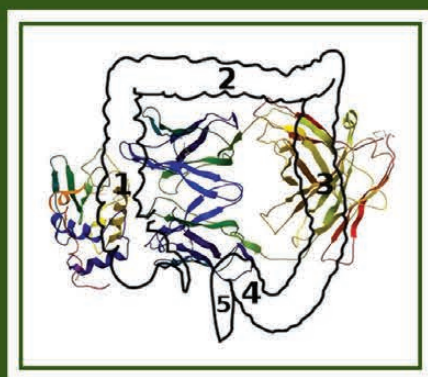




ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



- IgG4 — біомаркер ВЗК, дозволяє прогнозувати характер течія захворювання



- Інтестинальні гормони нормалізують вуглеводний обмін при хронічному панкреатиті

Том 55,
№ 1,
2021

ZASLAVSKY
Publishing house

www.mif-ua.com

Тільки сильні бренди можуть протистояти часу

1975 = 45 років

3 гордістю святкує 45 років поряд із вами

Симптоматичне лікування гострої діареї у дітей і немовлят (у комплексній терапії з розчином для пероральної регідrataції) та у дорослих.
Симптоматичне лікування хронічної діареї.
Симптоматичне лікування болю, пов'язаного з езофаго-гастроудоденальними та кишковими захворюваннями



*Діосмектит — це глина 100% природного походження.

Регистраційне посвідчення № UA 101030101

Симптоматичне лікування гострої діареї у дітей і немовлят (у комплексній терапії з розчином для пероральної регідrataції) та у дорослих.
Симптоматичне лікування хронічної діареї.
Симптоматичне лікування болю, пов'язаного з езофаго-гастроудоденальними та кишковими захворюваннями



Тільки сильні бренди можуть протистояти часу



*Діосмектит — це глина 100% природного походження.

Регистраційне посвідчення № UA 101030101

Смекта®
Діосмектит

Розумна від природи.
Рухомо 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 регідrataції 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 подвоєна на початку лікування.
Інформація про лікарський засіб для застосування у професійній діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Регистраційне посвідчення № UA 101030101
Адреса ТОВ «Іпсен Україн 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

Смекта®
Діосмектит

Розумна від природи.
Рухомо 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 регідrataції 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 подвоєна на початку лікування.
Інформація про лікарський засіб для застосування у професійній діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Регистраційне посвідчення № UA 101030101
Адреса ТОВ «Іпсен Україн 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

Мезим[®], відтепер у капсулах!¹



Мінітаблетки¹

Мезим[®] капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією¹ 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 ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; 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 ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **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 ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ 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 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, Глінкер Бер 125, 12489, Берлін, Німеччина.
Адреса Представництва Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ 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, затв. 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 Бер 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**



Науково-практична конференція з міжнародною участю
«IX наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України.
Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»

Україна, м. Дніпро, 17–18 червня 2021 р.



Наукова програма заходу охоплює питання:

1. Особливості ведення хворих із захворюваннями органів травлення в умовах COVID-19.
2. Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення.
3. Етіологія та патогенез хвороб органів травлення (у тому числі експериментальні дослідження).
4. Новітні технології хірургічного лікування (у тому числі мініінвазивного) патології органів травлення.
5. Ключові питання діагностики та лікування хронічних запальних захворювань товстої кишки.
6. Передракові стани в гастроентерології та профілактика раку шлунково-кишкового тракту.
7. Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення в дітей.
8. Гастроентерологічні ускладнення перебігу інфекції COVID-19.
9. Нутриціологія та лікувальне харчування при хворобах органів травлення.
10. Якість життя пацієнтів з захворюваннями органів травлення.
11. Питання підготовки та післядипломної освіти фахівців з гастроентерології.

Планується участь провідних вчених України та світу.

Конференція буде працювати в режимі пленарних і секційних засідань, сателітних симпозіумів у формі дискусійної панелі та в режимі онлайн (про правила реєстрації учасників буде повідомлено пізніше).

Конференція внесена до «Реєстру конгресів, з'їздів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які проводимуться в Україні у 2021 році».

Участь у конференції безкоштовна.

Після закінчення роботи конференції учасники отримають сертифікати (10 балів) відповідно до наказу МОЗ України від 22.02.2019 № 446, які враховуються при атестації лікарів.

Місце проведення: діловий центр «Менора», вул. Шолом-Алейхема, 4/26.

До IX наукової сесії Інституту гастроентерології НАМН України буде приурочено випуск збірника «Гастроентерологія» та окремо тез наукових доповідей.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології **Степанов Ю.М.**

Конференція буде проходити з дотриманням низки належних карантинних вимог, які будуть регламентовані постановами Кабінету Міністрів України та наказами МОЗ України.

З усіх питань звертатися в оргкомітет конференції:

заст. директора з наукової роботи
канд. мед. наук **Діденко В.І.**
e-mail: vladdidenko23@gmail.com,
тел.: 0675601228

канд. мед. наук **Гравіровська Н.Г.**
e-mail: gastro.grav@gmail.com,
тел.: 0501349254, 0988284547

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»



Гастроентерологія

Gastroenterology

Gastroenterologia

Збірник наукових статей

Заснований у 1969 році

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 55, № 1, 2021

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, ICMJE, SHERPA/RoMEO, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, OAJI, Index Copernicus, EBSCO, OUCI





ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Збірник наукових статей

Том 55, № 1, 2021

ISSN 2308-2097 (print) ISSN 2518-7880 (online)

Передплатний індекс: 86164

УДК 61(091)

Видається за сприяння Громадської спілки
«Асоціація по вивченню та лікуванню
хвороб органів травлення» та ГО
«Українська гастроентерологічна асоціація»



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 № 3 від 14.03.2021 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, англійською та російською 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. 10,46.

Тираж 3 000 прим. Зам. 2021-gastro-79.

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 ВДНЗ «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, головний науковий
співробітник 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», 2021
© Заславський О.Ю., 2021



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia

Collection of Scientific Articles

Volume 55, № 1, 2021

ISSN 2308-2097 (print) ISSN 2518-7880 (online)

Subscription index: 86164 (in Ukraine)

UDC 61(091)

Published aided by Public Union "Association
for the Study and Treatment of Digestive Diseases"
and NGO "Ukrainian Gastroenterological Association"



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_iliyna@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 № 3 dated 14.03.2021.*

External reviewers:

prof. Abatur 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 disserta-
tions on competition of scientific degrees of doctor and candidate
of Sciences. Order of the MES from 24.09.2020 № 1188.*

In Ukrainian, English and Russian

Registration certificate KB № 20330-101301P.

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

Folio 60×84/8. Printer's sheet 10,46.

Circulation 3000 copies. Order 2021-gastro-79.

Publisher Zaslavsky O.Yu.

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

Publishing entity certificate

DK № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Alchevskykh 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 Gastroduodenal 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)

Skrypnyk 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, Head Research Fellow
at the Department 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», 2021
© Zaslavsky O.Yu., 2021

капсули № 30

ПробіЗ[®]

Комплекс сахароміцетів,
лакто- і біфідобактерій



Спостерігалася
повна нормалізація
мікрофлори, порушеної
внаслідок прийому
антибіотиків, у
81,2 % дітей¹

ВЖИВАННЯ Є ДОРЕЧНИМ ПРИ:

- ✓ розладах кишкової бактеріальної флори;
- ✓ синдромі подразненого кишківника та пов'язаних з ним симптомах, таких як: діарея, запор, біль та здуття у животі, метеоризм;
- ✓ тривалих курсах антибіотико- та хіміотерапії;
- ✓ респіраторних інфекціях (бактеріальної і вірусної етіології);
- ✓ схильності до алергічних станів.

Склад: кожні 500 мг твердої желатинової капсули містять:

<i>Lactobacillus acidophilus</i>	2 × 10 ⁹ КУО
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1.5 × 10 ⁹ КУО
<i>Lactobacillus plantarum</i>	1.5 × 10 ⁹ КУО
<i>Lactobacillus reuteri</i>	1 × 10 ⁹ КУО
<i>Lactobacillus casei</i>	1 × 10 ⁹ КУО
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	1 × 10 ⁹ КУО
<i>Saccharomyces boulardii</i>	2 × 10 ⁹ КУО

Всього живих пробіотичних організмів 10 × 10⁹ КУО
Допоміжні речовини: лактоза, стеарат магнію.

