi M., Mofid V., Akbarian-Moghari A.A. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J. Dairy. Sci.* 2011. 94. 3288-94.
46. Luoto R., Laitinen K., Nermes M., Isolauri E. Impact of maternal probiotic supplemented dietary counseling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth. double-blind, placebo-controlled study. *Br. J. Nutr.* 2010. 103. 1792-9.
47. Mohan R., Koebnick C., Schidt J., Mueller M., Radke M., Blaut M. Effects of *Bifidobacterium lactis* BB-12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin and IgA in pre-term infants. *Pediatr. Res.* 2008. 64. 418-22.
48. Kabeerdoss J., Shobana D., Regina M., Prabhavathi D., Vidya R.C., Mechenro J. et al. Effect of yoghurt containing *Bifidobacterium lactis* BB-12 on faecal excretion of secretory immunoglobulin A and human beta-defensin 2 in healthy adult volunteers. *Nutr. J.* 2011. 10. 138.
49. Ljungh A., Wadstrom T. Lactic acid bacteria as probiotics. *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 2006. 7 (2). 73-89.
50. Lee Yu.K., Salminen S. *Handbook of probiotics and Prebiotics (2nd edition).* Hoboken. N.J. John Wiley & Sons, 2009.
51. Маев И.В., Дичева Д., Андреев Д. Роль пробиотиков в коррекции нарушений кишечной микрофлоры. *Врач.* 2012. 8. 51-6.
52. Rousseaux C., Thuru X., Gelot A., Barnich N., Neut C., Dubuquoy L. et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induced opioid and cannabinoid receptors. *Nat. Med.* 2007. 13. 35-7.
53. Ouwehand A.C., Salminen S., Tölkö S., et al. Resected human colonic tissue. new model for characterizing adhesion of lactic acid bacteria. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2002. 9. 184-6.
54. Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C. et al. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001. 8 (2). 293-6.
55. Collado M.C., Jalonen L., Meriluoto J. et al. Protection mechanism of probiotic combination against human pathogens: in vitro adhesion to human intestinal mucus. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2006. 15 (4). 570-5.
56. Kekkonen R. *Immunomodulatory Effects of Probiotic Bacteria In Healthy Adults.* Academic Dissertation. Helsinki, 2008. 122 p.
57. Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Ganguly S., Rajendran C., Mitraet M. Randomised placebocontrolled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J. Assoc. Physicians India.* 2013. 61. 708-12.
58. Sheu B.S., Wu J.J., Lo C.Y. et al. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. 16. 1669-75.
59. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Место пробиотиков в антихеликобактерной терапии. *Эффективная фармакотерапия.* 2020. Т. 16. № 15. С. 40-47.
60. Tonucci L.B., Olbrich Dos Santos K.M., Licursi de Oliveira L. et al. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Nutr.* 2015.
61. Salminen E., Elomaa I., Minkkinen J. et al. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live *Lactobacillus acidophilus* cultures. *Clin. Radiol.* 1988. 39 (4). 435-437.
62. Chitapanarux I., Chitapanarux T., Traisathit P. et al. Randomized controlled trial of live *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum* in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiat. Oncol.* 2010. 5. 31.
63. Laake K.O., Bjørneklett A., Aamodt G. et al. Outcome of four weeks' intervention with probiotics on symptoms and endoscopic appearance after surgical reconstruction with a J-configured ileal-pouch-anal-anastomosis in ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2005. 40 (1). 43-51.
64. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Роль пробиотиков в профилактике и лечении ААД. *Доказательная гастроэнтерология.* 2013. 4. 51-7.
65. Uspenskiy Y.P., Fominykh Y.A., Nadzhafova K.N., Polyushkin S.V. Probiotics in the Modern World. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020. 30(3). 24-35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-24-35>.
66. Пробіолог: висновки ДНДЦ з гігієни проблем харчування МОЗ України № 3/28-А-426-68529Е від 27.03.2020; Пробіолог Форте: висновки ДНДЦ з гігієни проблем харчування МОЗ України № 043 від 27.07.2020.
67. Захарова И.Н., Ушкалова Ю.А. Штамм-специфические свойства *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb-12. Эффективная фармакотерапия. *Педиатрия.* 2016. № 2. ■

Скрипник І.М.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

Сучасні можливості застосування пробіотиків: Пробіолог і Пробіолог Форте у клінічній гастроентерології

Резюме. Мікробіота кишечника — життєво необхідний компонент людського організму, що виконує захисну, травну, детоксикаційну, антиканцерогенну, синтетичну, імунну та генетичну функцію. При порушенні складу нормальної мікробіоти необхідне застосування пробіотиків — живих мікроорганізмів, що приносять користь здоров'ю організму хазяїна при введенні в адекватних кількостях. Серед значної кількос-

ті штамів пробіотичних мікроорганізмів найбільшу доказову базу мають *Bifidobacterium lactis BB-12* і *Lactobacillus acidophilus LA-5*, що входять до складу інноваційних пробіотиків Пробіолог і Пробіолог Форте.

Ключові слова: мікробіота кишечника; пробіотики; *Bifidobacterium lactis BB-12*; *Lactobacillus acidophilus LA-5*; Пробіолог; Пробіолог Форте

Skrypnyk I.M.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Current opportunities for probiotics: Probiolog and Probiolog Forte in clinical gastroenterology

Abstract. The intestinal microbiome is a vital component in the human body with protective, digestive, detoxification, anticarcinogenic, synthetic, immune, and genetic functions. The impairment of normal microbiome requires the use of probiotics — live microorganisms benefit for human health in an adequate dose. Among numerous strains of probiotic microorganisms *Bifidobacterium*

lactis BB-12 and *Lactobacillus acidophilus LA-5* are proved to have a strong evidence base. They are the components of innovative probiotics Probiolog and Probiolog Forte.

Keywords: intestinal microbiome; probiotics; *Bifidobacterium lactis BB-12*; *Lactobacillus acidophilus LA-5*; Probiolog; Probiolog Forte



РОБОТОЧНІ АНАЛІЗИ

краще світове обладнання та міжнародний контроль якості досліджень сприяють отриманню точних результатів



понад **300** лабораторних центрів у більш як **120** населених пунктах по всій Україні!

*станом на 01.11.2020

повна автоматизація процесів — щосекунди ми виконуємо лабораторний тест*



*за 70-годинного робочого тижня

SMS-сповіщення та відправка результатів аналізів на e-mail

315 000 клієнтів лабораторія обслуговує щомісяця

ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ

Пероксидаза щитоподібної залози (ТТГ)
Тиреоглобулін (ТГ)
Тиреотропний гормон (АТТГ)
Тиреотропний гормон (ТТГ)
Тироксин вільний (Т4 віль.)
Тироксин загальний (Т4 заг.)
Трийодтиронін вільний (Т3 віль.)
Трийодтиронін загальний (Т3 заг.)
Пакет № 1. "Тиреоїдний з АМСУ"
Пакет № 2. "Тиреоїдний" (3 пр.)
Пакет № 3. "Скринінг на р."

1 000 досліджень у прайсі **1 900 000** тестів виконується щомісяця



УДК 616.36-002

Зайцев І.А., Кириєнко В.Т.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Возможно ли досрочное прекращение лечения нуклеоз(т)идными аналогами HBeAg-негативных больных гепатитом В? (По материалам ежегодной встречи Европейской ассоциации по изучению печени — EASL 2020)

Резюме. Прекращение лечения больных хроническим HBeAg-негативным гепатитом нуклеоз(т)идными аналогами сопровождается высокой частотой вирусологических и биохимических рецидивов. Вирусологические рецидивы обычно предшествуют биохимическим. У 20,7–49 % пациентов возможно значительное (более чем 5–10-кратное) увеличение активности АЛТ и АСТ. В ряде случаев после таких рецидивов развивается иммуноиндуцируемая ремиссия. Низкий уровень HBeAg, предшествующий отмене лечения, является предиктором спонтанной элиминации инфекции и сероконверсии HBeAg. Вероятность этого события около 5 %, что выше соответствующего показателя при продолжении лечения нуклеотидными аналогами. Большинство больных нуждаются в возобновлении терапии: к концу года лечение возобновляется примерно у 10 % больных, еще 13 % имеют строгие показания к возобновлению лечения. 33 % пациентов находятся в серой зоне принятия решения о необходимости повторной терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит В; нуклеоз(т)идные аналоги; прекращение лечения; рецидив; мониторинг; повторная терапия

Существует две принципиально различные стратегии лечения больных хроническим гепатитом В (ХГВ): использование пегилированного интерферона (Пег-ИФН) в надежде на развитие иммунного контроля за инфекцией и применение нуклеоз(т)идных аналогов (НА), когда контроль за заболеванием достигается непрерывным приемом противовирусных препаратов [1]. Решающим преимуществом Пег-ИФН

является возможность развития иммунного контроля за инфекцией, который у части пациентов сохраняется и после прекращения лечения, а также ограниченная по времени продолжительность терапии (как правило — 48 недель). Однако рассчитывать на эффективную терапию Пег-ИФН можно лишь у ограниченного числа больных, так называемых «идеальных кандидатов» на лечение. Это, как правило, лица молодого возраста,

© «Гастроентерологія» / «Гастроэнтерология» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Зайцев Ігорь Анатольєвич, доктор медичинських наук, професор, кафедра терапії, інфекційних захворювань і дерматовенерології післядипломного освіти, Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, г. Київ, 02000, Україна; e-mail: igor.zaytsev@mail.ru

For correspondence: I.A. Zaytsev, MD, PhD, Professor, Department of therapy, infectious diseases and dermatovenerology of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: igor.zaytsev@mail.ru

скорее женщины, чем мужчины, с высокой гистологической активностью заболевания, отсутствием/минимальным фиброзом, низкой вирусной нагрузкой и генотипом D вируса. Кроме того, наличие большого числа противопоказаний к лечению Пег-ИФН, значимых побочных эффектов затрудняет назначение этого препарата широкому кругу больных ХГВ. Все перечисленное объясняет тот факт, что наиболее часто для лечения ХГВ во всем мире применяют НА, а не Пег-ИФН. Однако НА обеспечивают контроль над инфекцией только во время их приема, так что прекращение лечения почти неизбежно обозначает рецидив заболевания и необходимость возобновления терапии. В связи с этим большинство наднациональных руководств по лечению гепатита В рекомендует проводить лечение НА до исчезновения HBsAg. С учетом среднего темпа снижения количественного содержания HBsAg терапия НА до полного его исчезновения теоретически должна продолжаться более 35 лет, фактически — пожизненно (табл. 1) [2, 3]. По разным причинам (отсутствие финансирования государственных программ лечения больных ХГВ, необходимость планирования семьи, побочные эффекты терапии, низкая приверженность к лечению и пр.) для некоторых пациентов это является неприемлемым, в связи с чем возникает вопрос о возможности досрочного прекращения терапии НА.

Все имеющиеся на настоящий момент руководства так или иначе этот вопрос оговаривают (табл. 2). В-первых, приоритетом остается лечение до исчезновения HBsAg, а еще лучше — до сероконверсии (появления анти-HBs). Во-вторых, досрочное прекращение лечения не может быть рекомендовано, оно может

лишь рассматриваться у отдельных пациентов, имеющих определенный набор критериев. Главным из них является отсутствие цирроза печени. При его наличии какая-либо возможность преждевременной отмены терапии исключена. У HBeAg-положительных больных непременным условием должна быть сероконверсия HBeAg (исчезновение HBeAg и появление антител к нему). Это событие является значимым в лечении данной категории пациентов, т.к. означает развитие частичного иммунного контроля над инфекцией и резко снижает вероятность рецидива заболевания после прекращения терапии. Вероятность сероконверсии HBeAg при терапии НА низкая: при лечении энтекавиром (ETV) и тенофовира дизопроксила фумаратом (TDF) — 21 %, при лечении тенофовира алафенамидом (TAF) — 10 % [1]. Обязательными дополнительными условиями являются отсутствие ДНК вируса гепатита В (ВГВ) и продолжающееся лечение НА не менее 12 месяцев после сероконверсии HBeAg.

У HBeAg-негативных пациентов ориентиры, позволяющих рассчитывать на устойчивую ремиссию после прекращения лечения НА, меньше. Видимо, поэтому AASLD вообще не рассматривает возможность досрочного прекращения лечения этой категории больных и рекомендует проводить терапию НА до сероконверсии HBsAg, аргументируя это риском вирусологического рецидива, печеночной декомпенсации, рака печени и смерти [4]. EASL и APASL такую возможность предусматривают. Условием является отсутствие ДНК ВГВ на фоне терапии не менее 3 лет, согласно рекомендациям EASL, и не менее 1,5 года — согласно рекомендациям APASL, при условии, что общая

Таблица 1 — Моделирование динамики HBsAg у больных с e-антиген-положительным и e-антиген-негативным ХГВ под влиянием НА

Показатель	HBeAg (+ve)	HBeAg (-ve)
HBsAg (исх., log ME/мл)	4,1	3,4
Снижение (log ME/мл/год)	0,11 (0,004–0,34)	0,007 (0,001–0,18)
Длительность (лет/1 log)	6,6 (1,7–17,5)	8,0 (0,5–14,9)
Длительность (лет/клиренс HBsAg)	36,4 (9,6–93,0)	38,9 (1,3–89,5)

Таблица 2 — Рекомендации по прекращению лечения НА Американской (AASLD), Европейской (EASL) и Азиатско-Тихоокеанской (APASL) ассоциаций по изучению печени у HBeAg-положительных и HBeAg-негативных больных ХГВ

	AASLD	EASL	APASL
HBeAg (+ve)	<ul style="list-style-type: none"> Исчезновение HBsAg или сероконверсия HBeAg + отсутствие ДНК ВГВ консолидирующая терапия не менее 12 месяцев нормальные печеночные пробы 	<ul style="list-style-type: none"> Исчезновение HBsAg или сероконверсия HBeAg + отсутствие ДНК ВГВ консолидирующая терапия не менее 12 месяцев 	<ul style="list-style-type: none"> Исчезновение HBsAg или сероконверсия HBeAg + отсутствие ДНК ВГВ консолидирующая терапия не менее 12 месяцев, лучше — 36 месяцев
HBeAg (-ve)	<ul style="list-style-type: none"> Исчезновение HBsAg 	<ul style="list-style-type: none"> Исчезновение HBsAg или Если в результате лечения ДНК ВГВ отсутствует > 3 лет 	<ul style="list-style-type: none"> Исчезновение HBsAg или ДНК ВГВ отсутствует > 18 месяцев и если лечение НА продолжается не менее 2 лет

Таблица 3 — Характеристика биохимических рецидивов у больных HBeAg-негативным ХГВ, прекративших лечение НА

Пиковые уровни АЛТ к 48 неделе (ВГПН)	n (%)
< 2	62 (58)
2–5	16 (15)
> 5	29 (27)
> 10	23 (21)
АЛТ > 10 ВГПН (неделя)	n/N
0–4	0/23
8–24	15/23
25–36	0/23
37–48	8/23

продолжительность лечения составляет не менее 2 лет. Столь полярные различия в подходе к возможности прекращения лечения НА у больных с HBeAg-негативным ХГВ связаны с тем, что прекращение репликации вируса под влиянием НА легкодостижимо, наступает у большинства больных (90, 93 и 94 % при лечении ETV, TDF и TAF соответственно) и является исключительно результатом противовирусного эффекта препаратов, а не иммунного контроля со стороны организма [1]. Видимо, именно этой причиной объясняется то внимание, которое было уделено вопросу прекращения лечения НА у HBeAg-негативных больных на последней ежегодной встрече EASL.

В исследование S. Hall с соавт. [5] было рекрутировано 111 HBeAg-негативных больных ХГВ, находившихся более 2 лет на терапии НА, у которых ДНК ВГВ отсутствовала последние 18 месяцев лечения. Авторы представили данные о частоте вирусологических и биохимических рецидивов, их тяжести, необходимости повторного назначения лечения к 48-й неделе после прекращения терапии НА.

Вирусологический рецидив развился у 107 из 111 пациентов (96,4 %). Медиана времени первой детекции ДНК ВГВ пришлось на 8-ю неделю после прекращения лечения (интервал 4–12 недель), при этом пиковых значений вирусная нагрузка достигала позже — на 12–36 неделе (медиана — 24 недели). У 21 % больных пиковые значения не превышали 2000 МЕ/мл, т.е. находились ниже уровня принятия решения о возобновлении терапии. Еще у 22 % они были в серой зоне (2000–20 000 МЕ/мл). У остальных вирусная нагрузка была высокой: выше 20 000 МЕ/мл (24 %) и выше 200 000 МЕ/мл (32 %). Интересно, что у пациентов, принимавших TDF, вирусологические рецидивы развивались раньше: уже к 8 неделе после прекращения лечения у 36 % больных определялась ДНК ВГВ, а к 16 неделе — практически у всех (93,8 %). В то время как среди получавших ETV к 16 неделе рецидив развился только у 25,8 % пациентов. Авторы не нашли каких-либо других предикторов, влиявших на время развития рецидива, кроме использованного для лечения лекарственного препарата. Это обстоятельство, очевидно, представляет для нас определенный интерес: большая часть больных ХГВ в Украине получает именно TDF.

В отличие от вирусологического биохимический рецидив с повышением трансаминаз выше 2 верхних границ показателя в норме (ВГПН) развился не у всех больных ХГВ (около 57 %). Но у 23 из них трансаминазы оказались повышены более чем в 10 раз (табл. 3). Причем у 15 пациентов пиковый уровень был достигнут между 8 и 24 неделями, еще у 8 — к концу года после прекращения лечения. Фактически первый пик совпал по времени с медианой первой детекции ДНК ВГВ, т.е. примерно с четырехнедельным запаздыванием после первого выявления ДНК, которое пришлось на 4–12 недели.

Как и в случае вирусологического рецидива, повышение трансаминаз развивалось раньше у больных, получавших TDF, чем у тех, кто получал ETV. И в этом случае авторам также не удалось найти каких-либо других предикторов, влиявших на время развития ре-

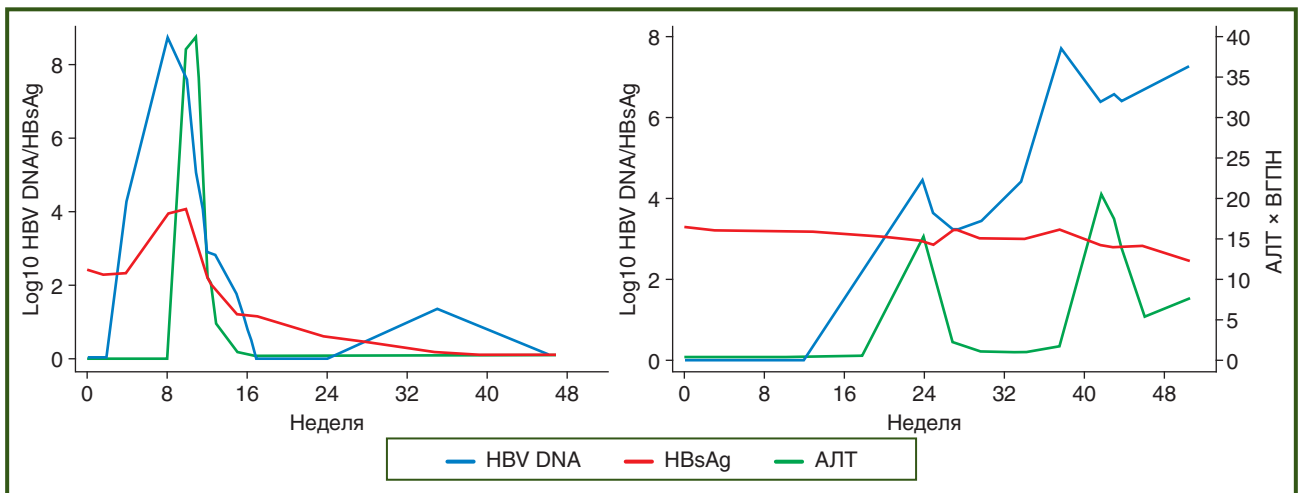


Рисунок 1 — Типы рецидивов у HBeAg-негативных больных ХГВ после прекращения лечения НА: «хорошие» (слева) и «плохие» (справа)

цидива, кроме использованного для лечения лекарственного препарата. Важно, что как вирусологические, так и биохимические рецидивы, в том числе и со значительным повышением трансаминаз, могли развиваться не только непосредственно после прекращения лечения, но и в течение года, что, безусловно, требует постоянного и тщательного мониторинга показателей у больных, прервавших прием НА.

Это тем более важно, что, по данным других авторов, проводивших похожие исследования, биохимические рецидивы могут развиваться чаще, чем в рассматриваемом исследовании. Так, согласно данным Liem с соавт. [6], повышение трансаминаз после прекращения лечения НА наблюдалось у 89 % больных, причем у 61 % оно превышало 5 ВГПН, а у 49 % — 10 ВГПН. Отличием исследования Liem с соавт. был больший период наблюдения: приведенные выше данные были представлены на конец 72 недели после прекращения лечения НА.

Как известно, рецидивы после прекращения лечения могут таить в себе некоторую пользу, т.к. ведут к установлению иммунного контроля за инфекцией, а у некоторых больных — и к полной ее элиминации. В связи с этим Hall с соавт. [5], основываясь на динамике ДНК ВГВ, HBsAg и сывороточных трансаминаз, выделили два типа комбинированных рецидивов со значимым (более 5 ВГПН) повышением активности АЛТ/АСТ: «хорошие» и «плохие» (рис. 1).

«Хороший» рецидив отличался тем, что после вирусологического, следующего за ним биохимического рецидива наступало значимое снижение вирусной нагрузки, иногда до неопределяемого уровня, а содержание HBsAg падало более чем на 1 log. В дальнейшем уровень трансаминаз нормализовался, рецидивы заболевания не развивались и фактически речь шла об установившемся иммунном контроле за инфекцией. При «плохих» рецидивах снижение HBsAg отсутствовало или было незначительным (менее 1 log), имело место персистирующее или повторное повышение ДНК ВГВ выше 10⁴ МЕ/мл, сопровождавшееся постоянным или периодическим повышением трансаминаз. «Хороших»

рецидивов было меньше, но у 4 из 5 больных с такого типа рецидивом нормализовалась АЛТ и оставалась таковой в течение всего периода наблюдения. У большинства больных (21) были «плохие» рецидивы, причем у 5 из них было повторное повышение АЛТ выше 2 ВГПН, а у 4 повышение АЛТ выше 2 ВГПН продолжалось весь период наблюдения.

В исследовании Hall с соавт. предикторы развития клинически значимого рецидива (с повышением АЛТ > 5 ВГПН) не изучались, в то время как Liem с соавт. нашли, что такое событие более вероятно у мужчин, вирусная нагрузка у которых на 4–6 неделе после прекращения лечения НА превышает 10⁴ МЕ/мл [6]. В этом случае кумулятивная частота рецидива составляет около 80 % (рис. 2).

Как было отмечено выше, развитие рецидива может иметь следствием установление иммунного контроля над инфекцией и даже ее полную элиминацию. В исследовании Hall с соавт. 5 из 111 пациентов утратили HBsAg (4,5 %). Это выше, чем у пациентов, которые находятся на лечении НА (0 % в регистрационных исследованиях для ETV, TDF, TAF), и описываемой при естественном течении спонтанной элиминации HBsAg (менее 1 %) [1]. Единственным предиктором описываемого события, по данным исследования Hall с соавт., был низкий уровень HBsAg (qHBsAg) на момент прекращения противовирусной терапии. На значимость уровня qHBsAg для индуцированной лечением Пег-ИФН элиминации инфекции указывали С.Н. Chen с соавт.: при qHBsAg < 120 МЕ/мл вероятность исчезновения HBsAg после прекращения лечения у HBsAg-негативных больных составила 79,2 % [7]! В исследованиях Y.F. Liaw с соавт. и Y. Liang с соавт. уровень qHBsAg < 100 МЕ/мл указывал на минимальную вероятность рецидива после прекращения лечения НА [8, 9]. Интересно, что доля больных с содержанием qHBsAg < 100 МЕ/мл увеличивается после прекращения лечения НА: в исследовании Hall на момент прекращения терапии их было 18 %, к концу периода наблюдения (48 нед.) — 25 %, включая 5 % больных, утративших с сероконверсией HBsAg.

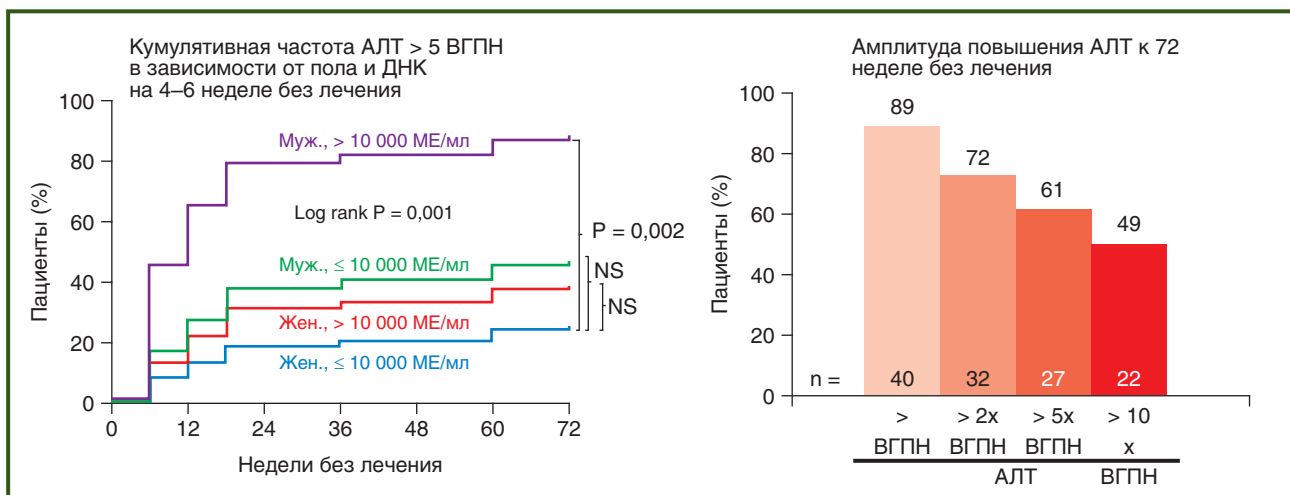


Рисунок 2 — Частота, характеристика и предикторы рецидивов у больных HBsAg-негативным ХГВ, прекративших лечение НА

В цитируемом исследовании показаниями к возобновлению терапии были сочетание вирусологического рецидива ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл и повышение АЛТ > 10 ВГПН, которое продолжалось более 8 недель, или повышение АЛТ > 5 ВГПН, продолжавшееся более 16 недель [5]. Также предполагалось возобновить терапию в случае появления признаков декомпенсации функции печени (МНО > 1,5; билирубин > 2 ВГПН; асцит или печеночной энцефалопатии). К концу периода наблюдения у 11 больных терапия уже была возобновлена по тем или иным причинам. 14 пациентов имели показания к возобновлению лечения (ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл и повышение АЛТ > 2 ВГПН) согласно критериям EASL [1]. Не было показаний к возобновлению лечения у 33 больных. С учетом 5 пациентов, у которых исчез HBsAg, оставшиеся 37 человек находились в серой зоне (ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл или повышение АЛТ > 2 ВГПН). Таким образом, у 65,8 % пациентов лечение либо было возобновлено, либо они находились в окне принятия решения «лечить или не лечить».

С учетом достаточно смелых критериев для возобновления терапии в данном исследовании (повышение трансаминаз более чем в 10 раз в течение 8 недель или более чем в 5 раз в течение 16 недель) вопрос о безопасности пациентов с клинически значимыми рецидивами стоял очень остро. К счастью, только у 2 пациентов терапия была возобновлена в связи с повышением билирубина выше 2 ВГПН. Ни у одного больного не было критически значимого увеличения международного нормализованного отношения и не развились признаки декомпенсации. Не в последнюю очередь это было связано с тем, что в исследование не были включены пациенты с циррозом печени.

Приведенные данные позволяют сделать некоторые важные для повседневной практики выводы относительно возможности и перспектив прекращения лечения НА HBsAg-негативных больных с использованием критериев, приведенных в наднациональных руководствах. Во-первых, нужно отдавать себе отчет, что практически у 100 % больных разовьется вирусологический рецидив, что сразу же потребует организации динамического наблюдения за больным с целью определения значимости этого рецидива и решения вопроса о необходимости возобновления терапии. То, что вирусологический рецидив может развиваться не сразу, и даже к концу года после прекращения лечения, является дополнительным фактором неопределенности, осложняющим наблюдение за больным. Во-вторых, от 20,7 до 49 % больных, прекративших лечение, могут иметь клинически значимые рецидивы с повышением трансаминаз в 10 и более раз. В этом случае необходимо попытаться извлечь пользу из этого события и выждать максимально долго, не возобновляя противовирусную терапию. В исследовании Hall с соавт. этот период составлял 8 недель для больных с десятикратным и 16 недель — для пациентов с пятикратным повышением трансаминаз. Эти сроки не стандартизированы, и поэтому определение потенциальной пользы/риска от про-

лонгирования повторного назначения лечения целиком ложится на плечи лечащего врача. В-третьих, больше половины прекративших лечение пациентов будут находиться в серой зоне принятия решения о возобновлении терапии. И поскольку ни одно из наднациональных руководств строго не определяет критерии возобновления терапии, решение этого вопроса опять-таки ложится бременем на плечи наблюдающего за пациентом доктора. В-четвертых, надо отдавать себе отчет, что решение о возобновлении терапии принимается на основании лабораторных показателей, таких как вирусная нагрузка, количественное содержание HBsAg, уровень сывороточных трансаминаз. Поэтому очень важно иметь доступ к услугам современной лаборатории и проводить все исследования в одном и том же месте, чтобы обеспечить сопоставимость результатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2017 Aug. 67(2). 370-398.
2. Zoutendijk R., Hansen B., van Vuuren A. et al. Serum HBsAg decline during long-term potent nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B and prediction of HBsAg loss. *J. Infect. Dis.* 2011 Aug 1. 204(3). 415-8.
3. Chevaliez S., Hézode Ch., Bahrami S., Grare M., Pawlotsky J.M. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy. finite treatment duration unlikely. *J. Hepatol.* 2013 Apr. 58(4). 676-83.
4. Terrault N., Lok A., McMahon B. et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B. *AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Hepatology.* 2018. 67(4). 1560-1599.
5. Hall S. A prospective study of nucleot(s)ide discontinuation in non-cirrhotic HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. <https://easl.6connex.eu/event/digital/en-us#!/Livesession>
6. Liem S., Scott F., Wong D. et al. FRI-190-Incidence and predictors of flares after discontinuing nucleos(t)ide analogue therapy in HBeAg negative patients with chronic hepatitis B. Results from the randomized controlled STOP study. *J. Hepatol.* 2019. 70(S1). E474.
7. Chen C., Lu S., Hung C. et al. The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBsAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment. *J. Hepatol.* 2014 Sep. 61(3). 515-22.
8. Liaw Y., Leung N., Kao J. et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology. Int.* 2008 Sep. 2(3). 263-83.
9. Liang Y., Jiang J., Su M. et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011 Aug. 34(3). 344-52.

Получено/Received 14.09.2020

Рецензировано/Revised 29.09.2020

Принято в печать/Accepted 04.10.2020 ■

Зайцев І.А., Кирієнко В.Т.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Чи можливе дострокове припинення лікування нуклеоз(т)идними аналогами
HBeAg-негативних хворих на гепатит В?
(За матеріалами щорічної зустрічі Європейської асоціації
з вивчення печінки — EASL 2020)**

Резюме. Припинення лікування нуклеоз(т)идними аналогами хворих на хронічний HBeAg-негативний гепатит супроводжується високою частотою вірусологічних і біохімічних рецидивів. Вірусологічні рецидиви зазвичай передують біохімічним. У 20,7–49 % пацієнтів можливе значне (більш ніж 5–10-кратне) збільшення активності АЛТ і АСТ. У низці випадків після таких рецидивів розвивається імуніндукована ремісія. Низький рівень HBsAg, що передує відміні лікування, є предиктором спонтанної елімінації інфекції та серокон-

версії HBsAg. Імовірність цієї події близько 5 %, що вище відповідного показника при продовженні лікування нуклеотидними аналогами. Більшість хворих потребують відновлення терапії: до кінця року лікування відновлюється приблизно у 10 % хворих, ще 13 % мають суворі показання до відновлення лікування. 33 % пацієнтів знаходяться в сірій зоні прийняття рішення про необхідність повторної терапії.

Ключові слова: хронічний гепатит В; нуклеоз(т)идні аналоги; припинення лікування; рецидив; моніторинг; повторна терапія

I.A. Zaytsev, V.T. Kirienko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Is it possible to prematurely discontinue treatment with nucleos(t)ide analogs
of HBeAg-negative patients with hepatitis B?
(Based on the materials of the annual meeting of the European Association
for the Study of the Liver — EASL 2020)**

Abstract. Termination of treatment with nucleos(t)ide analogs in patients with chronic HBeAg-negative hepatitis is accompanied by a high frequency of virological and biochemical relapses. Virological relapses usually precede biochemical ones. A significant (more than five to tenfold) increase in the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase is possible in 20.7–49 % of patients. In some cases, after such relapses, immune-induced remission develops. Low HBsAg levels prior to discontinuation of treatment are predictors of spontaneous clearance of infection and

HBsAg seroconversion. The probability of this event is about 5 %, which is higher than the corresponding indicator in patients who continued treatment with nucleos(t)ide analogs. Most patients need to resume therapy: by the end of the year, treatment is resumed in about 10 % of patients, another 13 % have strict indications for resuming treatment. 33 % of patients are in the gray zone when deciding about the need for retherapy.

Keywords: chronic hepatitis B; nucleos(t)ide analogs; discontinuation of treatment; relapse; monitoring; retherapy



УДК 616.33-002.44-006.6

Механизмы действия семикомпонентного растительного препарата Гастритол при лечении гастритов, язв и функциональной диспепсии.

Часть 3. Данные исследований компонентов препарата: ромашки лекарственной, зверобоя продырявленного, дягеля лекарственного, лапчатки гусиной, кардобенедикта

(Продолжение. Предыдущие части статьи см. в журнале «Гастроэнтерология», т. 53, № 3, 2019, и т. 53, № 4, 2019)

Резюме. Целью данного обзора является рассмотрение механизмов действия препарата Гастритол, исходя из результатов экспериментальных и клинических исследований семи его растительных компонентов. В обзор было включено 60 исследований, преимущественно из базы Pubmed, охватывавших период с 1975 по 2018 г. включительно. Критерии включения: 1) исследуется одно растение, а не комбинации, чтобы четче проследить эффекты каждого конкретного растения; 2) эффекты реализуются в пределах пищеварительной системы. Критерий исключения: исследования среди пациентов с химио- и радиотерапией. **Результаты.** Эффективность препарата Гастритол при лечении гастритов, язв и функциональной диспепсии связана с прямыми эффектами в желудочно-кишечном тракте. Панель «Борьба с язвой» представлена способностью препарата проявлять активность в отношении *H. pylori* за счет ингибирования уреазы, адгезии и роста бактерий; уменьшать секрецию соляной кислоты и увеличивать продукцию муцина; заживлять язвы, о чем обычно судили по снижению язвенного индекса. Панель «Борьба с диспепсией» представлена спазмолитическим эффектом (борьба с болью), антигиперперистальтическим и антисекреторным действием (борьба с диареей). Холеретический эффект препарата, усиление секреции панкреатических ферментов и постпрандиальной гиперемии способствуют нормализации пищеварения. Кроме того, эффективность препарата Гастритол при лечении гастритов, язв и функциональной диспепсии связана с непрямыми эффектами в желудочно-кишечном тракте — уменьшением воспалительных процессов в ротовой полости и гепатопротекцией. Влияние препарата Гастритол на прямые и не прямые эффекты усиливается способностью семи входящих в его состав трав оказывать противовоспалительное, антиоксидантное, иммуномодулирующее действие, а также влиять на метаболизм аминокислот. **Выводы.** Проведенные экспериментальные исследования подтверждают многогранность механизма действия комбинированного растительного препарата Гастритол и объясняют его эффективность при лечении гастритов, язв и функциональной диспепсии.

Ключевые слова: фитотерапия; Гастритол; гастрит; язвенная болезнь; функциональная диспепсия

Ромашка лекарственная (*Matricaria chamomilla*)

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта и близкие к ним состояния

В систематический обзор были включены рандомизированные контролируемые исследования, в которых фитотерапию сравнивали с отсутствием терапии, плацебо или любым фармакологическим препаратом у

детей и подростков (0–18 лет) с желудочно-кишечными расстройствами. Было выяснено, что комплексные растительные препараты, включающие ромашку, потенциально эффективны при лечении диареи. Какие-либо серьезные побочные эффекты не наблюдались. Авторы отметили, что полученные результаты должны быть интерпретированы с осторожностью в связи с малым количеством исследований и низким их качеством [25].

Однократное пероральное введение мышам нативного водно-метанольного экстракта из надземной части ромашки в дозе 150 и 300 мг/кг приводило к развитию выраженного антидиарейного и антисекреторного эффекта в отношении диареи и кумуляции кишечной жидкости, вызванных введением касторового масла. В исследованиях *in vitro* на изолированной тощей кишке кроликов было верифицировано антиспастическое действие экстракта. Все три эффекта были опосредованы в основном активацией K^+ -каналов вместе со слабой антагонистической активностью в отношении Ca^{2+} -каналов [26].

Язвенная болезнь желудка

Антиульцерогенное и антиоксидантное действие водно-спиртового экстракта ромашки в отношении этанол-индуцированного повреждения слизистой оболочки желудка было исследовано у крыс. Было установлено, что предварительное введение экстракта в некоторых дозах значительно уменьшало повреждение желудка. Экстракт значительно уменьшал содержание малонового диальдегида (MDA) и повышал уровень восстановленного глутатиона (GSH) в желудочных тканях или цельной крови. Плазменный уровень бета-каротина и ретинола был значимо выше в группе крыс, получавших экстракт ромашки в дозе 200 мг/кг, по сравнению с контролем. Был сделан вывод о том, что экстракт отчетливо проявляет протективный эффект в отношении этанол-индуцированных повреждений слизистой оболочки желудка, и этот эффект, по крайней мере отчасти, был связан со снижением перекисного окисления липидов и усилением антиоксидантной активности [27].

Цель следующей работы сводилась к тому, чтобы оценить гастропротективное действие содержащегося в ромашке (–)- α -бисаболола в отношении этанол- и индометацин-индуцированных язв у мышей и исследовать фармакологические механизмы, вовлеченные в этот эффект. В ходе исследования было выяснено, что пероральное введение данного вещества в дозах 100 и 200 мг/кг защищало слизистую оболочку желудка от этанол- (0,2 мл/животное перорально) и индометацин-индуцированных (20 мг/кг перорально) язв. Результаты эксперимента показали также, что это действие может быть связано с увеличением биодоступности небелковых сульфгидрильных групп в желудке (в основном за счет GSH) с последующим снижением оксидативного повреждения желудка, вызванного этанолом и индометацином [28].

По результатам одного из исследований ромашка была отнесена к группе растений, которые достоверно подавляют образование активных форм кислорода в клетках, инфицированных *Helicobacter pylori* ($p < 0,01$) [29].

Еще одна работа, в рамках которой была оценена антиульцерогенная активность ромашки, была процитирована выше [7].

Гепатопротективное действие

Целью приводимого исследования была оценка влияния водного экстракта ромашки на паракват-индуцированное повреждение печени в связи с ее анти-

оксидантной активностью. Крысам-самцам интрагастралью с помощью зонда вводили паракват 5 мг/кг/день либо ту же дозу параквата в комбинации с экстрактом ромашки 50 мг/кг/день в течение 7 дней. Было выяснено, что паракват снижал общую антиоксидантную способность (ТАС) и общее содержание тиоловых молекул (TTG) в печеночной ткани по сравнению с контрольной группой. При совместном введении параквата и экстракта ромашки наблюдалось увеличение этих показателей по сравнению с моноведением параквата, что подтверждало гепатопротективные свойства экстракта ромашки [30].

Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта и близкие к ним состояния

Нативный экстракт надземных частей зверобоя и его фракции были изучены *in vitro* в отношении возможной спазмолитической активности. Было выяснено, что в препаратах тощей кишки кроликов экстракт вызывал дозозависимое расслабление как спонтанных, так и K^+ -индуцированных сокращений в сходном диапазоне концентраций (0,1–1,0 мг/мл) подобно тому, как это делал папаверин, в то время как верапамил был относительно сильнее против K^+ -индуцированных сокращений. Экстракт сдвигал кривые «доза — эффект» для Ca^{2+} -тока вправо по аналогии с папаверином и верапамилом, а также вызывал левый сдвиг изопреналин-индуцированных ингибиторных кривых «доза — эффект» по аналогии с папаверином. Полученные результаты свидетельствуют о том, что спазмолитический эффект экстракта зверобоя опосредован двойным ингибированием кальциевого тока и фосфодиэстеразоподобных механизмов [44].

В приводимом исследовании было оценено влияние стандартизированного экстракта из цветков зверобоя на моторику желудка у крыс. *In vivo* было обнаружено, что перорально вводимый экстракт задерживал опорожнение желудка. Исследования *in vitro* показали, что экстракт был значительно более эффективен в ингибировании ацетилхолин- или простагландин E_2 -индуцированных сокращений, нежели сокращений, индуцированных стимуляцией электрическим полем (EFS). По результатам исследования был сделан вывод, что экстракт зверобоя оказывает прямой ингибиторный эффект на гладкие мышцы и может также, по-видимому, модулировать желудочную нейротрансмиссию [45].

Синдром раздраженного кишечника у крыс вызывала 5-дневным иммобилизационным стрессом. Экстракт зверобоя вводили с помощью зонда интрагастралью в дозах 150, 300 и 450 мг/кг в течение 26 дней. Флуоксетин (антидепрессант) и лоперамид (противодиарейное средство) служили в качестве позитивного контроля. В ходе исследования было установлено, что экстракт зверобоя вызывал достоверное снижение транзита по тонкому и толстому кишечнику (450 мг/кг), уровня фактора некроза опухоли α (TNF- α), миелопероксидазы (MPO), перекисного окисления липидов в

гомогенатах толстого кишечника и увеличение антиоксидантной мощности в гомогенатах толстого кишечника (150, 300 и 450 мг/кг). Экстракт не оказывал влияния на опорожнение желудка. Введение лоперамида (10 мг/кг) достоверно ингибировало опорожнение желудка, транзит по тонкому и толстому кишечнику, в то время как флуоксетин (10 мг/кг) снижал опорожнение желудка, уровень TNF- α , МРО, перекисное окисление липидов и увеличивал антиоксидантную мощность в гомогенатах толстого кишечника. Был сделан вывод о том, что экстракт зверобоя уменьшал вовлечение воспалительных клеток и снижал уровень TNF- α после иммобилизационного стресса в дозозависимой манере, возможно, посредством ингибирования активности МРО и увеличения антиоксидантной мощности толстого кишечника, без какой-либо разницы с флуоксетином. Экстракт зверобоя ингибировал повышение транзита по тонкому и толстому кишечнику подобно лоперамиду, но оказывал минимальное влияние на опорожнение желудка [46].

Язвенная болезнь желудка

Цель приводимой работы сводилась к тому, чтобы оценить заживляющие эффекты метанольного экстракта из надземных частей зверобоя в отношении повреждений слизистой оболочки желудка, индуцированных гипотермическим иммобилизационным стрессом (HRS). В общей сложности 60 крыс линии Wistar массой 200–250 г были разделены на шесть групп, две из которых были контрольными. HRS воспроизводили путем привязывания животных к деревянной планке и удерживания их в течение 3 ч при температуре 4 °C после предварительного лишения пищи в течение 36 ч. Спустя 1 день после моделирования HRS трем группам крыс назначали 25, 50 и 100 мг/кг/день экстракта зверобоя перорально в течение 3 дней. Группе крыс, служившей в качестве позитивного контроля, назначали 50 мг/кг/день ранитидина в виде подкожных инъекций в течение 3 дней. По окончании лечения макроскопический анализ показал, что экстракт зверобоя в дозах 25, 50 и 100 мг/кг/день достоверно заживлял повреждения слизистой оболочки желудка по сравнению с контрольными группами на 65, 95 и 75 % ($p = 0,001$). Ранитидин 50 мг/кг/день также достоверно заживлял язвы по сравнению с контрольными группами на 85 % ($p = 0,001$). Гистопатологический анализ показал, что экстракт зверобоя в дозе 50 мг/кг/день и ранитидин 50 мг/кг/день обладали достоверно более выраженным эффектом по сравнению с другими дозами экстракта зверобоя ($p = 0,05$). При этом экстракт зверобоя в дозе 50 мг/кг/день и ранитидин 50 мг/кг/день достоверно не различались между собой [47].