Діти: можна вживати, починаючи з народження, але, враховуючи форму випуску (капсули), рекомендовано використовувати дітям старше 6 років. Дітям до 6 років, які не в змозі проковтнути капсулу, перед вживанням капсулу потрібно розкрити і змішати вміст капсули з невеликою кількістю води або молока.

Небажані ефекти: невідомо.

Схема споживання: вживати по 1 капсулі 1-2 рази на день.

Для визначення тривалості споживання рекомендується консультація лікаря. Не запивати дуже холодною або дуже гарячою водою.

ТОВ "Органосін ЛТД"
м. Київ, 04112, Україна, вул. Сікорського, 8.

1. Досвід використання пробіотичного комплексу ПробіЗ[®] у педіатричній практиці з метою профілактики антибіотикоасоційованої діареї. Ю.В. Марушко, А.О. Асонов. Інформація (реклама) для розповсюдження у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також серед медичних, фармацевтичних працівників на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

Патологія верхніх відділів
травного каналу

Pathology of Upper
Gastrointestinal Tract

*Мосійчук Л.М., Шевцова О.М.,
Петішко О.П.*
Клініко-вегетативні порушення,
адаптаційні можливості
та стресостійкість у хворих
на передракові стани шлунка
в умовах коморбідності з патологією
щитоподібної залози 11

*L.M. Mosiychuk, O.M. Shevtsova,
O.P. Petishko*
Clinical and vegetative disorders,
adaptive capacity
and stress resistance in patients
with precancerous conditions
of the stomach in comorbidity
with thyroid pathology 11

Патологія підшлункової залози

Pancreatic Pathology

*Сірчак Є.С., Барані В.Є.,
Петричко О.І., Рего О.Ю.*
Рівень гастроінтестинальних гормонів
та їх динаміка на фоні замісної
ферментної терапії у хворих
на хронічний панкреатит
і цукровий діабет 2 типу 17

*Ye.S. Sirchak, V.Ye. Barani,
O.I. Petrichko, O.Yu. Reho*
Gastrointestinal hormone levels
and their dynamics on the background
of enzyme replacement therapy
in patients with chronic pancreatitis
and type 2 diabetes mellitus 17

Патологія печінки
і жовчовивідної системи

Pathology of Liver
and Biliary Excretion System

*Степанов Ю.М., Ягмур В.Б.,
Меланіч С.Л., Попок Д.В.*
Ефективність урсодезоксихолевої
кислоти в лікуванні
постковідного й медикаментозного
ураження печінки 24

*Байло А.Є., Шипулін В.П.,
Чернявський В.В., Парунян Л.М.*
Оцінка стану гемостазу у хворих
з поєднаним перебігом цирозу печінки
та фібриляцією передсердь 31

*Діденко В.І., Татарчук О.М., Зигало Е.В.,
Коненко І.С., Ягмур В.Б.*
Взаємний вплив стану
клітинної ланки імунітету,
цитокінової регуляції та порушень
кишкової мікробіоти на процеси
фіброзування при хронічних
дифузних захворюваннях печінки 37

*Y.M. Stepanov, V.B. Yagmur,
S.L. Melanich, D.V. Popok*
Efficacy of ursodeoxycholic
acid in the treatment of COVID-19
infection and drug-induced
liver damage 24

*A.Y. Baylo, V.P. Shipulin,
V.V. Cherniavskyi, L.M. Parunyan*
Assessment of coagulation profile
in patients with liver cirrhosis
and atrial fibrillation 31

*V.I. Didenko, O.M. Tatarchuk, E.V. Zygalo,
I.S. Konenko, V.B. Yagmur*
Impact of immune cell,
state of cytokine regulation
and intestinal biocenosis
on the fibrotic processes
in chronic diffuse
liver disease 37

Патологія кишечника

Ткач С.М.
Роль пробіотиків у корекції кишкового дисбіозу при функціональних захворюваннях кишечника 43

Хірургічне лікування патології органів травлення

Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В., Бабій О.М., Зеленюк О.В., Тарабаров С.О.
Хірургічна корекція неспроможності фізіологічної кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми 51

Bowel Pathology

S.M. Tkach
The role of probiotics in the correction of intestinal dysbiosis in functional bowel disorders 43

Surgical Treatment of Digestive Pathology

B.F. Shevchenko, N.V. Prolom, O.M. Babii, O.V. Zelenyuk, S.O. Tarabarov
Surgical correction of the physiological incompetent cardia in hiatal hernia 51

Огляди та лекції

Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Завгородня О.Ю.
Overlap-синдром хвороби Вільсона й неалкогольної жирової хвороби печінки: чи можливе співіснування (клінічний випадок та огляд літератури) 61

Нечипуренко Т.Б.
Позакишкові прояви як клінічні маски запальних захворювань кишечника 69

Степанов Ю.М., Тарасова Т.С., Стойкевич М.В.
IgG4 як діагностичний критерій при запальних захворюваннях кишечника (огляд літератури) 74

Reviews and Lectures

Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia, O.Yu. Zavhorodnia
Overlap of Wilson’s disease and non-alcoholic fatty liver disease: is coexistence possible (clinical case and literature review) 61

T.B. Nechypurenko
Extraintestinal manifestations as the clinical masks of inflammatory bowel diseases 69

Yu.M. Stepanov, T.S. Tarasova, M.V. Stoykevich
IgG4 as a diagnostic marker of inflammatory bowel disease (literature review) 74

Історія медицини

Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В.
Як долали епідемії наші попередники 82

History of Medicine

M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov
How epidemics were defeated by our ancestors 82

Офіційна інформація

XII Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров’я нації» 87

Official Information

XII International Medical Forum “Innovations in Medicine — the Health of the Nation” 87

Вимоги до оформлення статей 89

Requirements for the articles 89



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**

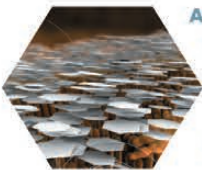
Регістраційне посвідчення № UA 101030101

> 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.



Абсорбуючі властивості: глини є природними гідрофільними речовинами, які можуть абсорбувати 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.I., 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 Rautureau Rautureau M., Liewig N., Gomes C., Katouzian-Safadi M. Argiles et sante. Proprieties 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.

> 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-Сорґ (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-Сорґ (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 відзначене кубком CSR (Корпоративна соціальна відповідальність), який у 2018 році отримало виробництво, розташоване в Л'Іль-сюр-ла-Сорґ (L'Isle-sur-la-Sorgue).

Смекта®
Діосмектит

Розумна від природи.
Рухомо 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 Юкреїн Сервіс»: Україна, Київ, 04119, вул. Дегтярівська, 27Т. Тел./Факс: +380 44 502 65 29, office.kiev@ipсен.com, www.ipсен.ua

IPSEN
Innovation for patient care

CONSUMER
HEALTHCARE

SCA-UA-000519

Навчить ваш кишечник працювати правильно

ФОРЛАКС®

МАКРОГОЛ 4000 10 г або 4 г

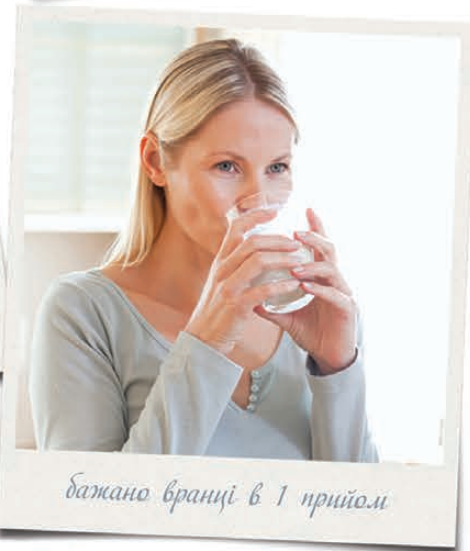


приймати 1-2 пакетики на добу



Має високий ступінь рекомендацій — A²

Відкривайте для себе Форлакс



бажано вранці в 1 прийом

Покращення транзиту. Проносний ефект через 24–48 годин¹

Нове дозування для дітей від 6 місяців незабаром у продажу

Може застосовуватися у вагітних та жінок, які годують¹

Сприяє формуванню ефекту «наванчання кишечника» (при курсовому прийомі від 2–4 тижнів)²

Фізіологічний механізм дії (без звикання і збільшення дози)³

Має приємний аромат¹

Високий рівень рекомендацій та ступінь доказаної ефективності²



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

Скорочена інструкція для застосування лікарського засобу Форлакс 10 г

Склад лікарського засобу: діюча речовина: макрогол 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 A06A D15. Макрогол 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 проносний 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. Перфорація або ризик перфорації шлунково-кишкового тракту. Ілеус або підозра на кишкову непрохідність, симптоматичні стенози. Больові синдроми в животі невизначеного походження. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Діти. Препарат можна застосовувати 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. Додаткова 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 внаслідок лікування має підтримуватися шляхом дотримання гігієни та дотримання рекомендацій. Вміст кожного пакетика слід попередньо розчинити у склянці води безпосередньо перед застосуванням. Побічні ефекти. Дивіться 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. Реєстраційне посвідчення: № UA/6852/01/01 від 20.09.2017, наказ МОЗУ № 1117.

Скорочена інструкція для застосування лікарського засобу Форлакс 4 г

Склад. Діюча речовина: макрогол 4000. 1 пакетик містить макроголу 4000 4 г. Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для перорального застосування. Фармакотерапевтична група. Осмотичні проносні засоби. Макрогол. Код АТС A06A D15. Показання. Симптоматичне лікування запорів у дітей віком від 6 місяців до 8 років. Протипоказання: тяжке запальне захворювання кишечника (наприклад, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона) або токсичний мегаколон; перфорація або ризик перфорації шлунково-кишкового тракту; ілеус або підозра на кишкову непрохідність, симптоматичні стенози; больові синдроми в животі невизначеного походження; гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Діти. Лікарський засіб можна застосовувати дітям віком від 6 місяців до 8 років. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. Дози для дітей: віком від 6 місяців до 1 року: 1 пакетик (4 г) на добу; від 1 до 4 років: 1–2 пакетики (4–8 г) на добу; від 4 до 8 років: 2–4 пакетики (8–16 г) на добу. Вміст кожного пакетика слід розчинити приблизно у 50 мл води безпосередньо перед застосуванням. Лікування проводить лікарі у разі застосування одного пакетика на добу або вранці та ввечері у разі застосування більше одного пакетика на добу. Тривалість лікування для дітей не має перевищувати 3 місяці з огляду на відсутність даних клінічних досліджень щодо застосування цього лікарського засобу понад 3 місяці. Побічні реакції. Дивіться повну інструкцію. Термін придатності. 3 роки. Умови зберігання. Лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 4,0668 г порошку в пакетик; по 20 пакетиків в картонній коробці. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення: № UA/6852/01/02 від 06.02.2020, наказ МОЗУ № 270.

1. Інструкція для застосування лікарського засобу Форлакс 10 г (www.drif.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 эффективности полиэтиленгликоля при лечении хронического запора // Врч. 2013, № 3, с. 58-62.

4. Інструкція для застосування лікарського засобу Форлакс 4 г (www.drif.com.ua).

Перед застосуванням слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу

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

www.forlax.ua

IPSEN
Innovation for patient care

FLX-UA-000123



UDC [616.33-002.2:616.33-006.6+616.44]-616.839

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229430>

L.M. Mosiychuk, O.M. Shevtsova, O.P. Petishko

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

Clinical and vegetative disorders, adaptive capacity and stress resistance in patients with precancerous conditions of the stomach in comorbidity with thyroid pathology

Abstract. Background. An important aspect of the course of precancerous conditions of the stomach is comorbidity with thyroid pathology. To date, there is no consensus among researchers regarding the involvement of the autonomic nervous system in ensuring the reactivity of the body and the formation of adaptive processes in patients with atrophic gastritis combined with thyroiditis. The purpose was to determine the features of clinical manifestations, autonomic status and heart rate variability in patients with precancerous conditions of the stomach in comorbid thyroid pathology. **Materials and methods.** The study included 72 patients with chronic atrophic gastritis, who were divided into 3 groups depending on the changes in the structure of the thyroid gland: group I consisted of 35 people with nodular changes, II — 22 with diffuse changes, III — 15 people without any changes. To study the clinical picture in the examined patients, a survey was conducted using the Gastrointestinal Symptom Rating Scale. To identify signs of autonomic disorders, we used the questionnaire of O.M. Vein. Adaptive capacity was assessed using Precise system on a CONTEC 8000GW cardiograph with software that analyzes heart rate variability. **Results.** In patients with comorbid pathology, symptoms of abdominal pain syndrome and dyspeptic syndrome were often revealed regardless of structural changes in the thyroid gland; the frequency of diarrheal syndrome in group I was 1.9 times lower than in group II ($p = 0.02$) and 1.8 times compared with group III ($p > 0.05$). A high frequency of autonomic dysfunction (83.3 %) was detected in patients with precancerous conditions of the stomach. At the same time, individuals with nodular changes in the thyroid gland quite often complained of decreased performance, rapid fatigue (68.6 %) and sleep disturbances (65.7 %). Patients with diffuse changes in the thyroid gland had numbness of the fingers and toes (68.2 %), a tendency to facial redness and increased sweating (63.6 %). Correlations were determined between the score on Vein's questionnaire and the severity of syndromes such as abdominal pain ($r = 0.53$; $p = 0.030$), diarrheal syndrome ($r = 0.58$; $p = 0.012$), dyspeptic syndrome ($r = 0.44$, $p = 0.029$). Analysis of stress resistance showed that 33.3 % of patients with nodular changes in the thyroid gland and 28.6 % of those with diffuse changes had anxiety syndrome, while people without thyroid pathology had no anxiety. **Conclusions.** According to Precise system data, half of patients with precancerous conditions of the stomach in thyroid comorbidity have an increased cardiovascular risk against the background of an increase in parasympathetic regulation of the autonomic nervous system, and one-third of patients have a breakdown/disorder of adaptation, anxiety syndrome and depletion of the sympathetic and parasympathetic components of the autonomic nervous system. The revealed correlations indicate a significant contribution of autonomic disorders to the formation of clinical symptoms in patients with comorbid pathology of the stomach and thyroid gland.

Keywords: autonomic dysfunction; adaptive capabilities; stress resistance; precancerous conditions of the stomach; thyroid pathology

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Мосійчук Лідія Миколаївна, доктор медичних наук, завідувач відділу захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; контактний тел.: +38 (050) 575 17 92.

For correspondence: Lidia Mosiychuk, MD, PhD, Head of the Department of Gastric and Duodenal Diseases, Dietary and Treatment Nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobzhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; phone +38 (050) 575 17 92.

Full list of authors information is available at the end of the article.

Introduction

An important aspect of chronic gastritis and precancerous conditions is comorbidity, that is the course of several diseases, either united by single pathogenesis, or initially independent, but able to exert bilateral influence on each other [1–3].

The thyroid gland and stomach are derived from the same part of the early embryo — the primitive intestine, which combines their properties. Thyroid cells and the stomach have common functions, namely the transport of iodine, which in turn helps produce glandular hormones and promotes cell proliferation in the stomach [4, 5].

In the presence of comorbid pathology, precancerous conditions of the stomach (atrophic gastritis, intestinal metaplasia of the gastric mucosa) in most patients are asymptomatic, which causes difficulties in timely diagnosis. The important point is also no specific pathognomonic clinical manifestations of severe gastritis with dysplastic changes [8, 9].