Масляные экстракты зверобоя были приготовлены тремя различными способами в соответствии с рецептурой традиционной медицины. В полученных экстрактах была оценена вариабельность действующих компонентов и биологическая активность. Индометацин-индуцированное повреждение слизистой оболочки желудка крыс было применено для изучения гастропротективной активности. В результате было

установлено, что все исследуемые экстракты проявляли гастропротективную активность. Среди них масляный экстракт, приготовленный путем мацерации с 96% этанолом с последующей экстракцией подсолнечным маслом в условиях подогрева на водяной бане (экстракт № 2), в дозе 1,25 мл/кг перорально проявлял наиболее выраженный гастропротективный эффект (повреждение желудка $(0,21 \pm 0,12)$ балла). Тот же экстракт обладал наивысшим содержанием кверцетина и 13,118-биапигенина ((129 ± 9) мкг/мл и (52 ± 4) мкг/мл соответственно), которые проявляли выраженную гастропротективную активность. Таким образом, полученные результаты подтверждают использование зверобоя в качестве гастропротективного средства [48].

В еще одной работе экстракт из цветущей надземной части зверобоя вместе с экстрактами 5 других растений был отнесен к группе экстрактов, которые проявляют активность против *H.pylori* с минимальной ингибиторной концентрацией (MIC) в диапазоне 1,95–250 мкг/л [49].

Аутоиммунные болезни желудочно-кишечного тракта

Целью цитируемого исследования было изучение влияния экстракта зверобоя на воспалительный и иммунный ответ слизистой оболочки толстого кишечника у крыс с индуцированной воспалительной болезнью кишечника, а также влияния данного экстракта на активность различных ферментов в крови и ткани кишки. Белые крысы-самцы линии Wistar были разделены на три основные группы: контроль, третий день и седьмой день колита. Последние две группы были разделены еще на четыре подгруппы. Колит индуцировали во всех группах, за исключением контрольной, с помощью 2,4,6-тринитробензолсульфоокислоты (TNBS). Группа колита получала физиологический раствор. Лечебные группы получали экстракт зверобоя в дозе 50, 150 и 300 мг/кг/день. В результате исследования было установлено, что экстракт зверобоя значительно уменьшал повреждение толстого кишечника. При проведении макроскопической оценки было достоверно установлено уменьшение повреждения толстого кишечника в группах больных, принимающих экстракт зверобоя, по сравнению с группой с колитом ($p < 0,001$). Уровень каталазы в крови был снижен в группе с экстрактом зверобоя (150 мг/кг/день) по сравнению с группой с колитом ($p < 0,01$). Уровень глутатиона в крови был достоверно повышен в группе с экстрактом зверобоя по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) на третий и седьмой день. Тканевый уровень глутатионредуктазы был снижен в группе с колитом и группе с экстрактом зверобоя (50 мг/кг/день) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Тканевая активность миелопероксидазы увеличивалась в группе с колитом и лечебных группах по сравнению с контролем ($p < 0,007$). Тканевый уровень глутатионпероксидазы (GPx) повышался в группе с колитом по сравнению с контрольной группой на третий день ($p = 0,006$). Был сделан вывод о том, что экстракт зверобоя обладает протективными свойствами в отношении TNBS-ин-

дуцированной воспалительной болезни кишечника, возможно, вследствие противовоспалительных и антиоксидантных механизмов [50].

Гепатопротективное и панкреатопротективное действие

В приводимой работе было изучено влияние экстракта зверобоя на парацетамол- или ацетаминофен-индуцированную гепатотоксичность, летальность, воспаление и оксидативный стресс у швейцарских мышей-самцов (swiss mice). В рамках данного исследования использовали субмаксимальную летальную дозу парацетамола (1,5 г/кг перорально). Было выяснено, что экстракт зверобоя (30–300 мг/кг внутривентрально) дозозависимо уменьшал парацетамол-индуцированную летальность. Парацетамол-индуцированное повышение концентрации аспартатаминотрансферазы (AST) и аланинаминотрансферазы (ALT) в плазме крови, повышение миелопероксидазной активности, концентрации интерлейкина-1 β (IL-1 β), TNF- α , интерферона гамма (IFN- γ) и снижение концентрации восстановленного глутатиона и способности восстанавливать радикал-катион 2,2'-азинобис-(3-этилбензотиазолин-6-сульфонат (ABTS' (+)) в ткани печени были ингибированы введением зверобоя в дозе 300 мг/кг внутривентрально. Следовательно, экстракт зверобоя защищает мышей от парацетамол-индуцированной летальности и повреждения печени. Этот эффект, по-видимому, связан со снижением продукции цитокинов, вовлечения нейтрофилов и оксидативного стресса, индуцированных парацетамолом [51].

В следующем исследовании белых крыс подвергали 45-минутному воздействию ишемии печени, вслед за которой следовал 60-минутный период реперфузии. Экстракт зверобоя в дозе 50 мг/кг вводили внутривентрально в виде однократной дозы за 15 мин до ишемии. В конце реперфузионного периода крыс умерщвляли и проводили биохимические исследования в плазме крови (AST, ALT, лактатдегидрогеназа (LDH)) и ткани печени (MDA, каталаза (CAT), GPx). Было выяснено, что по сравнению со здоровыми крысами ишемия/реперфузия приводила к достоверному увеличению активности AST, ALT, LDH и содержания MDA и снижению активности CAT и GPx ($p < 0,05$). Введение экстракта зверобоя достоверно устраняло эти изменения ($p < 0,05$) [52].

В приводимом исследовании авторы оценили влияние экстракта зверобоя на развитие острого панкреатита, индуцированного введением церулеина CD мышам-самцам. Внутривентрально введение данного средства приводило к развитию тяжелого острого панкреатита, который характеризовался отеком, нейтрофильной инфильтрацией, тканевой геморрагией, клеточным некрозом, а также повышением плазменного уровня амилазы и/или липазы по сравнению с контролем. Инфильтрация панкреатической ткани этих животных нейтрофилами (о чем судили по увеличению миелопероксидазной активности) была связана с экспрессией молекул адгезии ICAM-1. Иммуногистохимическое исследование выявило значительное увеличение окрашивания (иммунореактивности) на

нитротирозин и поли(АДФ-рибозу) (PAR) в поджелудочной железе мышей, получавших церулеин, по сравнению с контролем. В противоположность этому степень а) панкреатического воспаления и тканевого повреждения, б) экспрессии ICAM-1, в) окрашивания на нитротирозин и PAR, г) миелопероксидазной активности была значительно уменьшена в срезах панкреатической ткани получавших церулеин мышей, которым давали экстракт зверобоя (30 мг/кг, суспендированные в 0,2 мл физиологического раствора, перорально). Более того, лечение экстрактом зверобоя значительно уменьшало смертность спустя 5 дней после введения церулеина. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что экстракт зверобоя уменьшает развитие острого панкреатита [53].

Дягель лекарственный (*Angelica archangelica*) Язвенная болезнь желудка

30 часто используемых лекарственных растений были подвергнуты скринингу на наличие N-фенилпропеноил-L-аминокислотных амидов — нового гомологического класса вторичных продуктов. В 15 растениях одно или более соответствующих производных (от 1 до 12) были обнаружены и количественно определены. Были идентифицированы 7 растений, включая корень дягиля, содержащих большое количество (1–11 мкг/г) смеси различных амидов. Для функциональных исследований потенциального влияния на клеточную физиологию были использованы N-(E)-кофеиновой кислоты L-аспарагиновой кислоты амид (8) и N-(E)-кофеиновой кислоты L-триптофана амид (5) как репрезентативные типы фенилпропеноилов с алифатическими и ароматическими аминокислотами. Было выяснено, что оба вещества значительно стимулировали митохондриальную активность и скорость пролиферации печеночных клеток человека (HepG2) в концентрации 10 мкг/мл. Алифатическое аспарагиновое соединение 8 продемонстрировало сильные антиадгезивные свойства в отношении адгезии *H. pylori* к слизистой оболочке желудка человека [54].

Мы сочли возможным включить в настоящий обзор результаты еще одного исследования, хотя оно было выполнено с использованием листьев дягиля. Его описание приведено ниже.

Инфекция *H. pylori* является наиболее частой причиной язв желудка и двенадцатиперстной кишки. В развивающихся странах более 80 % людей инфицированы данной бактерией. *H. pylori* использует аммиак, продукт одного из своих ферментов — уреазы — для того, чтобы нейтрализовать и защитить себя от кислотной среды желудка. Поэтому ферментативная активность уреазы является эссенциальной для колонизации слизистой *H. pylori*. В цитируемом исследовании была оценена ингибиторная активность 20 традиционных лекарственных растений (80% водно-метанольные экстракты) в отношении уреазы из канавалии мечевидной, чтобы выявить натуральные источники уреазных ингибиторов. В результате было выяснено, что 8 из 20 изученных нативных экстрактов растений обладали

наибольшей эффективностью со значениями полумаксимальной ингибиторной концентрации (IC_{50}) менее чем 100 мкг/мл. В этом списке оказался и экстракт из листьев дягиля с IC_{50} 64,30 мкг/мл [55].

Еще одна работа, в рамках которой была оценена антиульцерогенная активность дягиля, была процитирована выше [7].

Гепатопротективное действие

Цель следующего исследования сводилась к тому, чтобы оценить эффект всего растения дягель в отношении хронической этанол-индуцированной гепатотоксичности. Однократная доза этанола (70 %, 0,1 мл перорально) вызывала у мышей ICR значительное увеличение плазменной активности ALT и AST. Назначение мышам дягиля (10, 25 и 50 мг/кг перорально) в течение 2 недель приводило к ослаблению этих проявлений этанол-индуцированной гепатотоксичности. Гепатотоксичность была подтверждена выраженным увеличением перекисного окисления липидов в печени, оцененным по уровню малонового диальдегида. Было обнаружено, что дягель ингибирует образование малонового диальдегида в гомогенатах печени мышей *in vitro* и *in vivo*. Следовательно, дягель является цитопротективным средством, эффективным против хронической этанол-индуцированной гепатотоксичности, возможно, за счет ингибирования продукции свободных радикалов кислорода, вызывающих перекисное окисление липидов, таким образом непрямо защищая печень от оксидативного стресса [56].

Лапчатка гусиная (*Potentilla anserina*) Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта и близкие к ним состояния

Этилацетатные экстракты из надземных частей лапчатки проявляли выраженную спазмолитическую активность при патологически повышенном тоне гладкой мускулатуры кишечника. Эксперименты были выполнены *in vitro* на подвздошной кишке морских свинок [58].

Гепатопротективное действие

Мы сочли возможным включить в настоящий обзор результаты еще двух исследований, хотя они были выполнены с использованием клубневидных корней лапчатки.

В первом из них метанольный экстракт из клубневидных корней лапчатки проявлял гепатопротективное действие в отношении d-галактозамин- (d-GalN)/липополисахарид-индуцированного повреждения печени у мышей. Четыре тритерпена, изолированные из этого экстракта, ингибировали d-GalN-индуцированную цитотоксичность в первичной культуре мышинных гепатоцитов. Из них три тритерпена проявляли *in vivo* гепатопротективные эффекты в дозах 50–100 мг/кг перорально. Механизм действия был связан, по-видимому, с уменьшением цитотоксичности, вызванной d-GalN [59]. Во втором исследовании новый гликозид галловой кислоты, изолированный из метанольного экстракта клубневидных корней лапчатки, также обладал гепатопротективной активностью [60].

Кардобенедикт (*Cnicus benedictus*) Язвенная болезнь желудка

Одна из целей приводимого исследования — оценка гастропротективной активности метанольного экстракта из листьев кардобенедикта. Было выяснено, что IC_{50} в отношении уреазы канавалии мечевидной составляет 2,29 мг/мл [61].

Выводы

Проведенные экспериментальные исследования подтверждают многогранность механизма действия комбинированного растительного препарата Гастритол и объясняет его эффективность при лечении гастритов, язв и функциональной диспепсии.

Список литературы

1. Wegener T., Heimuller E. *Treatment of Mild Gastrointestinal Disorders with a Herbal Combination: Results of a Non-interventional Study with Gastritol® Liquid*. *Phytother. Res.* 2016. V. 30. № 1. P. 72-77.
2. Sasaki H., Suzuki N., Alshwaimi E. et al. *18β-glycyrrhetic acid inhibits periodontitis via glucocorticoid-independent nuclear factor-κB inactivation in interleukin-10-deficient mice*. *J. Periodontal Res.* 2010. V. 45. № 6. P. 757-763.
3. Sedighinia F., Safipour Afshar A., Soleimanpour S. et al. *Antibacterial activity of Glycyrrhiza glabra against oral pathogens: an in vitro study*. *Avicenna J. Phytomed.* 2012. V. 2. № 3. P. 118-124.
4. Hwang J.K., Shim J.S., Chung J.Y. *Anticariogenic activity of some tropical medicinal plants against Streptococcus mutans*. *Fitoterapia.* 2004. V. 75. № 6. P. 596-598.
5. Chen G., Zhu L., Liu Y. et al. *Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, plays a dual role in regulating gastrointestinal motility in vitro and in vivo*. *Phytother. Res.* 2009. V. 23. № 4. P. 498-506.
6. Prajapati S.M., Patel B.R. *A comparative clinical study of Jethimala (Taverniera nummularia Baker.) and Yashtimadhu (Glycyrrhiza glabra Linn.) in the management of Amlapitta*. *Ayu.* 2015. V. 36. № 2. P. 157-162.
7. Khayyal M.T., el-Ghazaly M.A., Kenawy S.A. et al. *Antiulcerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination*. *Arzneimittelforschung.* 2001. V. 51. № 7. P. 545-553.
8. Memariani Z., Hajimahmoodi M., Minaee B. et al. *Protective Effect of a Polyherbal Traditional Formula Consisting of Rosa damascena Mill., Glycyrrhiza glabra L. And Nardostachys jatamansi DC., Against Ethanol-induced Gastric Ulcer*. *Iran J. Pharm. Res.* 2017. V. 16. № 2. P. 694-707.
9. Cao D., Jiang J., You L. et al. *The Protective Effects of 18β-Glycyrrhetic Acid on Helicobacter pylori-Infected Gastric Mucosa in Mongolian Gerbils*. *Biomed. Res. Int.* 2016. V. 2016. Article ID 4943793.
10. Jalilzadeh-Amin G., Najarneshad V., Anassori E. et al. *Antiulcer properties of Glycyrrhiza glabra L. extract on experimental models of gastric ulcer in mice*. *Iran J. Pharm. Res.* 2015. V. 14. № 4. P. 1163-1170.
11. Yang Y., Wang S., Bao Y.R. et al. *Anti-ulcer effect and potential mechanism of licoflavone by regulating inflammation mediators and amino acid metabolism*. *J. Ethnopharmacol.* 2017. V. 199. P. 175-182.

12. Choi Y.H., Kim Y.J., Chae H.S., Chin Y.W. *In vivo* gastro-protective effect along with pharmacokinetics, tissue distribution and metabolism of isoliquiritigenin in mice. *Planta Med.* 2015. V. 81. № 7. P. 586-593.
13. Wittschier N., Faller G., Hensel A. Aqueous extracts and polysaccharides from liquorice roots (*Glycyrrhiza glabra* L.) inhibit adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric mucosa. *J. Ethnopharmacol.* 2009. V. 125. № 2. P. 218-223.
14. Fukai T., Marumo A., Kaitou K. et al. Anti-*Helicobacter pylori* flavonoids from licorice extract. *Life Sci.* 2002. V. 71. № 12. P. 1449-1463.
15. Kuang Y., Lin Y., Li K. et al. Screening of hepatoprotective compounds from licorice against carbon tetrachloride and acetaminophen induced HepG2 cells injury. *Phytomedicine.* 2017. V. 34. P. 59-66.
16. Nakagiri R., Oda H., Kamiya T. Small scale rat hepatocyte primary culture with applications for screening hepatoprotective substances. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2003. V. 67. № 8. P. 1629-1635.
17. Lee C.H., Park S.W., Kim Y.S. et al. Protective mechanism of glycyrrhizin on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2007. V. 30. № 10. P. 1898-1904.
18. Yang G., Wang L., Yu X. et al. Protective Effect of 18 β -Glycyrrhetic Acid against Triptolide-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2017. V. 2017. Article ID 3470320.
19. Sharma A., Rathore H.S. Prevention of acetaminophen induced hepatorenal damage in mice with rhizomes of *Glycyrrhiza glabra* A histophysiological study. *Anc. Sci. Life.* 2011. V. 30. № 3. P. 72-77.
20. Wang C., Duan X., Sun X. et al. Protective effects of glycyrrhizic acid from edible botanical *glycyrrhiza glabra* against non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Food Funct.* 2016. V. 7. № 9. P. 3716-3723.
21. Sil R., Ray D., Chakraborti A.S. Glycyrrhizin ameliorates metabolic syndrome-induced liver damage in experimental rat model. *Mol. Cell Biochem.* 2015. V. 409. № 1. 2. P. 177-189.
22. Raggi M.A., Bugamelli F., Nobile L. et al. The choleric effects of licorice: identification and determination of the pharmacologically active components of *Glycyrrhiza glabra*. *Boll. Chim. Farm.* 1995. V. 134. № 11. P. 634-638.
23. Goes P., Dutra C.S., Lisboa M.R. et al. Clinical efficacy of a 1 % *Matricaria chamomile* L. mouthwash and 0.12 % chlorhexidine for gingivitis control in patients undergoing orthodontic treatment with fixed appliances. *J. Oral Sci.* 2016. V. 58. № 4. P. 569-574
24. Seyyedi S.A., Sanatkhanani M., Pakfetrat A., Olyae P. The therapeutic effects of chamomilla tincture mouthwash on oral aphthae: A Randomized Clinical Trial. *J. Clin. Exp. Dent.* 2014. V. 6. № 5. P. e535-e538.
25. Anheyer D., Frawley J., Koch A.K. et al. Herbal Medicines for Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017. V. 139. № 6. PII: e20170062.
26. Mehmood M.H., Munir S., Khalid U.A. et al. Antidiarrhoeal, antisecretory and antispasmodic activities of *Matricaria chamomilla* are mediated predominantly through K(+) -channels activation. *BMC Complement. Altern. Med.* 2015. V. 15. Numb. of publ. 75.
27. Cemek M., Yilmaz E., Büyükkuroğlu M.E. Protective effect of *Matricaria chamomilla* on ethanol-induced acute gastric mucosal injury in rats. *Pharm. Biol.* 2010. V. 48. № 7. P. 757-763.
28. Moura Rocha N.F., Venâncio E.T., Moura B.A. et al. Gas-troprotection of (-)-alpha-bisabolol on acute gastric mucosal lesions in mice: the possible involved pharmacological mechanisms. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2010. V. 24. № 1. P. 63-71.
29. Zaidi S.F., Muhammad J.S., Shahryar S. et al. Anti-inflammatory and cytoprotective effects of selected Pakistani medicinal plants in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *J. Ethnopharmacol.* 2012. V. 141. № 1. P. 403-410.
30. Tavakol H.S., Farzad K., Fariba M. et al. Hepatoprotective effect of *Matricaria chamomilla*. L in paraquat induced rat liver injury. *Drug Res. (Stuttg).* 2015. V. 65. № 2. P. 61-64.
31. Krechina E.K., Belorukov V.V. *Artemisia absinthium* L. in complex treatment of inflammatory periodontal disease. *Stomatologiya (Mosk).* 2012. V. 91. № 4. P. 22-24.
32. McMullen M.K., Whitehouse J.M., Whitton P.A., Towell A. Bitter tastants alter gastric-phase postprandial haemodynamics. *J. Ethnopharmacol.* 2014. V. 154. № 3. P. 719-727.
33. Calzada F., Arista R., Pérez H. Effect of plants used in Mexico to treat gastrointestinal disorders on charcoal-gum acacia-induced hyperperistalsis in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2010. V. 128. № 1. P. 49-51.
34. Shafi N., Khan G.A., Ghauri E.G. Antiulcer effect of *Artemisia absinthium* L. in rats. *Pak. J. SciInd. Res.* 2004. V. 47. № 2. P. 130-134.
35. Krebs S., Omer T.N., Omer B. Wormwood (*Artemisia absinthium*) suppresses tumour necrosis factor alpha and accelerates healing in patients with Crohn's disease. A controlled clinical trial. *Phyto-medicine.* 2010. V. 17. № 5. P. 305-309.
36. Saxena M., Shukla S. Reversal of carbon tetrachloride-induced hepatic injury by aqueous extract of *Artemisia absinthium* in Sprague-Dawley rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2012. V. 31. № 4. P. 325-334.
37. Amat N., Upur H., Blazeković B. *In vivo* hepatoprotective activity of the aqueous extract of *Artemisia absinthium* L. against chemically and immunologically induced liver injuries in mice. *J. Ethnopharmacol.* 2010. V. 131. № 2. P. 478-484.
38. Gilani A.H., Janbaz K.H. Preventive and curative effects of *Artemisia absinthium* on acetaminophen and CCl4-induced hepatotoxicity. *Gen. Pharmacol.* 1995. V. 26. № 2. P. 309-315.
39. Baumann I.C., Glatzel H., Muth H.W. Studies on the effects of wormwood (*Artemisia absinthium* L.) on bile and pancreatic juice secretion in man. *Z. Allgemeinmed.* 1975. V. 51. № 17. P. 784-791.
40. *Textbook of Natural Medicine.* Edited by Pizzorno J.E., Murray M.T. Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Inc., 2013. 4th edition. 1944 p.
41. Paterniti I., Briguglio E., Mazzon E. et al. Effects of *Hypericum Perforatum*, in a rodent model of periodontitis. *BMC Complement Altern. Med.* 2010. V. 10. Numb. of publ. 73.
42. Süntar I., Oyardı O., Akkol E.K., Özçelik B. Antimicrobial effect of the extracts from *Hypericum perforatum* against oral bacteria and biofilm formation. *Pharm. Biol.* 2016. V. 54. № 6. P. 1065-1070.
43. Khadem Nezhad S., Taghavi Zenouz A., Aghazadeh M., Samadi Kafil H. Strong antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L. against oral isolates of *Lactobacillus* spp. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2017. V. 63. № 11. P. 58-62.
44. Gilani A.H., Khan A.U., Subhan F., Khan M. Antispasmodic and bronchodilator activities of *St John's wort* are putatively mediated through dual inhibition of calcium influx and phosphodiesterase. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005. V. 19. № 6. P. 695-705.
45. Capasso R., Borrelli F., Aviello G. et al. Inhibitory effect of the herbal antidepressant *St. John's wort* (*Hypericum perforatum*) on rat gastric motility. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2008. V. 376. № 6. P. 407-414.

46. Mozaffari S., Esmaily H., Rahimi R. et al. Effects of *Hypericum perforatum* extract on rat irritable bowel syndrome. *Pharmacogn. Mag.* 2011. V. 7. № 27. P. 213–223.
47. Cayci M.K., Dayioglu H. *Hypericum perforatum* extracts healed gastric lesions induced by hypothermic restraint stress in Wistar rats. *Saudi Med. J.* 2009. V. 30. № 6. P. 750–754.
48. Zdunić G., Godevac D., Milenković M. et al. Evaluation of *Hypericum perforatum* oil extracts for an antiinflammatory and gastroprotective activity in rats. *Phytother. Res.* 2009. V. 23. № 11. P. 1559–1564.
49. Yeşilada E., Gürbüz I., Shibata H. Screening of Turkish anti-ulcerogenic folk remedies for anti-*Helicobacter pylori* activity. *J. Ethnopharmacol.* 1999. V. 66. № 3. P. 289–293.
50. Dost T., Ozkayran H., Gokalp F. et al. The effect of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) on experimental colitis in rat. *Dig. Dis. Sci.* 2009. V. 54. № 6. P. 1214–1221.
51. Hohmann M.S., Cardoso R.D., Fattori V. et al. *Hypericum perforatum* Reduces Paracetamol-Induced Hepatotoxicity and Lethality in Mice by Modulating Inflammation and Oxidative Stress. *Phytother Res.* 2015. V. 29. № 7. P. 1097–1101.
52. Bayramoglu G., Bayramoglu A., Engur S. et al. The hepatoprotective effects of *Hypericum perforatum* L. on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *Cytotechnology.* 2014. V. 66. № 3. P. 443–448.
53. Genovese T., Mazzon E., Di Paola R. et al. *Hypericum perforatum* attenuates the development of cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Shock.* 2006. V. 25. № 2. P. 161–167.
54. Hensel A., Deters A.M., Müller G. et al. Occurrence of *N*-phenylpropenoyl-*L*-amino acid amides in different herbal drugs and their influence on human keratinocytes, on human liver cells and on adhesion of *Helicobacter pylori* to the human stomach. *Planta Med.* 2007. V. 73. № 2. P. 142–150.
55. Biglar M., Sufi H., Bagherzadeh K. et al. Screening of 20 commonly used Iranian traditional medicinal plants against urease. *Iran J. Pharm. Res.* 2014. V. 13 (Suppl.). P. 195–198.
56. Yeh M.L., Liu C.F., Huang C.L., Huang T.C. Hepatoprotective effect of *Angelica archangelica* in chronically ethanol-treated mice. *Pharmacology.* 2003. V. 68. № 2. P. 70–73.
57. Tomczyk M., Pleszczyńska M., Wiater A. Variation in total polyphenolics contents of aerial parts of *Potentilla* species and their anticariogenic activity. *Molecules.* 2010. V. 15. № 7. P. 4639–4651.
58. Youngken H.W. Jr., Neva A.C., Dauben H.J. Jr. et al. The muscle relaxant effects produced by *Potentilla anserina* extracts; fractionation studies. *J. Am. Pharm. Assoc.* 1949. V. 38. № 8. P. 448–451.
59. Morikawa T., Ninomiya K., Imura K. et al. Hepatoprotective triterpenes from traditional Tibetan medicine *Potentilla anserina*. *Phytochemistry.* 2014. V. 102. P. 169–181.
60. Morikawa T., Imura K., Akagi Y. et al. Ellagic acid glycosides with hepatoprotective activity from traditional Tibetan medicine *Potentilla anserina*. *J. Nat. Med.* 2018. V. 72. № 1. P. 317–325.
61. Can Z., Baltaş N., Keskin S. et al. Properties of Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity and Phenolic Profiles of Şevketi Bostan (*Cnicus benedictus* L.) Cultivated in Aegean Region from Turkey. *Turkish Journal of Agriculture. Food Science and Technology.* 2017. V. 5. № 4. P. 308–314.
62. Kirk A.P., Dooley J.S., Hunt R.H. Peptic ulceration in patients with chronic liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 1980. V. 25. № 10. P. 756–760.
63. Boylan M.R., Khalili H., Huang E.S. et al. A prospective study of periodontal disease and risk of gastric and duodenal ulcer in male health professionals. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2014. V. 5. Numb. of publ. e49.
64. Tanideh N., Namazi F., Andisheh Tadbir A. et al. Comparative assessment of the therapeutic effects of the topical and systemic forms of *Hypericum perforatum* extract on induced oral mucositis in golden hamsters. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014. V. 43. № 10. P. 1286–1292.

Підготував к.м.н. А.В. Савустьяненко ■

Савустьяненко А.В.

Механізми дії семикомпонентного рослинного препарату Гастритол при лікуванні гастритів, виразок і функціональної диспепсії.

Частина 3. Дані досліджень компонентів препарату: ромашки лікарської, звіробою звичайного, дягеля лікарського, перстачу гусячого, кардобенедикту

Резюме. *Мета* даного огляду — висвітлити механізми дії препарату Гастритол, виходячи з результатів експериментальних і клінічних досліджень семи його рослинних компонентів. В огляд було включено 60 досліджень, переважно з бази Pubmed, що охоплювали період з 1975 до 2018 року включно. Критерії включення: 1) досліджується одна рослина, а не комбінації, щоб чіткіше простежити ефекти кожної конкретної рослини; 2) ефекти реалізуються в межах травної системи. Критерій виключення: дослідження серед пацієнтів із хіміо- та радіотерапією. Ефективність препарату Гастритол при лікуванні гастритів, виразок і функціональної диспепсії пов'язана з прямими ефектами в шлунково-кишковому тракті. Панель «Боротьба з виразкою» представлена здатністю препарату проявляти активність щодо *H. pylori* за рахунок пригнічення уреазі, адгезії і зростання бактерії; зменшувати секрецію соляної кислоти і збільшувати продукцію муцину; загоювати виразки, про що зазвичай судили по зниженню виразкового індексу. Панель «Боротьба з диспепсією» представлена спазмолітичним ефектом (боротьба з

болем), антигіперперистальтичною й антисекреторною дією щодо кишкової рідини (боротьба з діареєю). Холеретичний ефект препарату, посилення секреції панкреатичних ферментів і постпрандіальної гіперемії сприяють нормалізації травлення. Крім того, ефективність препарату Гастритол при лікуванні гастритів, виразок і функціональної диспепсії пов'язана з непрямими ефектами в шлунково-кишковому тракті — зменшенням запальних процесів у ротовій порожнині та гепатопротекцією. Вплив препарату Гастритол на прямі й непрямі ефекти посилюється здатністю семи трав, що входять до його складу, проявляти протизапальну, антиоксидантну, імуномодуючу дію, а також впливати на метаболізм амінокислот. **Висновки.** Проведені експериментальні дослідження підтверджують багатогранність механізму дії комбінованого рослинного препарату Гастритол та вказують на його ефективність при лікуванні гастритів, виразок і функціональної диспепсії.

Ключові слова: фітотерапія; Гастритол; гастрит; виразкова хвороба; функціональна диспепсія

A. V. Savustyanenko

Mechanisms of action of the 7-component herbal preparation Gastritol in the treatment of gastritis, ulcers and functional dyspepsia.**Part 3. Data from the studies of the components of the drug: Matricariae, Hypericum perforatum, Angelica officinalis, Potentilla anserinum, Cnicus benedictus**

Abstract. The purpose of this review was to consider the mechanisms of action of Gastritol based on the results of experimental and clinical studies of its 7 plant components. The review included 60 studies, mainly from the PubMed database, covering the period from 1975 through 2018. Inclusion criteria: 1) one herb is studied, not a combination, in order to trace the effects of each particular plant more clearly; 2) the effects are realized within the digestive system. Exclusion criteria: studies carried out among patients with chemo- and radiotherapy. **Results.** The effectiveness of Gastritol in the treatment of gastritis, ulcers and functional dyspepsia is associated with direct effects in the gastrointestinal tract. The panel “Management of ulcer” is presented by the ability of the drug to exhibit anti-*H. pylori* activity due to urease, adhesion and bacterial growth inhibition; to reduce secretion of hydrochloric acid and increase mucin production; to heal ulcers, which was usually judged by the reduction of the ulcer index. The panel “Management of dyspepsia” is presented by spasmolytic effect (pain control), an-

tihyperperistaltic and antisecretory action (control of diarrhea). Choleric effect of the drug, increased secretion of pancreatic enzymes and postprandial hyperemia contribute to the normalization of digestion. In addition, the effectiveness of Gastritol in the treatment of gastritis, ulcers and functional dyspepsia is associated with indirect effects in the gastrointestinal tract — a reduction of inflammatory processes in the oral cavity and hepatoprotection. The impact of Gastritol on direct and indirect effects is enhanced by the ability of 7 herbs included in its composition to have anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulatory effects, and also to influence the metabolism of amino acids. **Conclusions.** The conducted experimental studies confirm the versatility of the mechanism of action of the combined herbal preparation Gastritol and explain its effectiveness in the treatment of gastritis, ulcers and functional dyspepsia.

Keywords: phytotherapy; Gastritol; gastritis; peptic ulcer; functional dyspepsia



Гладких Ф.В.^{1,2}, Чиж М.О.¹

¹ Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії медичних наук України, м. Харків, Україна

² Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Нестероїдні протизапальні засоби: сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту, недоліки препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії

Резюме. Актуальність. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) щодня застосовують понад 30 млн чоловік, а їх арсенал нараховує понад 80 препаратів та близько 1000 створених на їх основі лікарських форм. Вони широко використовуються у багатьох сферах медицини та є однією з найбільш клінічно значущих груп лікарських засобів. Однак при використанні НПЗЗ досить часто можуть виникати побічні реакції, найпоширенішими серед яких є ушкодження шлунково-кишкового тракту. **Мета:** охарактеризувати сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту нестероїдними протизапальними засобами, оцінити недоліки існуючих препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії кріоконсервованим екстрактом плаценти людини. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз робіт, опублікованих у 2010–2020 рр., в яких висвітлювались відомості про епідеміологію, патогенез, діагностику і тактику лікування уражень стравоходу та шлунково-кишкового тракту, індукованих НПЗЗ, а також біологічні властивості кріоконсервованого екстракту плаценти людини як засобу біологічної терапії. **Результати.** Лікування НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії класично спрямоване на кислотосупресивну терапію (інгібітори протонної помпи, H₂-гістаміноблокатори та ін.), застосування гастроцитопротекторів (де-нол, сукральфат тощо) і препаратів, які відновлюють вміст простагландинів у слизовій оболонці (мізопростол, ребаміпід та ін.). Проте всі зазначені групи лікарських засобів недостатньо задовольняють клініцистів, оскільки спрямовані переважно на лікування власне НПЗЗ-гастропатії та мають власні побічні ефекти. Новим перспективним напрямком підвищення безпечності НПЗЗ на сьогодні є застосування засобів біологічної терапії, джерелами яких виступають мікроорганізми, органи та тканини рослинного або тваринного походження, клітини або рідини (у тому числі кров і плазма) людського або тваринного походження та біотехнологічні клітинні конструкції. **Висновки.** Використання НПЗЗ значно обмежується притаманними їм побічними ефектами, найпоширенішими є порушення з боку шлунково-кишкового тракту. Кріоконсервований екстракт плаценти людини є перспективним засобом біологічної терапії ульцерогенних ушкоджень шлунково-кишкового тракту, індукованих НПЗЗ.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби; ульцерогенність; езофагогастроентероколонопатія; кріоконсервований екстракт плаценти

Вступ

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) щодня застосовують понад 30 млн чоловік, а їх арсенал нараховує понад 80 препаратів та близько 1000 створених на їх основі лікарських форм [1]. Вони широко використовуються у багатьох сферах медицини та є однією з найбільш клінічно значущих груп лікарських засобів. Завдяки вираженим протизапальному, знеболюючому, жарознижувальному та антиагрегантному ефектам НПЗЗ використовують для профілактики та лікування запальних захворювань сполучної тканини (ревматоїдний артрит, артроз, анкілозуючий спондилоартрит, тендовагініт та ін.), больового синдрому (міалгія, артралгія, головний біль, післяопераційний біль, невралгія, дисменорея тощо), профілактики тромбозів (гіперкоагуляційний синдром, тромбоз флебіт та ін.), при лихоманці тощо. Останніми роками також відзначено, що вони можуть бути ефективними для запобігання розвитку колоректального раку, раку підшлункової залози та стравоходу Барретта, що обумовлено їх антипроліферативним та проапоптичним ефектами [2–6]. Однак при використанні НПЗЗ досить часто можуть виникати побічні реакції, найпоширенішими серед яких є ушкодження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [7]. Саме тому на сьогодні група НПЗЗ залишається у фокусі уваги науковців. Так, лише у 2018–2019 рр., згідно з даними бази PubMed, за запитом «nonsteroidal anti-inflammatory drugs» відображується 18 593 роботи, з яких 1295 присвячено ібупрофену, 2836 — парацетамолу, 70 — німесуліді, 54 — диклофенаку натрію [5].

Мета дослідження: охарактеризувати сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту нестероїдними протизапальними засобами, оцінити недоліки сучасних препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії кріоконсервованим екстрактом плаценти людини.

Матеріали та методи

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), Open Ukrainian Citation Index (<https://ouci.dntb.gov.ua/>), DynaMed (<https://www.dynamed.com/home>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), eLibrary (<https://elibrary.ru/>), Academia.edu (<http://independent.academia.edu/>), ResearchGate (<https://www.researchgate.net/>), «Наукова періодика України» (<http://www.irbis-nbuv.gov.ua/>), опублікованих у 2010–2020 рр., в яких висвітлювались відомості про епідеміологію, патогенез, діагностику і тактику лікування уражень стравоходу та шлунково-кишкового тракту, індукованих нестероїдними протизапальними засобами, а також біологічні властивості кріоконсервованого екстракту плаценти людини як засобу біологічної терапії. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: нестероїдні протизапальні засоби, улцерогенність НПЗЗ, НПЗЗ-езофагопатія, НПЗЗ-гастропатія, НПЗЗ-ентеропатія, НПЗЗ-колонопатія, лікування та

профілактика НПЗЗ-індукованих ушкоджень ШКТ, біологічна терапія, кріоконсервований екстракт плаценти людини (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ulcerogenic NSAIDs, NSAID esophagitis, NSAID gastropathy, NSAID enteropathy, NSAID colonopathy, treatment and prevention of NSAID-induced gastrointestinal damage, biological therapy, cryopreserved extract of human placenta). На другому етапі вивчались резюме статей і виключались публікації, що не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Результати та обговорення

Відомо, що механізм дії НПЗЗ полягає у пригніченні синтезу простагландинів (ПГ) з арахідонової кислоти шляхом блокади ферменту циклооксигенази (ЦОГ) [6].

ЦОГ — ключовий фермент метаболізму арахідонової кислоти. На сьогодні відомо три ізоферменти ЦОГ: ЦОГ-1, ЦОГ-2 і ЦОГ-3, які відіграють різну роль у регуляції синтезу ПГ. ЦОГ-1 — фермент, який знаходиться у клітинах різних органів, регулює продукцію ПГ, який бере участь у забезпеченні нормальної функціональної активності клітин (синтезі тромбоксану A_2 (TxA_2) тромбоцитами, простагландинів (ПЦ) ендотеліальними клітинами та клітинами слизової оболонки (СО) шлунка, простагландину E_2 , ПЦ клітинами нирок та ін.) (рис. 1) [7].

На сьогодні є доведеним існування й третьої ізоформи циклооксигенази — ЦОГ-3, яка виявлена у клітинах кори головного мозку та серця. Її інгібування призводить до зменшення вмісту ПГЕ₂, що лежить в основі центрального механізму жарознижувачої та анальгетичної дії парацетамолу та метамізолу натрію [8].

Більшість НПЗЗ рівною мірою пригнічують як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2. Селективні НПЗЗ інгібують переважно ЦОГ-2. За відношенням інгібуючої активності ЦОГ-1/ЦОГ-2 визначають індекс селективності НПЗЗ. Чим індекс селективності менше, тим більшою мірою НПЗЗ інгібує ЦОГ-2.

Перший селективний інгібітор ЦОГ-2 мелоксикам було створено у середині 80-х років, тобто ще до відкриття цього ізоферменту [9]. Це стало поштовхом до появи наприкінці 90-х років ХХ століття підгрупи справжніх селективних інгібіторів ЦОГ-2 — коксибів (рофекоксиб, целекоксиб, вальдекоксиб та ін.), які, за задумом, не мали б побічних ефектів з боку ШКТ через відсутність впливу на активність «корисної» ЦОГ-1.

Але було проведено онкологічне рандомізоване клінічне дослідження APPROVe, в якому творці рофекоксибу намагалися довести (і, як виявилось, цілком успішно), що їхній препарат здатний попереджати рецидиви аденоми товстої кишки. Робота повинна була тривати три роки, однак вона була перервана, коли організатори відзначили, що серед 2585 учасників відзначалось виражене підвищення частоти інфаркту міокарда. З'ясувалося, що це небезпечне ускладнення в 2 рази частіше виникало у хворих, які застосовували рофекоксиб, ніж серед тих, хто отримував плацебо, —

45 та 25 випадків відповідно. Це призвело до так званої кризи коксибів, внаслідок чого рофекоксиб було вилучено з обігу, а тінь впала на всі селективні ЦОГ-2 інгібітори [9].

Спектр небажаних ефектів з боку ШКТ, пов'язаних із прийомом НПЗЗ, варіює від легкої диспепсії до ерозій і пептичних виразок, а ураження може локалізуватися на будь-якому рівні ШКТ: НПЗЗ-асоційовані ураження стравоходу (езофагопатія), шлунка (гастропатія), тонкої кишки (ентеропатія) або товстої кишки (колонопатія) [10, 11].

Як відомо, підґрунтям патологічних змін ШКТ при ульцерогенезі є порушення функціональної спроможності гастроінтестинального бар'єра, який є унікальним прикладом системи гістогематичних бар'єрів організму, в яких завдяки міжканинним і міжклітинним коопераціям реалізується інтенсивний селективний транспорт та забезпечується потужний захист від дії механічних, хімічних і біологічних факторів [12]. Система захисту СО ШКТ включає три рівні: 1) хімічний — передепітеліальний захист, або слизово-бікарбонатний бар'єр; 2) клітинний — покривний епітелій, який формує анатомічний бар'єр на шляху мікроорганізмів; 3) тканинний субепітеліальний комплекс клітин та матриксу, що забезпечує регуляцію, трофіку, контроль кінетики покривного епітелію, реалізацію реакцій неспецифічного та специфічного імунного захисту організму [12, 13].

Дисбаланс між факторами захисту та факторами агресії є ключовим механізмом ульцерогенезу (рис. 2) [14–17].

За даними літератури [18–20], до основних теорій ульцерогенезу належать: судинна теорія Р.Л. Вірхова (1852), згідно з якою ішемія стінки шлунка вважається фактором виразкоутворення; механічна теорія К. Ашоффа (1912), в основі якої положення про локальне пошкодження СО шлунка; пептична теорія Бернарда (1856) та Квінке (1878), в якій перевага віддається

впливу пепсину і хлористоводневої кислоти (HCl) — «без кислоти немає виразки»; запальна теорія Коньеджі (1925) з обґрунтуванням гастриту як передвиразкового стану; нейрорефлекторна теорія Рослі (1912), в якій причиною виразкоутворення вважаються патологічні вісцеро-вісцеральні рефлексії; нейровегетативна теорія Бергмана (1913), відповідно до якої виразку шлунка вважають наслідком порушення функції вегетативної нервової системи; нейротрофічна теорія А.Д. Сперанського (1935); кортиковісцеральна теорія К.М. Бикова, І.Т. Курцина (1948); теорія стресу Г. Сельє (1953), теорія слизового бар'єра Холландера (1954), згідно з якою причиною утворення виразки вважали порушення вироблення слизу та його компонентів. На додаток отримали визнання теорія зворотної дифузії водневих іонів (Девенпорт, 1964–1968), відповідно до якої високий градієнт іонів водню (H⁺) на межі зі СО має на неї пошкоджуючу дію; теорія дуоденогастрального рефлюксу (Plessis D.J., 1965), що обґрунтовує детергентну дію жовчі; теорія венозного стазу (Норкунас П.І., 1980). Останніми роками сформовано погляд на роль *Helicobacter pylori* в патогенезі виразкової хвороби. Проте всі зазначені теорії здебільшого орієнтовані на механізми ульцерогенезу у верхніх відділах ШКТ. Щодо механізмів ульцерогенезу в тонкій кишці, то питання набуло актуальності лише в останнє десятиліття та підлягає всебічному вивченню в наші дні.