One of the factors that can play a significant role in the course of comorbid diseases through neuro-humoral regulation is the autonomic nervous system (ANS). The term “autonomic nervous system” was coined in 1801 by the French physician M. Bichat. He defined the ANS as a department of the central nervous system that regulates body functions and includes three components: sympathetic, parasympathetic and metasympathetic. ANS maintains the stability of the internal environment of the body and provides various forms of mental and physical activity [10, 11].

In his study, M.D. Petrash with co-authors came to the conclusion that in a situation of daily stress, the sympathetic nervous system creates conditions for mobilization of energy resources, activates functional responses to stimuli, and the parasympathetic system performs a corrective function, maintains homeostasis, provides reserves for emergency regulation [12].

It is known that morpho-functional formations of the autonomic nervous system are located throughout the body, providing its adaptive-trophic organization. In this case, for the formation of long-term adaptation, in addition to increasing self-regulation mechanisms, it is extremely important to increase the reactivity of functioning systems. Reduced adaptation is a feature of various dysregulations in pathological conditions, in particular precancerous lesions. The role of the regulatory impact of the ANS with gastrointestinal diseases has been confirmed in many studies of atrophic gastritis. Thus, chronic gastritis with moderate focal atrophy of the mucous membrane is accompanied by autonomic eutonia, and chronic gastritis with widespread atrophy of the mucous membrane is characterized by sympathicotonia [13].

Also, the researchers still have no consensus on the participation of the autonomic nervous system in ensuring the reactivity of the body and the formation of adaptive processes in patients with thyroid pathology. According to S.M. Voronich with co-authors, a correlation was found between the content of thyroid hormones in the serum and heart rate variability, which confirms the essential role of thyroid hormones in ensuring the functional capacity of the autonomic nervous system [14].

Therefore, studying pathogenesis of precancerous conditions of the stomach in patients with comorbid pathology of the thyroid gland from the standpoint of the functional state of the ANS is relevant and promising.

The purpose of the study was to determine the features of clinical manifestations, autonomic status and heart rate variability in patients with precancerous conditions of the stomach in comorbid pathology of the thyroid gland.

Material and methods

The study included 72 patients with chronic atrophic gastritis, who were divided into 3 groups depending on changes in the structure of the thyroid gland: group I consisted of 35 people with nodular changes, II — 22 with diffuse changes, III — 15 people without any changes. The examined patients included mostly women: in group I — 27 (77.1 %), II — 17 (77.3 %), III — 12 (80.0 %). The patients in group I were significantly older than those in groups II and III. The average age was as follows: group I — (63.2 ± 1.4) years, group II — (56.0 ± 2.5) years ($p = 0.026$ compared to group I), group III — (52.1 ± 2.9) years ($p = 0.008$ compared to group I). An increase in the average age of patients of group I is due to growing age group of persons over 61 years. In group I, there were 68.6 % ($n = 24$) of such individuals, while in group II — 1.9 times less, 36.4 % ($n = 8$) ($\chi^2 = 5.69$, $p < 0.05$), and in group III — 2.6 times less, 26.7 % ($n = 4$) ($F = 0.012$, $p < 0.05$).

To study the clinical picture in the examined patients, a survey was conducted using the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), which included 15 questions about symptoms the severity of which was determined by the 7-point Likert scale. When analyzing the results, the responses were evaluated by the manifestations of abdominal pain syndrome, reflux syndrome, dyspeptic syndrome, diarrheal syndrome, constipation syndrome and by assessing their severity.

To identify signs of autonomic disorders, we have used a questionnaire of O.M. Vein, which allows investigating autonomic stability (lability of the thermoregulatory system, vestibular system, signs of anxiety, pain symptoms) and assessing the severity of autonomic dysfunction with a score of symptoms. In healthy individuals, the sum of points should not exceed 15.

Adaptive capacity was assessed using Precise system (Cloud Automated Interpretation Technology) on a CONTEC 8000GW cardiograph with Bluetooth connection and software, with heart rate variability analysis by means of an automated ECG interpretation program ($n = 25$). Interpretation of indicators of Precise system is given in Table 1.

Statistical analysis was performed by means of Excel Microsoft Office 2010 using the methods of variation statistics. Data are presented as mean (M) and error in calculating the average (m). For comparison of quantitative performance criterion, Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used. To compare qualitative data, χ^2 or F tests were applied. The difference was considered statistically significant at the achieved level of probability not lower than 95.0 %. Correlation analysis was performed with the calculation of Spearman's rank correlation coefficient (r) and its significance (p).

Results and discussion

According to the GSRS, patients with precancerous changes in gastric mucosa showed significant symptoms of both abdominal pain and dyspeptic syndrome, in most cases in combination with reflux. Such data may complicate the diagnosis of precancerous conditions at the stage of collecting patient complaints. In addition, there was no significant difference in the frequency of main syndromes in patients with comorbid pathology (Table 2), except for diarrheal syndrome, the frequency of which in group I was 1.9 times lower than in group II ($p = 0.02$), and 1.8 times — compared with group III ($p > 0.05$).

In addition, according to Fig. 1, patients of group III have a higher intensity of dyspeptic syndrome — (15.00 ± 1.92) points compared with group I — (11.10 ± 1.07) points

($p < 0.05$). The significance of the difference between the three groups according to the Kruskal-Wallis test was 0.022. Diarrheal syndrome was more severe in patients of group II — (6.50 ± 0.44) points compared with group I — (4.40 ± 0.31) ($p < 0.05$). The significance of the difference between 3 groups according to the Kruskal-Wallis criteria for these symptoms was 0.025.

The evaluation of Precise system data revealed a decrease in LF/HF ratio in groups I and II to (0.52 ± 0.08) ms and (0.56 ± 0.76) ms, respectively, indicating the prevalence of parasympathetic regulation in patients with comorbid pathology. Most individuals with precancerous gastric conditions without combined thyroid pathology had eutonia, which indicates the balance of the sympathetic and parasympathetic divisions of the ANS (Table 3).

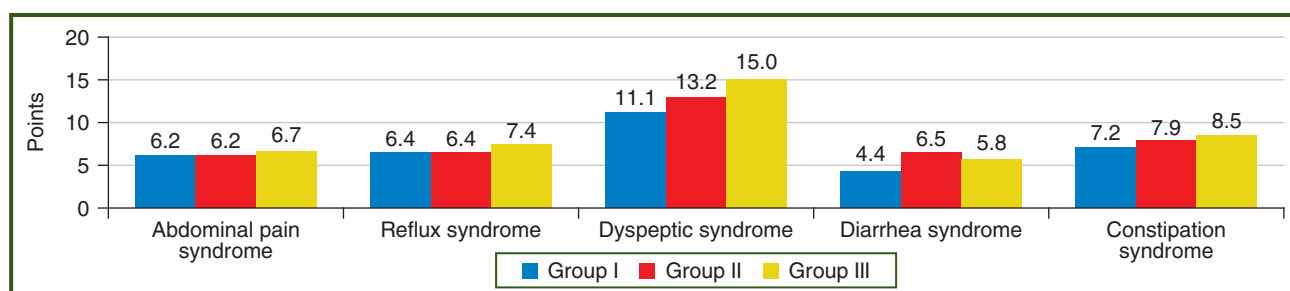


Figure 1 — Severity of main syndromes in groups, average score

Table 1 — The main indicators of heart rate variability

Indicator	Value	Interpretation
SDNN — standard deviation of the values of normal NN intervals	up to 20 ms	significant cardiovascular risk
	20–50 ms	increased cardiovascular risk
	more than 50 ms	norm
RMSSD — the square root of the mean square of the difference of the values of successive pairs of NN intervals	up to 20 ms	failure/violation of adaptation
	20–100 ms	normal adaptation
	more than 100 ms	good physical training
LF/HF — the ratio of low-frequency oscillations of autonomic heart rate to high-frequency oscillations	up to 0.9	vagotonia
	0.9–1.6	normotonia
	more than 1.6	sympathicotonia
Total power — total power of the spectrum	up to 1500	exhaustion
	1,500–10,000	resource state
	more than 10,000	hormonal imbalance
Stress index — an indicator of stress resistance	up to 100 ms	norm
	100–400 ms	anxiety
	more than 400 ms	pain syndrome

Table 2 — Characteristics of symptoms in groups, n (%)

Symptoms	Group I (n = 35)	Group II (n = 22)	Group III (n = 15)
Abdominal pain syndrome	33 (94.3)	22 (100.0)	15 (100.0)
Reflux syndrome	27 (77.1)	18 (75.0)	10 (66.7)
Dyspeptic syndrome	34 (97.1)	22 (100.0)	15 (100.0)
Diarrheal syndrome	13 (37.1)*	16 (72.7)	10 (66.7)
Constipation syndrome	25 (71.4)	17 (77.3)	12 (80.0)

Note. * — $p < 0.05$ — significance of the difference between groups I and II.