У світлі провідного механізму дії нестероїдних антифогістиків заслуговує на особливу увагу запальний механізм ульцерогенної дії НПЗЗ, пов'язаний із «шунтуванням» метаболізму арахідонової кислоти на 5-ліпоксигеназний шлях. Внаслідок цього збільшується синтез лейкотрієнів (ЛТ) В4 та пептидолейкотрієнів — ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4, що провокують інфільтрацію СО запальними клітинами. Підтвердженням є літературні дані про ефективність зілеутону (інгібітор 5-ліпоксигенази) та монтелукасту натрію (антагоніст сульфідопептидних лейкотрієнових рецепторів)

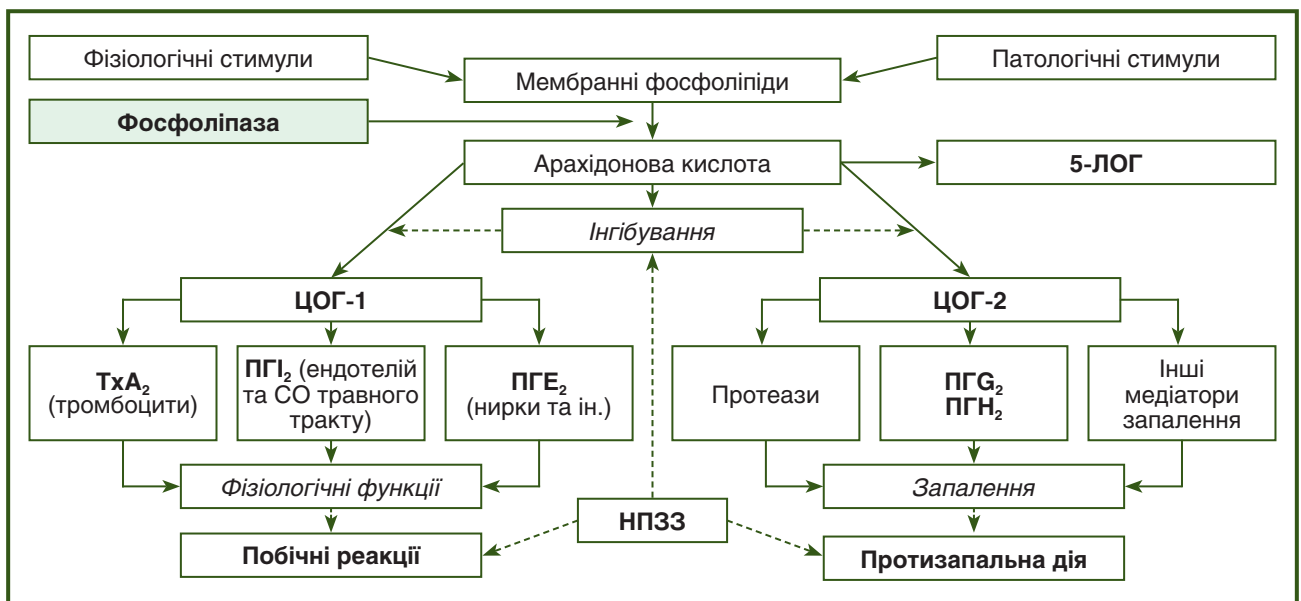


Рисунок 1 — Вплив НПЗЗ на ЦОГ-залежні процеси на прикладі протизапальної активності [6, 7]

з метою протекторної дії на СО шляхом зниження грануляційної інфільтрації СО та послаблення агресії шлункового соку шляхом пригнічення продукції пепсиногену [11, 21].

Другим механізмом виникнення ульцерогенної дії НПЗЗ є активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), внаслідок якого в тканинах накопичуються вільні радикали, у знешкодженні яких важливу роль відіграє система глутатіону. Припускається, що НПЗЗ, порушуючи цикл відновлення глутатіону, призводять до ушкодження системи антиоксидантного захисту клітин СО [21–23].

Третім патогенетичним механізмом ушкодження СО є здатність НПЗЗ пригнічувати синтез оксиду азоту (NO), який фізіологічно підтримує регіонарний кровотік, інгібує адгезію й активацію нейтрофілів, «ловить» вільні радикали. Внаслідок активації індукбельної NO-синтази (iNOS) із NO за наявності супероксидрадикалу утворюється пероксинітрат, який має місцево-ушкоджуючу активність на СО [24]. Окрім цього, через вплив на внутрішньоклітинну концентрацію кальцію відзначається дисфункція гастроуденального комплексу (рис. 2).

Серед людей, які постійно приймають НПЗЗ, 25,0 % страждають від виразкових уражень гастроуденальної зони, при цьому кровотеча або перфорація виникають у 2–4 % пацієнтів [10, 18]. Відданість традиціям доходить до того, що в свідомості більшості колег поняття «НПЗЗ-індуковане пошкодження травного тракту» і «НПЗЗ-гастропатія» є абсолютно синонімічними [25–26]. Крім того, існує проблема недооцінки НПЗЗ-індукованих пошкоджень стравоходу та необхідність зміни стереотипів у сприйнятті цієї проблеми з огляду на глобальну тенденцію постаріння населення внаслідок збільшення тривалості та покращення якості життя, розвитку вікозалежної патології та застосування медичних реконструктивних технологій (кардіохірургічних, ортопедичних, стоматологічних тощо), що

вимагають тривалого приймання нестероїдних антифлогістиків [27, 28].

Водночас токсичний вплив НПЗЗ на кишечник (НПЗЗ-індукована ентеропатія та колонопатія), незважаючи на відносно нечасте, до останнього часу, висвітлення в літературі, зустрічається значно частіше, ніж прийнято вважати. Так, аж ніяк не рідкісні ситуації, коли саме кишкові виразкові ушкодження, індуковані прийомом НПЗЗ, є причиною розвитку загрозливих життю станів: кровотечі, перфорації та/або гострої кишкової непрохідності.

За даними I. Bjarnason та співавт. [25, 26], загальна кількість побічних ефектів при призначенні НПЗЗ (геморагії, перфорації, непрохідність) у дистальних відділах кишечника може навіть перевищувати таку в гастроуденальній зоні. M.J. Langman та співавт. [25] повідомляють, що основна причина інтестинальних перфорацій і кровотеч пов'язана саме з прийомом НПЗЗ. A.J. Morris та співавт. [25] при вивченні історій хвороби 46 пацієнтів із ревматоїдним артритом, які приймали НПЗЗ, відзначають, що в 41,0 % випадків мала місце залізодефіцитна анемія з характерною картиною гіперемії та виразок. W.F. Kessler та співавт. [25] проведено ретроспективне дослідження поширеності хірургічних ускладнень з боку тонкої кишки, викликаних прийомом НПЗЗ, яким встановлено, що НПЗЗ-індуковані виразки вдвічі частіше локалізувалися в клубовій, ніж у порожній кишці, причому в 50,0 % випадків виявлено тотальне ураження тонкої кишки. Ускладнення, пов'язані з нестероїдними виразками, в 50,0 % проявлялися кровотечею, у 33,0 % — перфорацією та у 17,0 % випадків — кишковою обструкцією. M.C. Allison та співавт. [25] на підставі аналізу багатотисячного автопсійного матеріалу повідомляють про виявлення виразок СО ШКТ у 8,4 % осіб, які приймали НПЗЗ. При цьому було відзначено, що прийом НПЗЗ понад 6 місяців підвищував ризик виникнення тонкокишкових виразок до 14,0 %.

Ульцерогенна дія НПЗЗ		
Топічні ефекти	Системні ефекти	
	ПГ-залежні	ПГ-незалежні
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ акцепція йонів епітеліальними клітинами шлунка ↓ мітохондріального окисного фосфорилування ↓ транспорту електронів ↑ вмісту активних форм кисню ↑ апоптозу, некрозу • взаємодія з позаклітинними та мембранними фосфоліпідами ↓ гідрофобності мембран та формування пор ↑ проникності мембран → ↑ чутливості до пошкодження • зв'язування епідермального фактора росту зі своїм рецептором ↓ відновлення СО 	<p>Інгібування ЦОГ-1</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ кровотоку в СО ↓ продукції слизу, фосфоліпідів, бікарбонатів ↑ кислотності ↑ проникності - стимуляція запальних процесів у СО → ↑ чутливості до пошкодження <p>Інгібування ЦОГ-2</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ вивільнення факторів росту (EGF, TNF-α, HGF, VEGF, PDGF, IGF-1) ↓ проліферації епітеліальних клітин ↓ ангиогенезу • ↑ лейкоцитарної адгезії - стимуляція запальних процесів у СО → ↑ чутливості до пошкодження 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ синтез лейкотрієнів (ЛТВ4) ↑ лейкоцитарної адгезії - стимуляція запальних процесів у СО → ↑ чутливості до пошкодження • активація iNOS • інактивація конституційної NO-синтази (cNOS) • ↓ синтезу H₂S <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ кровотоку в СО • ↑ лейкоцитарної адгезії ↓ ангиогенезу - стимуляція запальних процесів у СО → ↑ чутливості до пошкодження

Рисунок 2 — Топічні та системні механізми ульцерогенної дії НПЗЗ [14–17]

Частоту ураження тонкої кишки при використанні низьких доз аспірину (НДА) дозволяє простежити дослідження A. Shiotani та співавт. [29], в якому порівнювали профілактичну дію «ентеропротектора» тепрону (геранілгеранілацетон) та плацебо у 20 здорових добровольців. Учасники дослідження отримували НДА (100 мг/добу) протягом 7 днів. В результаті ерозії або виразки тонкої кишки були виявлені у 60,0 % обстежуваних, причому значимого позитивного ефекту тепрону не виявлено. Інше дослідження показало, що макроскопічні пошкодження тонкої кишки виникали у 80,0 % пацієнтів, які протягом двох тижнів отримували НДА [30]. Встановлено, що пошкодження, викликані прийомом НПЗЗ, також мали місце в дистальних відділах тонкої і товстої кишок, частіше за все — в ілеоцекальній ділянці [18].

Найважливішою причиною недооцінки клінічної значущості НПЗЗ-ентеропатії є труднощі у встановленні діагнозу. НПЗЗ-індукована ентеропатія зазвичай має безсимптомний перебіг, а верифікація діагнозу можлива з використанням тестів, які не є широкодоступними [31]. Незважаючи на край рідкісне виникнення профузних кишкових кровотеч, основна проблема полягає в неможливості точної практичної верифікації рівня ураження та проведенні адекватної локальної (як, утім, і системної) гемостатичної терапії [25].

Серед неінвазивних методів діагностики НПЗЗ-індукованої ентеропатії запропонована оцінка запальних явищ у кишечнику на основі аналізу фекального кальпротектину, який є нейтрофільним цитозольним білком, що не руйнується в процесі травлення. Використання цього тесту дозволяє з високим ступенем вірогідності виявляти запальні захворювання кишечника будь-якого генезу. Чутливість методу становить 75,0 %, специфічність — 84,0 % [31]. Візуалізацію слизової оболонки тонкої кишки забезпечує капсульна ендоскопія. За даними L. Maiden та співавт. [31, 32], через два тижні терапії НПЗЗ та омепразолом як гастропротектором ендоскопічні зміни тонкої кишки виявлені у 68,0 % пацієнтів, а в 75,0 % випадків у хворих були високі концентрації фекального кальпротектину. Ерозивні зміни слизової оболонки тонкої кишки виявляються у 80,0 % пацієнтів, які приймають НДА протягом понад два тижні. Подвійна балонна ентероскопія забезпечує більш повну візуалізацію змін тонкої кишки, але не використовується як перша лінія діагностики через інвазивність методики [31].

Механізми, що лежать в основі токсичної дії НПЗЗ на кишечник, відрізняються комплексністю та є результатом як системної, так і місцевої їх дії, а патогенез НПЗЗ-індукованої ентеропатії істотно відрізняється від патогенезу НПЗЗ-гастропатій [18, 33–35]. Крім того, його значно важче вивчати в контрольованих дослідженнях, оскільки кишкові пошкодження маніфестують протягом значно довшого періоду часу, ніж у шлунку. Як і в шлунку, інгібування активності ЦОГ-1 призводить до швидкого компенсаторного збільшення експресії ЦОГ-2, а пригнічення активності обох ферментів спричинює загострення тканинного

ушкодження. Проте на відміну від шлунка інгібування ЦОГ у механізмах виникнення НПЗЗ-ентеропатії не відіграє провідної ролі [18, 33, 36]. Зокрема, якщо синтез інтестинальних ПГ істотно пригнічений, то це не означає, що обов'язково виникнуть виразки та кровотечі. Навіть якщо останні розвиваються, вони за часом часто не збігаються з інгібуванням синтезу інтестинальних ПГ.

Специфічність патогенезу НПЗЗ-індукованого ураження тонкого кишечника полягає в особливостях фармакокінетики антифлогістиків нестероїдної природи — їх здатність повторно всмоктуватися в клубовій кишці та в подальшому реверсуватися до дванадцятипалої кишки шляхом ентерогепатичної рециркуляції. НПЗЗ, які не піддаються ентерогепатичній рециркуляції, значного пошкодження кишечника в експериментах на тваринах не викликали, що було підтверджено при перев'язці жовчної протоки [18, 36, 37].

За даними літературних джерел [18, 38], НПЗЗ здатні безпосередньо викликати пошкодження інтестинальних епітеліальних клітин, причому ці ефекти посилюються, коли НПЗЗ впливають на слизову спільно з жовчю [18, 33, 39]. Основним механізмом НПЗЗ-індукованого епітеліального пошкодження вважається роз'єднання окисного фосфорилування, що призводить до розриву ліпідного бішару епітеліальних клітин. У той час як адгезія лейкоцитів на судинному ендотелії є критичним моментом у патогенезі НПЗЗ-гастропатій, вона не спостерігається в кишечнику, хоча нейтрофільна інфільтрація і вносить свій негативний вклад у пошкодження тканини, коли процес ульцерогенезу вже індуковано. Є також доказ негативного значення фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α) у розвитку НПЗЗ-ентеропатії, хоча його ефект не залежить від індукції лейкоцитарної адгезії на судинному ендотелії.

Привертають увагу дані літератури [18, 36, 38, 39] про те, що застосування НПЗЗ може супроводжуватись змінами кількісного й якісного складу кишкових бактерій. Це також може мати велике значення в розвитку НПЗЗ-ентеропатії. За фізіологічних умов гідролітичні ферменти мікроорганізмів кишкової флори здатні розщеплювати клітковину, білки, жири, крохмаль, декон'югувати жовчні кислоти, здійснювати синтез вітамінів групи В, С, амінокислот, холестерину, сечової й органічних кислот. Крім того, нормальна мікрофлора підтримує та посилює бар'єрну функцію ентероцитів кишечника шляхом збільшення продукції слизу, ущільнення міжклітинних з'єднань, регенерації епітелію. Функціонально спроможна фізіологічна мікрофлора кишечника має імуномодуючу дію — здатна модулювати імунну відповідь [40]. Асоційовані з імунною системою М-, В- та Т-клітини, взаємодіючи з нормальною мікрофлорою кишечника, продукують IgA і тим самим нейтралізують патогени та виробляють цитокіни. Внаслідок цього відбувається стимуляція імунітету або пригнічення запальної відповіді [40–43].

Привертають увагу відомості, що застосування НПЗЗ супроводжується збільшенням вмісту грамнегативних бактерій у тонкій кишці, а лікування антибіотиками широкого спектра дії зменшує вираже-

ність НПЗЗ-ентеропатії [18, 33]. Крім того, відомо, що у стерильних щурів і мишей НПЗЗ-ентеропатії не виникають [18, 39]. Разом з тим встановлено, що коли кишечник стерильних мишей колонізує *E. coli* або *Eubacterium limosum*, вони стають чутливими до НПЗЗ-пошкодження. Водночас, коли кишечник стерильних мишей заселявся пробіотичними бактеріями *Bifidobacter adolescentis* або *Lactobacillus acidophilus*, негативних ефектів не відзначалось [18, 33, 39, 43]. Роль грамнегативних бактерій у розвитку НПЗЗ-ентеропатії підтверджується також більш пізніми дослідженнями на генетично модифікованих мишах із недостатністю рецепторів для бактеріального ендотоксину (Toll-like receptors-4, TLR-4), у яких застосування НПЗЗ не супроводжувалось тонкокишковим ульцерогенезом [18, 33, 38]. Важливим є те, що зміни кишкової мікробіоти спостерігаються тільки при застосуванні НПЗЗ, здатних до ентерогепатичної циркуляції. Певно, важливим фактором, який сприяє пошкодженню слизової кишечника, є здатність деяких бактерій декон'югувати жовчні кислоти.

Сьогодні немає доказів того, що в патогенезі НПЗЗ-індукованого ушкодження відділів тонкого кишечника (на відміну від шлунка), розташованих нижче зв'язки Трейтца (lig. suspensorium duodeni), важливу роль відіграє соляна кислота (HCl) шлункового соку [18]. Проте, слід зазначити, що пригнічення шлункової секреції може призводити до розвитку надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці, здатного підсилювати тяжкість НПЗЗ-ентеропатії [33, 38, 70].

Сучасні підходи до послаблення ульцерогенної дії НПЗЗ спрямовані переважно на нівелювання пошкоджуючої дії на слизову оболонку шлунка та проксимальних відділів ДПК, проте вони не спроможні знижувати частоту ураження СО тонкої та товстої кишок. До того ж недавні дослідження на гризунах показали, що застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) здатне погіршувати перебіг НПЗЗ-ентеропатії [18, 33].

Оскільки в патогенезі НПЗЗ-ентеропатії важливе значення мають грамнегативні бактерії, тривають дослідження щодо ефективності різних антибактеріальних засобів [18, 33]. Передбачається, що потенційно ефективним препаратом для запобігання НПЗЗ-індукованим пошкодженням кишечника, що зменшує кишкову проникність і запалення, може бути метронідазол [18, 33]. Перспективним напрямком у попередженні та лікуванні НПЗЗ-ентеропатії є застосування пробіотиків, які продемонстрували свою ефективність за індометацин- і аспіриніндукованої ентеропатії *in vitro* та на тваринних моделях [44]. В одному з досліджень показано, що застосування *Lactobacillus casei* супроводжувалося зменшенням тонкокишкових ушкоджень (за даними відеокапсульної ендоскопії) у хворих, які отримували НДА [18, 33, 44]. Однак прогностична роль пробіотиків за умов НПЗЗ-ентеропатії не має достатньої доказової бази.

Лікування НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії класично спрямоване на кислотосупресивну терапію (ІПП, H_2 -гістаміноблокатори та ін.),

застосування гастроцитопротекторів (де-нол, сукральфат та ін.) та препаратів, які відновлюють вміст простагландинів у СО (мізопростол, ребаміпід та ін.) (табл. 1) [45–47]. Проте всі зазначені групи лікарських засобів недостатньо задовольняють клініцистів, оскільки спрямовані переважно на лікування власне НПЗЗ-гастропатії та мають власні побічні ефекти (табл. 1).

Зважаючи на численні побічні ефекти вищезазначених груп лікарських засобів (кислотосупресивні препарати, гастропротектори, препарати простагландинів), актуальним є напрямком створення безпечних НПЗЗ шляхом модифікації наявних молекул. З цієї метою активно досліджується можливість модифікації НПЗЗ газоподібними молекулами, наночастинками металів та селективними модуляторами ванілоїдної групи та ін.

Модифікація НПЗЗ газоподібними молекулами

Широкий діапазон фізіологічних ефектів газоподібних медіаторів, зокрема оксиду азоту (NO), монооксиду вуглецю (CO) та гідрогену сульфіді (H_2S), виявлений останніми роками, став поштовхом до серйозних досліджень можливості використання цих речовин для захисту СО ШКТ при прийомі НПЗЗ [24, 43]. Важливою мішенню газотрансмітерів є покривний епітелій шлунка і кишечника, в якому під впливом H_2S та NO встановлена активація продукції слизу та бікарбонатів [24, 60, 61]. Показано стимулюючу дію газів-медіаторів на проліферацію недиференційованих клітин, що забезпечує репарацію виразкових дефектів [12, 61]. Слід зазначити, що газоподібні медіатори беруть участь у регуляції процесів апоптозу та проліферації клітин СО ШКТ [61].

Виражений захисний ефект СО-вивільнюючих молекул був продемонстрований на моделях запалення ШКТ. Проте на сьогодні не створено жодного НПЗЗ, що є донатором СО. Лише I. Zanellato та співавт. [62] описали похідне аспірину з антипроліферативною та протизапальною дією [24].

Оксид азоту є потужним вазодилататором, інгібує активацію лейкоцитів, сприяє підтримці цілісності судинного ендотелію, а також стимулює секрецію слизу та бікарбонатів у ШКТ [63]. Всі ці ефекти сприяють підвищенню захисту СО ШКТ і, отже, забезпечують зниження тяжкості ушкодження слизової при дії НПЗЗ. Крім того, ендогенний NO відіграє важливу роль у загоєнні виразок [12, 61]. Ці факти лягли в основу розробки NO-вивільнюючих НПЗЗ (cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors, CINODs): NO-аспірін, NO-дикрофенак, NO-напроксен, NO-флурбіпрофен, NO-кетопрофен, NO-суліндак, NO-ібупрофен, NO-індометацин та ін. [24].

Гідроген сульфід, так само як і NO, є потенційним інгібітором лейкоцитарної адгезії до судинного ендотелію, що може мати практичне значення у попередженні або зменшенні гастродуоденального пошкодження при прийомі НПЗЗ [58]. H_2S має широкий спектр фізіологічної дії — нейромодуючий, судинорозширюючий і протизапальний ефекти [24, 64–66]. Відкриття

Таблиця 1 — Найуживаніші лікарські засоби, що застосовуються для профілактики та лікування НПЗЗ-індукованої гастроентеропатії, та їх недоліки

Група засобів	Основні представники та режим застосування	Побічні (небажані) ефекти
	<p>Системні антациди: NaHCO₃ по 0,5–1,0 г <i>per os</i>; CaCO₃ по 0,5–1,0 г <i>per os</i>; MgO або 4MgCO₃ × Mg(OH)₂ × nH₂O по 0,5–1 г <i>per os</i>; суміш Бурже (4MgCO₃ × Mg(OH)₂ × 4–5H₂O); Ренні (680 мг СаСО₃ + 80 мг MgCO₃) по 1–2 табл. 4 р/добу та ін.</p> <p>Несистемні антациди: алюмінієві солі фосфорної кислоти і алюмінієво-магнієві антациди — алмагель, алюмаг, гастрал, маалокс, фосфалюгель та ін. Крім того, до адсорбуючих антацидів можна віднести вісмуту нітрат основний (суміш BiNO₃(OH), BiONO і BiOОН) і комбіновані препарати на його основі (вікалін, вікаін) та ін.</p>	<p>Розвиток метаболічного алкалозу, синдром рикошету (вторинної гіперсекреції), підвищене газоутворення (NaHCO₃), гіперкальціємія, запори (СаСО₃), прониоси (MgO), гіпермагніємія та ін. [41, 48]</p> <p>При тривалому використанні здатні викликати пригнічення моторики кишечника, порушення мінерального кісткового обміну (Ньюкастлівська кісткова хвороба, остеопороз, остеомалія), гіпфосфатемію, розвиток нефро- й енцефалопатії та ін. [71]</p>
Кислотосупресивні	<p>Альгірати (нейтральні полісахаридні полімери бурих водоростей (<i>Laminaria hyperborea</i>, <i>Mastocystis rugifera</i> і <i>Ascophyllum nodosum</i> та ін.) — гавіскон, гевіскон, ламіналь та ін.) та ін.</p> <p>*М-холіноблокатори Неселективні: атропін 0,1% — 0,5–1 мл підшкірно за 30 хв до їжі; метацин 0,002 <i>per os</i> 3 р/д; платифілін 0,003 <i>per os</i> 3 р/д Селективні: гастроцепін (пірензепін) 0,025–0,05 <i>per os</i> 2 р/д та ін.</p> <p>*Антагоністи гастринових рецепторів проглумід 0,2 <i>per os</i> 4 р/д та ін.</p> <p>H₂-гістаміноблокатори циметидин 0,2; фамотидин 0,02; ранітидин 0,15; нізатидин 0,015; роксацидин 0,075 <i>per os</i> 2 р/д та ін.</p>	<p>Профілактична та/або лікувальна ефективність значно поступається за ефективністю підходу, спрямованому на зменшення кислотопродукції [3, 22]</p> <p>Сухість у роті, зниження гостроти зору, підвищення внутрішньочерепного тиску, тахікардія, затримка сечовипускання, атонічний запор, галюцинації, запаморочення та ін.) і незначний вплив на продукцію HCl (блокується тільки один з трьох шляхів стимуляції). На сьогодні втратили своє клінічне значення [48, 49]</p> <p>Постають за ефективністю ІПП, оскільки залишають можливість ацетилхолінового шляху стимуляції секреції HCl [48–50]</p>
	<p>Інгібітори протонної помпи омепразол; лансопризол; езомепразол; рабепразол та ін.</p>	<p>Виснаження захисного кислотно-пептичного бар'єра супроводжується синдромом надлишкового бактеріального росту, що підвищує ризик розвитку кишкових інфекцій, включаючи псевдомембранозний коліт (<i>Clostridium difficile</i>), що призводить до розвитку мальабсорбції певних речовин з подальшим їх дефіцитом (вітамін В₁₂, Fe²⁺, Mg²⁺, Са²⁺), прогресування остеопорозу, гіпергастринемії та ін. Дисбактеріоз, у свою чергу, сприяє розвитку запального процесу в СО шлунка і товстий кишці, що викликає порушення балансу між про- і протизапальними цитокінами, розвиток нитрозооксидативного стресу і деградацію колагенових і неколагенових білків слизу з подальшим руйнуванням слизового бар'єра [49, 50, 53–56]</p>
Проста-гландини	<p>Синтетичні аналоги простагландину мізопростол 0,002 <i>per os</i> 2–4 р/д (аналог ПГЕ1); ріопростил (аналог ПГЕ1); енпростил (аналог ПГЕ1); арабпростил (аналог ПГЕ1); тимопростил (аналог ПГЕ2) та ін.</p> <p>Стимулятори синтезу простагландинів ребаміпід 0,1 <i>per os</i> 3 р/д та ін.</p>	<p>Діарея, метеоризм, абдомінальні судороги, головний біль, нудота, блювання, метеоризм, диспепсія, анорексія та ін. [39, 57–59]</p>
Гастропротектори	<p>Сукральфат; карбеноксолон натрію; препарати вісмуту; вісмуту субгалат, вісмуту субнітрат, вісмуту трикалію дидцитрат (де-нол); аттапульгіт (магнію алюмосилікат гідрат колоїдний) та ін.</p>	<p>При тривалому використанні препаратів вісмуту відзначається потемніння калу, забарвлення порожнини рота, у тяжких випадках — вісмутова енцефалопатія та побічні ефекти, зумовлені його мінералокортикоїдною активністю (гіпокаліємія, гіпернатріємія, артеріальна гіпертензія) [42, 51]</p>

Примітка. * — Наведено винятково в історичному аспекті. На сьогодні вийшли з широкого використання.

вказаних властивостей гідрогену сульфиду лягло в основу розробки нових протизапальних засобів, що вивільняють H_2S . Дотепер отримано вагомі докази того, що H_2S -рилізінг фрагмент, інтегрований до молекул НПЗЗ, значно зменшує пошкоджуючу дію останніх на ШКТ, не знижуючи при цьому протизапального ефекту [67]. Для деяких препаратів встановлено навіть підвищення протизапальної активності гібридів НПЗЗ + H_2S -рилізінг фрагмент. Прикладом такого нового препарату є АТВ-346, що являє собою H_2S -вивільнююче похідне напроксену [24, 65].

Модифікація НПЗЗ наночастинками металів

Результати експериментальних досліджень М. Jagosz та співавт. показали, що комплексоутворення ібупрофену та напроксену з наночастинками Zn, окрім потенціювання протизапальних властивостей зазначених препаратів, призводило до вірогідного зниження улцерогенної дії на СО експериментальних тварин [14]. Ці дані узгоджувалися з раніше опублікованими даними С.Т. Dillon та співавт. про поліпшення гастроінтестинального профілю безпеки індометацину при його кон'югації із Zn [68].

Модуляція «ефекторної функції» аферентних терміналів n. vagus

Нещодавно з'явився на ринку модифікований НПЗЗ амтолметин гуацил (найзилат), особливістю якого є його взаємодія з рецепторами, здатними зв'язуватися з гомованіл-заміщеними лігандами (ванілоїдами) та селективно модулювати локальну «ефекторну функцію» первинних аферентів. Ці рецептори отримали назву ванілоїдних (капсаїцинових) рецепторів (vanilloid receptor), належать до суперсімейства TRP (transient receptor potential) катіонних каналів і утворюють в сукупності одне з шести суперсімейств — TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1). Взаємодія амтолметилу гуацилу з TRPV1 СО (до потрапляння в системний кровотік) супроводжується індукцією каскаду біохімічних перетворень, які активують NO-синтази, знижують стимульовану продукцію HCl, пригнічують перекисне окислення ліпідів та ін. [69, 70].

За даними літературних джерел [71], TRPV1 локалізуються на чутливих нейронах системи блукаючого (n. vagus) та трійчастого нерва (n. trigeminus), у симпатичних нервових сплетеннях кишечника, сечового міхура, в деяких структурах центральної нервової системи (смугасте тіло (corpus striatum), гіпокамп, ядра мозочка), а також епітеліоцитах кишечника, сечового міхура та ін. [71]. Як відомо, нервові сплетення шлунка майже на 90–100 % представлені синаптичними закінченнями прегангліонарних волокон n. vagus [71]. Концепція «ефекторної функції» аферентних закінчень та відомості про наявність у певної частини чутливих терміналей n. vagus везикул, що містять нейропептиди, такі як субстанція Р (SP), кальцитонін-ген споріднений пептид (CGRP) та ін., дозволяє розглядати модуляцію активності аферентних закінчень як перспективний підхід до гастроентеропротективної терапії [71–73].

Комбіновані НПЗЗ з гастро- та/або ентеропротективними препаратами

Іншим напрямком покращення профілю безпечності НПЗЗ є створення комбінованих препаратів із гастро- та/або ентеропротективними засобами або з препаратами, які мають політропні фармакологічні властивості (тіотриазолін, кверцетин, вінборон та ін.). Так, співробітниками державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (м. Харків, Україна) у 70-х роках ХХ століття було створено, а фармацевтичною компанією «Здоров'я» (м. Харків, Україна) впроваджено комбінований препарат ацетилсаліцилової кислоти та кверцетину — кверсалін. Через 30 років науковцями Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України (м. Харків, Україна) запропоновано створення комбінованого лікарського засобу з кверцетином — диклорору, який вміщував інший НПЗЗ — диклофенак натрію. Науковцями Дніпропетровської медичної академії МОЗ України та Запорізького державного медичного університету МОЗ України розроблено комбінований засіб — індо-трил (індометацин + тіотриазолін). Крім вітчизняних, у світову практику впроваджені комбіновані препарати «НПЗЗ + гастро- та/або ентеропротектор» — артротек (диклофенак натрію + мізопропол), аспіфат (ацетилсаліцилова кислота + сукральфат), дуксис (ібупрофен + фамотидин), вімово (напроксен + езомепразол), аксорид (кетопрофен + езомепразол), тіоаспеккард (ацетилсаліцилова кислота + тіотриазолін) та ін. [7, 74–76].

Крім зазначених підходів до покращення профілю безпечності НПЗЗ та зниження їх пошкоджуючого впливу на ШКТ, розробляються й інші — застосування репаративів (даларгін, солкосерил та ін.), антиоксидантів (мексидол, гіпоксен), актопротекторів (метапрот та ін.), біофлавоноїдів (рутин, кверцетин та ін.), похідних амінокислот тощо [77, 78].

Антиульцерогенна дія засобів біологічної терапії

Новим перспективним напрямком підвищення безпечності НПЗЗ на сьогодні є застосування засобів біологічної терапії, джерелами яких виступають мікроорганізми, органи і тканини рослинного або тваринного походження, клітини або рідини (зокрема, кров та плазма) людського або тваринного походження та біотехнологічні клітинні конструкції.

За даними літератури, доведеною є ефективність застосування низки біологічних препаратів у лікуванні виразкової патології в експерименті. Так, групою дослідників з Японії у 2019 році експериментально доведена лікувальна дія мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із жирової тканини, при НПЗЗ-індукованій гастропатії у свиней [79]. Слід зазначити, що авторами показана порівнянна ефективність субмукозного введення як мезенхімальних стовбурових клітин, так і екстрактів зазначених клітин при експериментальній індометациновій гастропатії [79].

На моделі виразки шлунка (субплантарне введення водно-сольової суміші розчину алогенного гомогенату СО та ад'юванту Фрейнда) М.Б. Аскарів та співавт. показали ефективність автологічних мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із кісткового мозку [80]. Науковці тієї самої групи продемонстрували ефективність використання біорегуляторних пептидів з тканини селезінки (спленопід) на аналогічній моделі виразки у щурів [81]. Дослідники встановили, що спленопід сприяє прискоренню зміни фаз процесу регенерації та переходу до проліферативно-репаративних процесів у ділянці виразкового дефекту [81].

С.Е. Лоренц та співавт. у 2018 р. показали, що введення пептидного комплексу з тканин свинячих нирок супроводжується послабленням вираженості запального процесу в ділянці індометацин-індукованого виразкового ураження, про що свідчило зниження концентрації ЦОГ-2 у СО шлунка, а також ослабленням оксидативного пошкодження клітин шлунка і посиленням їх ферментного антиоксидантного захисту [82].

А.К. Гулевський та співавт. встановили, що внутрішньом'язове введення низькомолекулярної фракції кордової крові (до 5 кДа) великої рогатої худоби щурам з експериментальною виразкою, індукованою ацетилсаліциловою кислотою, сприяє нормалізації вмісту в крові реактантів з 2-тіобарбітуровою кислотою та активності лужної фосфатази, що свідчить про зниження запальної реакції у слизовій оболонці шлунка. Також встановлено, що введення фракції прискорює процеси регенерації слизової оболонки шлунка до повного загоєння виразкового ураження [83].

Як засіб корекції ульцерогенної дії НПЗЗ нашу увагу привернув **кріоконсервований екстракт плаценти людини**.

Плацентарна терапія застосовується в комплексній терапії захворювань та регенерації тканин з початку ХХ століття [84]. У 1933 р. професор В.П. Філатов запропонував використовувати препарати плаценти як допоміжну терапію при пересадці тканин, що дозволило йому у 1943 р. здійснити часткову наскрізну трансплантацію рогівки [84]. Перші повідомлення про противиразкову активність екстракту плаценти датуються 1969 роком. К. Takagi та співавт. встановили, що введення екстракту плаценти на моделі виразки шлунка у щурів, індукованої субсерозним введенням оцтової кислоти, призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) загоєння дефектів СО вже на 15-й день експерименту [85].

Уперше кріоконсервований препарат плацентарної тканини людини отримано науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, які розробили та впровадили у практику унікальну методику його тривалого зберігання у низькотемпературному середовищі. Це забезпечило першість України серед європейських країн щодо досвіду кріоконсервування біологічних тканин [86, 90].

Плацента є природним депо та продуцентом практично всього спектра біологічно активних речовин, що забезпечують ріст та розвиток плода під час внутрішньоутробного розвитку. Вона забезпечує процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормонівиділен-

ня та гормонорегуляцію, регуляцію кров'яного тиску, згортання крові, антитоксичну функцію та виділення метаболітів, депонування біологічно активних речовин, імунну регуляцію, регуляцію процесів перекисно-го окислення ліпідів та ін. [82, 86, 88–91, 93].

Добре відомо, що у плаценті дуже висока активність низки ферментів: дихальні ферменти (моноаміноксидаза, система цитохромоксидаз), каталаза, НАД- і НАДФ-діафори, сукцинатдегідрогеназа, система гістамін-гістаміназа, ацетилхолін-ацетилхолінестераза, фактори згортання крові та фібринолізу й ін. У плаценті також відбувається синтез білків, що належать до класу інтерлейкінів (ІЛ) — ІЛ-1, -6, -8, -2, однією з функцій яких є індукція гуморальних факторів неспецифічної резистентності, а секретований клітинами трансформуючий фактор росту стимулює репарацію через активацію мезенхімальних клітин і процесів неоваскуляризації [86, 87]. Крім того, до складу препаратів плаценти входять фактори росту: гепатоцитів (HGF), інсуліноподібний (IGF), фібробластів (FGF), епідермальний (EGF), нервів (NGF), колонієстимулюючий (CSF) та ін. [86].

Важливо й те, що плацента є джерелом системних білкових і стероїдних гормонів, цитомединів, імунних факторів та ін. [86, 87]. У тканинах плаценти синтезуються пептиди, що є структурними аналогами ендорфінів та енкефалінів, які регулюють імунну відповідь клітинного та гуморального типу.

Багаторічні дослідження показали, що екстракт плаценти впливає на органи-мішені, стимулюючи їх функціонування, та підвищує неспецифічну резистентність організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища, стресових чинників, стимулює репаративні властивості клітин при пошкодженнях і захворюваннях різного генезу [86].

Висновки

Нестероїдні протизапальні засоби на сьогодні належать до найуживанішої групи препаратів в Україні та світі завдяки вираженим протизапальному, знеболюючому, жарознижувальному та антиагрегантному ефектам. Використання вказаних лікарських засобів значно обмежується притаманними їм побічними ефектами, найбільш поширеними з яких є порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Ефективність широковживаних препаратів корекції ульцерогенної дії нестероїдних протизапальних засобів (інгібітори протонної помпи, препарати простагландинів, гастропротектори та ін.) не задовольняє клініцистів, зокрема, через їх власні побічні ефекти. Це спонукає до пошуку нових шляхів зниження езофагогастроентеротоксичності антифлогістиків нестероїдної природи.

Кріоконсервований екстракт плаценти людини є перспективним засобом біологічної терапії ульцерогенних ушкоджень шлунково-кишкового тракту, індукованих нестероїдними протизапальними засобами.

Вклад авторів: Ф.В. Гладких — ідея роботи, збір наукових публікацій за темою статті, аналіз даних, інтерпретація результатів, підготовка тексту рукопису;

М.О. Чиж — загальне керівництво, формулювання актуальності та висновків статті, наукове редагування тексту.

Згода на публікацію. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

Фінансування. Це дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Деструктивні та відновні процеси в тканинах *in vivo* після дії низьких температур та біологічно активних речовин» (шифр 2.2.6.113, номер державної реєстрації 0117U001049). Фінансування видатками державного бюджету України.

Конфлікт інтересів. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Список літератури

1. Bielsa-Fernandez M.V., Tamayo-de la Cuestab J.L., Lizaraga-Lopez J. et al. The Mexican consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of NSAID-induced gastropathy and enteropathy. *Revista de Gastroenterología de México*. 2020. № 85(2). P. 190-206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rgmexen.2019.11.001>.
2. Hladkykh F.V., Stepanyuk N.H. New approaches to reduce ulcerogenicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: achievements, unsolved issues and ways to optimize. *Zaporozhye Medical Journal*. 2014. № 2(83). P. 82-86. (In Ukrainian). <http://zjm.zsmu.edu.ua/article/viewFile/25437/22932>
3. Amelin A.V., Afanasiev V.V., Starikov P.V. et al. Protocol of the Council of Experts of the North-West Federal District of the Russian Federation on the rational approach in the treatment of pain syndrome and inflammation in neurology. *Medical advice*. 2015. № 7. P. 51-52. doi: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2015-7-51-53> (in Russian).
4. Hladkykh F.V. Multimodal Analgesia: Polypharmacy in Pain Relief or Rational Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs to Prevent Pain Chronicity. *Path of Science*. 2020. № 6(7). P. 4008-4018. doi: <https://doi.org/10.22178/pos.60-5>.
5. Lesnaya O.A., Rusanova E.I., Prokofieva E.B., Freire da Silva T. Rational use of nsaid according to clinical guidelines and data from recent studies. *Difficult patient*. 2019. № 17(10). P. 31-34. doi: <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10072> (in Russian).
6. Blackler R.W., Gemic B., Manko A., Wallace J.L. NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2014. № 19. P. 11-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.05.008>.
7. Popov O.S. Pharmacological study of the combined nonsteroidal anti-inflammatory drug "Dicloror": Ph.D Dissertation: Specialty "14.03.05 — Pharmacology". National University of Pharmacy. 2017. 252 p. (In Ukrainian).
8. Kursov S.V., Nikonov V.V. Cyclooxygenase: Physiological Effects, Inhibitors Action and Perspectives of Paracetamol Usage. *Emergency medicine*. 2016. № 5(76). P. 27-35. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.76.2016.76430>.
9. Karateev A.E., Uspensky Yu.P., Pakhomova I.G., Nasonov E.L. A short course in the history of NSAIDs. *Scientific and practical rheumatology*. 2012. № 52(3). P. 101-116.
10. Lazebnik L.B., Belova G.V. Systemizing classification of multifocal lesions of the mucosa of the digestive tract by non-steroidal anti-inflammatory and antithrombotic drugs ("Moscow classification"). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018. № 3. P. 19-27. (in Russian).
11. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. Gastropathy, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: pathogenetically grounded approaches to prevention and therapy. *Pharmatec*. 2016. № 2. P. 49-54. (in Russian). <https://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/32547>
12. Barinov E., Sulaieva O., Lyakch Y., Guryanov V., Kondratenko P., Radenko Y. Platelet aggregation measurement for assessment of hemostasis failure mechanisms in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Clin. Exp. Gastroenterol*. 2013. № 6. P. 139-148. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S45685> (in Russian).
13. Balukova E.V. NSAID-induced gastropathy: from an understanding of the mechanisms of development to the development of a strategy of prevention and treatment. *Russian medical journal*. 2017. № 10. P. 697-702. (in Russian).
14. Jarosz M., Szkaradek N., Marona H., Nowak G., Mlyniec K., Librowski T. Received: Evaluation of anti-inflammatory and ulcerogenic potential of zinc-ibuprofen and zinc-naproxen complexes in rats. *Inflammopharmacol*. 2017. № 25(6). P. 653-663. doi: <http://doi.org/10.1007/s10787-017-0361-0>.
15. Lim Y.J., Lee J.S., Ku Y.S., Hahm K.B. Rescue strategies against non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2009. № 24. P. 1169-1178.
16. Musumba C., Pritchard D.M., Pirmohamed M. Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009. № 30. P. 517-531. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04086.x>.
17. Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol. Rev*. 2008. № 88. P. 1547-1565. doi: <http://doi.org/10.1152/physrev.00004.2008>.
18. Balabantseva A.P., Klyaritskaya I.L., Tsapyak T.A., Grigorenko E.I. Modern approaches to the primary prevention of NSAID-induced gastropathy and enteropathy. *Crimean therapeutic journal*. 2015. № 3. P. 31-38. (in Russian).
19. Avramenko A.A., Gozhenko A.I., Goydyk V.S. Peptic ulcer disease (essays on clinical pathophysiology). Odessa, 2008. 304 p. (in Russian).
20. Czimmerman Ya.S. Gastroenterology (Specialist Library: Gastroenterology, Therapy). Leadership. Moscow, 2012. 800 p. (in Russian).
21. Podpletnyaya E.A., Mamchur V.I. Mechanisms of gastroduodenotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2005. № 1. P. 47-62. (in Russian).
22. Uspensky Yu.P., Baryshnikova N.V., Orlov O.Yu., Alexandrova Yu.A. NSAID-associated pathology of the gastrointestinal tract: the choice of the drug, the tactics of patient management. Reference book of the polyclinic doctor. 2014. № 8. P. 42-47. (in Russian). <https://elibrary.ru/item.asp?id=23418107>
23. Perez-Aisa A., Castro M., Munoz M. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2015. № 13. P. 906-912. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.11.007>.

24. Sulaeva O.N., Wallace J.L. A new strategy of gastrointestinal protection with the use of gaseous mediators. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016. № 3. P. 17-23. (in Russian). <http://www.gastro-j.ru/article/832-h2-novaya-strategiya-gastrointestinalnoy-protseksii-s-ispolzovaniem-gazoobraznykh-mediatorov-h2-/show/full/>
25. Evseev M.A. Damage to the intestinal tube by non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical significance, pathogenesis, prevention possibilities. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2013. № 1(2). P. 79-87. (in Russian).
26. Bjarnason I., Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J. Gastroenterol*. 2009. № 44. P. 23-29. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2266-6>.
27. Zayachkivska O., Bula N., Khyrivska D., Gavrilyuk E., Wallace J.L. Exposure to non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and suppressing hydrogen sulfide synthesis leads to altered structure and impaired function of the oesophagus and oesophagogastric junction. *Inflammopharmacology*. 2015. № 23(2-3). P. 91-99. doi: <https://doi.org/10.1007/s10787-015-0230-7>.
28. Zayachkivska O.S., Bula N.S., Pavlovskiy Ya.I., Pshyk-Titko I.O., Gavrilyuk O.M., Grushka O.I., Wallace J.L. Effect of hydrogen sulfide-releasing aspirin on esophageal and gastric mucosa compromised by stress injury. *Ukr. Biochem. J*. 2017. № 89. P. 93-101. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj89.si01.093>.
29. Moroz E.V., Karateev A.E. Rebamipid: effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Modern rheumatology*. 2016. № 4. P. 97-105. (in Russian).
30. Endo H., Sakai E., Kato T. et al. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *J. Gastroenterol*. 2015. № 50. C. 378-386. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-014-1028-x>.
31. Lipatova T.E. Modern strategy for the diagnosis and treatment of NSAID-induced enteropathy in elderly patients. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2015. № 11(1). P. 52-56. (in Russian).
32. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *J. Gastroenterol*. 2009. № 44(19). P. 64-71.
33. Klyariiskaya I.L., Balabantseva A.P., Fursova V.A. Enteropathies induced by intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Crimean therapeutic journal*. 2014. № 1. P. 38-44. (in Russian).
34. Wallace J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br. J. Pharmacol*. 2012. № 165(1). P. 67-74. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x>.
35. Golovanova E.V. Protection of the gastrointestinal mucosa from the damaging effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical gerontology*. 2017. № 1-2. P. 47-51. (in Russian).
36. Gubskaya O.Y., Kuzminets A.A. NSAID enterotoxicity: focus on the problem. *Modern gastroenterology*. 2018. № 5(103). P. 50-59. doi: <http://doi.org/10.30978/MG-2018-5-50>. (in Ukrainian).
37. Wallace J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J. Gastroenterol*. 2013. № 19. P. 1861-1876.
38. Watanabe T., Higuchi K., Kobata A. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll like receptor 4 dependent. *Gut*. 2008. № 57. P. 181-187.
39. Tkach S., Onischuk L., Balabantseva A. Efficacy and safety of Rebamipide in prevention of NSAID-gastropathy. *International Journal of Biomedicine*. 2017. № 7(1). P. 57-59. doi: [https://doi.org/10.21103/Article7\(1\)_ShC1](https://doi.org/10.21103/Article7(1)_ShC1).
40. Zvyagintseva T.D., Chernobay A.I. Syndrome of bacterial overgrowth: modern approaches to treatment. *Family medicine*. 2013. № 4(48). P. 31-38. (in Russian).
41. Plotnikova E.Yu. The relevance of antacids and alginates in the treatment of diseases of the digestive system. *Therapist*. 2015. № 2. P. 58-64. (in Russian). <https://www.lvrach.ru/2015/02/15436163/>
42. Karateev A.E., Nasonov E.L., Radenska-Lopovok S.G. The effectiveness of bismuth tricalium dicitrate ("De-nol") in gastropathies induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: an open controlled 4-week study. *Gastroenterology is common*. 2005. № 77(2). P. 46-49. (in Russian).
43. Fomenko I.S. Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on indicators of NO and H2S systems in the mucous membrane of the colon. *Bulletin of the Taras Shevchenko National University of Kyiv*. 2015. № 18(1). P. 45-47. (in Russian).
44. Lim Y.J., Yang C.H. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clin. Endosc*. 2012. № 45. P. 138-144. doi: <https://doi.org/10.5946/ce.2012.45.2.138>.
45. Chuan-Guo G., Wai K.L. Potential strategies in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated adverse effects in the lower gastrointestinal tract. *Gut Liver*. 2020. № 14(2). P. 179-189. doi: <https://doi.org/10.5009/gnl19201>.
46. Dydykina I.S., Kovalenko P.S. Main aspects of prevention and treatment of NSAIDs gastropathy in the light of new ideology of the modern medicine. *Therapy*. 2019. № 1(27). P. 182-192. doi: [https://dx.doi.org/10.18565/\(in Russian\)](https://dx.doi.org/10.18565/(in Russian)).
47. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A. et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophago-gastro-entero-colopathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs "NSAID". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018. № 151(3). P. 4-18. (in Russian).
48. Tomash O.V., Rudenko N.N., Yurenko E.A. Antisecretory therapy in real clinical practice: from habitual stereotypes to evidentiary standards. *Ukrainian therapeutic journal*. 2011. № 2. P. 103-114. (in Russian).
49. Dikareva E.A. The influence of antisecretory therapy adherence on the risk of the development of gastropathy induced by the administration of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Bulletin of Vitebsk state medical university*. 2019. № 18(4). P. 60-66. doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2019.4.60>. (in Russian).
50. Marlicz W., Loniewski I., Grimes D.S. et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Proton Pump Inhibitors, and Gastrointestinal Injury: Contrasting Interactions in the Stomach and Small Intestine. *Mayo Clin. Proc*. 2014. № 89(12). P. 1699-1709. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.07.015>.
51. Karateev A.E. Modification of traditional NSAIDs as a method to improve their safety and ease of use. *Russian medical journal*. 2015. № 7. P. 392-396. (in Russian).
52. Fornai M., Colucci R., Antonioli L. Effects of esomeprazole on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers in the presence of a continued NSAID treatment: Characterization of molecular mechanisms. *Pharmacol Res*. 2011. № 63(1). P. 59-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.10.013>.
53. Scheiman J., Hindley C. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clinical Therapeutics*. 2010. № 32(4). P. 667-677. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.04.009>.
54. Akhmedov V.A., Nozdryakov V.A. Current views on the safety of long-term therapy with proton pump inhibitors. Literature review. *Russian medical journal. Gastroenterology*. 2017. № 10. P. 765-767. (in Russian).

55. Blackler R.W., Palma G.De., Manko A. et al. Deciphering the pathogenesis of NSAID enteropathy using proton pump inhibitors and a hydrogen sulfide-releasing NSAID. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2015. № 308. P. 994-1003. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00066.2015>.
56. Hladkykh F.V. Preventive and therapeutic strategies for the pharmaco-correction of gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2017. № 4. P. 14-23. doi: <http://dx.doi.org/10.17816/RCF15414-23>. (in Russian).
57. Andersen J.T., Mastrogianis D., Andersen N.L. et al. Diclofenac/misoprostol during early pregnancy and the risk of miscarriage: a Danish nationwide cohort study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016. № 294(2). P. 245-250. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3966-9>.
58. Efimov A.L., Sigua B.V., Filaretova L.P. Acute ulcers and erosions of the gastrointestinal tract, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: etiology, pathogenesis, therapeutic tactics. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2017. № 1(57). P. 198-204. (in Russian). <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2017/04/vestnik1.17.pdf>
59. Satoh H., Takeuchi K. Management of NSAID/aspirin-induced small intestinal damage by GI-sparing NSAIDs, anti-ulcer drugs and food constituents. *Current Medicinal Chemistry.* 2012. № 19(1). P. 82-89.
60. Motta J.P., Flannigan K.L., Agbor T.A. et al. Hydrogen sulfide protects from colitis and restores intestinal microbiota biofilm and mucus production. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2015. № 21(5). P. 1006-1017. doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000345>.
61. Magierowski M., Magierowska K., Kwiecien S., Brzozowski T. Gaseous mediator's nitric oxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastrointestinal integrity, protection and ulcer healing. *Molecules.* 2015. № 20. P. 9099-123. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules20059099>.
62. Zanellato I., Bonarrigo I., Ravera M., Gabano E., Gust R., Osella D. The hexacarbonyldicobalt derivative of aspirin acts as a CO-releasing NSAID on malignant mesothelioma cells. *Metallomics.* 2013. № 5. P. 1604-1613. doi: <https://doi.org/10.1039/c3mt00117b>.
63. Moncada S., Higgs E.A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br. J. Pharmacol.* 2006. № 147(1). P. 193-201.
64. Wallace J.L., Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2015. № 14. P. 329-345. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd4433>.
65. Wallace J.L., Caliendo G., Santagada V., Cirino G. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of naproxen (ATB-346). *Br. J. Pharmacol.* 2010. № 159. P. 1236-1246. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00611.x>.
66. Zano R.C., Brancaleone V., Distrutti E., Fiorucci S., Cirino G., Wallace J.L. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *Federation of American Societies for Experimental Biology J.* 2006. № 20. P. 2118-2120.
67. Gemici B., Elsheikh W., Feitosa K.B., Costa S.K., Muscara M.N., Wallace J.L. H₂S-releasing drugs: anti-inflammatory, cytoprotective and chemopreventative potential. *Nitric Oxide.* 2015. № 46. P. 25-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2014.11.010>.
68. Dillon C.T., Hambley T.W., Kennedy B.J. et al. Gastrointestinal toxicity, antiinflammatory activity, and superoxide dismutase activity of copper and zinc complexes of the antiinflammatory drug indomethacin. *Chem. Res. Toxicol.* 2003. № 16. P. 28-37. doi: <https://doi.org/10.1021/tx020078o>.
69. Garg A., Shoeb A., Subramanya Moodahadu L., Sharma A., Gandhi A., Akku S. *Amtolmetin: a reappraisal of NSAID with gastroprotection.* Hindawi Publishing Corporation. *Arthritis.* 2016. Article ID 7103705:1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/7103705>.
70. Shaikh Omar O.A., Bukhari H.M., El Sawy N.A. Efficacy of capsicum frutescens in curing the peptic ulcer. *International Journal of Pure and Applied Sciences and Technology.* 2013. № 15(1). P. 43-54.
71. Hladkykh F.V. The characteristics of the mechanisms of anti-ulcerogenic action of vanilloid receptor agonists (TRPV1) on the model of gastropathy induced by acetylsalicylic acid. *Pharmacy and pharmacology.* 2017. № 5(3). P. 283-301. doi: <http://dx.doi.org/10.19163/2307-9266-2017-5-3-283-301>. (in Russian). <http://www.pharmpharm.ru/jour/article/view/255>.
72. Mozsik G., Abdel-Salam O.M.E., Takeuchi K. Capsaicin — sensitive neural afferentation and the gastrointestinal tract: from bench to bedside. *InTech, Croatia.* 2014. doi: <https://doi.org/10.5772/57289>.
73. Mozsik G. Capsaicin as a new orally applicable gastroprotective and therapeutic drug alone or in combination in human healthy subjects and in patients. *Prog. Drug. Res.* 2014. № 68. P. 209-258. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0828-6_9.
74. Hladkykh F.V., Stepanyuk N.H. Vinboron: The first Ukrainian gastroprotector — the vanilloid receptor agonist (TRPV1). *Pharmacology and drug toxicology.* 2016. № 4—5(50). P. 20-29. (in Ukrainian). <http://pharmtox-j.org.ua/node/656>
75. Singh D.P., Borse S.P., Nivsarkar M. Co-administration of quercetin with pantoprazole sodium prevents NSAID-induced severe gastroenteropathic damage efficiently: Evidence from a preclinical study in rats. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2017. № 69(1). P. 17-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etp.2016.10.004>.
76. Zupanets I.A., Shebeko S.K., Popov O.S., Shalamay A.S. Dicloror is superior to diclofenac sodium and quercetin in normalizing biochemical parameters in rats with collagen-induced osteoarthritis. *Inflammopharmacology.* 2016. № 24(1). P. 53-57. doi: <https://doi.org/10.1007/s10787-015-0258-8>.
77. Bulgakov S.A. Hexapeptide dalargin in clinical gastroenterology: 30 years of experience using the drug. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016. № 3. P. 103-112. (in Russian).
78. Ulyanina L.R., Il'in D.A., Karimova D.R. Experimental evaluation of gastroprotective activity of L-methionine and lithium L-methioninate on the model of indometacin gastric ulcer. *Materials of the 88th All-Russian Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists, dedicated to the 200th anniversary of the Kazan State Medical University.* 2014. 175. (in Russian).
79. Xianfeng X., Kai F.C., Gerald Tsz Y.W. et al. Mesenchymal stem cells promote healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcer through paracrine actions in pigs. *Science Translational Medicine.* 2019. № 11(516). P. 1-14. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat7455>.
80. Askarov M.B., Shumakov V.I., Onishchenko N.A. Multipotent mesenchymal stromal cells of autologous bone marrow accelerate the regeneration of long-term non-healing gastric ulcers. *Bulletin of surgery.* 2009. № 168(2). P. 22-26. (in Russian).
81. Askarov M.B., Tsypin A.B., Trubitsyna I.E., Ivanov I.M., Onishchenko N.A. Reparative processes in long-term non-healing gastric ulcers in rats using bioregulatory peptides from the spleen tissue. *Bulletin of Transplantation and Artificial Organs.* 2008. № 3. P. 34-38. (in Russian).

82. Lorents S.E., Zharikov A.Yu., Mazko O.N. et al. Influence of the peptide complex from pork kidneys tissues on indicators of free radical oxidation and the expression of COX-1,2 in experimental gastropathy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018. № 154(6). P. 81-85. (in Russian).
83. Gulevsky A.K., Abakumova E.U., Moiseeva N.N., Dolgikh O.L. Influence of cord blood fraction (up to 5 kDa) of cattle on biochemical parameters of blood in experimental subchronic gastric ulcer in rats. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2008. № 80(2). P. 120-127.
84. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Dibrova E.A., Karimova I.M., Gilels A.V., Kustova E.V. World-wide experience of the use of placental extracts: results of clinical and experimental studies. *Review. Plastic Surgery and Cosmetology*. 2011. № 3. P. 385-576.
85. Takagi K., Okabe S., Saziki R. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Jpn. J. Pharmacol.* 1969. № 19(3). P. 418-426. doi: <http://doi.org/10.1254/jjp.19.418>.
86. Goltsev A.N., Yurchenko T.N., Blazhko E.V. et al. Placenta: cryopreservation, clinical use. Ed. by acad. NAS of Ukraine Goltseva A.N. Kharkov, 2013. 268 p. (in Russian).
87. Pan S.Y., Chan M.K.S., Wong M.B.F., Klokol D., Chernykh V. Placental therapy: An insight to their biological and therapeutic properties. *Journal of Medicine and Therapeutics*. 2017. № 1(3). P. 1-6. doi: <http://doi.org/10.15761/JMT.1000118>.
88. Gulida M.O., Miroshnichenko E.B., Birch N.I., Hot E.B. The use of placenta extract in the complex treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Experimental and clinical medicine*. 2014. № 1(62). P. 168-171. (in Russian).
89. Kapustyanska A.A. The use of the drug "Cryocell-cryoextract of the placenta" in the complex treatment of exacerbation of gouty arthritis with metabolic arthritis. *Current problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical and Dental Academy*. 2010. № 10; 2(30). P. 54-58. (in Ukrainian).
90. Nasadyuk H.M. Biochemical characteristics and approaches to the use of placental extracts in medical practice. *With care for the woman*. 2013. № 4(43). P. 54-56. (in Ukrainian).
91. Rozanova S.L., Naumenko E.I., Rozanova E.D., Nardid O.A. Changes in antioxidant properties of human placenta extracts after freezing. *Cryobiology problems*. 2010. № 20(3). P. 288-295. (in Russian).
92. Shepitko K.V. Application of cryopreserved placenta preparations in the small intestine pathologies in rats for their further use in exigent conditions. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2019. № 4(154). P. 56-61. doi: <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-56-61>.
93. Shevchenko N.O., Somova K.V., Volina V.V., Prokopyuk V.Yu., Prokopyuk O.S. Dynamics of activity and duration of functioning of cryopreserved cryoextract, cells and fragments of the placenta in the body of experimental animals. *Morphology*. 2016. № 10(2). P. 93-98. (in Ukrainian).

Отримано/Received 07.09.2020

Рецензовано/Revised 19.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 01.10.2020 ■

Гладких Ф.В.^{1,2}, Чиж Н.А.¹ Інститут проблем криобіології та криомедицини Національної академії наук України, г. Харків, Україна² Государственное учреждение «Институт медицинской радиологии и онкологии имени С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина

Нестероидные противовоспалительные средства: современное представление о механизмах повреждения пищеварительного тракта, минусы препаратов патогенетического лечения и перспективы биологической терапии НПВС-индуцированной эзофагогастроэнтероколонопатии

Резюме. Актуальность. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) ежедневно применяют более чем 30 млн человек, а их арсенал насчитывает свыше 80 препаратов и около 1000 созданных на их основе лекарственных форм. Они широко используются во многих сферах медицины и являются одной из наиболее клинически значимых групп лекарственных средств. Однако при использовании НПВС достаточно часто могут возникать побочные реакции, наиболее распространенными из них являются повреждения желудочно-кишечного тракта. **Цель:** охарактеризовать современное представление о механизмах повреждения пищеварительного тракта НПВС, оценить недостатки существующих препаратов патогенетического лечения и перспективы биологической терапии НПВС-индуцированной эзофагогастроэнтероколонопатии криоконсервированным экстрактом плаценты человека. **Материалы и методы.** Проведен анализ работ, опубликованных в 2010–2020 гг., в которых освещались сведения об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и тактике лечения поражений пищевода и желудочно-кишечного тракта, индуцированных НПВС, а также биологические свойства криоконсервированного экстракта плаценты человека как средства биологической терапии. **Результаты.** Лечение НПВС-индуцированной эзофагогастроэнтероколонопатии классически направлено на кислотосупрессивную терапию

(ингибиторы протонной помпы, H₂-гистаминоблокаторы и др.), применение гастроцитопротекторов (де-нол, сукральфат и др.) и препаратов, восстанавливающих содержание простагландинов в слизистой оболочке (мизопростол, ребамипид и др.). Однако все указанные группы лекарственных средств недостаточно удовлетворяют клиницистов, поскольку направлены преимущественно на лечение НПВС-гастропатии и имеют побочные эффекты. Новым перспективным направлением повышения безопасности НПВС на сегодняшний день является применение средств биологической терапии, источниками которых выступают микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (в том числе кровь и плазма) человеческого или животного происхождения и биотехнологические клеточные конструкции. **Выводы.** Использование НПВС значительно ограничивается присущими им побочными эффектами, наиболее распространенными являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Криоконсервированный экстракт плаценты человека является перспективным средством биологической терапии язвенно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта, индуцированных НПВС.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства; язвенность; эзофагогастроэнтероколонопатия; криоконсервированный экстракт плаценты

F.V. Hladkykh^{1,2}, M.O. Chyzh¹

¹Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a modern understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract, the shortcomings of pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastroenterocolonopathy

Abstract. Background. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used daily by more than 30 million people, and their arsenal includes more than 80 drugs and about 1,000 dosage forms based on them. They are widely used in many areas of medicine and are one of the most clinically significant groups of drugs. However, the use of NSAIDs can often cause side effects, the most common of which are damage to the gastrointestinal tract. Objective: to characterize the current understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, to assess the shortcomings of existing pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogaastroenterocolonopathy with cryopreserved human placental extract. **Materials and methods.** The analysis was performed of the works published in 2010–2020, which covered information on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of lesions of the esophagus and gastrointestinal tract induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, as well as the biological properties of cryopreserved human placental extract as biological therapy. **Results.** Treatment of NSAID-induced esophagogaastroenterocolonopathy is

usually aimed at acid-suppressive therapy (proton pump inhibitors, H₂-histamine blockers, etc.), the use of gastrocytoprotectors (denol, sucralfate, etc.) and drugs that restore the content of prostaglandins in the mucous membrane (misoprostol, rebamipide, etc.). However, all these groups of drugs do not sufficiently satisfy clinicians, as they are aimed primarily at treating NSAID gastropathy and have their own side effects. A new promising area for improving the safety of NSAIDs today is the use of biological therapies, the sources of which are microorganisms, organs and tissues of plant or animal origin, cells or fluids (including blood and plasma) of human or animal origin and biotechnological cell structures. **Conclusions.** The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is significantly limited by their side effects, the most common of which are disorders of the gastrointestinal tract. Cryopreserved human placental extract is a promising biological therapy for ulcerogenic lesions of the gastrointestinal tract induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ulcerogenicity; esophagogaastroenterocolonopathy; cryopreserved placental extract



УДК 617-057.4:614.21

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216715>

Чабан М.П.¹, Шевцова З.І.², Гапонов В.В.³

¹ Редакція обласної газети «Зоря», м. Дніпро, Україна

² ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

³ ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Заводський лікар Іван Клочков

Резюме. У статті поданий життєвий і професійний шлях лікаря Івана Терентійовича Клочкова. Особливе місце відведено історії створення робітничої медицини, надання медичної допомоги працівникам Олександрівського Південно-Російського заводу Брянського акціонерного товариства заводськими лікарями.

Ключові слова: Іван Терентійович Клочков; Олександрівський Південно-Російський завод Брянського акціонерного товариства; Брянська колонія; робітнича медицина; заводський лікар; Катеринослав; Дніпро.

До 155-річчя від дня народження Івана Клочкова

У кінці XIX століття Катеринослав став одним з найпотужніших промислових центрів на півдні Росії. А сталося це так. Англієць Джоз Юз знайшов поблизу ріки Кальміус поклади кам'яного вугілля і збудував там чавуноплавильний завод. У 1872 році була запущена перша доменна піч.

Майже одночасно, у 1866 році, катеринославець Олександр Поль на правому березі річки Саксагань, у Дубовій балці, що поблизу Кривого Рогу, знайшов поклади руди. Місцеві капіталісти не поспішали підтримати земляка. Тоді Олександр Поль звернувся до закордонних фахівців. Отримавши визнання в Парижі, підприємець заснував Акціонерне товариство залізняка Кривого Рогу [1].

Щоб з'єднати вугілля з рудою, потрібна була залізниця. У 1881 році дозвіл від уряду на її будівництво було отримано. Катеринославська залізниця з'єднала Криворізький залізрудний басейн з вугільними покладами Донбасу. Це сприяло розвитку провінціального Катеринослава в торгово-промисловий центр.

Брянське акціонерне товариство прийняло рішення про будівництво на західній окраїні Катеринослава металургійного заводу. На честь імператора Олександра III підприємство отримало назву Олександрівський Південно-Російський завод Брянського акціонерного товариства, скорочено — «Брянка». При заводі виникло поселення технічно-інженерних

працівників з родинами. Це потребувало розвитку інфраструктури: будівництва лікарні, школи, церкви, крамниць тощо.

Стан здоров'я населення значною мірою залежав від доступності медичної допомоги. Тому почали створювати медичні заклади для надання медичної допомоги як працівникам підприємств, так і їхнім родинам, а ще для збереження санітарно-гігієнічних умов навколишнього середовища, профілактики травматизму тощо. Кількість медичного персоналу не встигала за зростанням населення. Одним із заводських лікарів на Брянці був Іван Терентійович Клочков. Відомості про його подвижницький труд на обраній ниві не знайшли докладного відображення в літературі.

Тема дослідження: вивчити життєвий і професійний шлях лікаря Івана Терентійовича Клочкова, переважно на Катеринославщині.

Походження та освіта

Іван Терентійович народився 7 січня 1865 року в селі Мар'їнське, що на річці Гнилуша, Бахмутського повіту Катеринославської губернії. За козацьких часів там були зимівники й хутори [2]. У 1791 році ці землі придбав колезький асесор С. Жебуньов. Родина Жебуньових збудувала там одно престольну церкву Вознесіння Господнього. На той час у селі Мар'їнське (Жебуньове) налічувався 21 двір, 156 мешканців (81 — жіночої і 75 — чоловічої статі). У 1880-х роках у цій місцевості було розвідано кам'яне вугілля, серед пластів якого виявилися поклади вохри.

© «Гастроентерологія» / «Гастроэнтерология» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Гапонов В.В., ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: v_gaponov@ukr.net

For correspondence: Volodymyr Gaponov, State Institution "Dnipropetrovsk medical academy of Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: v_gaponov@ukr.net



Іван Ключков — вихованець Другої Харківської гімназії

Батько Івана Ключкова, Терентій, був з міщан. За непідтвердженою поки що інформацією мати Івана, Марфа Родзянко, була з дворян. Вона вийшла за Терентія попри супротив усієї родини, бо шлюб виявився нерівним. І було це в Бахмуті. Бо світлина молодих зроблені бахмутським фотографом.

Катеринославська губернія на той час була відстаю, з нерозвиненою промисловістю. У сім'ї Терентія Ключкова народилися два сини і чотири дочки. Батьки розуміли: щоб у дітей були перспективи добре влаштуватися в житті, їм потрібна освіта. Тому родина Терентія Ключкова переїхала до Харкова. У якому році це сталося і чи жили вони ще де-небудь до цього, досі не-



Іван Терентійович із дружиною Ніною Михайлівною



Іван Ключков — студент III курсу медичного факультету Імператорського Харківського університету. 20 березня 1888 року

відомо. Але гімназію Іван закінчив у Харкові. Це була Друга Харківська гімназія.

10 серпня 1885 року Іван вступив до Імператорського Харківського університету на медичний факультет і закінчив його в 1890 році, отримавши звання «лекар». До цього часу він уже був одружений із Ніною Михайлівною (дівооче прізвище досі не відоме, у якому році відбулося вінчання — теж). Подружжя мешкало в Харкові на вулиці Ветеринарній, будинок 13 (нині — вулиця Іванова, будинок 15).

Початок лікарської діяльності

Перші два роки після закінчення університету Іван Терентійович не мав постійного місця роботи. Навіть невідомо, чи заробляв він у цей період що-небудь. Схоже, що на той момент молоду сім'ю утримувала дружина. Вона працювала в Другій жіночій гімназії викладачем російської мови.

За місцем призначення господаря родина Ключкових переїхала на Валківщину Харківської області. Саме тут, між лісами й болотами, проходив Муравський шлях із Криму на Московію. У далекі часи цією дорогою кримські й ногайські татари здійснювали набіги за здобиччю та невільниками. Для захисту від них серед Дикого поля будували укріплені пункти — фортеці й остроги. На території Валківщини в 1646 році було відновлено глибокий рів з високим валом, так званий Перекіпський вал, збудований ще за скіфських часів, для оборони від нападу татар. Він перетинав Муравський шлях між верхів'ями річок Мжа та Коломак.

У 1893 році Іван Терентійович отримав місце земського лікаря на Другій ділянці Валківського повіту в селі Нова Водолага, що розташувалося на березі річки Вільхуватка. На цьому місці він працював чотири роки. Працював добре, сумлінно, тому був у 1897 році переведений на іншу ділянку, в місто Валки (ділянка № 3). Наступного року молодому спеціалісту довірили бути лікарем у міській і сифілітичній лікарнях того ж міста Валки [2].

З 1895 року його чин — колезький асесор. Ще через рік, у 1899-му, Іван Терентійович став городовим лікарем Валківського повіту і брав участь у медичних з'їздах Харківської губернії. Це вже певне становище в суспільстві. До 1900 року І.Т. Клочков старанно опікувався професійною роботою і не брав активної участі в громадському житті міста. Але після 1900 року його ім'я почало з'являтися у списках різних товариств.

1900 року він став членом ревізійної комісії Валківського благодійного товариства й обіймав цю посаду впродовж двох років. Цікаво, чи був він жертводавцем цього товариства, чи тільки контролював його? Здається, що був. У 1901 році він входив до складу Валківського повітового комітету опікування про народну тверезість, спочатку як «член-соревнователь», потім як дільничний опікун, а під кінець свого перебування в Харківській губернії, в 1905 році, — як член окружного суду і скарбник комітету [2].

У 1902–1903 роках Іван Клочков став членом-режисером Валківського товариства любителів музичного і драматичного мистецтв. Причому брав участь у ньому разом із дружиною. Вона — член-секретар товариства. А коли в 1905 році Іван Терентійович став товаришем голови цього товариства, дружина зайняла його місце члена-режисера. Звідси випливає, що обоє вони любили музику й були завзятими театралами.

Ще Іван Терентійович був лікарем у Валківському міському 3-класному чоловічому училищі. Його дружина Ніна Михайлівна працювала помічницею опікунки дитячого притулку. Усі роки перебування у Валківському повіті вона не працювала, а присвячувала себе сім'ї й брала участь у громадському житті валківської провінційної спільноти [2].

З 1893 по 1905 рік Іван Терентійович і його сім'я мешкали в місті Валки. Працювали, вели активне життя. Іван Терентійович за цей період дослужився до колезького радника й обзавівся власним будинком. Усе було б добре, та в 1902 році по Валківському повіті прокотилася хвиля селянських повстань. Селяни розгромили 25 поміщицьких економій. З особливою силою повстання проявилися в селах Сніжкові, Благодатному, Сидоренковому. Хоча ці повстання були придушені з надзвичайною жорстокістю, вони дуже налякали жителів повіту. Багато хто після цього покинув Валки й від'їхав у спокійніші на той час місця. Адже вони не підозрювали, що мине якихось 15 років — і вже ніякі спокійні місця нікого не врятують.



Лікар Іван Клочков. 1902 рік

За родинними переказами, у житті родини Клочкових трапився такий випадок. Якось зимовим холодним вечором дружина лікаря поверталася додому, кутаючись у свою розкішну шубу. Але раптом шлях їй перегородили двоє чоловіків і, як повелось, зажадали гаманець або життя, тобто зняли з неї дорогу шубу, забрали прикраси, сумочку. Вже не знаю, як це вийшло (можна тільки здогадуватися), але якимсь чином з'ясувалося, що жінка, яку вони пограбували, — дружина відомого в цій окрузі лікаря. Швидше за все, вони просто її впізнали. І тут сталося неймовірне. Грабіжники стали вибачатися, повернули шубу, сумочку, все, що відняли у своєї жертви, і провели її додому, щоб вона раптом не постраждала від інших грабіжників, які могли виявитися не такими шляхетними. Імовірно, ця історія торкалася якраз Ніни Михайлівни. Так або інакше, але в 1906 році Іван Терентійович із сім'єю покинув насиджене місце.

У Куп'янському повіті

Родина Клочкових перебралася в село Салькове Куп'янського повіту Харківської губернії. Місто Куп'янськ знаходиться на сході Харьковської області, на березі річки Оскол у місці, де в неї впадає права притока річки Куп'янка.



Валки. Листівка початку ХХ століття



Місто Валки. Краєзнавчий музей. Сучасне фото

Іван Терентійович працював там рік звичайним земським (дільничним) лікарем. У Куп'янському повіті жили якісь його родичі. Припускаємо, що вони обнадіяли Івана Терентійовича: у цих краях усе спокійно. Але на цьому місці сім'я Клочкових затримуватися не стала.

Переїзд до Катеринослава

У 1907 році Клочки переїхали до Катеринослава, який інтенсивними темпами розвивався завдяки заводам, зокрема Олександрівському Південно-Російському рейкопркатному, металовиробничому і механічному заводу Брянського товариства. У лікарні, що належала цьому заводу, Іван Терентійович пропрацював заводським лікарем аж до революції.

Брянська колонія

З будівництвом металургійного заводу виникло поселення для інженерів і майстрів підприємства, яке отримало назву Брянська колонія. Як же виглядала Брянська колонія, коли туди приїхали Клочки? Головна вулиця мала назву Миколаївський проспект. Інтенсивно споруджувалися будинки для технічного персоналу. Від колонії на завод стояла прохідна, яка отримала назву Директорська. Городові Брянської поліцейської частини відповідали за порядок у селищі. Між Чечелівкою і Брянською колонією розкинулася Брянська площа. У революційний період тут відбувалися мітинги й демонстрації. Діяло Олександрівське двокласне училище, у якому навчалося понад сотню учнів. Директором працював кваліфікований фахівець і орга-

нізатор Федір Мордовченко. У 1902 році була заснована аудиторія народних читань, де ставилися театральні вистави. Відкриття трамвайної лінії сприяло покращанню побутових умов для місцевих мешканців [3].

У 1913–1915 роках була збудована заводська Миколаївська церква, яку називали скорочено Брянською. Автором проєкту був єпархіальний архітектор Полтавської губернії Георгій Туровець. Інтер'єр і головний іконостас (висотою 18 метрів, шириною — 7) розробив і виконав петербурзький архітектор Євстафій Константинович. Існує версія, що церкву розписував український художник Іван Іжакевич.

Медичні заклади Брянської колонії

Нас цікавив стан медичних закладів Брянської колонії на той час, коли там працював Іван Клочков. У 1890 році на території Брянської колонії почала функціонувати заводська лікарня. Спочатку це був невеликий лікарняний комплекс, який обслуговувався одним лікарем. Він складався з головного корпусу на 15 місць з амбулаторією і кількох допоміжних корпусів. У 1892–1896 роках на лікарняній ділянці був побудований новий корпус на 40 місць (за необхідності — ще 20 місць). А ще був заразний барак на 16 місць, будівля моргу й котельня. На території лікарні організували сад і город. Там працювали хворі, які вже одужували. Активно впроваджувалася трудотерапія [4].

У 1900 році при лікарні було відкрито відділення швидкої допомоги. У 1907 році медичний заклад був реконструйований і розширений. У 1910 роках до скла-



Місто Дніпро. Старі корпуси робітничої лікарні. 2018 рік



Місто Дніпро. Територія лікарні № 2. Палац профілактики. Сучасне фото

ду заводської лікарні входило 9 корпусів, працювало п'ять лікарів, а загальна кількість персоналу перевищувала 20 осіб. Керівництво заводу надавало квартири лікарям і фельдшерам на території Брянської колонії. Під час Першої світової війни в головному корпусі лікарні було відкрито госпіталь на 40 місць.

У 1920-х роках почалося будівництво медичного закладу для робітників, так званого Палацу профілактики. Автором проекту в стилі класицизму був відомий архітектор Олександр Красносельський. Споруда використовувалася не тільки як поліклініка, там читали лекції з питань медицини, санітарії, гігієни [4].

У 1924 році лікарня стала однією з баз медичного інституту. У 1930-ті роки містечко Другої клінічної лікарні для робітників було розширено. З часом робітнича медицина була визнана недостатньо ефективною, а лікарня була підпорядкована міській раді.

Сучасність

Село, де народився Іван Клочков, існує дотепер, воно називається Мар'ївка і належить до Олександрівського району Донецької області.

Сьогоднішня Нова Водолага, де починав свою медичну діяльність Іван Клочков, — це селище міського типу, центр Нововодолазької об'єднаної територіальної громади та Нововодолазького району Харківської області. Нині діють Нововодолазька районна лікарня, станція швидкої допомоги, центр первинної медико-санітарної допомоги, фельдшерсько-акушерський пункт.

Сучасне місто Валки, з яким пов'язана медична й громадська діяльність Івана Клочкова, належить до Валківського району Харківської області. У центрі міста, біля Будинку творчості, стоїть пам'ятник Павлу Грабовському — борцю проти солдатської муштри й тяжкої долі бідноти. Саме тут український поет відбував солдатську службу.

У 2017 році на історичному місці, де раніше стояла Рогозівська церква у Валках, відбулося урочисте відкриття пам'ятного знаку знаменитому українському філософу Григорію Савичу Сковороді. Саме валківськими стежками мандрував просвітитель, саме валківська земля зцілила його від тяжкої недуги й подарувала кохання.

Олександрівській Південно-Російській завод Брянського акціонерного товариства за радян-

ських часів носив ім'я Петровського, потім став ПАО «ЄВРАЗ — Дніпровський металургійний завод», нині закритий на реконструкцію доменного й коксохімічного виробництва.

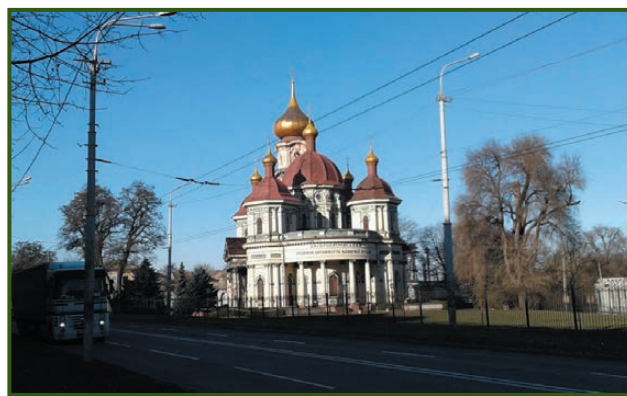
У 1962 році був заснований музей заводу, якому через шість років, у 1968 році, було присвоєно звання «народний» (сучасна адреса: проспект Сергія Нігояна, 67). Зібрано понад тридцять сім тисяч експонатів, які розповідають про історію створення цього промислового підприємства та долі його працівників, зокрема заводських лікарів. На заводі виробляли не тільки сталь, був період, коли виготовляли солодоші, зокрема мармелад. Територія колишньої Брянської колонії за радянський період належала до Ленінського, нині — до Новокодацького району міста Дніпра. Поруч станція Горяїнове, названа на честь першого директора заводу. На колишній Брянській площі в радянський період збудовано архітектурний пам'ятник радянського конструктивізму (автор Олександр Красносельський), назва якого послідовно змінювалася: Палац праці — Палац культури металургів Півдня — Палац Ілліча. З часом будівля стала руйнуватися, нині проводиться її реставрація.

Сучасна назва колишнього депо муніципально-го трамваю — депо № 2. На місці заводської школи нині функціонує навчально-виховний комплекс № 36 «Спеціалізована середня загальноосвітня школа техніко-економічного профілю — дошкільний навчальний заклад». У Дніпровському індустріальному коледжі, першим директором якого був Іван Васильович Молчанов, навчається сучасна молодь.

У повоєнний час відбулося перейменування вулиць: Миколаївський проспект став імені Петровського, сучасна назва — Івана Мазепи; Брянська колонія стала колонією імені Петровського; вулиця Перша Чечелівська за радянських часів була проспектом Калініна, нині це проспект Сергія Нігояна. Від колишнього селища залишилося лише кілька будинків у стилі модерн на проспекті Нігояна. Будинок профілактики нині в напівзруйнованому стані. Плинув час, виникли нові житлові масиви зі своєю інфраструктурою: Фрунзе, Крупської, Західний, Червоний Камінь, Комунар, Парус. З грудня 1996 року мешканці користуються метрополітемом. Брянська церква нині стала Будинком



Дніпровський індустріальний коледж. 2019 рік



Колишня Брянська церква, сучасний Будинок органної і камерної музики. 2019 рік



Місто Дніпро. Комунальний заклад «Міська клінічна лікарня № 2» Дніпровської міської ради.
Сучасне фото

органної і камерної музики, де відбуваються концерти відомих музикантів. У будівлі встановлено 12-тонний орган фірми Sauer з Франкфурта-на-Одері, який має 30 регістрів.

Комунальний заклад «Міська клінічна лікарня № 2» Дніпровської міської ради знаходиться за адресою: проспект Сергія Нігояна, буд. 53. Це комплекс відділень терапевтичного профілю і поліклініки. Відкрито опікове відділення. Цілодобово діє травматологічний пункт. У лабораторії виконуються аналізи для стаціонарних і амбулаторних хворих. Лікарня є базою Дніпропетровської медичної академії, де студенти здобувають теоретичні знання й практичні навички. Один з важливих

об'єктів інфраструктури району — сірководнева лікарня, яку називали «Заводською Мацестою».

Отже, працівники заводу зробили значний внесок в історію розвитку не тільки району, але й міста в цілому. Створення робітничої медицини сприяло покращанню надання медичної допомоги населенню. Станом його здоров'я опікувалися пересічні медичні трудівники — заводські лікарі, зокрема Іван Терентійович Клочков. Це потребує вшанування його пам'яті.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Шатров Михаил. Город на трех холмах. Днепропетровск: Проминь, 1966. 330 с.
2. Клочков Иван Терентьевич. Днепропетровская городская энциклопедия. Подготовлено Н.А. Охотниченко. 18.04.2013.
3. Старостин Валентин. Сумні очі Брянської колонії. Зоря. Дніпропетровськ. 1998. № 124.
4. Історія розвитку лікувально-профілактичних закладів м. Дніпропетровська. За ред. В.О. Павлова. Дніпропетровськ: Дніпро VAL, 2004. С. 55-74.

Отримано/Received 03.09.2020

Рецензовано/Revised 19.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 28.09.2020 ■

Чабан Н.П.¹, Шевцова З.И.², Гапонов В.В.³

¹ Редакция областной газеты «Зоря», г. Днепр, Украина

² ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

³ ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Заводской врач Иван Клочков

Резюме. В статье представлен жизненный и профессиональный путь врача Ивана Терентьевича Клочкова. Особое место отведено истории создания рабочей медицины, оказанию медицинской помощи работникам Александровского Южно-Российского завода Брянского акционерного общества заводскими врачами.

Ключевые слова: Иван Терентьевич Клочков; Александровский Южно-Российский завод Брянского акционерного общества; Брянская колония; рабочая медицина; заводской врач; Екатеринослав; Днепр

M.P. Chaban¹, Z.I. Shevtsova², V.V. Gaponov³

¹ Editorial Office of the Regional Newspaper "Zorya", Dnipro, Ukraine

² State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

³ State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Factory doctor Ivan Klochkov

Abstract. The article highlights the life and professional path of the doctor Ivan Terentiiovich Klochkov. Much attention has been paid to the history of the creation of occupational medicine, providing medical assistance to the workers of the Alexander South-Russian factory of the Bryansk joint-stock company by factory doctors.

Keywords: Ivan Terentiiovich Klochkov; Alexander South-Russian factory of the Bryansk joint-stock company; Bryansk colony; occupational medicine; factory doctor; Katerynoslav; Dnipro

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «XII Український гастроентерологічний тиждень»



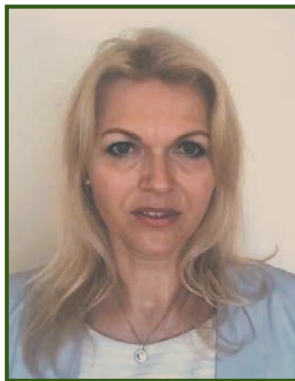
24–25 вересня 2020 р. ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» разом із ГО «Українська гастроентерологічна асоціація» була проведена науково-практична конференція з міжнародною участю «XII Український гастроентерологічний тиждень».

У конференції брали участь провідні вчені України, а також всесвітньо відомі вчені — проф. Атеумаса Коморі (Японія), проф. Імон М.М. Квіглі (США), проф. Рафаель Лаун (Швейцарія), проф. Дорота Васко-Чопнік (Польща), проф. Грейс Вонг (Гонконг) та проф. Дан Думітраску (Румунія).





Імон М.М. Квіргелі



Дорота Васко-Чопнік



Атсумаса Коморі



Рафаель Лаун



Грейс Вонг



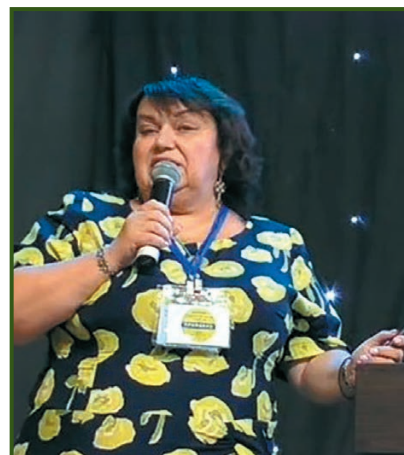
Д. Думітраску

На цьому заході були представлені провідні терапевтичні школи України — Києва, Дніпра, Харкова, Львова, Полтави, Ужгорода, Вінниці.

Науково-практична конференція проходила з дотриманням належних карантинних вимог, які регламентовані постановами Кабінету Міністрів України та наказами МОЗ України.

Конференція проходила у двох режимах — засідання в залі та в режимі онлайн, коли відбувалась трансляція в реальному часі і всі бажаючі мали можливість долучитись до засідань.

Зареєструвалось для онлайн-участі близько 4 тисячі учасників.



У конференції брали участь лікарі-гастроентерологи, загальної практики — сімейної медицини, терапевти, хірурги, сонологи, ендоскопісти та дитячі гастроентерологи. Загалом за 2 дні відвідали засідання близько 500 фахівців.

Науковий керівник конференції — д.м.н., професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології і дієтології Ю.М. Степанов відкрив конференцію і підкреслив, що упродовж багатьох років Інститут гастроентерології спільно з Українською гастроентерологічною асоціацією щорічно організовує і проводить наукові форуми, зокрема гастроентерологічні тижні та з'їзди, що присвячені останнім досягненням гастроентерології, а також вирішенню проблемних питань діагностики та лікування патології органів травлення та захворювань, які з ними пов'язані. У XII гастроентерологічному тижні беруть участь всі світові відомі фахівці з Європи, США, Японії а також провідні вітчизняні вчені з різних областей України, лікарі, науковці.