Table 3 — Characteristics of the tone of the ANS in terms of LF/HF ratio

Group	Type of vegetative tone					
	eutonia		vagotonia		sympathicotonia	
	M ± m	n (%)	M ± m	n (%)	M ± m	n (%)
I (n = 15)	1.22 ± 0.36*	2 (13.3)*	0.52 ± 0.08*	11 (73.3)*	5.87 ± 1.18*	2 (13.3)
II (n = 7)	0	0	0.56 ± 0.76*	5 (71.4)*	2.46 ± 0.06*	2 (28.6)
III (n = 3)	2.43 ± 0.11	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	0

Note. * — $p < 0.05$ — the significance of the difference compared with group III.

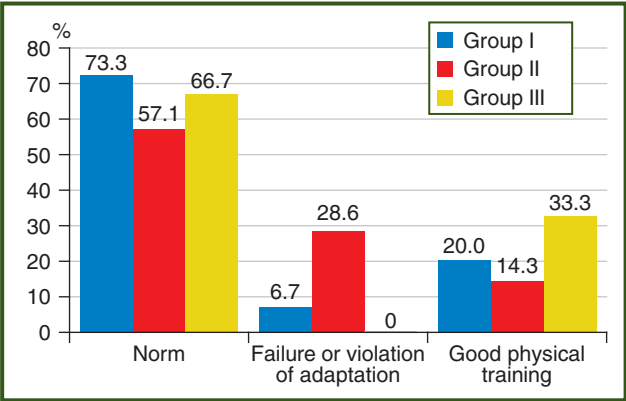


Figure 2 — Distribution of patients according to adaptive potential

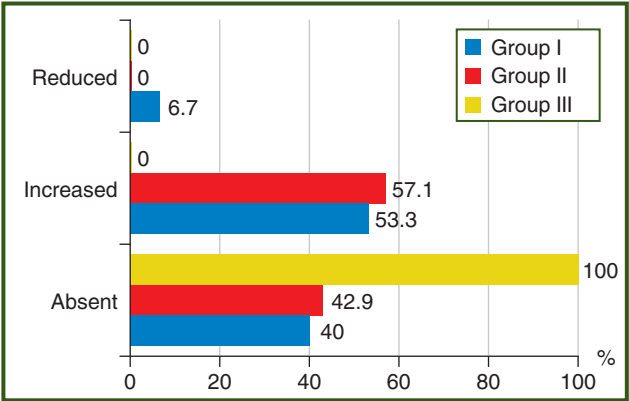


Figure 3 — Distribution of patients by cardiovascular risk

Table 4 — Signs of autonomic dystonia in the examined patients

Indicator	Group I (n = 35)		Group II (n = 22)		Group III (n = 15)	
	n	%	n	%	n	%
Predisposition to any excitement						
— redness of the face	15	42.9	14	63.6	3	20.0
— pale face	4	11.4	3	13.6	2	13.3
Numbness or cooling						
— fingers, toes	16	45.7	15	68.2	7	46.7
— completely hands, feet	1	2.9	3	13.6	2	13.3
Color changes (paleness, redness, cyanosis)						
— fingers, toes	4	11.4	4	18.2	2	13.3
— completely hands, feet	1	2.9	0	0	0	0
Increased sweating	16	45.7	14	63.6	6	40.0
Feeling of palpitations, “fading”, “cardiac arrest”	15	42.9	13	59.1	4	26.7
Feeling of breathing difficulties: shortness of breath, rapid breathing	7	20.0	12	54.6	5	33.3
Indigestion: a tendency to constipation, abdominal bloating, pain	29	82.9	21	95.5	15	100.0
Fainting in a stuffy room, excitement, long stay in an upright position	2	5.7	1	4.6	2	13.3
Paroxysmal headache	17	48.6	8	36.4	3	20.0
Decreased efficiency, rapid fatigue	24	68.6	12	54.6	5	33.3
Sleep disorders	23	65.7	16	45.7	6	40.0
— difficulty falling asleep	9	25.7	7	31.8	4	26.7
— superficial, light sleep with frequent awakenings	11	31.4	6	27.3	2	13.3
— the feeling of a lack of sleep, fatigue upon awakening in the morning	4	11.4	7	31.8	1	6.7

The analysis of the total spectral power of heart rate variability found that most patients with precancerous conditions of the stomach have a sufficient resource potential. At the same time, in 33.3 % of patients of group I and 28.6 % of group II, depletion of sympathetic and parasympathetic components of ANS was noted.

Evaluation of adaptive capacity in precancerous conditions with comorbidity showed that in most patients the indicators were within normal values. One-third of patients in group III had good physical training, which is 1.7 times higher compared to group I and 2.3 times — compared to group II. At the same time, one-third of people in group II had a failure/violation of adaptation (Fig. 2).

It was found that half of patients with precancerous conditions of the stomach in thyroid comorbidity had an increased cardiovascular risk. At the same time, all patients without thyroid pathology did not have a cardiovascular risk (Fig. 3).

Stress resistance analysis showed that 33.3 % of patients with nodular changes in the thyroid gland and 28.6 % of those with diffuse changes had anxiety syndrome, while among individuals without thyroid pathology anxiety was not detected at all. High stress resistance was observed in 60.0 % of patients of group I, in 71.4 % — of group II and in all patients of group III.

In general, the frequency (83.3 %) of autonomic dysfunction was high in patients with precancerous conditions of the stomach according to the questionnaire of O.M. Vein. The results of the assessment of autonomic dystonia are presented in Table 4, according to which almost all patients most often noted indigestion: a tendency to constipation, abdominal bloating, pain. At the same time, people with nodular changes in the thyroid gland quite often complained of reduced efficiency, rapid fatigue (68.6 %) and sleep disturbances (65.7 %). Patients with diffuse changes in the structure of the thyroid gland often had numbness of the fingers and toes (68.2 %), a tendency to facial redness and increased sweating (63.6 %).

It should be noted that 74.3 % of patients in group I had moderate autonomic disorders — the average score on the scale of O.M. Vein was (29.4 ± 3.6) points, while a pronounced autonomic imbalance occurred in 36.4 % of individuals with diffuse changes in the thyroid gland, which is 1.5 and almost 3 times more often compared to the group with nodular changes in the thyroid gland and people without thyroid pathology (Fig. 4).

According to the results of correlation analysis, it was found that the score on the scale of O.M. Vein directly correlated with the severity of abdominal pain syndrome ($r = 0.53$; $p = 0.030$), diarrheal syndrome ($r = 0.58$; $p = 0.012$), dyspeptic syndrome ($r = 0.44$; $p = 0.029$).

Conclusions

1. Patients with precancerous conditions of the stomach in comorbid pathology of the thyroid gland showed both symptoms of abdominal pain and dyspeptic syndrome, combined with manifestations of reflux.