Присутніх привітав директор Департаменту охорони здоров'я Дніпропетровської обласної ради, д.м.н., професор Валерій Миколайович Сердюк, відзначивши дуже важливим те, що беззмінним організатором й активним учасником цих форумів є Державна установа «Інститут гастроентерології НАМН України» — єдиний унікальний науково-дослідний та лікувальний заклад гастроентерологічного профілю третинного рівня в Україні, який підпорядковується Національній академії медичних наук України. Побажав всім учасникам гастроентерологічного тижня та його організаторам міцного здоров'я, плідної роботи, конструктивних дискусій та успіхів у збереженні здоров'я громадян нашої країни.

Присутніх привітав голова Української гастроентерологічної асоціації, заслужений діяч науки і техніки України, професор І.М. Скрипник, який підкрес-

лив велике значення конференції такого масштабу, як XII Український гастроентерологічний тиждень, для гастроентерологічної спільноти нашої країни. Відомі вчені мають можливість навести останні досягнення світової та вітчизняної науки великому колу фахівців, що є дуже важливим для практичної охорони здоров'я.

До відкриття конференції було приурочене вручення грамот переможцям конкурсу наукових робіт молодих вчених із гастроентерології, оголошеного Українською гастроентерологічною асоціацією. Науковий керівник конференції професор Ю.М. Степанов вручив дипломи і грошові премії:

— I місце — Недзвєцька Наталія Вікторівна, к.м.н., старший науковий співробітник відділу захворювань кишечника (ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро);

— II місце — Грабовська Олена Іванівна, науковий співробітник науково-дослідного сектора (ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро);

— III місце — Джанелідзе Давід Теймуразович, к.м.н., лікар-гастроентеролог, ендоскопіст (гастроцентр OLYMED, м. Київ).

У рамках конференції були проведені: 6 пленарних засідань, 3 сателітні симпозиуми:

— «Сучасні позиції в діагностиці та лікуванні захворювань печінки»;

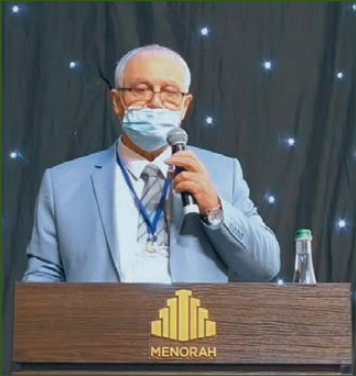
— «Новітні технології лікування шлунка та кишечника в умовах пандемії COVID-19»;

— «Актуальні питання менеджменту патології шлунково-кишкового тракту (міжнародний досвід в доповідях фахівців)».

Директор Інституту гастроентерології професор Ю.М. Степанов відкрив конференцію доповіддю «Шлунково-кишкові, гепатобіліарні та панкреатичні прояви COVID-19», під час якої автор навів аналітичний огляд проблеми. Автор підкреслив, що клінічні характеристики мають значення щодо належного веден-

XII УКРАЇНСЬКИЙ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИЙ ТИЖДЕНЬ

24-25 вересня 2020



СИМПТОМЫ COVID-19

- ✦ Зарегистрировано множество случаев диагностированного COVID-19 с **желудочно-кишечными проявлениями, такими как диарея, тошнота, рвота и боль в животе** [5, 6].
- ✦ Исследование китайских учёных показало, что РНК SARS-CoV-2 обнаруживается в кале у 83,3 % пациентов с легкой инфекцией и сохраняется у 23,3% пациентов даже после элиминации вируса из дыхательных путей [7,8].
- ✦ **Эти данные имеют клиническое значение в отношении потенциального фекально-орального пути передачи, подлежащего ведению инфицированных лиц и эффективного профилактического инфекционного контроля.**

5. Shrik H, Qdu T, Mucosa; 2020. New Coronavirus: SARS-CoV-2; pp. 1-4. doi: 10.33204/mucosa.706906.
6. Jia X, Lian J, Hu J. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut. 2020; doi: 10.1136/gutjnl-2020-320026. Published Online First: 24 March.
7. Jiahua Cai, Jing Xu, Qingjiu Lin, Zhu Yang, Lei Xu, Zhonghai Qiu, et al., A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features, Clinical Infectious Diseases, ciae1181. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1181
8. Chen J. 2020. Clinical Features of Stool SARS-CoV-2 RNA Positive in 137 COVID-19 Patients in Taizhou, China https://www.gastrointest-2020.com

ня інфікованих осіб та ефективного профілактичного інфекційного контролю.

Доповіді провідних учених України і зарубіжжя були присвячені патології підшлункової залози, гепатобіліарної системи, захворюванням верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, передраковим станам у гастроентерології, захворюванням кишечника, а також профілактиці, діагностиці і лікуванню хвороб органів травлення, у тому числі під час пандемії COVID-19.

Молодими вченими були наведені 12 стендових доповідей, в яких були висвітлені результати власних досліджень.

Наукова сесія інституту завершилася врученням дипломів, грамот і премій за кращі стендові доповіді:

I місце — О.В. Зеленюк; II місце — В.І. Грига, Є.С. Сірчак, III місце — Л.В. Демешкіна

За результатами проведеної конференції схвалена резолюція:

1. При веденні пацієнтів із гастроентерологічною патологією під час пандемії COVID-19 слід зосередити

зусилля на запобіганні їх зараженню коронавірусною інфекцією.

2. Продовжити вивчення епідеміології, патогенезу найбільш соціально значущих, значно поширених і тяжких захворювань органів травлення (гепатит та цироз печінки, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, виразкова хвороба, хронічний гастрит, хронічний та гострий панкреатит у дорослих і дітей), продовжити дослідження передракових станів, їх своєчасної діагностики і можливостей корекції.

3. Продовжити впровадження відомих сучасних та пошук нових методів діагностики, лікування та профілактики хвороб органів травлення.

4. Продовжити практику широкої дискусії та залучення зарубіжних вчених у роботу українських гастроентерологів.

*Підготувала вчений секретар
Інституту гастроентерології
І.Ю. Скірда ■*



Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (26–27 листопада 2020 року)

A.A. Antoniv

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The intensity of lipid distress syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of obesity and chronic kidney disease

The purpose of the study was to find out the likely interaction of the blood lipid profile on the clinical course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) on the background of obesity, depending on its form and the presence of comorbid chronic kidney disease (CKD).

Material and methods. 384 patients with NAFLD were examined: 84 of them were NAFLD with obesity 1st degree (1 group), which contained 2 subgroups: 32 patients with non-alcoholic steatosis (NAS) and 52 patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH); 270 patients with NAFLD with comorbid obesity of the I degree and CKD I–III stage (group 2), including 110 patients with NAS and 160 patients with NASH. The control group consisted of 90 patients with the I–III stage with normal body weight (group 3). To determine the dependence of the NAFLD course on the form and stage of CKD, the group of patients was randomized according to age, sex, degree of obesity, and activity of NASH. The average age of patients was (45.80 ± 3.81) years.

Results. Significant metabolic prerequisites for the development of NASH against the background of obesity and CKD are likely postprandial hyperglycemia, hyperinsulinemia, increase in the degree of glycosylation of hemoglobin, the primary tissue insulin resistance. The reason for the progression of the metabolic syndrome on the background of NASH and CKD is lipid distress syndrome with an increase in blood total cholesterol, proatherogenic LDL, HDL anti-atherogenic deficiency. The leading role in the development and progression of steatohepatitis is the disorders of the hepatic circulation that results in an TG increase in blood.

Conclusions. Thus, the development of NASH in patients with CKD and obesity is accompanied by a significant disorder of hyperlipidemia with the highest among the groups compared with the increase in the content of cholesterol and low density proatherogenic lipoproteins, the probable decrease in anti-atherogenic high-density lipoproteins and the increase in the atherogenicity index.

A.A. Antoniv

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The fibrinolytic activity of blood in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease with obesity and chronic kidney disease

The purpose of the study was to establish the features of changes fibrinolytic activity of blood in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with comorbid obesity and chronic kidney disease (CKD).

Material and methods. 444 patients were examined: 84 of them were with NAFLD and obesity I degree (group 1), which contained 2 subgroups: 32 patients with non-alcoholic steatosis (NAS) and 52 patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH); 270 patients with NAFLD with comorbid obesity of the I degree and CKD I–III stage (group 2), including 110 patients with NAS and 160 patients with NASH. The control group consisted of 90 patients with CKD of I–III stage with normal body weight (group 3).

Results. The study of fibrinolytic activity of blood showed that total fibrinolytic activity (TFA) of blood plasma in patients of all groups was significantly lower than the control indexes: in patients with NAS — by 7.1 %, patients with NAS with CKD — by 14.9 %, patients with NASH — by 17.2 %, patients with NASH with CKD — by 18.9 %, patients with CKD — by 10.6 % ($p < 0.05$) with the presence of a probable intergroup difference between groups with comorbidity and

isolated course of CKD ($p < 0.05$). The suppression of TFA occurred at the expense of the decrease of EF: in patients with NAS the index is significantly lower than the control in 1.2 times, in patients with NAS with CKD — in 1.4 times, in patients with NASH — in 1.7 times, in the group of patients with NASH and CKD — by 1.9 times, while in the group of patients with CKD, the suppression of EF was registered — 1.3 times ($p < 0.05$). At the same time, the NEF in patients of all groups increased in comparison with the PHP group: in patients with NAS, in 1.2 times, in patients with NAS with CKD — in 1.3 times, in patients with NASH — in 1.4 times, in the group of patients with NASH with CKD — 1.5 times, while in the group of patients with CKD the activation of NEF was registered 1.2 times ($p < 0.05$), with the presence of a probable difference between the groups with comorbidity and isolated course of CKD ($p < 0.05$).

Conclusions. Analysis of hemostasis and fibrinolysis indices in examined patients with NASH, depending on the stage of CKD showed that with the growth of the CKD stage, the activity of the cohort increases, with the exception of the fibrinogen content (most likely due to coagulopathy consumption), the activity of the anticoagulants decreases, the total and enzymatic activity of fibrinolysis is reduced, and non-enzymatic compensator increases. Thus, metabolic intoxication, oxidative stress, which accompany the flow of NAFLD with obesity and CKD, promote the activation of the kallikrein-kinin system, the formation of plasma and thrombin, with subsequent disturbance of equilibrium between them, the development of stasis, slag phenomenon, the formation of platelet and erythrocyte aggregates in blood circulation system. The consequence of significant activation of hemocoagulation against the suppression of total fibrinolytic activity (TFA) is the local clotting of blood in the arteries.

A.A. Antoniv, O.S. Khukhlina

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The features of biochemical markers of liver fibrosis with non-alcoholic steatohepatitis in patients with I-II degree obesity and chronic kidney disease I-III stage

The purpose of the research — to find out the features of biochemical markers of liver fibrosis with non-alcoholic steatohepatitis in patients with I–II degree obesity and chronic kidney disease I–III stage, to establish the effectiveness of Heparhizine influence on the state of carbohydrate-protein components of the connective tissue of the extracellular matrix of the liver and kidneys.

Material and methods. 98 patients with non-alcoholic steatohepatitis on the background of I–II degree obesity were examined: 52 patients with non-alcoholic steatohepatitis (1st group) (without accompanying chronic kidney disease), 46 patients with non-alcoholic steatohepatitis with a comorbid chronic kidney disease I–III stage (2nd group). The control group consisted of 20 practically healthy persons (PHPs) with the corresponding age and sex. Biopsy of

the liver was performed on 32 patients with non-alcoholic steatohepatitis with the accompanying of chronic kidney disease I–III stage, 28 patients with non-alcoholic steatohepatitis without chronic kidney disease. Patients on both groups of non-alcoholic steatohepatitis received Heparhizine treatment (glycyrrhizin 40 mg, glycine 400 mg, L-cysteine hydrochloride 20 mg) (Valartin Pharma) by intravenous administration of 20 ml of the drug for 10 days followed by enteral administration of 2 tablets of Heparhizine (1 tablet: glycyrrhizin 25 mg, glycine — 25 mg, methionine — 25 mg) 3 times a day for 80 days. Patients with non-alcoholic steatohepatitis with a comorbid flow of non-alcoholic steatohepatitis, obesity and chronic kidney disease of the I–III stage, except heparisin, they received baseline therapy of chronic kidney disease I–III stage: chronic pyelonephritis (course of antibacterial drugs, uroseptics, cainfron). The examinations were carried out prior to treatment and on the 90th day of treatment.

Results. The study showed that in the case of non-alcoholic steatohepatitis that develops on the background of obesity and chronic kidney disease on the I–III stage, the presence of fibrotic changes in the liver tissue was established, which according to the biochemical index of fibrosis, exceeds those in patients with non-alcoholic steatohepatitis without comorbidity with kidney pathology. In patients with non-alcoholic steatohepatitis, which was accompanied by obesity, a significant increase in the synthesis of collagen and glycosaminoglycans which was accompanied with an ineffective resorption of newly formed collagen due to inhibition of the collagenolytic activity of blood plasma, due to significant activation of proteinase inhibitors ($\alpha 2$ -MG) was observed with a significant imbalance in the system of connective tissue metabolism.

Conclusions. Under the conditions of the comorbidity of non-alcoholic steatohepatitis with chronic kidney disease I–III stage, collagen synthesis and resorption are activated, but the anabolism processes predominate, in spite of the compensatory activation of collagenolysis, a substantial hyperproduction of actinic-phase proteins, fibronectin, glycosaminoglycans, fibroblast growth factor and lead to progressive fibrosis of the liver and disturbance of its functions.

A.A. Antoniv, O.S. Khukhlina

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The pathogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis course with obesity and chronic kidney disease

The purpose of the study was to determine the pathogenetic role of the bacterial endotoxin content in the blood on the hepatocytes damage markers, the degree of steatosis and liver fibrosis in patients with NASH with obesity, depending on the form and stage of CKD and their progression.

Materials and methods. To realize this goal 170 patients with NASH aged 40–55 years were examined. All patients were distributed as follows. Group 1 consisted of 70 patients with NASH with concomitant obesity 1st degree.

Group 2 consisted of 100 patients with NASH and obesity 1st degree with a comorbid CKD of I–II st. (chronic pyelonephritis). We examined 30 practically healthy persons (PHPs), which by age and sex were not statistically significantly different from the main group and the comparison group.

Results. The article presents the theoretical generalization of the features of the microbial state of the colon cavity (MSCC) during the comorbid flow of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with obesity and chronic kidney disease (CKD) of the I–III stages, which is characterized by the development of deep dysbiosis (II–III st.) with the appearance and prevalence of pathogenic microflora, an increase in the number of opportunistic bacteria and yeast fungi of the genus *Candida*, a probable deficiency of representatives of normal microbiota: lactobacilli, bifidobacteria, bacteroids.

Conclusions. As a result of the study, it was found that the bacterial endotoxin content in the blood has a high predictive value as a marker for the progression of NASH on the background of CKD and obesity with a growth above 0.23 EO/ml (sensitivity 87.1 %, specificity 91.6 %).

V.O. Kavyn

Ivano-Frankivsk National Medical University,
Ivano-Frankivsk, Ukraine

Apolipoprotein A1 and coefficient of atherogenicity at experimental abdominal sepsis

The purpose of this study was to study content the apolipoprotein 1 and coefficient of atherogenicity at experimental abdominal sepsis.

Materials and methods. It was carried out the research of apolipoprotein 1 and coefficient of atherogenicity at experimental abdominal sepsis in 13 rats with experimental abdominal sepsis. It was used male rats. The weight of rats was 150–199 g. Model of abdominal sepsis in rats was made by a way of introducing 30 % stool suspension intraperitoneally. Through 24 hours after the start of the experiment it was carried out blood examination. The coefficient of atherogenicity was defined as the subtraction α -lipoproteins from cholesterol and division on α -lipoproteins.

Results. It was carried out assessment the general condition of rats (condition of the wool, breathing, weight loss, presence or absence of diarrhea, disorder orientation in space and disorder activity in the rat ant other). On the first day of the experiment the content of apolipoprotein 1 decreased to 0.14 ± 0.04 g/l, which could be caused by an increase in endogenous intoxication. It was known that of apolipoproteins are a protein part of lipoproteins. One of the important functions of apolipoproteins is specific immunological defense against microorganisms. There are isolated data on the relationship between changes of apolipoprotein 1 content and the development of sepsis. After evaluating the coefficient of atherogenicity, we obtained results that showed its reduction. The coefficient of atherogenicity was 0.48, which is due to the growth of both α -lipoproteins

and the growth of cholesterol. Cholesterol content was increased to 2.11 ± 0.05 mmol/l in these rats. We found changes in lipid metabolism after 24 hours of the experiment which characterized by a violation of the content of α -lipoproteins. Their content increased and amounted to 1.42 ± 0.04 mmol/l compared with control group. In processing the inflammatory process, α -lipoproteins acquire pro-inflammatory properties and promote the outflow of cholesterol from cells. Compared with the control parameters, the content of β -lipoproteins varied slightly and amounted to 0.23 ± 0.02 mmol/l.

Conclusions. Lipoprotein metabolism take a part in development of abdominal sepsis, as indicated by an increase in cholesterol, α -lipoproteins. Given the conflicting data and the relevance of the topic, the state of lipid metabolism in abdominal sepsis requires further analysis and study.

K.A. Lapshyna, O.Ya. Babak

Kharkiv National Medical University, Department
of Internal Medicine № 1, Kharkiv, Ukraine

The hormone-like cytokines usage for liver fibrosis diagnostic in patients with non-alcoholic steatohepatitis

Background. The hormone-like cytokines are considered crucial players in inflammatory-associated disorders. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by excess lipid accumulation and in a substantial subset of patients with inflammation in the liver — non-alcoholic steatohepatitis (NASH) development. Such cytokines play a central role in many stages of liver diseases mediating fundamental aspects of those diseases like lipid metabolism, cholestasis, fibrosis and, also, regulate crucially the development of insulin resistance. Non-invasive measurement of hormone-like cytokines could be used for screening of individuals with high metabolic risk, identify patients with a poor prognosis, assess the progression of the disease, predict the response to therapeutic treatment. Achieving these goals will reduce the need to perform a liver biopsy.

The purpose was to evaluate the association of serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) with liver fibrosis stage and metabolic markers in NASH patients.

Materials and methods. Fasting serum FGF21 was measured in 60 NASH patients (mean age 50.1 ± 6.9 years; 56.6 women). In addition to basic laboratory tests and ultrasonographic examination, the Fibromax test (Biopredictive, France) were performed.

Results. Patients with NASH have higher serum FGF21 than those without (309.4 (279.4 ; 425.6) pg/ml Vs 99.5 (88.2 ; 117.5) pg/ml ($p < 0.001$). FGF21 correlated positively with BMI — direct link — $r = 0.31$ ($p < 0.001$), total cholesterol $r = 0.41$ with triglycerides $r = 0.36$ ($p < 0.001$); indicators of carbohydrate metabolism: with glucose — $r = 0.48$, $r = 0.41$ with insulin and $r = 0.42$ with a HOMA index ($p < 0.001$) regardless of patient gender. In logistic regression analysis, circulating FGF21 was found to be an independent predictor for subclinical atherosclerosis ($P = 0.022$) in addi-

tion to dyslipidemia and hypertension. The FGF-21 level in patients with stage F0 was 274.2 (269.8; 317.4) pg/ml, F1 — 347.7 (295.0; 416.8) pg/ml and F2–3 — 387.4 (303.0; 458.2) pg/ml ($p < 0.05$) according to the stages of liver fibrosis according to the Fibromax test.

Conclusions. Serum FGF21 levels correlated with markers of lipid and carbohydrate metabolism and predict subclinical atherosclerosis. FGF21 levels increase with liver fibrosis stage in NASH patients, and could be used as predictor marker of NASH progression.

V.P. Shypulin, V.V. Chernyavskiy, N.H. Melnyk
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Metabolic effects of personalized treatment of patients with obesity and non-alcoholic fatty liver disease depending on PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism

The purpose was to study the features of metabolic changes in the case of personalized treatment of patients with obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) depending on the polymorphism Pro12Ala (rs1801282) in PPAR- γ 2 gene.

Materials and methods. The 12-week study involved 123 patients with 1–3 degrees of obesity in combination with NAFLD. They were divided into two groups (based on the randomization method) according to age and sex. First (1) group patients ($n = 61$) followed the basic recommendations for thinning and took pioglitazone 15 mg/day, and second (2) group patients ($n = 62$) — only the principles of non-drug treatment. Molecular genetic (PPAR- γ 2 rs1801282 (C > G) polymorphism), anthropometric (body mass index (BMI)), laboratory (ferritin and serum uric acid, glucose tolerance test with simultaneous determination of insulin and C-peptide) and instrumental testing (incl. ultrasound steatometry) were performed before and after 12 weeks of treatment.

Results. Before treatment, 1 group with carriers of the mutant G allele (CG and GG genotypes) ($n = 11$) PPAR- γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism had significantly higher levels of fasting insulin ($p < 0.001$) compared to 1 ($n = 50$) and 2 ($n = 51$) group with carriers of CC genotype, 2 group ($n = 11$) — levels of fasting C-peptide ($p = 0.04$), respectively, compared to 2 group with carriers of CC genotype. In addition, 1 and 2 group with carriers of CG and GG genotypes had significantly lower rates of insulin values $t = 120$ min ($p < 0.001$) compared to carriers of CC genotype in both groups. After 12-week treatment, in 2 group with carriers of CC genotype were observed significantly the lowest weight loss ($p < 0.001$) according to the BMI (-2.81 (-3.23 ; -2.39) kg/m²), and 1 group patients was preferred significantly the lowest hepatic steatosis according to the controlled attenuation parameter, regardless of the PPAR- γ 2 gene variant ($p < 0.001$). Also, in 1 group with carriers of the G allele were found the most significant difference in fasting C-peptide -1.31 (-1.50 ; -1.13) μ g/L ($p < 0.001$) and serum uric acid -165.30 ; -147.80 μ mol/L ($p < 0.001$) after treatment, respectively, compared to other

groups, and the level of ferritin also (-107.47 (-157.38 ; -57.56) μ g/L) ($p = 0.03$), respectively, but only compared to 1 group with carriers of CC genotype.

Conclusions. Personalized treatment of patients with obesity and NAFLD with pioglitazone 15 mg/day during 12 weeks in carriers of the mutant G allele more effectively reduces the level of fasting C-peptide and serum uric acid.

Абатуров О.Є., Бабич В.Л.

Дніпропетровська медична академія МОЗ України,
м. Дніпро, Україна

Асоціація експресії мікро-РНК-378f та клініко-анамнестичних особливостей функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей

Мета дослідження: визначити асоціацію експресії мікро-РНК-378f та клініко-анамнестичних особливостей функціональних розладів жовчного міхура (ФР ЖМ) та сфінктера Одді (СФО) в дітей.

Матеріали та методи. Обстежені 50 дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді віком від 4 до 14 років. Усім дітям проведені клініко-анамнестичні, загальноклінічні, біохімічні, інструментальні методи дослідження згідно з положеннями Наказу МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59. Установлено рівень експресії мікро-РНК-378f у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Для оцінювання взаємозв'язку між кількісними ознаками використовували кореляційний аналіз за методом Пірсона, а між якісними ознаками — за непараметричним ранговим аналізом Спірмена. До уваги брали тільки істотні зв'язки ($p < 0,05$).

Результати. Кореляційний аналіз показав асоціацію рівня експресії мікро-РНК-378f з родинною спадковістю щодо захворювань біліарного тракту, а саме з наявністю ФР ЖМ і СФО в матерів ($r = +0,27$; $p < 0,05$) та сестер ($r = +0,39$; $p < 0,05$) пацієнтів. Позитивний зв'язок зареєстрований між рівнем експресії мікро-РНК-378f та встановленими ФР ЖМ і СФО у родичів по материнській лінії ($r = +0,35$ і $r = +0,32$ відповідно; $p < 0,05$). Установлено високий рівень кореляційного взаємозв'язку між рівнем експресії мікро-РНК-378f та спадковістю по материнській лінії щодо жовчнокам'яної хвороби ($r = +0,53$; $p < 0,05$). Виявлено обернений взаємозв'язок між рівнем активності мікро-РНК-378f у сироватці крові пацієнтів та рівнем освіти батька ($r = -0,41$; $p < 0,05$) дитини з ФР ЖМ і СФО. У результаті кореляційного аналізу встановлено наявність оберненого зв'язку між рівнями експресії мікро-РНК-378f та вмістом лейкоцитів у сироватці крові обстежених ($r = -0,32$; $p < 0,05$). Виявлено позитивний взаємозв'язок між рівнем експресії мікро-РНК-378f та вмістом прямого білірубіну в сироватці крові пацієнтів ($r = +0,28$; $p < 0,05$).

Висновки. Таким чином, проведені дослідження виявили взаємозв'язок між рівнем експресії мікро-РНК-

378f та клініко-анамнестичними особливостями функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей. Важливу роль у формуванні ФР ЖМ і СФО в дітей відіграють спадкові фактори. Отримані результати потребують подальшого дослідження з метою підвищення ефективності медикаментозної корекції функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей.

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

Дніпропетровська медична академія МОЗ України,
м. Дніпро, Україна

Фенотипи харчової поведінки та формування низькорівневого запалення й інсулінорезистентності

Мета дослідження: визначити зв'язок між фенотипами харчової поведінки та ризиком формування низькорівневого запалення й інсулінорезистентності в дітей.

Матеріали та методи. Стаття є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри педіатрії 1 та медичної генетики «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (номер 0120U101324), виконаної за бюджетною програмою КПКВК 2301020 «Наукова і науково-технічна діяльність у сфері охорони здоров'я», що фінансувалася МОЗ України за кошти державного бюджету. Обстежені 97 дітей з ожирінням віком 6–18 років. Основну групу ($n = 57$) становили діти з ознаками інсулінорезистентності. Контрольну групу ($n = 40$) — діти без ознак інсулінорезистентності.

Результати. За даними кореляційного аналізу Спірмена були відібрані 16 факторів, що статистично значуще ($p < 0,05$) підвищували ймовірність розвитку інсулінорезистентного ожиріння: обмежувальний тип харчової поведінки ($p = 0,21$; $p = 0,04$); наявність надлишкової ваги в ранньому віці ($p = 0,21$; $p = 0,031$); перевагування в харчуванні фастфуду ($p = 0,21$; $p = 0,028$); кратність фізичної активності ($p = -0,26$; $p = 0,006$); наявність клінічних симптомів мальдигестії лактози за даними водневого дихального тесту з навантаженням лактозою ($p = 0,29$; $p = 0,002$); щоденне вживання до 2–3 порцій свіжих овочів та фруктів ($p = -0,32$; $p = 0,001$); емоціогенний тип порушення харчової поведінки ($p = 0,34$; $p = 0,001$); об'єм порції (в долонях дитини) ($p = 0,37$; $p < 0,001$); термін введення прикорму ($p = -0,38$; $p < 0,001$); спадкова обтяженість за метаболічним синдромом ($p = 0,45$; $p < 0,001$); середня тривалість вживання їжі ($p = -0,47$; $p < 0,001$); тривалість неакадемічного часу перебування за екраном ($p = 0,50$; $p < 0,001$); щоденне вживання червоного м'яса, ковбас, картоплі, рису, маргарину, солодких напоїв ($p = 0,52$; $p < 0,001$); екстернальний тип харчової поведінки ($p = 0,54$; $p < 0,001$); генотип гена лактази С/С 13910 ($p = 0,56$; $p < 0,001$) та рівень базальної інсулінемії ($p = 0,70$; $p < 0,001$).

Висновки. Найбільше значення у формуванні низькорівневого запалення й інсулінорезистентності при

ожирінні в дітей мають екстернальний фенотип харчової поведінки, генотип гена лактази С/С 13910 та базальна гіперінсулінемія.

Авраменко А.А.

Международный классический университет
имени П. Орлика, г. Николаев, Украина

Особенности контаминации хеликобактерной инфекции на слизистой желудка и уровень кислотности у пациентов с симптомом «изжога»

Цель: оценить особенности распределения концентрации хеликобактерной инфекции (НР) на слизистой желудка и уровень кислотности у пациентов с симптомом «изжога» в возрасте старше 50 лет.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты комплексного обследования 38 пациентов в возрасте от 50 до 67 лет, длительно страдающих изжогой через 20–30 минут после приема пищи. Обследование включало: рН-метрию по методике Н.В. Чернобрового, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), двойное тестирование на НР (уреазный тест и микроскопирование окрашенных мазков-отпечатков), материал для которого (биоптаты слизистой желудка) был получен во время проведения ЭГДС из 4 топографических зон: средняя треть антрального отдела и средняя треть тела желудка по большой и малой кривизне. Также проводились гистологические исследования состояния слизистой желудка этих же зон.

Результаты. При проведении ЭГДС язвенных поражений слизистой двенадцатиперстной кишки и желудка выявлено не было. При проведении гистологических исследований в 100 % случаев был выявлен хронический гастрит при разной степени активности. НР-инфекция была выявлена у всех пациентов в 100 % случаев. Концентрация НР-инфекции в антральном отделе по большой кривизне в среднем составила ($1,4 \pm 0,24$) (+), по малой кривизне — ($1,1 \pm 0,24$) (+); в теле желудка по большой кривизне — ($2,6 \pm 0,24$), по малой кривизне — ($3,0 \pm 0,24$). Уровень кислотности: гиперацидность выраженная, гиперацидность умеренная и анацидность выявлены не были, нормацидность выявлялась у 6 (15,8 %), гипоацидность умеренная — у 14 (36,8 %), гипоацидность выраженная — у 18 (47,4 %) пациентов.

Выводы. Симптом «изжога» у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом в возрасте старше 50 лет свидетельствует не о высокой кислотности, а о высокой концентрации НР-инфекции на слизистой тела желудка. Данный вид изжоги имеет щелочной характер и формируется из-за высокой концентрации остаточного аммиака, продуцируемого НР-инфекцией, из которого образуется раствор едкой щелочи — гидроксида аммония, который под давлением «впрыскивается» в пищевод и обжигает нервные окончания его слизистой.

Бабий А.М., Шевченко Б.Ф.,
Пролом Н.В., Тарабаров С.А.

Институт гастроэнтерологии НАМН Украины,
г. Днепр, Украина

Баллонная дилатация сфинктерных зон эзофагогастродуоденальной области

Цель: оценить эффективность применения баллонной дилатации (БД) у больных с нарушением проходимости сфинктерных зон эзофагогастродуоденальной области.

Материалы и методы. В хирургическом отделении института за 2006–2018 годы БД проведена у 245 больных. Из них у 210 пациентов диагностирована ахалазия кардии (АК): у 17 — 1 стадия, у 86 — 2 стадия, у 62 — 3 стадия, у 45 — 4 стадия. У 7 пациентов диагностирован пилороспазм, у 7 — компенсированный стеноз и у 21 пациента — субкомпенсированный язвенный пилородуоденальный стеноз. Мужчин было 87, женщин — 158, средний возраст — $(45,3 \pm 5,2)$ года. БД проводили под эндоскопическим и/или рентгенологическим контролем баллонами «Boston scientific» диаметром 18–20, 35 и 40 мм, курс — 3–6 сеансов с интервалом 1–3 дня и экспозицией баллона 3–6 мин. Оценка БД проводилась с помощью эзофагогастроскопии, баллонной манометрии и рентген-пассажа бария.

Результаты. В ходе исследования уточнены и усовершенствованы известные показания к выполнению эндоскопической БД при пилородуоденальном стенозе и при АК. У пациентов при 1–2 стадиях АК положительный результат отмечен в 94,3 % случаев уже после первого сеанса БД. Рецидивы АК после БД в сроки до 5 лет установлены у 49 (23,3 %) пациентов: при 1 стадии — у 12,2 %, при 2 — у 16,3 %, при 3 — у 24,5 % и при 4 — у 47,0 %. Повторные курсы БД при рецидиве АК в 29 (13,8 %) случаях оказались неэффективными. После выполнения БД у пациентов с пилородуоденальным стенозом в сроки наблюдения до 24 месяцев рецидив субкомпенсированного язвенного пилородуоденального стеноза выявлен в 2,8 % случаев.

Выводы. БД является эффективным методом коррекции проходимости сфинктерных зон, обусловленных патологией эзофагогастродуоденальной области.

Бабінець Л.С., Сасик Г.М.

Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна

Стан ферментних і неферментних антиоксидантів при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу на етапі реабілітації

Мета: дослідити стан ферментних і неферментних антиоксидантних систем захисту в пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) у коморбідності з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2).

Матеріали та методи. Були досліджені 137 пацієнтів із ХП із супутнім ЦД2 (112 пацієнтів) та без нього (25 хворих), які перебували на обліку у Центрі первинної медико-санітарної допомоги м. Трускавця Львівської області, а також проходили санаторно-курортне лікування на курорті «Східниця» (лікувально-оздоровчий комплекс «ТуСтань» і «Карпати»). Діагнози верифікували за сучасними протоколами МОЗ України. Про активність супероксиддисмутази (СОД) судили за реакцією з нітротетразолієм синім; про систему вільного глутатіону (ГВ) — за реакцією нітробензойної кислоти із вільними SH-групами; про вміст церулоплазміну (ЦП) — за окисненням n-фенілендіаміну дигідрохлориду; про активність каталази — за реакцією з молібдатом амонію; про вміст вітаміну С — за методом Фармера; ретинолу — за його лужним гідролізом з органічним розчинником; токоферолу — за окисненням його хлорним залізом.

Результати. Під час дослідження було встановлено статистично вірогідні зміни параметрів антиоксидантної захисту (АОЗ) при коморбідності ХП і ЦД2 щодо таких при ізольованому ХП: ослаблення ферментної ланки АОЗ за рівнями СОД на 8,9 % і каталази — на 19,2 %, а також неферментної ланки за рівнем пулу SH-груп, що сумарно відображають стан глутатінової ланки АОЗ, на 11,6 %; водорозчинного вітаміну С (аскорбінової кислоти) — на 23,2 %, жиророзчинних вітаміну Е (токоферолу) і вітаміну А (ретинолу) — на 4,7 і 70,9 % відповідно ($p < 0,05$).

Висновки. Отримані результати довели не тільки зниження спроможності АОЗ за ферментними і неферментними антиоксидантами-вітамінами, але й поглиблення трофологічної вітамінної недостатності при поєднаному перебігу ХП і ЦД2 порівняно з ізольованим перебігом ХП.

Бобро В.В., Бобро Л.М.

Медичний сервіс «Гіппократ», м. Харків, Україна
Харківський національний медичний університет,
м. Харків, Україна

Прогнозування ризику післяопераційних ускладнень у пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози

Мета дослідження: підвищення точності прогнозування ризику післяопераційних ускладнень у пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози (ПКПЗ) шляхом визначення кореляційних залежностей між рівнем прокальцитоніну крові та ступенем тяжкості післяопераційних ускладнень.

Матеріали та методи. Проаналізовані результати хірургічного лікування 103 пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози. Середній вік хворих становив $(43,6 \pm 1,3)$ року. У всіх пацієнтів були застосовані мініінвазивні (пункційно-дренуючі) методи хірургічного втручання. При оцінці післяопераційних ускладнень (ПУ) користувалися класифікацією Dindo et al.

(2005 р.), згідно з якою виділили 5 класів післяопераційних ускладнень. Концентрацію прокальцитоніну визначали напівкількісним методом за допомогою тестових смужок фірми «BRAMS PCT-Q» (Німеччина). Референтні показники прокальцитоніну отримані за даними обстеження 20 практично здорових осіб. Статистичне оцінювання даних здійснювали за допомогою методів математичної статистики з використанням статистичного програмного пакета SPSS 17.0 for Windows, параметри оцінювалися з прийнятим рівнем статистичної значущості, не нижчим ніж 95 % ($p < 0,05$).

Результати. Проведений аналіз показав, що у пацієнтів із медіанним рівнем ПКТ $\geq 1,5$ нг/мл частота післяопераційних ускладнень є вірогідно більшою ($\chi^2 = 15,6$, $p = 0,004$). Між змінними «ПКТ $\geq 1,5$ — наявність післяопераційних ускладнень» виявлено сильні кореляції з найвищим рівнем статистичної значущості (R Пірсона = 0,749, $p = 0,001$; r Спірмена = 0,769, $p = 0,001$). Імовірність виникнення ПУ в пацієнтів із ПКТ $\geq 1,5$ нг/мл є вірогідно вищою (ВШ = 11,07 при 95% ДІ 1,68–7,29), ніж у пацієнтів з ПКТ $< 1,5$ нг/мл. У пацієнтів із I–II ступенем тяжкості ПУ статистично вірогідної залежності частоти ПУ від рівня ПКТ не виявлено ($\chi^2 = 1,90$, $p = 0,168$, при цьому R Пірсона = 0,488, $p = 0,233$; r Спірмена = 0,485, $p = 0,234$). У пацієнтів із III і IV ступенем тяжкості ПУ частота ускладнень вірогідно зростала при ПКТ $\geq 1,5$ нг/мл ($\chi^2 = 12,00$, $p = 0,002$ та $\chi^2 = 5,00$, $p = 0,035$ відповідно), при цьому дослідження кореляцій показало наявність сильного зв'язку з високим рівнем статистичної значущості в обох групах (для групи з III ступенем тяжкості ПУ — R Пірсона = 0,857, $p = 0,050$; r Спірмена = 0,894, $p = 0,057$; для групи з IV ступенем тяжкості ПУ — R Пірсона = 0,873, $p = 0,057$; r Спірмена = 0,913, $p = 0,059$).

Висновки. Проведений аналіз дозволив виявити, що вміст прокальцитоніну у крові $\geq 1,5$ нг/мл є прогностичним предиктором високого ризику післяопераційних ускладнень у пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози.

Воронкова О.С., Воронкова Ю.С.,
Вінніков А.І.

Дніпровський національний університет
імені Олеся Гончара, м. Дніпро, Україна

Властивості штамів бактерій роду *Staphylococcus*, виділених при дисбактеріозі шлунково-кишкового тракту

Мета: дослідити біологічні властивості штамів стафілококів, виділених із мікробіоти шлунково-кишкового тракту (ШКТ) людини при дисбіозі.

Матеріали та методи. Зі зразків фекалій від осіб з дисбіозом ШКТ було відібрано 38 штамів бактерій роду *Staphylococcus*. Стійкість до антибіотиків і бактеріофагів, а також адгезивні властивості вивчалися за стандартними методиками. Здатність до утворення біоплівки визначали за методикою Stepanovic et al. (2000).

Результати. Дослідження здатності до утворення біоплівки показало, що всі 4 штами *S. epidermidis* були біоплівкотвірними, а серед штамів *S. aureus* таких було 27 (79,4 %). Серед штамів, здатних до формування біоплівки, переважали високоадгезивні штами *S. aureus* — 25 (92,6 %) та всі 4 штами *S. epidermidis*. Серед небіоплівкотвірних штамів високі адгезивні властивості проявив лише 1 (14,3 %). Значення середнього показника адгезії біоплівкотвірних штамів *S. aureus* та *S. epidermidis* сягали 5,88 і 6,64 ум.од. при аналогічному показнику небіоплівкотвірних штамів 1,43 ум.од. Установлено, що менше за 50 % виділених штамів *S. aureus* та *S. epidermidis* були чутливими до амоксициліну. До офлоксацину, гентаміцину, тетрацикліну, доксицикліну та цефуроксиму чутливими були понад 50–70 %. Слід відзначити, що в біоплівкотвірних штамів як *S. aureus*, так і *S. epidermidis* чутливість була нижчою за небіоплівкотвірні штами. Визначення чутливості до бактеріофагів показало, що мінімальну ефективність фагові препарати мали проти штамів *S. epidermidis* (менше за 25 % чутливі), а максимальну проявив інтестифаг проти небіоплівкотвірних штамів *S. aureus* (100 % штамів чутливі). Стафілококовий бактеріофаг рідкий був однаково високоєфективним проти плівко- та неплівкотвірних штамів стафілококів обох видів.

Висновки. Установлено, що плівкотвірні штами мають більший колонізаційний потенціал порівняно з небіоплівкотвірними, що потребує урахування при розробці схеми раціональної терапії.

Галабіцька І.М.

Тернопільський національний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози як предиктор погіршення перебігу первинного остеоартрозу

Актуальність. Ураження органів шлунково-кишкового тракту, що супроводжується зниженням екскреторної функції підшлункової залози (ПЗ), є частими патологічними процесами, що супроводжують первинний остеоартроз (ОА) як коморбідні стани. Патологічні зміни у системі травлення можуть розвиватися на тлі лікування первинного ОА, особливо тривалого прийому нестероїдних протизапальних та інших груп препаратів, що використовуються для зменшення інтенсивності болю та запалення, а також із метою хондротекції та хондростимуляції.

Мета: провести дослідження параметрів суглобового болю та їх взаємозв'язків із показниками екскреторної функції підшлункової залози в пацієнтів із первинним ОА із коморбідними станами.

Матеріали та методи. Були обстежені 117 амбулаторних пацієнтів із первинним ОА, поєднаним із захворюваннями, що супроводжуються зниженням екскреторної функції ПЗ. Діагноз ОА встановлювали на основі

діагностичних критеріїв ACR та Європейської асоціації ревматологів (European League Against Rheumatism (EULAR), 2018). Симптоми ОА оцінювали також за індексом Лекена і тестом Харріса. Для оцінки стану екскреторної функції ПЗ визначали вміст фекальної α -еластази. Фекальну α -еластазу визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV ELASTASE 1-ELISA.

Результати. Аналіз отриманих показників вмісту фекальної α -еластази пацієнтів засвідчив зниження екскреторної функції ПЗ у групі дослідження — ($59,72 \pm 3,71$) мкг/г порівняно з групою контролю — ($215,70 \pm 5,32$) мкг/г ($p < 0,05$). Індекс Лекена був на рівні ($6,81 \pm 0,98$) бала. Індекс за тестом Харріса становив ($64,41 \pm 3,79$) бала. Між індексом Лекена і фекальною α -еластазою були встановлені статистично значущі обернені кореляційні зв'язки значної сили ($r = -0,589$, $p < 0,05$), а між індексом Харріса та фекальною α -еластазою — статистично значущі прямі кореляційні зв'язки високої сили ($r = 0,547$, $p < 0,05$).

Висновки. Виявлені кореляційні зв'язки довели взаємозалежність і взаємообтяжливості сили больового суглобового синдрому при первинному ОА і зниження екскреторної функції ПЗ ($p < 0,05$).

Галінський О.О.¹, Галінська А.М.^{1,2},
Севериновська О.В.²

¹ Інститут гастроентерології НАМН України,
м. Дніпро, Україна

² Дніпровський національний університет
ім. О. Гончара, м. Дніпро, Україна

Вплив надлишку оксиду азоту на стан вагусної регуляції шлункової секреції щурів

Мета: оцінити за допомогою модифікованого інсулінового тесту стан вагусної регуляції секреторної активності шлунка в умовах надлишку оксиду азоту.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на 42 білих лабораторних щурах-самцях масою 200–230 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Експерименти проводилися з дотриманням міжнародних та національних нормативів з біоетики. Надлишок монооксиду азоту (NO) в організмі створювали шляхом введення нітропрусиду натрію (1,5 мг/кг). Щурів після 18-годинної харчової депривації наркотизували розчином кетаміну гідрохлориду (110 мг/кг), протягом години проводили збір шлункового соку зондовим методом, фіксуючи об'єм, рН, концентрацію пепсину та глікопротеїнів. Оцінку стану впливу парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи на секреторну активність слизової оболонки шлунка (СОШ) проводили шляхом інсулінової проби (5 МО/кг, Актрапід® НМ). Для статистичного аналізу отриманого числового матеріалу використовували описативну статистику. Відмінності, отримані за допомогою методу парних порівнянь, вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати. Виявлено, що опосередкована інсуліном стимуляція центральних ядер блукаючого нерва сприяла стимуляції секреторної активності головних і парієтальних клітин слизової оболонки шлунка, не викликаючи змін у секреторній активності поверхнево-епітеліальних клітин, що взагалі можна вважати позитивною відповіддю СОШ. Введення донатору NO призводило до зниження концентрації пепсину в шлунковому соці до рівня ($0,43 \pm 0,05$) мг/мл, що на 35 % менше за значення в інтактних тварин. Інсулінова проба в умовах надлишку NO викликала збільшення об'єму секрету на 66 % ($p < 0,01$), рН на 28 % ($p < 0,05$) та концентрації глікопротеїнів у 5 разів ($p < 0,01$) порівняно з фоном (одноразове введення нітропрусиду натрію), без змін концентрації пепсину. Не виявлено прямого вагусного впливу на секреторну активність поверхневих епітеліальних клітин, оскільки концентрація глікопротеїнів шлункового соку нечутлива до інсулінового тесту як в інтактних умовах, так і за умов надлишку оксиду азоту.

Висновки. Установлено, що за умов надлишку оксиду азоту втрачається стимулюючий ефект вагусної регуляції на секреторну активність головних клітин, реверсується дія на активність парієтальних клітин слизової оболонки шлунка.

Галінський О.О., Галінська А.М.

Інститут гастроентерології НАМН України,
м. Дніпро, Україна

Вплив моделювання хронічних алкогольних уражень печінки на рухову активність щурів

Мета: дослідити психоемоційний стан щурів при токсично обумовленій патології гепатобіліарної зони.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на 54 білих лабораторних щурах-самцях масою (237 ± 24) г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Експерименти проводилися із дотриманням міжнародних та національних нормативів із біоетики. Хронічне алкогольне ураження печінки моделювали після 48-годинної харчової депривації шляхом проведення примусової переривчастої алкоголізації протягом 5 днів із повтором через 2 дні, внутрішньочеревного введення 16,5% розчину етанолу в 5% водному розчині глюкози з розрахунку 4 мл етанолу на 1 кг ваги тварини. У подальшому, через 14 днів від початку примусової алкоголізації, їх переводили на напівпримусову алкоголізацію, тобто тварини вживали як єдине джерело пиття 15% водний розчин етанолу. Психоемоційний стан оцінювали за тестуванням у лабіринті «Відкрите поле» після 2, 4, 6 і 12 тижнів. Для статистичного аналізу отриманого числового матеріалу використовували описативну статистику. Відмінності, отримані за допомогою методу парних порівнянь, вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати. Установлено що вже через 2 тижні хронічної алкоголізації кількість пересічених внутрішніх квадратів знижується на 94 % ($p < 0,05$) щодо інтактних

значень, із продовженням терміну дії алкоголізації до 4, 6, 12 тижнів кількість пересічених квадратів незначно коливається, але в середньому кількісно не перевищує 15 % від інтактних значень. Незалежно від терміну дії хронічної алкоголізації заходи у внутрішні квадрати здійснюють поодинокі щури, на 4 та 6 тижні вони зникають повністю. Вертикальна рухова активність за показниками стійок та зазирань у нірку знижується нерівномірно; так, кількість стійок знижувалась залежно від терміну на 72–93 % ($p < 0,05$) щодо інтактних значень, тоді як кількість зазирань у нірку на 2 та 4 тижень була меншою на 75 % ($p < 0,01$) та 79 % ($p < 0,05$) відповідно щодо інтактних значень, а на 6 та 12 тижень була меншою лише на 51 % ($p < 0,05$) та 49 % ($p < 0,05$) щодо інтактних значень. Тобто за умов хронічної алкоголізації у тварин вертикальна компонента рухової активності була більшою від горизонтальної в середньому в 1,8 раза ($p < 0,05$), тоді як у інтактних тварин, навпаки, горизонтальна компонента була більшою в 1,5 раза.

Висновки. Хронічна алкоголізація незалежно від тривалості дії викликала загальний руховий дефіцит, зміну характеру співвідношення горизонтальної та вертикальної компоненти рухової активності лабораторних тварин.

*Діденко В.І., Кленіна І.А., Татарчук О.М.,
Коненко І.С., Петішко О.П., Ягмур В.Б.
Інститут гастроентерології НАМН України,
м. Дніпро, Україна*

Сучасні маркери прогресування фіброзних змін печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання алкогольного генезу

Мета: оцінити можливість використання показників цитокінового профілю та біохімічних даних для діагностики вираженості фіброзу печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) алкогольного генезу.

Матеріали та методи. Обстежені 29 хворих на ХДЗП алкогольного генезу віком від 23 до 56 років (медіана становила 38,5 року). Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. Усім хворим проводилась зсувнохвильова еластографія на апараті Soneus P7 (Харків, Україна). Для оцінки стадії фіброзу використовували порогові значення G. Ferraioli, згідно з якими у 7 пацієнтів був відсутній фіброз печінки (F0), у 13 хворих діагностовано помірний фіброз (F1-F2) та у 9 пацієнтів спостерігали виражений фіброз печінки (F3-F4). Рівень цитокінів ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α у сироватці крові визначали імуноферментним методом із використанням наборів реактивів фірми «Вектор-БЕСТ». У сироватці крові оцінювали вміст гідроксипроліну вільного (ГПв), гідроксипроліну білковозв'язаного (ГПб/з) та глікозаміногліканів.

Результати. У хворих із вираженим фіброзом установлене збільшення рівня TNF- α в 5,8 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою, в 3,6 раза

($p < 0,05$) — порівняно з хворими без фіброзних змін (F0) та у 2 раза ($p < 0,05$) — порівняно з пацієнтами з помірним фіброзом печінки. У групі хворих із вираженим фіброзом спостерігається підвищення ГПб/з у 2 раза ($p < 0,01$) порівняно з хворими без фіброзу та в 1,5 раза ($p < 0,05$) — порівняно з пацієнтами з помірним фіброзом печінки. Установлений прямий сильний зв'язок між жорсткістю паренхіми печінки та вмістом TNF- α ($r = 0,73$; $p < 0,01$), а також із рівнем ГПб/з ($r = 0,71$; $p < 0,01$). Діагностично значущими маркерами вираженого фіброзу печінки у хворих на ХДЗП алкогольного генезу є рівень TNF- α понад 2,1 пг/мл (чутливість — 81,8 %, специфічність — 75,0 %, площа під ROC-кривою дорівнює 0,759 (95% ДІ 0,556–0,901) та вміст ГПб/з — понад 260,5 мкмоль/л (чутливість — 85,7 %, специфічність — 72,7 %, площа під ROC-кривою становить 0,786).

Висновки. Рівні TNF- α понад 2,1 пг/мл та ГПб/зв понад 260,5 мкмоль/л є маркерами вираженого фіброзу печінки у хворих на ХДЗП алкогольного генезу.

*Діденко В.І., Татарчук О.М., Меланіч С.Л.,
Петішко О.П., Кленіна І.А.*

*Інститут гастроентерології НАМН України,
м. Дніпро, Україна*

Показники функціонального стану печінки, імунної системи та вуглеводного обміну у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки токсичного генезу

Мета: визначити особливості показників функціонального стану печінки, імунної ланки, цитокінової регуляції та вуглеводного обміну у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) алкогольного та медикаментозного генезу.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 50 хворих на ХДЗП: 27 пацієнтів з алкогольною хворобою печінки (АХП), серед яких було 16 (59,3 %) чоловіків та 11 (40,7 %) жінок, середній вік становив $37,6 \pm 2,4$ року; 23 обстежені з токсичним медикаментозним гепатитом (ТМГ) — 6 чоловіків (26,1 %) та 17 (73,9 %) жінок віком $49,2 \pm 3,1$ року. В усіх хворих визначені рівні аланінамінотрансферази, аспартат-амінотрансферази, вміст загального білірубіну, лужної фосфатази, γ -глутамілтрансферази, загального білка, протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване відношення та фібриноген. Визначали субпопуляційний склад лімфоцитів за допомогою моноклональних антитіл до молекул CD3, CD22, CD4, CD8, CD16; циркулюючі імунні комплекси; рівні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), туморнекротизуючого фактора росту α (TNF- α), інсуліну в сироватці крові та показник інсулінорезистентності за допомогою індексу HOMA-IR.

Результати. Для більшості хворих на АХП та ТМГ характерна наявність цитолітичного та холестатичного синдромів, переважно мінімального ступеня активності. Ознаки гіперкоагуляції були встановлені у 2 рази частіше серед пацієнтів з АХП, ніж серед хворих із ТМГ

($\chi^2 = 4,43$; $p < 0,05$). При медикаментозному ураженні печінки у 6,5 рази частіше спостерігалось підвищення протромбінового індексу ($\chi^2 = 10,87$; $p < 0,01$). У пацієнтів із медикаментозним ураженням печінки встановлене вірогідне зниження кількості Т-кілерів в 1,8 рази ($p < 0,05$) щодо групи контролю, тоді як у хворих на АХП визначена активація гуморальної ланки імунітету. При алкогольному ураженні печінки мало місце вірогідне збільшення ІЛ-6, TNF- α , співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів, розвиток інсулінорезистентності, тоді як для хворих із ТМГ характерним було суттєве зниження ІЛ-10.

Висновки. Проведений аналіз особливостей функціонального стану печінки, імунної ланки, цитокінової регуляції та вуглеводного обміну в обстежених хворих дозволив виявити показники (ІЛ-6, TNF- α), що можна розглядати як лабораторні маркери розвитку та прогресування токсичних уражень печінки.

*Драгомирецька Н.В., Заболотна І.В.,
Гуца С.Г., Плакіда О.Л.*

*Наково-дослідний інститут медичної реабілітації
і курортології МОЗ України, м. Одеса, Україна*

Застосування високомінералізованих мінеральних вод у комплексному лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

Мета: пошук нових методів лікування з використанням природних лікувальних ресурсів та преформованих фізичних чинників.

Матеріали та методи. Об'єктом клінічних досліджень були 60 хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), які були розподілені на 2 групи по 30 пацієнтів: контрольну групу, хворим якої призначали базисний комплекс лікування, і основну, у якій додатково до базисної терапії призначали внутрішній курсовий прийом високомінералізованої сульфатно-гідрокарбонатної натрієво-магнієвої води «Донат Mg». Курс лікування становив 30 днів. Наприкінці лікування застосування базисного комплексу лікування протягом місяця у хворих на ГЕРХ не призводило до вірогідної нівеляції ознак диспептичного та астеничного синдромів, ознак цитолітичного, мезенхімально-запального та холестатичного синдромів, суттєвої динаміки з боку ліпідного спектра крові, відновлення ехоструктури печінки, жовчного міхура та підшлункової залози.

Результати. У хворих основної групи були відзначені поліпшення клінічного перебігу основного захворювання (ліквідація диспептичного та болювого синдромів), супутньої патології езофагогастроуденальної системи, біліарної системи, нормалізація функціонального стану печінки у вигляді вірогідного відновлення пігментного обміну, нормалізації активності амінотрансфераз, зниження концентрації загального холестерину та вираженого зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності, тенденції до відновлення показників холестази, рівня ТГ, β -ліпопротеїдів

та коефіцієнта атерогенності. Поліпшення клінічних ознак захворювання супроводжувалося відновленням функціонального стану печінки, що проявлялося позитивною динамікою всіх показників ліпідогамі і зникненням проявів цитолітичного синдрому. Динаміка сонографічної картини черевної порожнини характеризувалася зниженням акустичної щільності паренхіми печінки та зменшенням розмірів запальних вогнищ, поліпшенням проходження ехосигналу в глибокі шари печінки, поліпшенням візуалізації судин органа в більшості обстежених хворих, покращенням стану панкреатобіліарної системи.

Висновки. Упровадження в практику лікування хворих на ГЕРХ розроблених лікувальних комплексів, що включають мінеральну воду, дозволить підвищити ефективність терапії та нормалізувати функціональний стан органів гепатопанкреатобіліарної зони.

*Завгородня Н.Ю., Завгородня О.Ю.,
Ягмур В.Б.*

*Інститут гастроентерології НАМН України,
м. Дніпро, Україна*

Фактори ризику неалкогольного стеатогепатиту у дітей з ожирінням

Актуальність. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) вважається несприятливою формою неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), здатною до швидкого прогресування з розвитком фіброзу та цирозу печінки в певній когорті хворих. Виявлення хворих із ризиком несприятливого перебігу створює можливості своєчасного терапевтичного впливу, тому метою нашого дослідження стало вивчення ролі клінічних та анамнестичних факторів у прогнозуванні розвитку НАСГ у дітей.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 170 дітей віком 6–17 років, у тому числі із НАЖХП — 90 (53 %), серед яких із НАСГ — 37 дітей (41 %). Наявність стеатозу печінки оцінювали шляхом транз'єнтної еластографії з вимірюванням контрольованого показника атенуації ультразвуку (controlled attenuation parameter — CAP) (Fibroscan®, Echosens, Франція). Логістична регресія була використана для розрахунку відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) для оцінки ймовірності розвитку НАСГ. Потенційні фактори ризику для НАСГ оцінювали з урахуванням віку, статі. Для порівняння демографічних показників між двома групами використовували тест χ^2 .

Результати. Уніваріантний аналіз продемонстрував, що факторами ризику для НАСГ є чоловіча стать, наявність ожиріння в матері, маса тіла при народженні більше за 4,0 кг, ожиріння, абдомінальний тип розподілу жиру, метаболічний синдром, синдром надмірного бактеріального росту (СНБР) в тонкому кишечнику, біліарний сладж. Згідно з результатами мультиваріантної логістичної регресії, ВШ для НАСГ становило 1,62 (95% ДІ 1,30–1,90): чоловіча стать (ВШ = 1,41, 95% ДІ 1,16–2,07), метаболічний синдром (ВШ = 2,95, 95% ДІ 1,29–6,78), ожиріння в матері (ВШ = 1,54, 95% ДІ 1,16–2,07),

вага при народженні більше за 4,0 кг (ВШ = 1,31, 95% ДІ 1,17–1,95), СНБР (ВШ = 1,48, 95% ДІ 1,20–2,20), біліарний сладж (ВШ = 1,34, 95% ДІ 1,14–1,82) ($p < 0,05$).

Висновки. Зростання ризику розвитку НАСГ асоціюється із впливом таких факторів, як наявність ожиріння в матері, вага при народженні більше від 4 кг, чоловіча стать, та таких клінічних ознак, як наявність метаболічного синдрому, СНБР та біліарного сладжу.

*Завгородня Н.Ю., Татарчук О.М.,
Коненко І.С., Петішко О.П., Кленіна І.А.
Інститут гастроентерології НАМН України,
м. Дніпро, Україна*

Неінвазивна діагностика неалкогольного стеатогепатиту у дітей із надмірною вагою та ожирінням

Мета роботи: оцінити можливість використання цитокератину-18 (СК-18) та індексу НОМА-ІR для неінвазивної діагностики неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у дітей.

Матеріали та методи. Обстежені 170 дітей, які перебували у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Середній вік обстежених становив $(12,15 \pm 2,51)$ року. Згідно з наявністю стеатозу, що встановлювалася шляхом транз'єнтної еластографії з визначенням контрольованого показника атенуації ультразвуку, стеатогепатиту (відповідно до рівня АЛТ) та надмірної ваги та ожиріння, пацієнти були розподілені на такі групи: I група — 37 дітей із НАСГ з ожирінням або надмірною вагою, II — 53 дитини зі стеатогепатозом з ожирінням або надмірною вагою, III — 65 дітей з ожирінням або надмірною вагою без стеатозу, IV групу становили 15 дітей із нормальною вагою без стеатозу. Імуноферментним методом у сироватці крові визначали вміст інсуліну (DRG International, Inc., Німеччина) та СК-18 (IDL Biotech AB, Швеція). Оцінку інсулінорезистентності проводили за допомогою індексу НОМА-ІR.

Результати. Рівень СК-18 у хворих I групи перевищував в 1,6 раза ($p < 0,05$) показники контрольної групи. Крім того, медіана СК-18 хворих I групи в 1,6 раза ($p < 0,05$) та в 2,0 раза ($p < 0,05$) перевищувала показники хворих II та III групи відповідно. Виявлені позитивні кореляційні зв'язки між рівнем СК-18 та ступенем фіброзу ($r = +0,389$, $p < 0,05$) та ступенем стеатозу печінки ($r = 0,774$, $p < 0,001$). Пороговий рівень СК-18 для діагностики НАСГ за даними ROC-аналізу становив 87,4 U/l (чутливість — 81,8 %, специфічність — 70,0 %, AUROC — 0,736, $p < 0,05$). У хворих I, II та III груп спостерігалось вірогідне збільшення медіани індексу НОМА-ІR щодо показників контрольної групи (у 2,6; 2,2 та 2,0 раза відповідно). Медіана НОМА-ІR у дітей I та II групи перевищувала відповідні значення хворих III групи в 1,6 і 1,4 раза відповідно ($p < 0,05$). Пороговий рівень НОМА-ІR для діагностики НАСГ за даними ROC-аналізу становив 4,9 (чутливість — 77,5 %, специфічність — 61,7 %, 95% ДІ 0,679–0,813, $p < 0,0001$).

Висновки. Якісний профіль діагностичної точності визначення СК-18 (пороговий рівень — 87,4 U/l, чутливість — 81,8 %, специфічність — 70,0 %) та індексу НОМА-ІR (пороговий рівень — 4,9, чутливість — 77,5 %, специфічність — 61,7 %) дозволяє рекомендувати їх використання для неінвазивної діагностики НАСГ у дітей з ожирінням.

*Заячук В.М., Приймак Н.Р., Заячук М.В.
Лікувально-діагностичний центр
професора Литвинця, м. Івано-Франківськ, Україна*

Показники обміну біоелементів металів при виразковій хворобі

Мета: зіставити та оцінити окремі клінічні показники — рівень гемоглобіну (Hb), концентрації мікроелементів заліза, цинку, міді периферичної крові та їх баланс (надходження, виведення, утримання) у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки.

Матеріали та методи. Вивчення рівня Hb проведено у 124 хворих, дослідження мікроелементного складу крові — у 10 хворих із базовим лікуванням (дієта, антациди, атропін) і у 14 хворих із додатковим застосуванням біотичних доз оригінальних органічних солей мікроелементів металів (казеїнати: цинку — 0,0143, міді — 0,0127, марганцю — 0,0111, кобальту — 0,0006, лактату заліза — 0,0079 і аспарагіату магнію — 0,0868) тричі на день впродовж 21 дня медикаментозної терапії. Балансові дослідження обміну біоелементів проведені аналогічно по 10 осіб у кожній групі. Контрольну групу становили 14 здорових осіб. Рівні заліза, цинку, міді цільної крові, їжі та біологічних субстратів вивчалися за допомогою атомно-абсорбційної спектроскопії.

Результати. При загостренні виразкової хвороби дванадцятипалої кишки зниження Hb до 130 г/л і нижче спостерігалось у 30 із 124 хворих (24,2 %). У здорових осіб рівні заліза, цинку і міді становили $(7,811 \pm 0,158)$ ммоль/л, $(0,175 \pm 0,006)$ ммоль/л та $(12,241 \pm 0,627)$ мкмоль/л відповідно. У хворих на виразкову хворобу в обох групах вони були приблизно однакові — $(7,815 \pm 0,099)$ ммоль/л ($p > 0,1$), $(0,134 \pm 0,004)$ ммоль/л ($p < 0,001$) та $(23,350 \pm 2,281)$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Виявлені зміни мікроелементного складу периферичної крові були неповними без даних про від'ємний баланс заліза, цинку та міді при загостренні виразкової хвороби. Результати вказують, що 21-денне стаціонарне лікування не усуває порушень мікроелементного гомеостазу периферичної крові та їх баланс у організмі хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, при тому що їх надходження з їжею було вірогідно нижчим, ніж у здорових осіб. Тенденція реципрокних змін у рівнях зниженої концентрації цинку цільної крові та підвищеного вмісту в ній міді при загостренні виразкової хвороби підтверджується позитивною динамікою балансу обміну заліза й цинку при лікуванні біотичними дозами солей мікроелементів із найбільш вираженим виведенням мікроелемента міді.

Висновки. Загострення виразкової хвороби дванадцятипалої кишки супроводжується порушенням мікроелементного складу крові та його балансу, що вказує на стан полібіоелементного дефіциту. Короткострокове, 21-денне базове лікування не усуває цих змін. Застосування біотичних доз оригінальних солей мікроелементів металів призводило до більш повних ознак нормалізації їх обміну, а тому є доцільним і водночас безпечним.

Земляк О.С.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

Функціональна недостатність підшлункової залози при поєднанні хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2 типу як наслідок ендогенної інтоксикації

Актуальність. Прогресування хронічного панкреатиту (ХП), особливо поєданого з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), відбувається за умов оксидативного стресу і хронічного запалення, що визначають постійну наявність різною мірою вираженого ендотоксикозу.

Метою дослідження було дослідження параметрів ендотоксикозу у хворих на хронічний панкреатит залежно від наявності поєднання з цукровим діабетом 2 типу, а також їх вплив на функціональну здатність підшлункової залози.

Матеріали та методи. Обстежили 87 амбулаторних пацієнтів із ХП із супутнім ЦД 2 типу і без нього. Основну групу становили 62 хворих на ХП у фазі терапевтичного загострення, поєднаний із ЦД2 у стані суб- або повної компенсації, групу порівняння — 25 хворих на ізольований ХП, контрольну групу становили 30 практично здорових осіб. Визначали вміст у крові малонового альдегіду за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, рівні середньомолекулярних пептидів СМП1 і СМП2 за методом Габрієляна, циркулюючих імунних комплексів — шляхом преципітації у 3,75% етиленгліколі з подальшим фотометруванням, еритроцитарний індекс інтоксикації — за методом Тогайбаєва, церулоплазміну — за здатністю окислювати п-фенілендіамін дигідрохлорид.

Результати. Установили наявність при ХП активного перебігу ендотоксикозу й перекисного окиснення ліпідів, що було вірогідно більш значним при коморбідності ХП із ЦД 2 типу: еритроцитарний індекс інтоксикації був вищим на 19,2 %, уміст середніх молекул СМП1 — на 29,5 %, СМП2 — на 35,4 %, малонового альдегіду — на 10,9 %, циркулюючих імунних комплексів — на 23,9 %, церулоплазміну — на 11,9 % ($p < 0,05$).

Висновки. Доведено глибший рівень екскреторної та інкреторної недостатності ПЗ при супутньому ЦД2, що поглиблювався при посиленні ендотоксикозу за рівнем еритроцитарного індексу інтоксикації на основі збільшення сили вірогідних помірних і середньої сили обернених кореляцій між ним і фекальною α -еластазою

в пацієнтів із коморбідністю ХП і ЦД2 щодо таких при ізольованому ХП (відповідно $r = -0,517$ і $r = -0,471$, $p < 0,05$) і вірогідних прямих помірної і середньої сили кореляцій між рівнями HbA1c та еритроцитарного індексу інтоксикації (відповідно $r = 0,552$ і $r = 0,337$, $p < 0,05$).

Зигало Е.В., Пролом Н.В.

Інститут гастроентерології НАМН України, м. Дніпро, Україна

Аналіз стресостійкості та особливостей адаптаційних реакцій серцево-судинної системи у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з використанням новітніх методик (PRECISE-діагностика)

Мета: провести аналіз стресостійкості та адаптаційних реакцій серцево-судинної системи за показниками варіабельності ритму серця у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ).

Матеріали та методи. Варіабельність ритму серця (ВРС) оцінювали у 19 хворих на ГЕРХ, використовуючи хмарну технологію автоматизованої інтерпретації ЕКГ (PRECISE-діагностика) за допомогою електрокардіографа CONTECT 8000GW (Китай) з bluetooth-з'єднанням і програмним забезпеченням. Для інтерпретації результатів було виконано підключення до вебсервісу AMAZON. Аналізували такі показники: симпатовагальний баланс HF/LF для визначення вегетативного тону, RMSSD — квадратний корінь із середнього квадрата різниці величин послідовних пар інтервалів NN, що оцінює рівень адаптації (кількісна оцінка виснаження резервів адаптації); загальна потужність спектра, що відтворює сумарний ефект вегетативного впливу на серцевий ритм усіх рівнів регуляції та свідчить про можливість функціональних резервів організму, стрес-індекс, SDNN — стандартне відхилення всіх інтервалів NN, що свідчить про наявність і вираженість серцево-судинного ризику (СС-ризик).

Результати. Установлено, що показник SDNN, зниження якого свідчить про СС-ризик, становив $(31,29 \pm 1,80)$ м/с у 78,9 % обстежених хворих. За аналізом показника RMSSD, що характеризує адаптаційні можливості організму, було виявлено ознаки порушення (зриву) адаптації — $(18,2 \pm 2,9)$ м/с ($p < 0,05$) у майже половини хворих (47,4 %), що також вказувало на послаблення парасимпатичних впливів на ритм серця. Аналіз співвідношення LF/HF виявив значне його підвищення у $(1,89 \pm 0,15)$ (63,2 %) хворих, що свідчить про збільшення симпатичної регуляції та зменшення парасимпатичного впливу на серцеву діяльність ($p < 0,05$). Загальна потужність спектра в середньому була збереженою, але ознаки виснаженості функціонального резерву організму спостерігались у 26,3 % хворих на ГЕРХ. Більше ніж у половини хворих на ГЕРХ (52,6 %) відзначене суттєве підвищення стрес-індексу $(121,2 \pm 10,9)$ до рівня «тривожність» ($p < 0,05$).

Висновки. Оцінка ВРС за допомогою PRECISE-діагностики показала, що в більшості випадків ГЕРХ асоційована з підвищеним серцево-судинним ризиком на тлі зниження адаптаційного потенціалу за рахунок вегетативного дисбалансу у бік гіперсимпатикотонії, що призводить до недостатнього рівня стресостійкості.

Калашников Н.А., Царалунга В.Н.

Главный военный клинический госпиталь
МО Украины, НМУ им. А.А. Богомольца,
г. Киев, Украина

Опыт использования госпитальной шкалы тревоги и депрессии у пациентов перед диагностической сигмо- и колоноскопией

Цель: оценить влияние тревожно-депрессивного синдрома, одного из значимых расстройств психических функций у пациентов с патологией пищеварительного тракта, с помощью госпитальной шкалы тревоги/депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) перед сигмо- и колоноскопией с целью оптимизации эндоскопического и общеклинического комплайенса и выявления взаимосвязи патологии прямой и ободочной кишки с наличием тревоги/депрессии.

Материалы и методы. Проведено экспресс-анкетирование 65 пациентов (52 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 20 до 86 лет, направленных на сигмо- и колоноскопию с января по декабрь 2019 года. Для определения симптомов тревоги/депрессии использовали шкалу HADS. Если испытуемый набирал 11 баллов и выше, у него определяли выраженные симптомы тревоги/депрессии, от 8 до 10 — субклинические симптомы тревоги/депрессии. Если испытуемый набирал 7 баллов и менее, то считали, что у пациента отсутствуют данные симптомы.

Результаты. У 42 (64,6 %) пациентов с изменениями ободочной и прямой кишки выявили тревогу/депрессию по шкале HADS. Из них у 4 (10 %) пациентов диагностирован рак прямой и ободочной кишки, у 5 (12,5 %) — полипы прямой и ободочной кишки, у 11 (27,5 %) — долихосигма, у 10 (25,0 %) — эритематозная колонопатия, у 12 (30,0 %) — хронический геморрой в фазе ремиссии. Тревога/депрессия наблюдалась у 23 (13,8 %) пациентов без изменений ободочной кишки, что косвенно свидетельствует об определенной связи нарушений психики в виде тревоги/депрессии с патологией ободочной и прямой кишки в соотношении 1 : 3,5.

Выводы. Применение HADS-анкетирования перед сигмо- и колоноскопией позволяет обнаружить сочетание тревоги/депрессии у 64,6 % пациентов с патологией ободочной и прямой кишки и только у 13,8 % пациентов без эндоскопических изменений. HADS-анкетирование индивидуализирует подход к каждому пациенту с учетом состояния его психики, способствуя комфорту эндоскопических исследований толстой кишки за счет повышения эндоскопического комплайенса. HADS-

анкетирование повышает эффективность диагностического скрининга заболеваний ободочной и прямой кишки, включая опухолевую патологию.

Камарчук Л.В.

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків
НАМН», м. Харків, Україна

Анатомічні форми й рухова активність шлунка в підлітків із функціональною диспепсією

Мета: визначити анатомічні форми шлунка та оцінити характер шлункових моторно-евакуаторних порушень у підлітків із функціональною диспепсією (ФД).

Матеріали та методи. Обстежені 48 хворих 12–18 років (20 дівчат і 28 хлопців) із ФД. Форму шлунка та його моторно-евакуаторну функцію визначали за допомогою методу динамічної гастросцинтиграфії на синтіляційній гамма-камері ГКС-301Т. Як радіофармапрепарат (РФП) застосовували Тс-пертехнетат.

Результати. Установлено, що в усіх хворих, які були під спостереженням, розташування шлунка було типовим, а контури його чіткими. Анатомічні форми шлунка були подані так: у вигляді рогу (47,3 %), риболовецького гачка (34,6 %), панчохи (14,5 %), пісочного годинника (1,8 %). У хлопців шлунок частіше мав вигляд рогу (58,8 %, $p_0 < 0,05$ порівняно з дівчатами), у той час як у дівчат переважала форма панчохи (42,9 %, $p_0 < 0,05$). Його середній скінтиграфічний розмір становив 15,3 см (від 12 до 18 см), а візуалізація всієї порожнини була можливою в середньому через 6 хвилин (від 2 до 16 хв). Більше ніж у половини пацієнтів (52,6 %) час візуалізації був прискореним, у 21,1 % — відповідав нормативним значенням, у 26,3 % — сповільненим. Евакуація РФП із шлунка починалася в середньому через 8,6 хв (від 3 до 20 хв). Лише у 27,3 % хворих евакуація починалася своєчасно, у переважній ж більшості хворих (73,7 %) — із затримкою. Про сповільнення моторної функції шлунка свідчили також такі показники, як час половинного спорожнення шлунка (Т1/2 хв), відсоток виведення РФП за 30 хвилин дослідження. У жодного хворого не зафіксовано своєчасного половинного опорожнення шлунка від РФП. За 30 хвилин у середньому виводилося тільки 26,2 % РФП. Більше ніж у третини хворих (36,8 %) сповільнення шлункової моторики було значним, у 21,1 % — помірним, у 42,1 % пацієнтів — незначним. Частота та вираженість моторних розладів зростали із просуванням РФП по порожнині шлунка. Найчастіше затримка шлункового вмісту спостерігалася в підлітків із постпрандіальним дистрес-синдромом (у 100 %) та з гіперацидністю. Пацієнти з незміненою шлунковою моторикою серед обстежених були відсутні.

Висновки. ФД у всіх підлітків супроводжується шлунковими моторно-евакуаторними порушеннями, які характеризувалися зниженням евакуації РФП із шлунка в усіх обстежених. Частота та вираженість сповільнення рухової активності шлунка зростали із просуванням РФП по порожнині шлунка.

Кіреєв І.В., Жаботинська Н.В.
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Застосування харчових добавок з цинком у профілактиці інфекції COVID-19

Актуальність. В умовах пандемії COVID-19 все частіше на перше місце виходять очікування населення щодо появи нових ефективних способів профілактики зараження коронавірусною інфекцією. Можливість застосування саме цинку в цьому напрямку пов'язана з тим, що він показав здатність інгібувати активність РНК-полімерази та реплікацію вірусу в моделі *in vitro*. У той же час в експериментальних дослідженнях було показано, що цинк при лікуванні посилює цитотоксичність та індукуює апоптоз при використанні *in vitro* разом із хлорохіном.

Метою нашої роботи було проведення аналізу останньої інформації щодо можливості застосування цинку в профілактиці інфекції COVID-19.

Матеріали та методи. Нами були проаналізовані рекомендації щодо лікування COVID-19: COVID-19 Treatment Guidelines Panel (National Institutes of Health, США, 2020); COVID-19 Rapid Guidelines (National Institute of Health and Care Excellence, Велика Британія, 2020), а також результати низки досліджень, у яких вивчалась ефективність цинку в лікуванні та профілактиці гострих вірусних інфекцій.

Результати. У метааналізі, що оцінював дослідження, де порівнюють ефективність добавки цинку та плацебо, високі дози цинку зменшували тривалість, але не тяжкість симптомів гострих вірусних інфекцій. Загальні побічні ефекти та особливо нудота були значно частішими при застосуванні цинку (який, можливо, був дозозалежним), і ефект профілактичних добавок цинку був невизначеним. У той же час існують результати зведеного аналізу рандомізованих контрольованих досліджень добавок цинку, які свідчать про те, що цинк сприяє зменшенню тривалості та тяжкості діарії в дітей із дефіцитом цинку. Але дані, чи може добавка цинку бути корисною пацієнтам з інфекціями нижніх дихальних шляхів, викликаних коронавірусною інфекцією, не наведені. Крім того, якщо в пацієнта не підтверджений або не підозрюється дефіцит цинку, немає необхідності давати пацієнту дозу, вищу від рекомендованої добової норми.

Висновки. Таким чином, сьогодні недостатньо даних для рекомендацій за або проти застосування цинку для лікування або профілактики COVID-19. Крім того, згідно з рекомендаціями National Institutes of Health, не слід використовувати цинк у дозі, вищій від рекомендованої дієтичної норми, для профілактики COVID-19, окрім випадків проведення клінічного випробування. Але, зважаючи на результати противірусної активності цинку, отримані *in vitro*, він є найбільш вірогідним кандидатом для клінічних випробувань, що будуть оцінювати його ефективність в профілактиці та лікуванні COVID-19.

Кленіна І.А., Грабовська О.І.,
Завгородня Н.Ю.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Особливості вмісту жовчних кислот у жовчі дітей залежно від наявності стеатозу печінки й генотипу *TLR4*

Мета: дослідити біохімічний склад жовчі дітей залежно від наявності стеатозу печінки і генотипу *TLR4*.

Матеріали та методи. У ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» були обстежені 26 дітей, яких розподілили на 2 групи: 1 — 10 дітей зі стеатозом, 2 — 16 дітей без стеатозу. Наявність стеатозу печінки встановлювали за допомогою апарата FibroScan 502 Touch F60156 (Echosens, Франція) із дослідженням CAP. Жовч у пацієнтів була отримана методом дуоденального зондування. Визначення вмісту таурохолевої (ТХ), тауродезоксиохолевої (ТДОХ), глікохолевої (ГХ) і глікодезоксихолевої (ГДОХ) жовчних кислот у жовчі було проведене за допомогою методу тонкошарової хроматографії. У дітей обох груп було проведене молекулярно-генетичне обстеження на носійство SNP гена *TLR4* (Asp299Gly) у «дикому» (AA) або гетерозиготному (AG) стані.

Результати. Виявлено, що 100 % обстежених дітей із стеатозом були носіями «дикого» генотипу (Asp299Asp) *TLR4* (AA), у жовчі (порція В) цих дітей встановлене вірогідне збільшення холевої кислоти (ХК) — в 1,3 раза ($p > 0,05$) порівняно з 2 групою. Збільшувався вміст ТХ майже у 2,5 раза ($p > 0,05$), вміст ГХ знижувався відповідно в 1,3 раза ($p > 0,05$) порівняно з 2 групою. У 1 групі зміни складу жовчі (порція В) відбувалися за рахунок збільшення в 1,4 раза продукції таурохолатів щодо глікохолатів. У дітей 2 групи відношення таурохолатів до глікохолатів становило 1 : 2, генетичною особливістю 12,5 % дітей була присутність SNP гена *TLR4* (Asp299Gly) у гетерозиготному стані (AG). У дітей 1 групи в жовчі (порція С) вірогідно збільшувався вміст усіх фракцій жовчних кислот: ТХ, ТДОХ і ГХ — в 1,3 раза ($p > 0,05$), ГДОХ — на 11 % ($p > 0,05$) порівняно з 2 групою.

Висновки. Установлено різнонаправлені зміни біохімічного складу жовчі і співвідношення фракцій жовчних кислот у порціях (В) і (С) у дітей зі стеатозом печінки, які є носіями «дикого» генотипу (Asp299Asp) *TLR4*.

Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є.
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Гендерний аналіз пацієнтів дитячого віку із деструктивними формами гострого апендициту

Мета: провести аналіз гендерної відмінності в діагностиці та лікуванні деструктивних форм гострого апендициту серед дітей Вінницької області в період із 2005 по 2018 рік.

Матеріали та методи. Для реалізації мети був проведений аналіз 980 медичних карт стаціонарних хворих із деструктивними формами гострого апендициту, які лікувались у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні в період із 2005 по 2018 рік. Групою дослідження були пацієнти від 1,5 до 18 років.

Результати. Відсоток оперованих дітей із деструктивними формами гострого апендициту виявився близьким серед хлопчиків і дівчаток та прямував до рівноважного значення. У 55,3 % випадків від деструктивних форм гострого апендициту страждали хлопчики, у дівчат вищезгадані форми даної патології були виявлені в 431 особи — 44,7 %. Слід зазначити, що звернення до лікаря частіше здійснювали батьки дівчаток у зв'язку з усвідомленням небезпеки щодо можливих ускладнень з боку репродуктивної функції в майбутньому. Потрібно відмітити позитивну роботу лікарів області, особливо з пацієнтами жіночої статі, щодо диференціальної діагностики в таких пацієнтів.

Висновки. Проведене гендерне дослідження пацієнтів дитячого віку з приводу деструктивних форм гострого апендициту серед мешканців Вінницької області свідчить, що розподіл захворювання серед хлопчиків і дівчаток близький до 50 %. Проте для запобігання проблем із дітородною функцією в дівчат у майбутньому і надалі необхідно впровадження нових методів діагностики та лікування, проведення заходів, що будуть підвищувати медичну освіченість населення.

Коробко А.Р.

КЗВО «Рівненська медична академія» РОР,
м. Рівне, Україна

Тернопільський національний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

С-реактивний білок, прокальцитонін як прогностичні показники інфекційного ураження підшлункової залози

Актуальність. Як відомо, плазмовий прокальцитонін (ПКТ) є високоспецифічним маркером бактеріальної інфекції та сепсису, а С-реактивний білок (СРБ) — маркером запалення. Щодо гострого панкреатиту, то це небактеріальний запальний стан підшлункової залози, який зустрічається в більшості пацієнтів. У близько 20–30 % розвивається тяжка форма, що часто пов'язана з інфікуванням та дисфункцією одного або декількох органів, що вимагає інтенсивної терапії. Інфікування панкреонекрозу та перипанкреатичного некрозу зустрічається приблизно у 20–40 % пацієнтів із тяжким гострим панкреатитом і пов'язане з погіршенням дисфункції органів.

Мета: провести аналіз діагностичної ефективності прокальцитоніну та С-реактивного білка залежно від форми гострого панкреатиту та встановити кореляційний зв'язок.

Матеріали та методи. Дослідження проводилися на базі центру лікування гострого деструктивного панкреатиту Рівненської обласної клінічної лікарні. Об'єктом

дослідження були 50 пацієнтів із гострим панкреатитом, діагноз якого був встановлений на основі клініко-анамнестичних даних. Рівні С-реактивного білка та прокальцитоніну визначалися за допомогою імуноферментного аналізу. Дослідження проводилися шляхом порівняльного аналізу значень СРБ і ПКТ та їх кореляційного зв'язку із запальним ураженням підшлункової залози.

Результати. Серед обстежених ($n = 50$) було 36 чоловіків і 14 жінок. Середній вік становив $(44,57 \pm 10,64)$ року. Лише 38 % пацієнтів надійшли в перші 48 годин захворювання. Аналіз клініко-морфологічного діагнозу показав, що у 31 (62 %) хворого був виявлений гострий панкреатит, у 19 (38 %) — інфікований панкреонекроз. Було встановлено, що рівень прокальцитоніну швидко підвищується у відповідь на прозапальний подразник бактеріального походження: чутливість та специфічність ПКТ для гострого панкреатиту становили 0,71 та 0,84. Чутливість та специфічність ПКТ для прогнозування інфікованого некрозу підшлункової залози становили 0,79 та 0,90 (рівень ПКТ $> 3,6$ нг/мл). У той же час рівень СРБ також підвищується у відповідь на запалення, проте чутливість та специфічність СРБ до інфекційного ураження тканин підшлункової залози були статистично менш значущими: для гострого панкреатиту становили 0,65 та 0,45, а для інфікованого панкреонекрозу — 0,7 та 0,52 відповідно.

Висновки. Установлений сильний кореляційний зв'язок рівня ПКТ ($r = 0,75$) та середній кореляційний зв'язок вмісту СРБ ($r = 0,5$) відповідно до інфекційного ураження тканин підшлункової залози.

Косинський О.В., Бузмаков Д.Л.

ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Постхолецистектомічний синдром: медичні і соціальні аспекти обмеження життєдіяльності

Мета: вивчити ефективність методу визначення основних медичних і соціальних аспектів обмеження життєдіяльності у хворих з інвалідизуючими наслідками хірургічного лікування жовчнокам'яної хвороби за доменами Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності і здоров'я (МКФ).

Матеріали та методи. У роботі обстежені 108 хворих, які мали групу інвалідності із діагнозом «постхолецистектомічний синдром» (ПХЕС). В 11,1 % (12) хворих на ПХЕС була II група, а III група — у 88,8 % (96) пацієнтів. Жінок було майже у 2,5 раза більше, ніж чоловіків (70,3 та 29,6 %). У віковій категорії 51–70 років частота ускладнень холелітіазу була вищою в чоловіків, ніж у жінок, — 76,3 % (58) і 46,8 % (15 осіб), $P < 0,05$. В обох гендерних групах переважали особи працездатного віку (31–60 років), із середньою тяжкістю праці в анамнезі — 69 (63,8 %) пацієнтів, супутню патологію діагностували у 97 (89,8 %) хворих. Медичні та со-

ціальні аспекти обмеження життєдіяльності оцінювали за доменами МКФ. Застосовували показник негативної шкали зі ступенем 0 (0–4 %) — немає, до 4 (96–100 %) — абсолютні. Отримані показники статистично оброблялися для визначення вірогідності їх змін.

Результати. За даними експертних справ, основними причинами інвалідності при ПХЕС були посттравматичні стриктури жовчовивідних шляхів і резидуальний холелітіаз — 75,9 % (82 пацієнти). Для ПХЕС домени b2-280-289 визначали середні показники на 45 % нижчими при кількості більше ніж 2 операції до визначення групи, $P < 0,05$. Показники домену b535-539 у всіх обстежених визначали порушення перетравлення, у 49,1 % (53) випадків — як «значимі» (25–49 %), у 25 % (27) — «високі, інтенсивні» (50–95 %) та у 25,9 % (28 інвалідів) — як «повні» (96–100 %). Оцінка за доменами b540-548 (загальні метаболічні функції): були «значимі» в 23,1 % (25) випадків, «високі, інтенсивні» — у 61,1 % (66) і як «повні» — у 17,6 % (19) пацієнтів. Регуляція водного, мінерального і електrolітного балансу (домен b545-549) визначалася як «інтенсивно» порушена у 65,7 % (71) інвалідів, а у 9,3 % (10) пацієнтів — як «повне» порушення. Схожі тенденції визначались і за показниками соціальних доменів: робота (d810-d839), економічне життя (d860-d879), зайнятість (d840-d859).

Висновки. Міжнародна класифікація функціонування, обмежень життєдіяльності і здоров'я дозволяє кількісно, всебічно оцінити медичні і соціальні аспекти обмежень у хворих при ПХЕС. Цей підхід при оцінці дозволить оптимізувати обсяги оперативного й консервативного лікування та оцінити реабілітаційні заходи із прогнозуванням розвитку тривалої тяжкої інвалідності при цій патології.

Котик Ю., Андрійченко І.

*Українська військово-медична академія,
м. Київ, Україна*

НПЗП-асоційовані гастропатії у військовослужбовців: лікування та профілактика

Мета: оцінити вплив факторів ризику (ФР) та їх поєднання на розвиток ерозивно-виразкових пошкоджень гастродуоденальної зони (ГДЗ) у військовослужбовців.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилися 100 пацієнтів, які проходили стаціонарне лікування в клініці гастроентерології Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» з ерозивно-виразковими пошкодженнями гастродуоденальної зони, що підтверджені ендоскопічно, та мали один чи кілька факторів гастроінтестинального ризику. Розподіл на групи здійснювався відповідно до факторів ризику. Враховувалися такі фактори ризику — куріння, участь у бойових діях (стресовий чинник) та поєднання цих факторів. Контрольну групу становили пацієнти з ерозивно-виразковими пошкодженнями гастродуоде-

нальної зони та відсутністю факторів ризику. Дослідження здійснювалося шляхом ретроспективного аналізу історій хвороби.