2. According to Precise system data, half of the patients with precancerous conditions of the stomach with

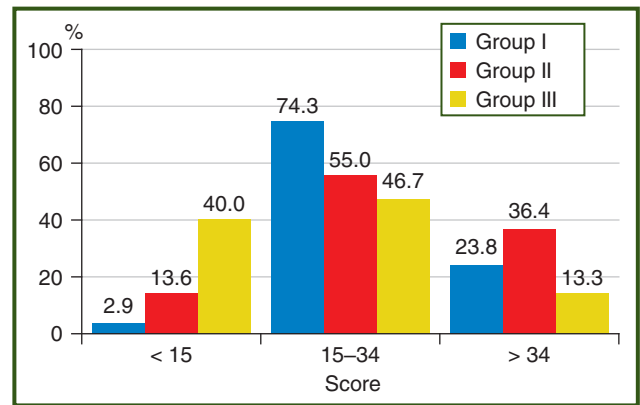


Figure 4 — The severity of autonomic dystonia in the examined patients on the scale of O.M. Wayne

thyroid comorbidity have an increased cardiovascular risk with increased parasympathetic regulation of the autonomic nervous system, and one-third of patients with structural changes in the thyroid gland have a breakdown/maladaptation, anxiety syndrome and exhaustion of the sympathetic and parasympathetic components of the ANS.

3. The correlations between the intensity of clinical syndromes and the severity of autonomic dystonia on Wayne's scale indicate a significant contribution of autonomic disorders in the formation of clinical symptoms in patients with comorbid pathology of the stomach and thyroid gland.

References

1. Castoro C. et al. Association of autoimmune thyroid diseases, chronic atrophic gastritis and gastric carcinoid: experience from a single institution. *J. Endocrinol. Invest.* 2016. Vol. 39(7). P. 779-784.
2. Бакулин И.Г. и др. Коморбидный пациент в гастроэнтерологии: индивидуальный подход. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018. Т. 14. № 1. С. 65-69.
3. Мосійчук Л.М. та ін. Оцінка коморбідного статусу й структурних змін щитоподібної залози у хворих на хронічний метapластичний атрофічний гастрит: огляд і власні дослідження. *Гастроентерологія.* 2020. Т. 54. № 3. С. 155-171.
4. Goemann I.M. et al. Role of thyroid hormones in the neoplastic process: an overview. *Endocr. Relat. Cancer.* 2017. Vol. 24(11). P. R367-R385.
5. Сорокман Т.В. та ін. Захворювання органів шлунково-кишкового тракту при супутній патології щитоподібної залози (огляд літератури). *Здоров'я ребенка.* 2019. Т. 14. № 1. С. 2-9.
6. Li Y., Xia R., Zhang B., Li C. Chronic atrophic gastritis: a review. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2018. Vol. 37(3). P. 241-259.
7. Annibale B., Esposito G., Lahner E. A current clinical overview of atrophic gastritis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 14(2). P. 93-102.
8. Rodriguez-Castro K.I. et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018. Vol. 89(8-S). P. 88-92.
9. Shin S.Y. et al. Chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia surrounding diffuse-type gastric cancer: Are they just bystanders?

ders in the process of carcinogenesis? *PLoS One*. 2019. Vol. 14(12). P. e0226427.

10. Wehrwein E.A., Orer H.S., Barman S.M. Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system. *Compr. Physiol*. 2016. Vol. 6(3). P. 1239-1278.

11. Gibbons C.H. Basics of autonomic nervous system function. *Handb. Clin. Neurol*. 2019. № 160. P. 407-418.

12. Петраш М.Д., Гребенников В.А. Особенности вегетативной регуляции при воздействии повседневных стрессоров: возрастно-половой аспект. *Мир науки*. 2018. № 6. <https://mir-nauki.com/PDF/64PSMN618.pdf>.

13. Чернин В.В., Джулай Г.С. Клинико-патогенетические варианты хронического гастрита. *Терапевтический архив*. 2004. Т. 79. № 2. С. 22-27.

14. Воронич С.М., Павликівська Б.М., Воронич-Семченко Н.М. Фізіологічні аспекти аналізу показників мінливості серцевого ритму у підлітків із прихованим гіпотиреозом. *Фізіологічний журнал*. 2010. Т. 56. № 5. С. 53-61.

Received 01.02.2021

Revised 19.02.2021

Accepted 22.02.2021 ■

Information about authors

L.M. Mosiychuk, MD, PhD, Head of the Department of Gastric and Duodenal Diseases, Dietary and Treatment Nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: lidiya.gastro@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9296-9473>

O.M. Shevtsova, researcher, Department of Gastric and Duodenal Diseases, Dietary and Treatment Nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: elene.shevtsova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9752-5983>

O.P. Petishko, researcher, Department of Scientific-Organizational, Methodical Work and Information Technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

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.

Information about funding. The work is performed in accordance with the plan of scientific researches of the Department of Gastric and Duodenal Diseases, Dietary and Treatment Nutrition of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". All patients signed an informed consent to participate in this study.

Contribution of authors: L.M. Mosiychuk — research concept and design, clinical data processing, text editing; O.M. Shevtsova — selection of patients, conducting surveys and diagnosing using Precise system, processing of the obtained data; O.P. Petishko — creation of an electronic database, statistical processing of material, design of the article.

Мосійчук Л.М., Шевцова О.М., Петішко О.П.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Клініко-вегетативні порушення, адаптаційні можливості та стресостійкість у хворих на передракові стани шлунка в умовах коморбідності з патологією щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. Важливим аспектом перебігу передракових станів шлунка є коморбідність із патологією щитоподібної залози. На сьогодні серед дослідників досі немає єдиної думки щодо участі вегетативної нервової системи у забезпеченні реактивності організму і формуванні адаптаційних процесів у хворих з атрофічним гастритом, поєднаним з тиреоїдитом. **Мета дослідження:** визначити особливості клінічних проявів, вегетативної дисфункції та показників варіабельності серцевого ритму у хворих із передраковими станами шлунка в умовах коморбідної патології щитоподібної залози. **Матеріали та методи.** У дослідження включені 72 пацієнти з хронічним атрофічним гастритом, які були розподілені на 3 групи залежно від змін у структурі щитоподібної залози: I групу становили 35 осіб із вузловими змінами, II — 22 із дифузними, III — 15 осіб без будь-яких змін. Для вивчення клінічної картини в обстежених хворих проведено опитування з використанням Шкали оцінки симптомів з боку шлунково-кишкового тракту. Для виявлення ознак вегетативних порушень використовували опитувальник О.М. Вейна. Оцінку адаптаційних можливостей проводили за допомогою системи Precise на кардіографі CONTEC 8000GW з програмним забезпеченням для аналізу варіабельності серцевого ритму. **Результати.** У пацієнтів із коморбідною патологією найчастіше виявлялися симптоми абдомінального больового синдрому та диспептичного синдрому незалежно від структурних змін щитоподібної залози, а діарейний синдром в I групі відмічали в 1,9 раза рідше порівняно з II групою ($p = 0,02$) та в 1,8 раза порівняно з III групою ($p > 0,05$). Встановлено високу частоту

вегетативної дисфункції у хворих із передраковими станами шлунка — 83,3 %. При цьому пацієнти з вузловими змінами в щитоподібній залозі достатньо часто скаржилися на зниження працездатності, швидку втому (68,6 %) та порушення сну (65,7 %). У хворих із дифузними змінами в щитоподібній залозі часто спостерігали оніміння пальців рук, стоп (68,2 %), схильність до почервоніння обличчя та підвищену пітливість (63,6 %). Визначено кореляцію кількості балів за опитувальником О.М. Вейна з інтенсивністю таких синдромів, як абдомінальний біль ($r = 0,53$; $p = 0,030$), діарейний синдром ($r = 0,58$; $p = 0,012$), диспептичний синдром ($r = 0,44$; $p = 0,029$). Аналіз стресостійкості показав, що 33,3 % пацієнтів із вузловими змінами в щитоподібній залозі та 28,6 % із дифузними мали тривожний синдром, у той час як серед осіб без патології щитоподібної залози тривожність не виявлено в жодному випадку. **Висновки.** За даними системи Precise, половина пацієнтів із передраковими станами шлунка в умовах коморбідної патології щитоподібної залози мають підвищений серцево-судинний ризик на фоні збільшення парасимпатичної регуляції вегетативної нервової системи, а третина хворих — зрив/порушення адаптації, тривожний синдром та виснаженість симпатичного та парасимпатичного компонентів вегетативної нервової системи. Виявлені зв'язки свідчать про значний внесок вегетативних порушень у формування клінічної симптоматики в пацієнтів із коморбідною патологією шлунка та щитоподібної залози. **Ключові слова:** вегетативна дисфункція; адаптаційні можливості; стресостійкість; передракові стани шлунка; патологія щитоподібної залози



Рівень гастроінтестинальних гормонів та їх динаміка на фоні замісної ферментної терапії у хворих на хронічний панкреатит і цукровий діабет 2 типу

Резюме. Актуальність. Дискусія про те, як пов'язані між собою хронічний панкреатит (ХП) і цукровий діабет (ЦД), ведеться досить давно, але в існуючих консенсусах цьому питанню приділено невелику увагу, а сформульовані положення мають недостатньо високий рівень доказовості. **Мета:** визначити зміни рівня гастроінтестинальних гормонів (ГІГ) у сироватці крові та їх динаміку на фоні замісної ферментної терапії у хворих на ХП та ЦД 2 типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 92 хворих з ХП та ЦД 2 типу. Хворих розподілено на 2 групи: I група (n = 40) — для корекції зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) хворі отримували ферментний препарат з мінімальною активністю ліпази 10 000 ОД Євр.Фарм., а II група (n = 52) — з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД Євр.Фарм. 3 рази на добу протягом 1 місяця. Хворим до та після лікування визначено динаміку рівня гастрину, соматостатину, холецистокініну. **Результати.** Аналіз рівня ГІГ у сироватці крові у хворих на ХП та ЦД 2 типу до лікування вказує на їх зміни порівняно з показниками контрольної групи, а саме статистично вірогідне зниження рівня гастрину ($p < 0,01$) і холецистокініну ($p < 0,05$) та підвищення рівня соматостатину у сироватці крові ($p < 0,05$). Покращення ЗСН ПЗ на фоні прийому поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД у складі комплексної терапії у хворих на ХП та ЦД 2 типу супроводжується вираженою позитивною динамікою у показниках вуглеводного обміну та рівнів ГІГ. **Висновки.** У хворих на ХП та ЦД 2 типу встановлено порушення рівнів гастроінтестинальних гормонів, а саме зниження рівня гастрину і холецистокініну та підвищення показника соматостатину у сироватці крові. Використання поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД є ефективним засобом для нормалізації клінічних і лабораторно-інструментальних проявів ЗСН ПЗ у хворих на ХП та ЦД 2 типу. Призначення поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД у поєднанні з інгібіторами протонної помпи у хворих на ХП та ЦД 2 типу є патогенетично обґрунтованим методом лікування ЗСН ПЗ, а також сприяє покращенню показників вуглеводного обміну на фоні нормалізації співвідношення рівня гастрину та соматостатину у даних пацієнтів.

Ключові слова: хронічний панкреатит; цукровий діабет 2 типу; замісна ферментна терапія; гастроінтестинальні гормони

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) у всіх його формах — це проблема глобального рівня, що стає тяжким людським і соціально-економічним тягарем для будь-якої країни світу, незалежно від рівня її економічного розвитку та доходів населення [1]. Патології підшлункової залози (ПЗ), у тому числі хронічний панкреатит (ХП), за темпами поширеності, відсотком хворих, які тимчасово,

а то й постійно втратили працездатність, без перебільшення також можна віднести до вагомих медико-соціальних проблем сучасності [2].

Дискусія про те, як пов'язані між собою ХП і ЦД, ведеться досить давно, але в існуючих консенсусах цьому питанню приділено невелику увагу, а сформульовані положення мають недостатньо високий рівень доказовості [3].

Підшлункова залоза є унікальним органом із надзвичайно складною анатомо-фізіологічною організацією. Одночасне існування тканин, що мають ендокринну та екзокринну активність, вимагало проведення багаторічних досліджень для вивчення функціональних взаємозв'язків між цими двома частинами органа. На сучасному етапі розвитку медичної науки приходить розуміння того, що ці різні відділи ПЗ є частиною одного органа, тому порушення екзо- й ендокринної функції слід розглядати цілісно, у рамках так званої ацинарно-острівцево-ацинарної осі [4].

Функціонально активна паренхіма ПЗ, представлена ацинусами й острівцями, синтезує велику кількість різноманітних гормонів і біологічно активних речовин. Острівці підшлункової залози — це скупчення ендокринних клітин, розташованих серед екзокринної частини ПЗ, які становлять до 2–3 % від загального об'єму залози. Острівці складаються з п'яти типів ендокринних клітин (α , β , δ , ϵ і клітини PP/F), які синтезують і секретують, відповідно, глюкагон, інсулін, соматостатин (ССТ), грелін і поліпептиди ПЗ, усі з яких вважаються пептидними гормонами. Бета-клітини є найбільш численним типом клітин (60–70 %) острівців, які секретують інсулін, що, в свою чергу, бере участь в тому числі й у регуляції екзокринної секреції ПЗ: інсулін стимулює базальну секрецію амілази та потенціює секретарог-стимульовану секрецію амілази. Альфа-клітини становлять близько 20 % і разом з δ -клітинами (1–2 %) утворюють мантію на зовнішній частині острівців ПЗ. У вентральній частці ПЗ деякі типи клітин географічно розділені PP/F-клітинами. Кількість ϵ -клітин регулюється в процесі розвитку і становить близько 10 % від загального об'єму острівця ПЗ плода, але в подальшому диференціюються на α - і β -клітини, тому у дорослих вони зустрічаються рідко. При цьому амілін і галанін синтезуються в β -клітинах і секретуються разом з інсуліном, а панкреастатин виробляється α -, β - і δ -клітинами і є похідним хромограніну, тоді як адреномедулін продукується в клітинах PP/F. Отже, щоб зрозуміти вплив цих острівцевих пептидів на екзокринну функцію ПЗ, важливо розуміти, що деякі з них (інсулін, глюкагон і панкреатичний поліпептид) унікальні тільки для острівців, але інші, такі як соматостатин, більш поширені в шлунково-кишковому тракті, що може вплинути на екзокринну функцію ПЗ локально або системно. Оскільки острівцеві пептиди можуть регулювати інші клітини всередині острівця, ефекти конкретного пептиду можуть бути опосередковані безпосередньо також на екзокринні клітини або шляхом впливу на секрецію інсуліну або іншого острівцевого пептиду [5].

Отже, дослідження змін гастроінтестинальних гормонів (ГІГ), що виробляються в тому числі і ПЗ, та їх динаміки на фоні корекції зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ, особливо у хворих з поєднанням ХП та ЦД 2 типу, є актуальним, не до кінця вивченим питанням сучасної клінічної медицини.

Мета: визначити зміни рівня гастроінтестинальних гормонів у сироватці крові та їх динаміку на фоні замісної ферментної терапії у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням за 2019–2021 рр. знаходилися 92 хворі на ХП та ЦД 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» ЗОД, у хірургічному відділенні № 1 Мукачівської центральної районної лікарні ім. Святого Мартина, а також знаходилися на амбулаторно-диспансерному спостереженні у дільничного сімейного лікаря за місцем проживання.

Серед обстежених чоловіків було 53 (57,6 %), жінок — 39 (42,4 %). Середній вік становив $(51,8 \pm 6,2)$ року. У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб (11 чоловіків (55,0 %), 9 жінок (45,0 %)). Середній вік — $(45,2 \pm 5,1)$ року.

Усі дослідження виконувались за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. Усім пацієнтам виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження з акцентом на показники вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %), тесту на порушення толерантності до глюкози).

Усім обстеженим хворим до та після лікування у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) проводили визначення рівня гастроінтестинальних гормонів, а саме показника сироваткового соматостатину, із застосуванням тест-системи Human Somatostatin EIA-1 Kit фірми RayBiotech, № 1.03930004301; рівня сироваткового холецистокініну (ХЦК) — із використанням тест-системи фірми Peninsula Laboratories (США); рівень сироваткового гастрину (ГН) визначався за допомогою ELISA Gastrin-EIA test kit Cat. No, CS001 30.