Результати. Установлено, що за наявності одного ФР зростає частота виникнення множинних ерозивних пошкоджень ГДЗ (31,4 % у курців та 27,3 % у комбатантів) порівняно з контрольною групою (16 %). Участь у бойових діях, як стресовий чинник, сприяє зростанню частоти та розмірів виразкових пошкоджень (у 36,4 % пацієнтів мали місце виразки розміром до 1 см порівняно з 32 % пацієнтів без ФР, а також 9 % пацієнтів мали виразки розміром понад 1 см проти 4 % пацієнтів без ФР). Поєднання обох ФР сприяло зростанню частоти поодиноких ерозивних пошкоджень (50 % пацієнтів порівняно з 48 % пацієнтів без ФР) та вірогідному зростанню частоти виразкових пошкоджень розміром понад 1 см (11 % пацієнтів порівняно з 4 % пацієнтів без ФР та 8,6 % у курців і 9,1 % у комбатантів). Окремо слід відмітити, що в пацієнтів при поєднанні ФР розміри виразкових дефектів слизової оболонки шлунка коливались у межах від 1,5 до 5 см.

Висновки. Аналіз отриманих даних свідчить про те, що у військовослужбовців за наявності факторів гастроінтестинального ризику збільшується частота ерозивно-виразкових пошкоджень гастродуоденальної зони, а при поєднанні кількох факторів (куріння та стресовий чинник) збільшується вираженість змін слизової оболонки, що призводить до погіршення прогнозу в пацієнтів та підвищення витрат на лікування. Результати підтверджують дані попередніх досліджень та потребують детального вивчення особливостей перебігу ерозивно-виразкових захворювань гастродуоденальної зони у військовослужбовців.

Кушніренко І.В., Мосійчук Л.М.,

Шевцова О.М., Коненко І.С.,

Ярош В.М., Васильєва І.О.

*ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна*

Клінічні прояви при передракових станах шлунка при поєднанні із патологією щитоподібної залози й з урахуванням ознак вегетативних змін за А.М. Вейном

Мета: вивчити клінічні прояви у хворих із передраковими станами шлунка в умовах коморбідності.

Матеріали та методи. Обстежені 46 хворих розподілені за змінами у структурі щитоподібної залози: I група — 19 осіб із вузловими змінами, II — 18 осіб із дифузними змінами, III — 8 осіб без змін у структурі щитоподібної залози. Критерії відбору до обстеження: атрофія та/або кишкова метаплазія слизової оболонки шлунка за даними гістологічного дослідження. Проводили опитування за анкетною Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), що включала 15 питань щодо симптомів. Ступінь їх вираженості оцінювали за 7-бальною шкалою Лайкерта. Відповіді згрупова-

ні за проявами синдрому абдомінального болю, рефлюкс-синдрому, диспептичного синдрому, діарейного синдрому та синдрому запорів і за сумарною оцінкою інтенсивності симптомів. Ознаки вегетативних змін враховувалися за анкетною А.М. Вейна.

Результати. Середній вік по групах становив: I група — $(65,4 \pm 1,9)$ року, II група — $(55,8 \pm 3,2)$ року, III група — $(57,7 \pm 3,6)$ року. Пацієнти I групи були старшими порівняно із II ($p < 0,01$) та III ($p > 0,05$). Частота провідних симптомокомплексів у групах не мала значної різниці, але майже вдвічі рідше виявляли діарейний синдром у I групі, ніж у II ($p = 0,09$). Значною мірою виявляли як симптоми абдомінального болю, так і диспептичного синдрому та здебільшого в поєднанні із проявами рефлюксу. У II групі спостерігали більшу інтенсивність рефлюкс-синдрому ($4,53 \pm 0,84$), ніж у хворих II групи ($3,84 \pm 0,73$), ($p < 0,05$), та більшу інтенсивність диспептичного синдрому ($10,17 \pm 0,92$), ніж у I групі ($7,10 \pm 1,07$) ($p < 0,05$). Інтенсивність деяких синдромів асоціювалася із кількістю балів пацієнтів за Вейном: кількість балів за Вейном та абдомінальний біль ($r = 0,334$; $p = 0,030$), діарейний синдром ($r = 0,383$; $p = 0,012$), диспептичний синдром ($r = 0,338$; $p = 0,029$), загальна інтенсивність проявів ($r = 0,473$; $p = 0,002$).

Висновки. У всіх трьох групах спостерігаються прояви основних клінічних синдромів. Пацієнтів із дифузними змінами в щитоподібній залозі відрізняє більша інтенсивність рефлюкс-синдрому та диспептичного синдрому порівняно із пацієнтами лише з вузловими змінами ($p < 0,05$ та $p < 0,05$ відповідно). Зв'язок клінічних проявів і показників вегетативного дисбалансу свідчить про значний внесок порушень у цій сфері у формування клінічної симптоматики.

Махніцька І.В., Бабінець Л.С.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

Ефективність комбінації декспантенолу і метилметіоніну для корекції клінічних симптомів хронічного *H.pylori*-асоційованого гастриту на тлі хронічного панкреатиту

Мета: дослідити ефективність використання двокомпонентної вітамінної комбінації — декспантенолу (провітаміну B₅) і метилметіоніну (вітаміну U) — у комплексній терапії хворих на хронічний гастрит (ХГ), асоційований із *H.pylori*, у поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП) шляхом аналізу динаміки клінічних симптомів і синдромів пацієнтів.

Матеріали та методи. Обстежені 25 пацієнтів із *H.pylori*-асоційованим ХГ на тлі ХП, які знаходилися під спостереженням сімейного лікаря. Пацієнти були розподілені на дві групи: I група (10 хворих) отримувала загальноприйняте комплексне лікування (ЗПЛ),

II група (15 хворих) — ЗПЛ + доктовіт, діючою основою якого є синергічна комбінація декспантенолу (провітаміну B₅) і метилметіоніну (вітаміну U), протягом 2 місяців.

Результати. Виявлена позитивна динаміку клінічних проявів в обох групах пацієнтів, проте лікувальний ефект у II групі був вагомішим: зменшення проявів диспептичного та анемічного синдромів на 26,7 та 46,7 % відповідно, гіповітамінозу — на 16,5 % порівняно з даними I групи.

Висновки. Доведено доцільність використання у комплексній протокольній терапії пацієнтів із ХП у поєднанні з *H.pylori*-асоційованим ХГ 2-місячного курсу двокомпонентної вітамінної комбінації — декспантенолу (провітаміну B₅) і метилметіоніну (вітаміну U) — за даними більш статистично значущої позитивної динаміки зменшення проявів диспептичного та анемічного синдромів, гіповітамінозу стосовно таких під впливом протокольної терапії ($p < 0,05$).

Мігенько Б.О., Мігенько Л.М.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

Застосування модифікованого лаважу кишечника у пацієнтів з хронічним панкреатитом і трофологічними порушеннями після перенесеного гострого панкреатиту

Мета: оцінити доцільність застосування модифікованого методу лаважу кишечника для корекції мальдигестії та полінутрієнтної трофологічної недостатності (ПТН) при хронічному панкреатиті (ХП), що виник після перенесеного гострого панкреатиту (ГП).

Матеріали та методи. Досліджена ефективність застосування модифікованого лаважу кишечника для покращення ентерального травлення у хворих на ХП з ознаками ПТН після перенесеного гострого панкреатиту. Обстежені 60 хворих на ХП після перенесеного в анамнезі ГП. I група (38 пацієнтів) отримувала загальноприйнятий комплекс лікування ХП (ЗЛ), II група (22 хворі) — у комплекс лікування додатково до ЗЛ включали курс модифікованого лаважу кишечника, 1–5 процедур, залежно від тяжкості клінічної симптоматики, а ефективність й тривалість визначали за лабораторними, антропометричними та інструментальними параметрами ХП і ПТН при ХП після перенесеного ГП.

Результати. Запропонована методика дає можливість збільшити час лаважу кишечника за рахунок пульсуючої подачі рідини, забезпечує щадний вплив промивання на слизову оболонку кишки, запобігає додатковій травматизації кишечника за необхідності такого введення лікарських засобів. Використання подвійного контура дозволяє вводити лікарські засоби одразу після лаважу без виймання зонда, запобігаючи

таким чином змішуванню і можливим побічним ефектам за потреби одночасного застосування декількох лікарських засобів.

Висновки. Проведений аналіз рівня С-реактивного протеїну (СРП) показав, що цей параметр може слугувати маркером глибини інтоксикації й гостроти запалення, а також бути визначальним для призначення кількості процедур кишкового лаважу: при СРП 3,0–7,0 г/мл виконували одну процедуру лаважу; при СРП 7,0–14,0 мг/л — 3 процедури, при СРП \geq 14,0 мг/л — 5 процедур. Застосування курсу процедур кишкового лаважу в загальноприйнятому лікуванні пацієнтів із хронічним панкреатитом після перенесеного гострого панкреатиту призвело до вірогідного більш ефективного зменшення больового синдрому, покращення антропометричних параметрів, показників копрограми і нормалізації про- і антиоксидантних змін.

Мосійчук Л.М., Кушніренко І.В.,
Татарчук О.М., Петішко О.П.,
Шевцова О.М., Васильєва І.О.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Рівень прозапальних цитокінів у хворих із коморбідною патологією шлунка та щитоподібної залози

Мета: визначити особливості рівня прозапальних цитокінів у хворих із передраковими станами шлунка та патологією щитоподібної залози (ЩЗ).

Матеріали та методи. Були обстежені 45 хворих із передраковими станами шлунка, які знаходилися на лікуванні у відділі захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі обстежені хворі були розподілені на групи: I групу становили 19 хворих із вузлами ЩЗ, II — 18 хворих із дифузними змінами ЩЗ; III група — 8 пацієнтів без патології ЩЗ. Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб. Рівні інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), ІЛ-18 та фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою вбудованих наборів реактивів фірми «Вектор-БЕСТ».

Результати. Проведені дослідження показали, що у 57,9 % (в 11 із 19) хворих I групи, у 44,4 % (у 8 із 18) хворих II групи та у 37,5 % (у 3 із 8) хворих III групи підвищений рівень ІЛ-8 у сироватці крові. Його концентрація у хворих I групи була вірогідно вища в 3,1 раза ($p < 0,05$), у 2 рази ($p < 0,05$) та у 2,7 рази ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою, II та III групою хворих відповідно. Необхідно відмітити, що медіана значення рівня ІЛ-8 у сироватці крові II та III груп хворих вірогідно не відрізнялась від контрольних значень. Концентрація TNF- α у I групі була вірогідно вищою в 1,4 раза ($p < 0,05$), у 2,3 рази ($p < 0,05$) та в 3,5 рази ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою, II та III групою хворих відповідно. У хворих встановлено кореляційний зв'язок між рівнем TNF- α та ІЛ-8 ($r = +0,49$, $p < 0,01$), дисплазією шлунка ($r = +0,34$, $p < 0,05$). У I групі хво-

рих був встановлений зворотний кореляційний зв'язок між TNF- α та контурами (чіткі) капсули ЩЗ ($r = -0,61$, $p < 0,05$) та з фіброзними тяжами ($r = -0,64$, $p < 0,01$). Медіана рівня ІЛ-18 у досліджених хворих статистично не відрізнялася від контрольної групи та між групами хворих. Кореляційний аналіз встановив зв'язок рівня ІЛ-18 із виразками шлунка ($r = +0,31$, $p < 0,05$). Крім того, у I групі хворих рівень прозапального ІЛ-18 корелював із наявністю ксантом ($r = +0,50$, $p < 0,05$).

Висновки. Установлено підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-8 та TNF- α) у сироватці крові, що вказує на прогресування запальних процесів у хворих із вузлами ЩЗ.

Моцюк В.М., Пентюк Н.О., Пентюк Л.О.
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Клінічне значення шкали контролю нутритивного стану CONUT у хворих на цироз печінки

Мета: оцінити зв'язок шкали контролю нутритивного стану CONUT (Controlling Nutritional Status Score) з тяжкістю цирозу печінки (ЦП) у госпіталізованих пацієнтів.

Матеріали та методи. Обстежені 54 хворі на ЦП (середній вік $(56,10 \pm 1,93)$ року, із них 32 чоловіки) етанолової та вірусної етіології. У 78,8 % встановлений ЦП класу С за Child-Turcotte-Pugh (СТР), у 22,2 % — ЦП класу В. 37 % пацієнтів мали 20–29 балів за MELD, 48,1 % пацієнтів — більше ніж 30 балів. Нутритивний стан оцінювали за шкалою CONUT, яка використовує 2 біохімічні (альбумін та загальний холестерин сироватки крові) та 1 імуний (кількість лімфоцитів крові) показники.

Результати. Задовільний нутритивний стан (CONUT 0–1 бал) не був виявлений у жодного обстеженого. Легка мальнутриція (2–4 бали), помірна мальнутриція (5–8 балів) та тяжка мальнутриція (9–12 балів) виявлялася у 37; 59,3 та 3,7 % хворих відповідно. Збільшення тяжкості ЦП асоціювалось із збільшенням частки хворих із помірною і тяжкою поживною недостатністю. У хворих на ЦП класу В середній бал CONUT становив $(3,67 \pm 0,49)$, у хворих на ЦП класу С — $(5,71 \pm 0,25)$ бала ($p < 0,05$). Індекс CONUT корелював із шкалою СТР, але не корелював із шкалою MELD ($r = 0,37$, $p < 0,05$; $r = 0,12$, $p > 0,05$ відповідно). У хворих із помірною та тяжкою мальнутрицією реєструвалися більша частота резистентного до діуретичної терапії асцити, маніфестної печінкової енцефалопатії, вищі рівні креатиніну та С-реактивного білка в сироватці крові, ніж у хворих із легкою мальнутрицією ($(139,00 \pm 4,85)$ мкмоль/л проти $(98,10 \pm 2,05)$ мкмоль/л та $(9,21 \pm 1,21)$ мг/л проти $(4,12 \pm 0,87)$ мг/л відповідно, $p < 0,05$). Протягом місяця з моменту обстеження 8 із 54 пацієнтів померли. Пацієнти, у яких виникли фатальні ускладнення ЦП протягом першого місяця спостереження, мали порівнянні показники тяжкості захворювання за шкалами СТР та MELD, але більш

тяжку нутритивну недостатність за шкалою CONUT, ніж хворі, які вижили (СТР — $(10,70 \pm 0,91)$ бала проти $(11,30 \pm 0,49)$ бала, $p > 0,05$; MELD — $(28,40 \pm 2,81)$ бала проти $(32,60 \pm 1,81)$ бала, $p > 0,05$; CONUT — $(7,50 \pm 0,33)$ бала проти $(4,87 \pm 0,32)$ бала, $p < 0,05$).

Висновки. Нутритивна недостатність є типовим ускладненням декомпенсованого ЦП. Помірна та тяжка мальнутриція (CONUT > 5 балів) асоціюється з більшою тяжкістю ускладнень та несприятливим прогнозом у хворих на ЦП.

Онуфрик З.Я.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

Вплив тютюнопаління на формування остеодefіциту при хронічному панкреатиті

Мета: встановити вплив тютюнопаління на формування остеодefіциту (ОД) при хронічному панкреатиті (ХП) на основі параметрів рентгенівської денситометрії хворих на ХП, курців і некурців.

Матеріали та методи. Обстежили 80 пацієнтів з ХП віком 25–70 років (чоловіків — 49, жінок — 31; 40 курців, 40 некурців), яким провели дослідження поперекового відділу хребта за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра.

Результати. Аналіз параметрів кістки курців і некурців з ХП виявив вірогідне їх зниження в групі курців до рівня остеопенії III ступеня, у групі некурців — до рівня остеопенії II ступеня, що дало підстави вважати, що тютюнопаління є одним із факторів, що впливають на розвиток ОД при ХП. Також виявлено сильну негативну кореляцію між стажем тютюнопаління і показником мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) ($r = -0,718$; $p < 0,05$).

Висновки. При ХП формувався вторинний остеодefіцит у середньому на рівні остеопенії II ступеня, який поглиблювався при супутньому тютюнопалінні до рівня остеопенії III ступеня та із збільшенням стажу тютюнопаління у курців (сильний негативний кореляційно-регресійний зв'язок між стажем тютюнопаління і показником МЩКТ ($r = -0,718$; $p < 0,05$)).

Пентюк Н.О., Моцюк В.М., Марлова А.С., Томашкевич Г.І.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Адаптація й валідація української версії опитувальника LDUST у хворих на цироз печінки

Мета: створити українську версію інструменту скринінгу мальнутриції при хворобах печінки Liver Disease Undernutrition Screening Tool (LDUST).

Матеріали та методи. Процес перекладу та культурної адаптації LDUST включав: а) переклад оригінальної англійської версії українською мовою двома незалежними перекладачами; б) створення україномовної синтезованої версії; в) зворотний переклад двома засліпленими щодо оригінальної версії носіями англійської мови; г) перевірка концептуальної, семантичної, ідіоматичної відповідності групою лікарів, перекладачів, філологів; г) тестування префінальної версії у хворих на цироз печінки (ЦП).

Результати. Україномовна версія LDUST містить 6 запитань для пацієнта: 1. Як Ви харчуєтесь останнім часом? Відповіді: А — добре; В — їм менше звичайного протягом 1 місяця; С — їм менше звичайного протягом періоду, що триває більше ніж 1 місяць. 2. Чи схуднули Ви за останній рік? Відповіді: А — ні; В — так, трохи схуднув(-ла); С — так, дуже схуднув(-ла). 3. Чи Ви помітили, що жирові відкладення зменшилися або що руки чи ноги стали тоншими? Відповіді: А — ні; В — так, трохи; С — так, дуже. 4. Чи Ви помітили втрату м'язової маси на обличчі, у ногах або в плечах? Відповіді: А — ні; В — так, трохи; С — так, дуже. 5. Чи є у Вас які-небудь набряки чи рідина в животі або в ногах? Відповіді: А — ні, жодної рідини; В — так, трохи рідини; С — так, багато рідини. 6. Чи в змозі Ви займатися звичними повсякденними справами? Відповіді: А — так, жодних обмежень; В — ні, іноді я не можу займатися звичними повсякденними справами через сильну втому або слабкість; С — ні, я часто не можу займатися звичними повсякденними справами через сильну втому або слабкість. Дві або більше відповідей В або С свідчать про недостатність харчування та необхідність подальшої оцінки нутритивного стану. Префінальна версія була протестована двічі з інтервалом 7 днів у 54 хворих на ЦП різного віку, статі, рівня освіти, тривалості захворювання. Елементи опитування були розцінені респондентами як чіткі, однозначні та зрозумілі, результати тест-ретест практично не відрізнялись. Недостатність харчування виявлена у 87 % пацієнтів, її частота зростає від 66,6 % у хворих на ЦП класу В до 95,2 % у хворих на ЦП класу С. Демографічні та соціальні чинники не впливали на виявлення нутритивної недостатності.

Висновки. Україномовна версія опитувальника LDUST має достатній рівень надійності та валідності для подальшого використання у клінічній практиці у хворих на ЦП.

Пролом Н.В., Руденко А.І., Галінський О.О., Гайдар Ю.А.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» м. Дніпро, Україна

Стан слизової оболонки шлунка при грижах стравохідного отвору діафрагми

Мета: вивчення функціонально-морфологічного стану слизової оболонки шлунка (СОШ) у хворих із грижею стравохідного отвору (СО) діафрагми.

Матеріали та методи. Дослідження проведене у хворих ($n = 31$) із грижею стравохідного отвору діафрагми, що була підтверджена ендоскопічно й морфологічно. Контрольну групу становили 20 пацієнтів без захворювань. Шлункову секрецію збирали під час езофагогастроскопічного дослідження методом відсмоктування в градуйовану пробірку. У шлунковому вмісті визначали його рН, концентрацію пепсину, глікопротеїнів, сіалових кислот (СК), фукози, гексозамінів.

Результати. Встановлено, що у 27 (88,4 %) пацієнтів переважала гіперацидна й ацидна шлункова секреція (ШС), у 4 (11,6 %) — анацидна. Протеолітична ШС-активність зберігалась на рівні контрольних величин у 14 (45,1 %) пацієнтів, підвищена активність — у 13 (43,3) ($p < 0,05$). Концентрація глікопротеїнів у ШС у 87,1 % пацієнтів зростала у 2 рази ($p < 0,05$), СК — у 3,5 рази ($p < 0,05$), тоді як рівні фукози і гексозамінів зменшувалися в 3,9 рази ($p < 0,05$) і 1,9 рази ($p < 0,05$) відповідно. Зіставлення факторів агресії і захисту ШС дозволило виділити в 65,4 % декомпенсаторний і в 34,6 % компенсаторний варіанти адаптаційно-компенсаторної реакції СОШ.

Висновки. Отже, дефіцит і диспропорція компонентів полімерних структур слизового гелю призводили до зменшення стійкості глікопротеїнів до дій протеолітичних ферментів та сприяли формуванню патологічного процесу в СО езофагогастроуденальної зони. Стан покривного епітелію СОШ треба враховувати при виборі методу хірургічного і терапевтичного лікування хворих з грижею стравохідного отвору різного генезу.

*Пролом Н.В., Шевченко Б.Ф., Поляк Н.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна*

Хірургічне лікування хворих з грижами стравохідного отвору діафрагми

Мета: оцінка результатів хірургічного лікування у хворих з грижами стравохідного отвору діафрагми.

Матеріали та методи. У відділі хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» за 2017–2019 рр. обстежено 45 хворих з грижами стравохідного отвору діафрагми (ГСОД), серед яких 26 (57,9 %) жінок і 19 (42,2 %) чоловіків. Для встановлення та підтвердження діагнозу пацієнтам проводили рентгенологічне дослідження стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки на апараті OPERAT90SEX та з використанням спеціальних методик і прийомів. Одним з основних інструментальних методів дослідження була езофагогастроуденоскопія з візуальною оцінкою стану слизової оболонки стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки, з проведенням забору біопатів і шлункового соку та манометрія (дослідження моторної функції стравоходу і його сфінктерів).

Результати. Основними завданнями хірургічного втручання з приводу ГСОД були: усунення діафрагмальної грижі, відновлення нижнього стравохідного

сфінктера, відновлення кута Гіса, забезпечення вільного антеградного пасажу їжі, збереження внутрішньочеревної ділянки стравоходу довжиною 2 см і більше, а також фізіологічного натягу стравоходу. Принципи хірургічної корекції, якими ми керувалися при антирефлюксних оперативних втручаннях: виконання крурорафії (передня, задня, комбінована), фундоплікації, фундодіафрагмопексії. Серед оперованих пацієнтів у 27 (60 %) був встановлений діагноз «аксіальна ГСОД (тип I)», у 9 (20 %) — «параезофагеальна ГСОД (тип II)», «змішана ГСОД (тип III)» — у 8 (17,8 %) хворих, в 1 (2,2 %) пацієнта — «ГСОД із вкороченим стравоходом (тип IV)». Крурорафія виконана у 100 % пацієнтів: задня — у 24 (53,3 %) пацієнтів, передня та задня — у 13 (28,9 %) пацієнтів, алопластика — у 8 (17,8 %) пацієнтів. Виконані лапароскопічні фундоплікації: фундоплікація за Ніссеном — у 36 (80,0 %) пацієнтів, фундоплікація за Тупе — у 6 (13,3 %) пацієнтів, фундоплікація за Дором — у 3 (6,7 %) пацієнтів. Фундодіафрагмопексія виконана у 34 (75,6 %). Інтраопераційні ускладнення: пневмомедіастинум — у 2 (4,4 %) пацієнтів, пневмоторакс — у 2 (4,4 %) пацієнтів.

Висновки. Результати дослідження свідчать про високу ефективність лапароскопічного доступу в хірургічному лікуванні пацієнтів із ГСОД, добре переносяться пацієнтами, характеризуються невеликим відсотком ускладнень (13,8 %), які пов'язані в більшості випадків із коротким стравоходом, що дозволяє визнати їх операціями вибору в лікуванні даної патології.

*Псарьова І.В., Татарчук О.М.,
Стойкевич М.В., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна*

Особливості фекальних біомаркерів запалення при неспецифічному виразковому коліті

Мета: оцінити вміст маркерів запалення в крові та калі у хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК) з урахуванням синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР).

Матеріали та методи. У відділенні захворювань кишечника Інституту гастроентерології НАМН України обстежені 52 пацієнти з НВК (середній вік $(45,1 \pm 2,4)$ року), серед яких жінок і чоловіків було порівну — 26 (50 %). За оцінкою комбінованого індексу Mayo у 29 (55,8 %) пацієнтів встановлений помірний ступінь активності НВК, у 23 (44,2 %) хворих — тяжкий ступінь. Усім хворим визначали вміст $\alpha 1$ -антитрипсину в сироватці крові та калі, фекальної мієлопероксидази (МПО) імуноферментним методом тест-набором фірми Immundiagnostik, Німеччина. Рівень фекального кальпротектину (ФК) визначали за допомогою тест-набору Buhlmann, Швейцарія. Діагностику СНБР здійснювали за допомогою дихального водневого тесту з глюкозою з використанням газоаналізатора Gastro Gastrolyzer компанії Bedfont Scientific Ltd (Велика Британія).

Результати. За результатами водневого дихального тесту СНБР був діагностований у 33 (63,5 %) пацієнтів із НВК. При цьому при помірному ступені активності хвороби кількість СНБР-позитивних і СНБР-негативних хворих була майже однаковою, у той час як при тяжкому ступені загострення виразкового коліту кількість пацієнтів із СНБР у 2,8 раза була більшою за кількість хворих без СНБР ($p = 0,0032$). За наявності СНБР у хворих підвищувалися рівні біомаркерів як у крові, так і в калі. Проте через значні внутрішньогрупові коливання вірогідна різниця показників відзначена лише щодо вмісту такого маркера запального процесу в кишечнику, як МРО в калі ($p = 0,005$). У хворих із помірним ступенем активності НВК концентрація α_1 -антитрипсину в крові та калі, а також ФК були трохи вищими за наявності СНБР, однак вірогідної різниці між показниками виявлено не було. Водночас за медіанними значеннями вміст МРО в калі у СНБР-позитивних пацієнтів вірогідно підвищувався у 2 рази порівняно з СНБР-негативними хворими ($p = 0,016$). За результатами кореляційного аналізу у хворих на НВК встановлено вірогідний зв'язок середньої сили між частотою виявлення СНБР та вмістом МРО в калі ($r = 0,64$; $p = 0,04$). До того ж визначено пряму кореляційну залежність між ступенем активності НВК та рівнем МРО ($r = 0,75$; $p = 0,003$).

Висновки. Достатньо висока частота виявлення СНБР (63,5 %) у пацієнтів з НВК, а також встановлені взаємозв'язки вмісту фекальної мієлопероксидази з СНБР та із ступенем активності захворювання свідчать про доцільність комплексного підходу до застосування неінвазивних методів діагностики в оцінці прогресування кишечного запалення.

Рева В.Б., Рева Т.В.

*Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці, Україна*

Діагностика гастроєзофагеального рефлюксу у хворих, оперованих з приводу виразкової хвороби шлунка й дванадцятипалої кишки

Мета. Визначити частоту розвитку гастроєзофагеального рефлюксу у хворих, оперованих із приводу ускладненої виразкової хвороби.

Матеріали та методи. Нами були обстежені 34 хворі на виразкову хворобу віком від 21 до 64 років, які знаходилися на лікуванні в першому хірургічному відділенні лікарні швидкої медичної допомоги (м. Чернівці) за останні п'ять років. Переважній більшості хворих (25 — 73,5 %) було виконано органозберігаючі оперативні втручання, 8 хворим (26,5 %) — резекції шлунка. Хворим проводили ендоскопічне, рентгенологічне обстеження, рН-метрію стравоходу, біопсію та вивчали шлунковий вміст на наявність жовчних кислот і білірубину.

Результати. У післяопераційному періоді переважна більшість хворих скаржилися на гіркоту у роті, часті

зригування їжею, відригування і біль у надчеревній ділянці та за грудниною. Усім хворим проводили ендоскопічне дослідження, яке дозволило діагностувати у 23 хворих незмикання кардії та гастроєзофагеальний рефлюкс; ендоскопічні ознаки запалення слизової оболонки стравоходу діагностовано тільки в 14 пацієнтів (у всіх випадках — катаральний езофагіт). Під час проведення ендоскопічного дослідження нами набиралась незначна кількість рефлюктату для визначення в ньому білірубину та жовчних кислот. Також за необхідності виконували біопсію слизової стравоходу. Позитивний результат отримано у 27 хворих (79,4 %). Проведення рН-метрії шлунка та нижньої третини стравоходу засвідчило підвищення показників у шлунку до рівня 4,3–5,1, а в нижній третині стравоходу показники рН були у межах норми — 6,1–6,7. У даному випадку діагностична цінність рН-метрії обмежується аналізом правильності виконання денервації шлунка та достатності обсягу резекції. Рентгенологічне обстеження хворих довело уповільнення шлункової евакуації у всіх хворих, яким було проведено органозберігаючі операції. Закид дуоденального і кишкового вмісту у стравохід відмічено у 27 хворих (79,4 %).

Висновки. Таким чином, у переважної кількості хворих, оперованих із приводу ускладненої виразкової хвороби, у післяопераційному періоді розвивався гастроєзофагеальний рефлюкс. Із метою ранньої діагностики гастроєзофагеального рефлюксу слід проводити рентгенологічне обстеження, ендоскопічне обстеження стравоходу та шлунка, яке за необхідності доповнюють біопсією, дослідження шлункового вмісту та стравохідного рефлюктату на наявність білірубину та жовчних кислот, рН-метрію шлунка та нижньої третини стравоходу.

*Руденко А.І., Пролом Н.В.,
Галінський О.О., Тарабаров С.О.*

*ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна*

Секреторна активність парієтальних клітин та тиск сфінктерів шлунка у пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми

Мета. Визначити особливості стану секреції слизової оболонки шлунка та тиск у нижньому стравохідному та в пілоричному сфінктері в пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми.

Матеріали та методи. Дослідження проведено в 35 хворих із грижею стравохідного отвору діафрагми. Тиск сфінктерів езофагогастроуденальної зони вимірювали за допомогою пневмобалона під ендоскопічним контролем. Показники тиску в мм рт.ст. розраховувалися як відносна величина піку тиску при проходженні балона через зону сфінктера в напрямку знизу вгору за винятком фонового рівня в нижчерозташованому відділі травного каналу. Використовували датчик УТАН (DPT-248A), з'єднаний із блоком обробки сигналів пе-

ретворювача МНХ-01. Шлунковий сік збирали під час ендоскопічного дослідження та визначали його кислотність за допомогою лабораторного рН-метра.

Результати. У середньому показники тиску при проходженні нижнього стравохідного сфінктера в досліджуваних пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми становили $(13,5 \pm 3,6)$ мм рт.ст., тоді як при проходженні пілоричного сфінктера — $(32,6 \pm 3,3)$ мм рт.ст., що було більше на 41,5 % ($p < 0,05$). Пацієнти зі співвідношенням тиску пілоричного сфінктера до тиску нижнього стравохідного сфінктера більше ніж 1 становили 87 % вибірки, серед них у 45 % випадків шлунковий сік був гіперацидний ($pH < 2$), у 23 % — ацидний ($pH 2,1-4,0$), у 32 % — гіпо- та анацидний ($pH > 4,1$). Базуючись на літературних даних, що зв'язують гіперпродукцію водневих іонів зі слизовою оболонкою шлунка за умов гіперіннервації блукаючим нервом, і на результатах ваготомії при стенозах вихідного отвору шлунка, можна зробити припущення щодо наявності в низці випадків механічного подразнення провідних шляхів блукаючого нерва внаслідок патологічної транспозиції стінок стравохідно-шлункового переходу та, як наслідок, розвитку вагусної гіперстимуляції гастродуоденальної зони.

Висновки. Виявлене зростання тонушу пілоричного сфінктера у 87 % пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми, що підтверджує участь впливу ланки парасимпатичної нервової системи в патогенезі грижі стравохідного отвору діафрагми. Уточнення цієї гіпотези потребує проведення подальших досліджень із використанням функціональних проб.

Сабат З.І., Бабінець Л.С.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

Оцінка ефективності комбінації біорегуляційної терапії та вегетотропного препарату гінкго білоби при хронічному панкреатиті

Мета. На основі показників опитувальника Вейна та динаміки показників якості життя (ЯЖ) порівняти ефективність схем лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) і вегетативною дисфункцією (ВД) із включенням вегетотропного препарату гінкго білоби і біорегуляційної терапії.

Матеріали та методи. Оцінили за опитувальника Вейна та SF-36 параметри 35 пацієнтів із ХП з ВД у динаміці лікування. Пацієнтів поділили на 2 підгрупи: I підгрупа (18) — отримувала загальноприйняте лікування (ЗПЛ), підсилене курсом мепопланту, II підгрупа (17) — ЗПЛ із курсом мепопланту та біорегуляційної терапії (БРТ): момордика композитум, траумель С та неурексан згідно із запропонованою схемою.

Результати. У 86 % ($n = 30$) хворих на ХП виявлено ВД. Порушення функції ШКТ відзначали 100 % опи-

таних, по 57 % ($n = 20$) — зниження працездатності та порушення сну, 51 % ($n = 18$) — відчуття власного серцебиття, завмирання серця, 49 % ($n = 17$) — підвищену пітливість, 43 % ($n = 15$) — схильність до почервоніння або збліднення обличчя при хвилюванні, по 31 % ($n = 11$) — відчуття утруднення при диханні, нападopodobний головний біль, 26 % ($n = 9$) — оніміння або похолодання пальців кистей, стоп, 14 % ($n = 5$) — неприємність, 6 % ($n = 2$) — зміна кольору пальців кистей, стоп. Середнє значення показника Вейна до лікування в I групі становило $(29,0 \pm 0,3)$, в II групі — $(28,3 \pm 0,3)$. За опитувальником SF-36, довели зниження ЯЖ у пацієнтів із ХП із ВД, однак найбільше зменшилося рольове $(33,1 \pm 3,3)$ та емоційне $(40,0 \pm 4,4)$ функціонування. Включення до лікування хворих на ХП мепопланту сприяло регресу клінічних проявів, оптимізувало показники опитувальника Вейна (після лікування середнє значення становило $(13,0 \pm 0,3)$ в I групі та $(12,2 \pm 0,3)$ в II групі); ЯЖ за SF-36: динаміка за фізичним компонентом — $(15,8 \pm 1,9)$ бала, а за психологічним — $(16,5 \pm 1,7)$ бала у I групі та $(21,9 \pm 2,2)$ і $(22,0 \pm 1,3)$ бала у II групі відповідно ($p < 0,05$).

Висновки. З огляду на динаміку якості життя за SF-36 і вегетативних порушень за опитувальником Вейна довели ефективність і доцільність включення біорегуляційної терапії та вегетотропного препарату гінкго білоби в комплекс лікування хворих на ХП.

Савічан К.В., Трачук Н.А., Іванова А.Ю.

Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Ефективність гепатопротекторної терапії при печінковій дисфункції у поранених військовослужбовців — учасників АТО/ООС

Мета. Оцінити вплив гепатопротекторної терапії на перебіг печінкової дисфункції у поранених військовослужбовців — учасників АТО/ООС.

Матеріали та методи. Був проведений ретроспективний аналіз лікування 652 військовослужбовців, які отримали множинні вогнепальні поранення в зоні проведення АТО/ООС у 2014–2020 роках. Поранені були розподілені на 2 групи залежно від печінкової дисфункції, що проявлялася цитолітичним синдромом у печінці, який виражався у підвищенні в біохімічному аналізі крові показника АЛТ > 40 Од/л. Було детально опрацьовано листи лікарських призначень цих осіб із метою вивчення впливу гепатопротекторної терапії на перебіг печінкової дисфункції. Відповідно до тяжкості травм за шкалою Injury severity score (ISS) О. Bolorunduro et al. виділяли 4 основні групи поранених: легкі (загальний бал < 9 балів), помірні (9–15 балів), тяжкі (16–25 балів), край тяжкі (> 25 балів). Критеріями виключення з дослідження були порушення анатомічної цілісності печінки внаслідок прямої дії травмуючого агента та наявні захворювання печінки в дотравматичний період.

Результати. Група поранених різного ступеня тяжкості з печінковою дисфункцією становила 235 осіб (36,0 %). Група поранених різного ступеня тяжкості без печінкової дисфункції — 417 осіб (64,0 %). У групі поранених різного ступеня тяжкості з печінковою дисфункцією та без прийому гепатопротекторів час нормалізації показників АЛТ дорівнював $(15,8 \pm 8,4)$ доби. Аргініну глутамат отримували 4 тяжкопоранені (ISS = 25) військовослужбовці з печінковою дисфункцією. У тяжкопоранених із печінковою дисфункцією на фоні прийому аргініну глутамату час нормалізації показників АЛТ становив $5,7 \pm 1,8$ доби від призначення терапії. Есенціальні фосфоліпіди отримували 8 військовослужбовців з пораненнями різного ступеня тяжкості (ISS = $(13,6 \pm 4,6)$) та печінковою дисфункцією. Нормалізація рівня АЛТ на фоні призначення есенціальних фосфоліпідів відбувалася на $(8,6 \pm 4,2)$ доби від призначення терапії.

Висновки. Таким чином, спостерігається позитивна динаміка перебігу печінкової дисфункції у тяжкопоранених на фоні гепатопротекторної терапії аргініну глутаматом: час нормалізації показників АЛТ $(5,7 \pm 1,8)$ доби проти $(8,6 \pm 4,2)$ доби у поранених різного ступеня тяжкості при лікуванні есенціальними фосфоліпідами та $(15,8 \pm 8,4)$ доби — без гепатопротекторної терапії.

*Сімонова О.В., Мосійчук Л.М.,
Гайдар Ю.А., Петішко О.П.*

*ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна*

Ендоскопія з режимами збільшення і вузькоспектральної візуалізації в діагностиці кишкової метаплазії слизової оболонки шлунка

Мета. Оцінити ефективність ендоскопії з режимами збільшення і вузькоспектральної візуалізації (narrow band imagine, NBI) в діагностиці кишкової метаплазії (КМ) слизової оболонки (СО) шлунка.

Матеріали та методи. Ендоскопічне дослідження СО шлунка за допомогою відеоендоскопічної системи Olympus EVIS EXERA III з гастроскопом Olympus 190 (Японія) проведено 80 хворим на атрофічний гастрит (АГ). Проводили огляд у білому світлі та в режимах збільшення і NBI. В усіх випадках отримували цільові та рандомальні біопсії з СО шлунка за Сіднейською системою. Діагностику КМ здійснювали у разі виявлення в режимі збільшення і NBI пласких, пласко-піднятих і пласко-заглиблених вогнищ, які мали регулярну гребенеподібну або тубуловільозну мікροструктуру, що в більшості випадків супроводжувалося позитивним симптомом LBC (light blue crests). Поширеність КМ вивчали за топографією: антральний відділ, тіло шлунка, мультифокально. Проводили зіставлення даних ендоскопії в режимах збільшення і NBI з результатами гістологічних досліджень, здійсненими за стандартними методиками, із визначенням типу КМ (повна, неповна).

Результати. У 10 пацієнтів (12,5 %) при ендоскопічному дослідженні КМ не виявлено, у 70 пацієнтів (87,5 %) діагностована КМ СО шлунка, що в усіх випадках було підтверджено морфологічно; серед них КМ, обмежена антральним відділом шлунка, виявлена в 25,7 % хворих, тільки в тілі шлунка — в 4,3 %, мультифокально — в 70,0 % випадків. Під час аналізу частоти ендоскопічних варіантів КМ в обстежених пацієнтів було виявлено, що частіше зустрічався пласко-заглиблений варіант (45,7 % випадків), пласко-піднятий — в 25,7 %, плаский — в 14,3 % і змішаний — в 14,3 % випадків. При порівнянні даних ендоскопії з NBI та результатів гістологічного дослідження не було виявлено залежності ендоскопічних варіантів КМ від типу КМ. При аналізі поширеності КМ в шлунку було визначено, що в антральному відділі КМ переважно розташовується в препілоричній зоні, потім поширюється в проксимальному напрямку в тіло, де спочатку охоплює малу кривизну (так звана доріжка Вальдейєра), потім — передню і задню стінки, і в останню чергу — велику кривизну шлунка.

Висновок. Проведення відеоендоскопії з режимами збільшення і NBI дозволяє не тільки з високою вірогідністю (100 %) діагностувати одну з передракових патологій шлунка — КМ, а й визначати її поширеність в органі, збільшення якої є суттєвим фактором розвитку раку шлунка кишкового типу внаслідок того, що його розвиток прямо пропорційний поширеності КМ.

*Сірчак Є.С., Барані В.Є., Коваль В.Ю.
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород, Україна*

Особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет

Мета. Дослідити особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту (ХП) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 та 2 типів.

Матеріали та методи. Обстежені 136 хворих на ЦД та ХП. Хворих розподілили на 2 групи: в I групу увійшли 64 хворі на ЦД 1 типу, а II групу становили 72 пацієнти із ЦД 2 типу. Усім обстеженим пацієнтам проведені загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження.

Результати. В усіх обстежених хворих на ЦД клінічно встановлені зміни, характерні для ХП. У хворих I групи переважали прояви кишкової диспепсії, а саме поліфекалія (у 79,7 % обстежених), проноси (у 68,8 % обстежених), відчуття неповного випорожнення (у 56,3 % обстежених). У хворих II групи частіше визначали скарги, характерні для біліарної диспепсії, — відрижка гірким (у 72,2 % обстежених), гіркота у роті (у 66,7 % обстежених), нудота (у 58,3 % обстежених), особливо після прийому жирної, смаженої їжі. У 59,4 % хворих I групи та у 62,5 % хворих II групи також визначали больовий синдром. При цьому у хворих I групи частіше визначали періодичні болі спастичного характеру, тоді

як у хворих II групи найчастіше діагностовано постійні болі ниючого характеру у верхніх відділах живота.

Висновки. Хронічний панкреатит у хворих на ЦД 1 типу клінічно проявляється ознаками кишкової диспепсії (прони, поліфекалія, відчуття неповного випорожнення, метеоризм) та вираженими болями спастичного періодичного характеру. Хронічний панкреатит у хворих на ЦД 2 типу в переважній більшості випадків проявляється ознаками біліарної диспепсії (відрижка гірким, гіркота у роті, нудота) на фоні постійних, ниючих болів у верхніх відділах черева.

*Сірчак Є.С., Грига В.І., Сірчак С.С.
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород, Україна*

Порушення рівнів вільних амінокислот сироватки крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу

Мета. Визначити особливості зміни рівнів вільних амінокислот сироватки крові (ВАКСК) у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. Обстежено 84 хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу. Хворих поділено на 2 групи: в I групу увійшли 40 хворих на неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ), а II групу становили 46 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Усі обстежені пацієнти підлягали дослідженню за загальноклінічними, інструментальними та лабораторними методами. Кількісне визначення рівня ВАКСК проводили за методом обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії.

Результати. Виявлене переважне зменшення рівнів ВАКСК в обох груп обстежених, але більш виражене відхилення від норми встановлене у II групі хворих, а саме зменшення рівнів триптофану до $(29,09 \pm 2,11)$ нмоль/л, тирозину — до $(30,09 \pm 3,04)$ нмоль/л, метіоніну — до $(10,12 \pm 1,70)$ нмоль/л, лейцину — до $(60,52 \pm 2,77)$ нмоль/л, аргініну — до $(40,15 \pm 3,04)$ нмоль/л ($p < 0,01$), а також вмісту аланіну — до $(395,18 \pm 7,99)$ нмоль/л, треоніну — до $(143,12 \pm 7,21)$ нмоль/л, серину — до $(109,67 \pm 7,23)$ нмоль/л, лізину — до $(256,56 \pm 7,08)$ нмоль/л. Ці зміни супроводжувались статистично вірогідним збільшенням рівнів цистеїну до $(222,40 \pm 7,55)$ нмоль/л, глутаміну — до $(535,67 \pm 7,13)$ нмоль/л, аспарагіну — до $(8,67 \pm 0,45)$ нмоль/л, фенілаланіну — до $(95,33 \pm 3,45)$ нмоль/л, валіну — до $(247,40 \pm 7,34)$ нмоль/л. У I групі хворих виявлені менш виражені зміни ідентичного характеру.

Висновки. У хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу встановлені зміни рівнів ВАКСК, а саме зменшення показників триптофану, тирозину, метіоніну, лейцину, аргініну, а також збільшення рівня цистеїну, проліну, валіну, глутаміну.

Філак Я.Ф., Сірчак Є.С.

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород, Україна*

Клінічні особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на остеохондроз грудного відділу хребта

Мета. Визначити особливості клінічного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у хворих на остеохондроз грудного відділу хребта.

Матеріали та методи. Обстежені 86 хворих на ГЕРХ та остеохондроз грудного відділу хребта (I група) та 42 хворі на ГЕРХ без ураження хребта. Усім обстеженим хворим проведені загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження згідно з локальними протоколами.

Результати. В обстежених пацієнтів I групи ГЕРХ частіше проявлялася позастравохідною симптоматикою, а саме кардіологічною та отоларингологічною формами. У 40 (46,5 %) хворих I групи, які проконсультовані кардіологом, визначена наявність за грудних болів по ходу стравоходу (симптом non-cardiac chest pain) та порушення в роботі серця (кардіологічні маски ГЕРХ), що частіше виникали після вживання жирної, смаженої їжі, газованих напоїв та кави. Після детального аналізу скарг виявлено, що 29 (33,7 %) хворих часто визначають першіння у горлі, осиплість голосу, а також скаржаться на сухий, гавкаючий кашель, що розцінені як отоларингологічні прояви ГЕРХ. Типові прояви ГЕРХ серед хворих I групи встановлені лише у 17 (19,8 %) обстежених. Провідним клінічним проявом ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в обстежених хворих II групи була відрижка кислим, печія, ком у горлі, а також дисфагія.

Висновки. У хворих на остеохондроз грудного відділу хребта ГЕРХ частіше має атипичний клінічний перебіг (кардіологічні чи отоларингологічні прояви).

Степанов Ю.М., Косинська С.В.

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України», м. Дніпро, Україна*

Особливості вмісту вільних жирних кислот сироватки крові у хворих на автоімунні захворювання печінки

Мета. Оцінити вміст вільних жирних кислот (ВЖК) сироватки крові у хворих на автоімунні захворювання печінки для виявлення їх ролі у патогенезі захворювань.

Матеріали та методи. Обстежені 20 хворих на патологію печінки, із них 7 — хворі на автоімунний гепатит (АІГ), 3 — на АІГ з наслідком у цироз, 1 — на over-lap АІГ + первинний біліарний холангіт (ПБХ), 2 — на ПБХ, 7 — на стеатогепатит із позитивними маркерами ANA > 1 : 100. Середній вік хворих — $(38,95 \pm 2,46)$

року, за статтю: 19 жінок та 1 чоловік. У всіх хворих, крім стандартних клінічних і лабораторно-інструментальних даних, визначений вміст ВЖК у сироватці крові. Визначення ВЖК у сироватці крові проведене з використанням апаратно-програмного комплексу на базі газового хроматографа «Хроматек-Кристал 5000» із полум'яно-іонізаційним детектором. Жоден хворий згідно з анамнезом та умовами включення не мав дієтичних обмежень, не приймав препарати жирних кислот. Контрольну групу для оцінки вмісту ВЖК становили 16 умовно здорових осіб.

Результати. В усіх хворих визначалося менше фракцій ВЖК, у середньому ($13,55 \pm 0,68$), від 8 до 18 фракцій, ніж у здорових, у яких було 25 фракцій ВЖК (від С4:0 до С21:0). У більшості відсутніми були саме фракції ненасичених ВЖК. Загальний вміст ВЖК не відрізнявся від здорових і становив ($2,515 \pm 0,343$) мкг/мкл проти ($3,578 \pm 0,462$) мкг/мкл ($p > 0,05$). Не відрізнявся середній вміст насичених, ненасичених, мононенасичених та поліненасичених ВЖК ($p > 0,05$). Проте спостерігалися значні зміни у складових цих ВЖК та їх відношеннях. У спектрі коротколанцюгових ВЖК звертає увагу значне зменшення у 100 % хворих бутирату С4:0, до ($0,0131 \pm 0,0038$) мкг/мкл, порівняно зі здоровими ($1,8366 \pm 0,4700$) мкг/мкл ($p < 0,001$), у 140 разів, а також збільшення у 80 % хворих капроату С6:0 до ($1,0170 \pm 0,2880$) мкг/мкл проти ($0,2740 \pm 0,0911$) мкг/мкл ($p < 0,001$), у 3,7 раза. Такі зміни ВЖК можуть бути пов'язані з особливостями їх продукції кишечною мікробіотою. Середньоланцюгові ВЖК характеризувались збільшенням у 85 % хворих додеканату С12:0 у 5,8 раза ($p < 0,001$), тобто насиченої ВЖК. Спектр довголанцюгових ВЖК, представлений 19 фракціями, характеризувався збільшенням насичених ВЖК, пальмітату С16:0 — у 12,2 раза ($p < 0,001$), стеарату С18:0 — у 2 рази ($p < 0,05$) та невірогідно — міристату С14:0. Також відзначене збільшення мононенасичених ВЖК, а саме гептадеканоату С17:1(cis-10) — у 6,7 раза ($p < 0,001$), октадеканоату С18:1(trans-9) — у 14,5 раза ($p < 0,05$). Але повністю була відсутня фракція ейкозеноату С20:1(cis-11) у всіх хворих.

Висновки. Спектр ВЖК у хворих на аутоімунні захворювання печінки відрізняється від здорових та потребує подальшого вивчення та інтерпретації.

Тарасова Т.С., Стойкевич М.В., Татарчук О.М.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Значення сироваткового IgG4 в діагностиці хворих на запальні захворювання кишечника

Мета. Удосконалення діагностики запальних захворювань кишечника (ЗЖК) на підставі вивчення рівня IgG4 в крові.

Матеріали та методи. Нами були обстежені 30 пацієнтів із ЗЖК віком від 19 до 60 років, у середньому

($38,50 \pm 2,23$) року, серед них 22 хворі на неспецифічний виразковий коліт (НВК) і 8 хворих на хворобу Крона (ХК). Діагноз у всіх був установлений з урахуванням даних ендоскопічного та гістологічного обстежень. Крім того, усім пацієнтам для визначення стану гуморального імунітету був визначений рівень сироваткового IgG та IgG4 методом імуноферментного аналізу (ІФА) (виробник ТОВ «Хема», м. Київ). Норми для IgG — 7,5–18,0 г/л, для IgG4 — 0,1–1,2 г/л.

Результати. У 18 з 30 пацієнтів із ЗЖК був підвищений рівень IgG4, що становить 60 % (серед них 17 пацієнтів із НВК і 1 хворий із хворобою Крона). Підвищений рівень IgG4 в 6,1 раза частіше виявлявся в пацієнтів із НВК. Так, при НВК підвищення рівня IgG4 було зафіксоване у 77,3 %, при хворобі Крона — у 12,5 %. У пацієнтів із НВК встановлений вірогідно вищий рівень IgG4 порівняно з ХК (у 2,5 раза) ($p < 0,05$). Під час дослідження визначено попередні дані про залежність рівня IgG4 у хворих на НВК від тривалості захворювання та від локалізації ураження слизової оболонки товстої кишки. Аналіз даних обстеження хворих виявив тенденцію до збільшення рівня загального IgG у хворих на хворобу Крона порівняно з групою НВК.

Висновок. Виявлені попередні вірогідні дані щодо рівня IgG4 дозволяють використовувати цей показник для диференціальної діагностики між неспецифічним виразковим колітом і хворобою Крона, але потребують подальшого вивчення на більшій кількості хворих. Планується вивчення залежності рівня IgG4 у хворих на НВК від тривалості захворювання і локалізації ураження слизової оболонки товстої кишки, що дозволить розробити методи прогнозування тяжкості запальних захворювань кишечника і в подальшому допоможе оптимізувати терапію, підвищити якість життя пацієнтів.

Татарчук О.М., Мосійчук Л.М., Кушніренко І.В., Петішко О.П., Демешкіна Л.В., Ярош В.М., Бочаров Г.І.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Васкулоендотеліальний фактор росту у хворих із передраковими станами шлунка та патологією щитоподібної залози

Мета. Визначити особливості рівня васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) у хворих із передраковими станами шлунка та патологією щитоподібної залози (ЩЗ).

Матеріали та методи. Були обстежені 45 хворих із передраковими станами шлунка, які перебували на лікуванні у відділі захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі обстежені хворі були розподілені на групи: I групу становили 19 хворих із вузлами ЩЗ, II групу — 18 хворих із дифузними змінами у ЩЗ; III група представле-

на 8 пацієнтами без патології ЩЗ. Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб. У сироватці крові визначали концентрацію VEGF, інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), ІЛ-18 та рівень фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) за допомогою ІФА наборами реактивів фірми «Вектор-БЕСТ» (Росія).

Результати. Рівень VEGF був вірогідно підвищений у I групі хворих у 4,3 раза ($p < 0,05$) та у II групі хворих — у 2,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. У хворих I групи його вміст був вірогідно вищий в 1,7 раза ($p < 0,05$) та у 2,9 раза ($p < 0,05$) — порівняно з рівнем у II та III групах хворих відповідно. Експресія VEGF посилюється під впливом багатьох проангіогенних факторів росту, а також TNF- α та ІЛ-8. Це підтверджується встановленим прямим вірогідним кореляційним зв'язком між вмістом VEGF та TNF- α ($r = +0,44$; $p < 0,01$), із рівнем ІЛ-8 ($r = +0,319$; $p < 0,05$). Вміст VEGF залежав від віку хворого ($r = +0,32$; $p < 0,05$). Крім того, встановлений позитивний вірогідний зв'язок між рівнем VEGF та ступенем кишкової метаплазії слизової оболонки тіла, антрума та кута шлунка ($r = +0,40$; $p < 0,05$).

Висновки. Підвищений рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-8 та TNF- α) в крові хворих із вузлами ЩЗ індукує секрецію VEGF, що призводить до надмірної активації макрофагів, підтримки запального процесу та прогресування кишкової метаплазії.

Тітова М.В., Кленіна І.А., Татарчук О.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Вікові особливості порушень мікробіоценозу кишечника у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника

Мета. Дослідити особливості дисбіотичних порушень кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки, а також визначення частоти синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК) залежно від віку.

Матеріали та методи. Нами були обстежені 120 хворих на ХЗЗК віком від 19 до 79 років, у середньому ($43,9 \pm 1,4$) року, серед них 83 хворі на неспецифічний виразковий коліт (НВК), 37 — на хворобу Крона (ХК). В групу молодого віку увійшли 63 пацієнти, у групу середнього віку — 30 пацієнтів, групу хворих похилого віку становили 24 чоловіки. Усім хворим були проведені водневий дихальний тест (ВДТ) для виявлення СНБР, бактеріологічне дослідження калу та хроматографія коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) у копрофільтраті.

Результати. Установлено наявність глибоких змін якісного та кількісного складу мікрофлори товстої кишки у 99,1 % та наявність СНБР у 62,5 % хворих на ХЗЗК. Так, частота СНБР становила 95,8 % у хворих похилого віку та майже у 2 рази менше — у хворих серед-

нього та молодого віку. У групі молодого віку переважали пацієнти із субкомпенсованою формою дисбіозу, тоді як у хворих середнього та похилого віку частіше зустрічалась декомпенсована форма дисбіозу. Зниження концентрації біфідобактерій у товстій кишці виявляли найчастіше у хворих молодого віку, тоді як зниження кількості лактобактерій найчастіше відзначалося у хворих похилого віку в обох нозологічних групах. Із віком також зростала частота виявлення гемолітичних біоварів кишкової палички, УПЕ та грибів роду *Candida*. При оцінці виявлених рівнів КЖК у 100 % досліджених хворих рівень оцтової кислоти був значно зниженим відносно контролю, що вказувало на виражене пригнічення продуцентів цього метаболіту, а саме кишкової палички з нормальною ферментативною активністю. Показники масляної кислоти, що є енергетичним субстратом для епітеліоцитів товстої кишки, були вірогідно знижені у пацієнтів середнього та похилого віку, що свідчить про необхідність додаткового джерела цього метаболіту для даної вікової категорії.

Висновки. У хворих похилого віку спостерігається більша схильність до розвитку СНБР, зниження концентрації лактобактерій у вмісті товстої кишки, а також зростає частота виявлення УПЕ та грибів роду *Candida*. У хворих молодого віку виявляється переважно субкомпенсована форма дисбіозу зі зниженням концентрації біфідобактерій. З віком також спостерігається пригнічення продуцентів оцтової та масляної кислоти.

Трачук В.І., Коршак О.О., Корольов А.Е.,
Костилов М.В., Єгорова О.М., Юсупов Т.А.
ДУ «Національний інститут хірургії
та трансплантології імені О.О. Шалімова»
НАМН України, м. Київ, Україна

Відкрита та черезшкірна радіочастотна абляція новоутворень печінки під ультразвуковим контролем та контролем комп'ютерної томографії

Мета. Удосконалити методи радіочастотної абляції (РЧА) вогнищевих уражень печінки за рахунок поєднання з різними навігаційними методиками та режимами роботи.

Матеріали та методи. Під ультразвуковим контролем та під контролем комп'ютерної томографії, під ендотрахеальним наркозом із використанням РЧА проліковані 72 вогнища у 62 пацієнтів, із них у 3 хворих — під контролем комп'ютерної томографії; в 11 хворих РЧА виконана інтраопераційно відкритим способом. Для проведення РЧА використовувалась система COVIDIEN Cool Tip RF Ablation System E-Series.

Результати. Технічно процедуру РЧА виконано в усіх випадках. У 82 % пацієнтів больовий синдром був невираженим, легко нівелювався прийомом ненаркотичних анальгетиків. Ускладнення спостерігалось в 1 хворого — пневмоторакс. У 4 хворих проведені повторні сеанси РЧА внаслідок неповної деструкції пухлини

(за результатами ультразвукового і МРТ-досліджень та трепанобіопсії). Реабілітація після черезшкірної РЧА становила 4,7 ліжко-дня. Віддалені результати вивчені у 38 хворих. Кумулятивна цензурована однорічна виживаність становила 71 %, дворічна — 42 %. Рецидивів у зонах проведеної РЧА не було.

Висновки. РЧА є ефективним методом лікування первинних і метастатичних уражень печінки як при виконанні відкритих хірургічних втручань, так і при самостійному черезшкірному використанні. Оптимальним методом контролю за станом паренхіми печінки після РЧА є МРТ; найвищі показники чутливості, специфічності та діагностичної точності у виявленні резидуальної пухлини має підсилена контрастом МРТ (95; 92 та 92 % відповідно).

Хімич С.Д.¹, Чемерис О.М.²

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Лікувальне харчування хворих із політравмою з супутнім ожирінням

Актуальність. Відомо, що в наш час кількість людей з ожирінням значно зростає. Також збільшився відсоток політравмованих пацієнтів на тлі ожиріння.

Мета. Визначити особливості харчування у постраждалих із поєднаною травмою тіла, хворих на ожиріння.

Матеріали та методи. Клінічний матеріал становили 103 пацієнти з поєднаною травмою тіла, які перебували на стаціонарному лікуванні протягом 2003–2018 років. Вік постраждалих коливався в межах від 18 до 76 років (середній вік — $41,3 \pm 1,7$) року). Жінок було 49 (47,6 %), чоловіків — 54 (52,4 %), осіб працездатного віку — 64 (62,1 %). У хворих були травми різної локалізації і тяжкості пошкодження внаслідок дорожньо-транспортних пригод (водій, пасажир або пішохід) — 61 особа (59,2 %), 29 (28,2 %) — падіння з висоти, 13 (12,6 %) — побиття іншими особами. Усі пацієнти були госпіталізовані у проміжку від 20 хвилин до 1,5 години від моменту отримання травми, що становило в середньому $41,7 \pm 1,3$ хвилини. В усіх пацієнтів обчислювали індекс маси тіла (ІМТ), який визначався як відношення маси тіла (кг) до зросту (m^2). Залежно від значення ІМТ здійснювали розподіл на клінічні групи та визначали тяжкість пошкодження. Таким чином, усіх постраждалих було розподілено на три групи. До першої групи увійшло 29 (28,2 %) пацієнтів із нормальною масою тіла ($ІМТ \geq 24,9$ kg/m^2), до другої — 48 (46,6 %) постраждалих із надмірною вагою та ожирінням І ступеня ($ІМТ = 26,2$ – $34,2$ kg/m^2) та до третьої — 26 (25,2 %) травмованих з ожирінням II–III ст. ($ІМТ = 35,3$ – $41,9$ kg/m^2).

Результати. Після виведення постраждалих із травматичного шоку ставили питання про nutri-

ційну підтримку хворого. Харчування пацієнтів I клінічної групи здійснювали відповідно до загальноприйнятих стандартів шляхом комбінації парантеральних та ентеральних сумішей, які вводили через назогастральний зонд. У постраждалих з ожирінням видавали перевагу збалансованим сумішам для ентерального харчування, що пов'язано з необхідністю ранньої стимуляції моторики шлунка та кишечника. Ранні парези травного тракту ми відзначили у 34 (33,0 %) постраждалих (II–III клінічні групи) і трактували як результат інтраабдомінальної гіпертензії через наявність у даної групи хворих внутрішньочеревного жиру.

Висновки. До нутриційної підтримки та лікувального харчування пацієнтів із політравмою слід підходити диференційовано з урахуванням ІМТ та ступеня ожиріння.

Хомин Г.О.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

Особливості клініки хронічного панкреатиту та якості життя пацієнтів при коморбідності з вірусним гепатитом С

Мета. Вивчення впливу вірусного гепатиту С (ВГС) на клінічний перебіг і якість життя хворих на хронічний панкреатит (ХП).

Матеріали та методи. Обстежили 45 пацієнтів із ХП (серед них 30 — із ХП на тлі ВГС) і провели аналіз їх історії хвороби. Досліджували якість життя (ЯЖ) на основі параметрів опитувальника SF-36, клінічний перебіг — за допомогою гастроентерологічного опитувальника (GSRS), структурний стан ПЗ — за УЗ-критеріями в балах, копрограму — в балах.

Результати. При ХП із супутнім ВГС порівняно з ізольованим ХП за шкалами фізичного та психологічного здоров'я опитувальника SF-36 встановили вірогідне зниження ЯЖ: середня сумарна різниця становила відповідно 19,2 та 22,4 бала. За шкалою GSRS встановили провідне місце больового, диспептичного та рефлюксного синдромів у хворих на ХП із супутнім ВГС, що знижують ЯЖ цих пацієнтів стосовно таких із ізольованим ХП: сумарний бал за шкалами GSRS був відповідно $(3,70 \pm 0,04)$ і $(2,60 \pm 0,03)$. Були виявлені глибші зміни у структурі ПЗ у хворих ХП і ВГС ($3,71 \pm 1,20$) порівняно з групою хворих на ХП ($2,9 \pm 0,6$). За даними копрограми встановили, що наявність супутнього ВГС поглиблювала патологічні зміни — $(8,52 \pm 0,80)$ при ХП і ВГС і $(5,9 \pm 1,3)$ при ХП, що довело поглиблення зовнішньосекреторної недостатності ПЗ при коморбідності ХП і ВГС.

Висновки. Супутній ВГС обтяжував клінічний перебіг ХП, знижував якість життя пацієнтів, що вимагає врахування його наявності при ХП при формуванні комплексного лікування таких хворих.

Шайген О.Р.

Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна

Комплексне лікування хронічного панкреатиту з супутнім вірусним гепатитом С із включенням біорегуляційної терапії

Актуальність. Висока поширеність вірусного гепатиту С (ВГС), безсимптомний його перебіг, генералізація НСV-інфекції з ураженням багатьох органів і систем обумовлюють актуальність проблеми. У понад 100 мільйонів людей у світі визначається серопозитивність щодо НСV-інфекції, яка спричинює близько 700 тисяч смертей щороку. Персистенція НСV-інфекції ускладнює перебіг інших захворювань, зокрема хронічного панкреатиту (ХП). ХП уражає до 880 тис. людей в Україні і часто призводить до цукрового діабету, що є глобальною проблемою людства. На сьогодні немає достатньо даних про вплив на підшлункову залозу (ПЗ) вірусу гепатиту С, для якого характерна хронізація процесу у 55–85 % пацієнтів. Тому вивчення впливу ВГС у фазі ремісії на стан пацієнтів із ХП є актуальним.

Мета. Вивчити характер змін клінічних показників хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з ВГС у процесі біорегуляційної терапії (БРТ).

Матеріали та методи. Обстежені 106 хворих на ХП (серед них 72 — із ХП на тлі ВГС (I і II групи) і 34 — з ізольованим ХП (III група)). Усім пацієнтам призначали курс препаратів базисної терапії, а у I групі (36 пацієнтів) — одночасно курс БРТ: комплексний біорегуляційний коректор зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (Momordica Compositum: по 1 ампулі 2,2 мл внутрішньом'язово 3 рази на тиждень № 10) та комплексний біорегуляційний гепатотропний препарат (Нереел: по 1 табл. сублінгвально 3 рази на день за 15–20 хвилин до їжі або через 1 годину після їжі впродовж одного місяця). Результати порівнювали з даними пацієнтів, які отримували лише стандартну медикаментозну терапію (II група — 36 пацієнтів). Обстеження проводили перед та після курсу лікування.

Результати. Перед проведенням курсом терапії у хворих на ХП із супутнім ВГС виявили анемію легкого ступеня, зниження рівня загального білка у крові, гіпербілірубінемію, гіперхолестеринемію, підвищення рівня ферментів АЛТ та АСТ, підвищення рівнів амілази крові та діастази сечі. Зміни показників крові свідчать про наявність порушень різних ланок обміну речовин у хворих на ХП із супутнім ВГС, які були більш значимими, ніж у групі порівняння (III група). Після БРТ стан показників вірогідно покращився. У результаті БРТ у досліджуваній групі (I група) було констатовано наявність більш значимої позитивної динаміки за загальноклінічними та біохімічними показниками крові, ніж у групі контролю (II група) ($p < 0,05$). Сума балів програми після БРТ становила $(2,10 \pm 0,31)$ ($p < 0,05$), а після стандартного лікування — $(3,60 \pm 0,40)$ ($p < 0,05$).

Сума балів УЗД ПЗ після БРТ становила $(1,6 \pm 0,4)$ ($p < 0,05$), а після стандартного лікування — $(3,3 \pm 0,3)$ ($p < 0,05$).

Висновки. За аналізом отриманих даних можна стверджувати про вищу ефективність комплексу лікування з включенням БРТ хворих на ХП із супутнім ВГС за запропонованою схемою порівняно з протокольною терапією.

Шевцова О.М., Мосійчук Л.М.,
Петішко О.П., Бочаров Г.І., Птушкіна Д.О.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Особливості вегетативного гомеостазу у хворих на хронічний атрофічний гастрит

Мета. Оцінити особливості вегетативної нервової системи (ВНС) у хворих на хронічний атрофічний гастрит.

Матеріали та методи. Обстежені 45 пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом. Вегетативний тонус оцінювали шляхом вивчення інтегративного гемодинамічного показника — вегетативного індексу Кердо.

Результати. ВНС у хворих на хронічний атрофічний гастрит функціонує в режимі дисбалансу її симпатичної та парасимпатичної ланок з переважуванням ваготонії у 57,8 % хворих, тоді як відсоток симпатикотоніків становив лише 37,8 % ($p < 0,05$). На основі анкетування визначили наявність вегетативного дисбалансу з вираженими вегетативними дисфункціями у більшій кількості хворих на хронічний атрофічний гастрит (53,3 %). У третини пацієнтів спостерігали помірні вегетативні порушення ($p < 0,05$). Проведені дослідження свідчать, що у 71,4 % хворих із вихідним парасимпатикотонічним вегетативним тонусом спостерігався досить виражений вегетативний дисбаланс (загальний бал за опитувальником Вейна понад 34 бали) на відміну від хворих на хронічний атрофічний гастрит із вихідним симпатикотонічним вегетативним тонусом, у яких тільки в 28,6 % випадків відзначались істотні порушення вегетативного гомеостазу. Аналіз кореляційних зв'язків показав, що вегетативний дисбаланс знаходився у прямому позитивному зв'язку з тривожними ($r = 0,392$; $p = 0,01$) і депресивними ($r = 0,415$; $p = 0,006$) станами.

Висновки. ВНС у 95,6 % хворих на хронічний атрофічний гастрит знаходилась у стані порушення вегетативного гомеостазу. Найбільш характерним його варіантом була ваготонія, обумовлена послабленням активності регуляторних вегетативних структур. Парасимпатикотонічний тип ВНС у більшості хворих на хронічний атрофічний гастрит вказує на зрив адаптаційних можливостей організму. Підвищення активності симпатикотонічної ланки ВНС, яке проявлялося в більше ніж третини хворих, свідчить про сприятливий перебіг захворювання за рахунок мобілізації захисних механізмів.

Шевченко Б.Ф., Зеленюк О.В., Зигало Е.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Вегетативний статус при позапечінковому холестази у хворих із холелітазом

Мета. Оцінити вегетативний статус, адаптаційний потенціал та рівень стресостійкості за показниками варіабельності серцевого ритму (ВСР) при позапечінковому холестази (ПХС) у хворих із холелітазом (ХЛ).

Матеріали та методи. Обстежено 46 хворих із ПХС, які перебували на лікуванні ускладнень ХЛ у відділенні хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» за період з 2013 по 2020 р. Залежно від природи ПХС хворі були поділені на групи: I групу становили 16 пацієнтів із ПХС на фоні функціональних розладів біліарного тракту (ФРБТ) із дисфункцією сфінктера Одді; до II групи увійшли 30 пацієнтів із ПХС на фоні стенозуючого папіліту від I до 3 ст. із поєднаним холедохолітазом у 12 пацієнтів. Оцінку ВСР проводили за результатами PRECISE-діагностики.

Результати. Проведені дослідження продемонстрували наявність у більшості хворих на ПХС із ФРБТ активності симпатичного відділу ВНС на відміну від хворих на ПХС зі стенозуючим папілітом, у яких у спектрі виявлених порушень у ВНС спостерігалась як ваготонія (50,0 %) зі зниженням симпатовагального балансу до $(0,48 \pm 0,14)$, так і помірно виражена симпатикотонія у 43,3 % хворих із збільшенням співвідношення LF/HF до $(2,1 \pm 0,7)$ ($p < 0,05$).

Висновки. Оцінка ВСР, зокрема, за допомогою PRECISE-діагностики, є високоінформативним, зручним методом, який дозволяє надати оцінку стану ВНС, адаптаційних можливостей організму, зокрема вираженості стресу, і може бути рекомендована для застосування у скринінговій диференційній діагностиці функціональних та органічних розладів у хірургічних хворих із ПХС на тлі ускладнень ХЛ.

Шевченко Б.Ф., Зеленюк О.В.,
Пролом Н.В., Галінський О.О.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Манодобітометрия в діагностиці позапечінкового холестазу при ускладненому холелітази

Мета. Поліпшення результатів хірургічного лікування ускладнень холелітазу шляхом розробки методів діагностики позапечінкового холестазу (ПХС) на підставі застосування комбінованої манодобітометрії.

Матеріали та методи. В основу роботи покладений аналіз обстеження 181 хворого на ускладнений холелітази із проявами ПХС, які перебували на лікуванні у відділенні хірургії органів травлення ДУ «Ін-

ститут гастроентерології НАМН України» за період з 2013 по 2020 р., за допомогою розробленого програмно-апаратного комплексу для комбінованої манодобітометрії. **Результати.** Проведення ROC-аналізу застосування об'єднаної методики манодобітометрії як діагностичного скринінгу функціональної та органічної причини ПХС дозволило встановити високу якість діагностичної моделі з використанням коефіцієнта 1,6 як оптимального порогу класифікації з точністю 88,9 %, чутливістю 93,6 %, специфічністю 80 %, тому що $AUC = 0,9311$ (95% довірчий інтервал 0,918–0,929; $p < 0,0001$). **Висновки.** Комбінована манодобітометрія дозволяє під час операції на 34,8 % збільшити виявлення причин ПХС, встановити їх функціональну або механічну природу при ускладненнях ХЛ і визначити показання до хірургічної корекції під час операції.

Щербиніна М.Б., Гладун В.М.,
Ємел'яненко Т.Г.

Дніпровський національний університет
імені Олеся Гончара, м. Дніпро, Україна

Валідація анкети для виявлення потенціальних пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Мета. Розробити та провести валідацію анкети для виявлення потенціальних пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) на підставі рівня інформованості населення.

Матеріали та методи. Дослідження виконане в три етапи. Перший етап містив формулювання проблеми, мети, об'єкта та завдань на підставі результатів науково-літературного пошуку. Другий етап стосувався безпосередньо розробки питань анкети та проведення пілотного дослідження. На третьому етапі анкету перевірено за допомогою методу тест-ретесту та розрахунку ретестової надійності. Результати анкетування подані в бінарному вигляді. Для розрахунку коефіцієнта кореляції використовувався коефіцієнт зв'язку Юла, обчислений на основі таблиці 2×2 .

Результати. Перший етап дослідження був підготовчим. За результатами огляду наукової літератури не знайдені анкети, які б мали профілактичний напрям та оцінювали інформованість населення щодо ГЕРХ. Тому для з'ясування рівня обізнаності щодо ГЕРХ для контингенту працездатного віку розроблено анкету, до якої спочатку увійшли 20 питань. Після етапу опробування за оцінкою експертів елементи анкети були ретельно відібрані, переформульовані або видалені. Остаточою в анкеті залишені 9 питань, з них закриті — 4, напівзакриті — 5. У межах другого етапу проведено попереднє пілотне дослідження на вибірці ($n = 120$) респондентів. Опитування показало, що більшість респондентів (83,3 %) не знають про ГЕРХ, серед них 73 % — це особи молодші за 40 років. Третій етап стосувався перевірки анкети. Основними критеріями якості тесту є його об'єктивність, надійність та валід-

ність. Якість анкети перевірено за допомогою методу тест-ретесту та розрахунку ретестової надійності. Тест-ретест був проведений через 10 днів після попереднього анкетування. Обчислені коефіцієнт зв'язку Юла та коефіцієнт сполучень Пірсона є значущими, що підтверджує наявність кореляції між відповідями респондентів, отриманими в різний час. Тому розроблена анкета має ретестову надійність.

Висновки. Запропонована анкета з метою встановлення інформованості щодо ГЕРХ населення працездатного віку є надійним і валідним інструментом, який може застосовуватися в клінічній практиці. Результати дослідження зазначеного контингенту дозволяють визначити осіб з ризиком ГЕРХ, що забезпечує персоналізований підхід до здоров'я людини та профілактики ГЕРХ на етапі первинної медико-санітарної допомоги.

Шипулін В.П., Чернявський В.В.,
Мельник Н.Г.

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Метаболічні ефекти персоналізованого лікування хворих на ожиріння та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2

Мета. Вивчити особливості метаболічних змін при персоналізованому лікуванні хворих на ожиріння та неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) залежно від поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2.

Матеріали та методи. У дослідженні, яке тривало 12 тижнів, 123 пацієнти з ожирінням 1–3 ступеня у поєднанні з НАЖХП шляхом рандомізації розподілені на 2 групи, порівнянні за віком та статтю. Пацієнти першої (I) групи (n = 61) дотримувалися базових рекомендацій щодо схуднення і приймали піоглітазон 15 мг/добу, а хворі другої (II) групи (n = 62) — тільки принципів немедикаментозного лікування. Їм проведено молекулярно-генетичне (поліморфізм rs1801282 (C > G) гена PPAR- γ 2), антропометричне (індекс маси тіла, ІМТ), лабораторне (феритин та сечова кислота, глюкозотолерантний тест з одночасним визначенням рівня інсуліну та С-пептиду) та інструментальне дослідження (зокрема УЗ-стеатометрія) до і через 12 тижнів лікування.

Результати. До лікування носії мутантної алелі G (CG- та GG-генотипи) поліморфізму Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 I групи (n = 11) мали вірогідно вищі показники інсуліну натще (p < 0,001) порівняно з носіями CC-генотипу 1 (n = 50) і 2 (n = 51) груп, 2 групи (n = 11) — показники С-пептиду натще (p = 0,04) відповідно порівняно з носіями CC-генотипу 2 групи. Також у носіїв CG- та GG-генотипів 1 і 2 груп були вірогідно нижчі показники інсуліну t = 120 хв (p < 0,001) порівняно з носіями CC-генотипу обох груп. Через 12 тижнів лікування у носіїв CC-генотипу 2 групи спостерігали вірогідно меншу втрату ваги (p < 0,001) згідно з показником ІМТ (–2,81 (–3,23; –2,39) кг/м²), а у пацієнтів I групи —

вірогідно менший стеатоз печінки згідно з контрольованим показником згасання незалежно від варіанта гена (p < 0,001). Також у носіїв алелі G I групи виявлено вірогідно найбільш суттєву різницю показників С-пептиду натще — –1,31 (–1,50; –1,13) мкг/л (p < 0,001) та сечової кислоти — –165,30 (–182,80; –147,80) мкмоль/л (p < 0,001) після лікування відповідно порівняно з іншими групами, а рівень феритину (–107,47 (–157,38; –57,56) мкг/л) відповідно також (p = 0,03), однак лише порівняно з носіями CC-генотипу 1 групи.

Висновки. Персоналізоване лікування хворих на ожиріння та НАЖХП піоглітазоном 15 мг/добу протягом 12 тижнів у носіїв мутантної алелі G ефективніше знижує рівень С-пептиду натще та сечової кислоти.

Ягмур В.Б., Коненко І.С., Кленіна І.А,
Меланич С.Л., Попок Д.В.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Маркери холестазу у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та різним ступенем фіброзу

Мета. Оцінити зміни біохімічних маркерів холестазу на фоні зростання фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП).

Матеріали та методи. Проведене проспективне дослідження 54 хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки віком від 34 до 65 (47,3 ± 13,2) років. Усі пацієнти були розподілені на дві групи залежно від стадії фіброзу печінки, яку оцінювали за допомогою зсувнохвильової транзйентної еластографії FibroScan. Помірний фіброз печінки (I група) та розвинутий фіброз печінки (II група) визначали за показником жорсткості печінки (LSM) — < 9,5 кПа та ≥ 9,5 кПа відповідно. До I групи увійшли 39 хворих (23 чоловіки та 16 жінок), до II групи — 15 пацієнтів (7 чоловіків та 8 жінок). Критерієм виключення були пацієнти з цирозом печінки в стадії субкомпенсації та декомпенсації. Як сироваткові маркери холестазу визначали жовчні кислоти (ЖК), Х-ліпопротеїди (Х-ЛП) та гамма-глутамілтранспептидазу (ГГТП) сироватки крові за стандартними методиками.

Результати. За індексом маси тіла, що дорівнював (36,8 ± 4,3) та (38,1 ± 5,2) відповідно, вірогідної різниці між групами встановлено не було. Істотних відмінностей у концентрації маркерів холестазу також не було виявлено. Концентрація ЖК сироватки крові становила (0,27 ± 0,06) ммоль/л у I групі та (0,28 ± 0,05) ммоль/л у II групі (p > 0,05). Рівень ГГТП у I та II групах відповідно був (99,7 ± 23,9) Од/л та (101,5 ± 32,2) Од/л (p > 0,05). Вміст Х-ЛП встановлений у межах (0,31 ± 0,10) Од у I групі та (2,5 ± 0,9) Од — у II групі (p > 0,05).

Висновки. За результатами дослідження у хворих на НАЖХП нами не встановлено зростання концентрації маркерів холестазу на фоні посилення фіброзу печінки. Можливо, ці зміни розвиваються лише при значно вираженому фіброзі та цирозі печінки на останніх стадіях. ■

придаточных пазух носа, наружного, среднего и внутреннего уха, плазмичной слезы, нервной и визуальной чувствительности, а также воспалительные и дегенеративные заболевания в проекции височно-нижнечелюстного сустава.

Диагностика:

- детальный общеклинический и неврологический осмотр;
- лабораторные исследования (общий анализ крови, уровень глюкозы в крови);
- консультация отоларинголога, офтальмолога;
- консультация хирурга-стоматолога (по показаниям);
- консультация нейрохирурга и психиатра (по показаниям);
- оценка характерной боли по шкалам;
- МРТ/КТ головного мозга в сосудистом режиме.

Лечение

Направлено на выявление и санацию основного заболевания.

Препаратами первого ряда в лечении невралгии тройничного нерва являются противоэпилептические средства:

- габапентин; нейралгин 600-1200 мг в сутки;
- прегабалин; лирика 150-300 мг в сутки;
- карбамазепин; финлепсин, тегретол 200 мг 1-2 раза в сутки, увеличивая постепенно дозу до получения оптимального терапевтического эффекта.

Препаратом второго ряда является фенитоин. Принимается в начальной дозе 50-100 мг 2-3 раза в день, с увеличением дозы на 100 мг каждые два дня, не превышая максимальную дозу в 400 мг.

При отсутствии желаемого терапевтического эффекта рекомендуется назначение средств третьего ряда, обычно в сочетании с препаратами первого и второго ряда.

Наиболее успешно применяется баклофен в начальной дозе 5 мг 3 раза в день, с постепенным увеличением дозы до 15 мг. Максимальная доза препарата не должна превышать 90 мг в сутки.

В случае формирования сосудисто-нервного конфликта, компрессию ствола нерва опухолью, а также при отсутствии стойкого терапевтического эффекта при длительной медикаментозной терапии резонансована консультация нейрохирурга с целью выбора оптимальной тактики хирургического лечения.

Методы хирургического

лечения тригеминальной невралгии:

- чрескожная термокоагуляция;
- чрескожная инъекция глицерина в тригеминальную цистерну;
- микровапоризация дилатиресии;
- чрескожная компрессия гасперного узла с помощью баллона и стерильного облучения зреша тройничного нерва.

Неврит лицевого нерва

Неврит (невралгия) лицевого нерва, или паралич Белла, — воспалительное поражение лицевого нерва с развитием пареза или паралича мышц лица.

Заболевание встречается в любом возрасте, с одинаковой частотой у лиц обоих полов. Наибольшее количество случаев регистрируется в холодное время года.

Этиология и патогенез

Основной причиной развития неврита лицевого нерва является вирусная инфекция. Провоцирующие факторы возникновения заболевания — переохлаждение и сквозняки, особенно при езде в автомобиле с открытым окном или длительном нахождении под кондиционером.

Большое этиологическое значение имеют черепно-мозговые травмы, гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга. Нередко неврит лицевого нерва дополняет картину воспалительных заболеваний в области уха, а также неопластических процессов на основании головного мозга. В стоматологической практике причиной неврита может быть травматизация нижнего альвеолярного нерва во время анестезии.

Клиническая картина

Основным клиническим проявлением неврита лицевого нерва является паралич (парез) лицевых мышц.

В большинстве случаев неврит носит односторонний характер. Нередко пациенты в начале заболевания с одной стороны отмечают легкое боли и покалывания в области уха.

Клиническая картина зависит от уровня поражения лицевого нерва.

При поражении в зоне узла лицевого нерва (например, при стрептококковой полиомиелит):

- паралич мимических мышц.

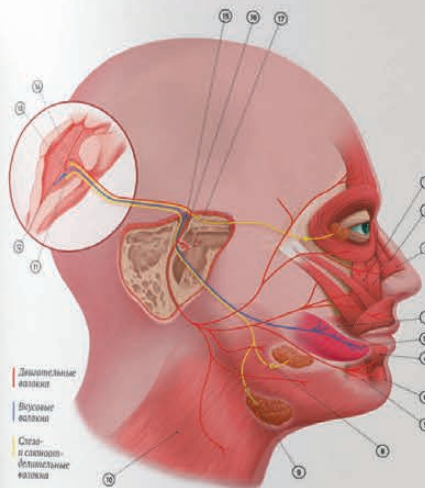


Рис. 13.6. Лицевой нерв (схема). 1 — зрешая мышца; 2 — мышца, поднимающая верхнюю губу; 3 — носовая мышца; 4 — круговая мышца рта; 5 — мышца, опускающая угол рта; 6 — мышца, опускающая нижнюю губу; 7 — мышца, поднимающая угол рта; 8 — подбородочный узел; 9 — поднижнечелюстной узел; 10 — подложная мышца шеи (платизма); 11 — первое слюноотделительное ядро; 12 — ядро одиночного пути; 13 — двигательное ядро лицевого нерва; 14 — слезное ядро; 15 — коллатеральный узел; 16 — стрептоидный нерв; 17 — большой язычковый нерв; 18 — язык.

Важно помнить!
Пациенты с признаками неврита лицевого нерва в обязательном порядке госпитализируются в неврологическую стационар

У ПРОДАЖУ!
WWW.BOOKVAMED.COM.UA



редлагаемый атлас-справочник содержит краткие и вместе с тем исчерпывающие сведения об основных нозологических формах неврологических расстройств, симптомах и синдромах, представленных в лаконичном текстовом и ярком иллюстративном формате, включающем уникальные рисунки, фотографии, схемы и инфографику, что облегчает восприятие материала.

Используя современные диагностические и лечебные протоколы, специалист сможет выбрать наиболее оптимальную тактику индивидуальной терапии с учетом требований доказательной медицины.

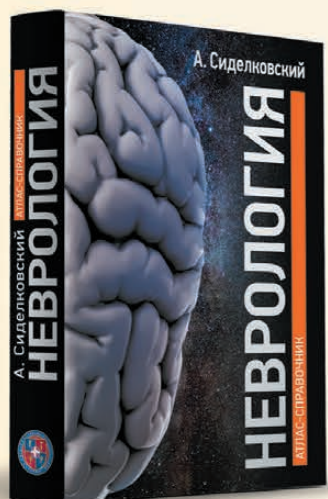
Особое внимание уделено анатомо-физиологическим особенностям нервной системы, алгоритму проведения первичного осмотра неврологического больного и интерпретации полученных результатов.

Значительное место занимает описание прионных заболеваний нервной системы, психосоматических расстройств, синдрома хронической усталости, поражения нервной системы при нарушениях обмена веществ и воздействии физических факторов, а также экзогенных интоксикаций и неотложных состояний в неврологии.

Раскрыты основы хрономедицины в неврологии и методы современной нейрореабилитации.

В приложениях специалист может найти часто используемые в практической деятельности диагностические шкалы, показатели общеклинических исследований, терминологический словарь и краткий русско-английский медицинский разговорник.

Атлас-справочник будет полезен неврологам, нейрохирургам, психиатрам, врачам общей практики — семейным врачам, терапевтам, студентам старших курсов высших медицинских учебных заведений, а также врачам в процессе последипломного образования.



По вопросам приобретения книги «Неврология: атлас-справочник» обращайтесь по тел.:

- (067) 675 71 04,
- (044) 223 27 42,
- (099) 095 24 94,
- (067) 325 10 26

ПЕНТАСА – єдиний рН-незалежний месалазин

ПЕНТАСА

1x
НА ДОБУ

Різні пацієнти – вибір один



1. World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutic. Бей Є (Bei Ye), Даниель Р. ван Лангенберг (Daniel R van Langenberg); кафедра гастроентерології, «Істерн Хелс», Вікторія 3128, Австралія.
2. Британський довідник лікарських засобів (БДЛ) для працівників охорони здоров'я Національної служби охорони здоров'я Великобританії. 17.07.2018 р.
3. Інструкція з використання Пентаса.

Інформація для співробітників охорони здоров'я. За повною інформацією звертайтеся до представництва компанії

ТОВ «Феррінг Україна»,
6-р Вацлава Гавела, 4,
БЦ «Сільвер центр», 4 пов.,
Київ, Україна, 03067, т. +38 (044) 351 18 17
ferring@ferring.com.ua, www.ferring.com.ua

FERRING
PHARMACEUTICALS


ПЕНТАСА
месалазин