Діагноз ХП встановлювали відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989) з доповненнями Я.С. Циммермана (1995) та уточненнями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, а також за Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті» [6]. Для вивчення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози проводилось копрологічне дослідження, визначався рівень амілази сироватки крові та фекальної еластази 1 (ФЕ-1), а також використовували ^{13}C -змішаний тригліцеридний (^{13}C -ЗТДТ) та ^{13}C -амілазний дихальні тести (^{13}C -АДТ). Дихальні проби аналізували на інфрачервоному спектроскопі IRIS (IZINTA, Угорщина). Під час проведення ^{13}C -ЗТДТ отримали 13 дихальних проб. Залежно від концентрації $^{13}\text{CO}_2$ у різних пробах будується крива, характер якої відображає наявність і ступінь ЗСН ПЗ.

Екзокринну недостатність ПЗ, що супроводжується дефіцитом ліпази, виявляли шляхом аналізу кривої, яка відображає концентрацію $^{13}\text{CO}_2$ у дихальних пробах (максимальна концентрація між 150 і 210 хв дослідження та сумарна концентрація після 360 хв дослідження). У нормі максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв дослідження становить більше 8 %, а сумарна концентрація на 360 хв дослідження — 30–35 % $^{13}\text{CO}_2$. При ЗСН ПЗ спостерігається зниження активності інтрадуоденальної панкреатичної ліпази при максимальній концентрації між 150 і 210 хв дослідження менше 8 % $^{13}\text{CO}_2$ і сумарній концентрації $^{13}\text{CO}_2$ у кінці 360 хв — менше 23 % [7, 8].

Також проводили C^{13} -АДТ. При нормальній активності панкреатичної амілази сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ до кінця тесту (360 хв) повинна становити більше 10 %, якщо показник менший за 10 % — це свідчить про зниження активності панкреатичної амілази і вказує на хронічне ураження ПЗ [7, 8].

Рівень ФЕ-1 досліджували за допомогою ІФА, використовуючи тест-системи фірми ScheBo® Biotech AG (Німеччина). Інтерпретацію результатів проводили за такою градацією: рівень ФЕ-1 у калі більше 200 мкг/г калу — збережена зовнішньосекреторна функція ПЗ; 150–200 мкг/г калу — легка ЗСН ПЗ; 100–150 мкг/г калу — помірна ЗСН ПЗ; менше 100 мкг/г калу — тяжка ЗСН ПЗ.

Надання медичної допомоги обстеженим хворим на ЦД проводили згідно з клінічними протоколами МОЗ України та локальними протоколами. Діагноз ЦД 2 типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118) [9]. Ступінь тяжкості ЦД 2 типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма — до 6,0 %).

Хворих на ХП та ЦД 2 типу розподілено на дві клінічні групи — залежно від методу корекції ЗСН ПЗ, а саме: І група (n = 40) — хворі на ХП та ЦД 2 типу на фоні базисної терапії (модифікація способу життя, дієтичні рекомендації, прийом метформіну в індивідуальному дозуванні) приймали ферментний препарат (мінітаблетки) пангрол 10 000 чи мезим капсули 10 000 («Берлін-Хемі», Німеччина) по 1 капсулі 3 рази на добу під час прийому їжі. Одна капсула мінітаблеток містить свиний панкреатин з мінімальною активністю ліпази 10 000 ОД Євр.Фарм., амілази — 9000 ОД Євр.Фарм., протеази — 500 ОД Євр.Фарм. Пацієнтам І групи призначено інгібітор протонної помпи (ІПП) пантопразол по 20 мг 1 раз на добу зранку за 30–40 хвилин до прийому їжі.

Хворі на ХП та ЦД 2 типу ІІ групи (n = 52) на фоні базисної терапії приймали ферментний препарат (мінітаблетки) пангрол 25 000 чи мезим капсули 25 000 («Берлін-Хемі», Німеччина) по 1 капсулі 3 рази на добу під час прийому їжі. Одна капсула мінітаблеток містить панкреатин (порошок з підшлункових залоз свиней), що має мінімальну ліполітичну активність 25 000 ОД Євр.Фарм., мінімальну амілолітичну активність — 22 500 ОД Євр.Фарм., мінімальну протеолітичну активність — 1250 ОД Євр.Фарм. Хворі ІІ групи отримували також ІПП пантопразол по 40 мг 1 раз на добу зранку за

30–40 хвилин до прийому їжі. Курс лікування вищеведеними препаратами у хворих І та ІІ групи становив 1 місяць.

Ефективність лікування оцінювали наприкінці першого місяця терапії ферментними препаратами за допомогою дихальних тестів (C^{13} -ЗТДТ та C^{13} -АДТ) та зміни рівня ФЕ-1, а також повторно визначали показники соматостатину, гастрину та холецистокініну у сироватці крові.

Критеріями виключення хворих з дослідження також були: ЦД 1 типу, ЦД 2 типу (легкий та тяжкий (із вираженими проявами діабетичної ангіонейропатії) ступінь), наявність гелікобактерної інфекції, онкологічні захворювання (у тому числі і підшлункової залози).

Наукове дослідження виконано в рамках НДР № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», номер державної реєстрації 0115U001103, а також загальнокафедральної теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Аналіз та обробку результатів обстеження хворих здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Statistica 10.0 (фірми StatSoft Inc., США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати

У всіх пацієнтів, які знаходились під нашим спостереженням, діагностовано ЦД 2 типу середнього ступеня тяжкості, а також підтверджено діагноз ХП, що проявлялось порушенням ЗСН ПЗ за даними результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження.

На фоні прийому замісної ферментної терапії у хворих на ХП та ЦД 2 типу наприкінці лікування визначали покращення клінічної симптоматики (табл. 1). Прийом мінітаблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 10 000 та 25 000 ОД в обстежених на ХП та ЦД 2 типу призводив майже однаковою мірою до зменшення больового синдрому (на 30,0–34,6 % відповідно у хворих І та ІІ груп; $p < 0,05$) і проявів біліарної диспепсії (на 32,5–38,5 % відповідно у хворих І та ІІ груп; $p < 0,05$). Прояви кишкової диспепсії (схильність до проносів, поліфекалія, стеаторея, здуття живота) також зменшились після місячного курсу комплексної терапії, але більш виражену позитивну динаміку встановлено при використанні поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД на основний прийом їжі (ІІ група пацієнтів); $p < 0,01$.

Ефективність проведеної замісної ферментної терапії в кінці 4-го тижня лікування у хворих на ХП та ЦД 2 типу оцінювали за допомогою C^{13} -ЗТДТ та C^{13} -АДТ та повторним визначенням активності ФЕ-1 (табл. 2).

До проведеної комплексної терапії у всіх обстежених хворих на ХП та ЦД 2 типу діагностовано ЗСН ПЗ за результатами ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ, а також резуль-

татів ФЕ-1. Аналіз проведеної замісної ферментної терапії за результатами показників дихальних тестів та еластази-1 у калі вказує на більш виражену позитивну динаміку у II групі хворих на ХП та ЦД 2 типу, які отримували мінітаблетований поліферментний препарат з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД. При цьому встановили статистично вірогідне підвищення максимальної концентрації ¹³CO₂ між 150 і 210 хв дослідження (до $9,8 \pm 0,5$ %), а також сумарної концентрації ¹³CO₂ в кінці 360 хв дослідження (до $26,9 \pm 0,5$ %) за результатами С¹³-ЗТДТ; $p < 0,05$. При характеристиці результатів С¹³-АДТ отримали ідентичні результати, як і при оцінці показників С¹³-ЗТДТ, а саме максимальну позитивну динаміку в обстежених хворих II групи; $p < 0,05$. Слід зазначити, що у хворих I групи жоден ла-

бораторно-інструментальний метод повторної оцінки ЗСН ПЗ не підтвердив його статистично вірогідну позитивну динаміку.

Аналіз рівня гастроінтестинальних гормонів у сироватці крові у хворих на ХП та ЦД 2 типу до лікування вказує на їх зміни порівняно з показниками контрольної групи, а саме статистично вірогідне зниження рівня гастрину ($p < 0,01$) і холецистокініну ($p < 0,05$) та підвищення рівня соматостатину у сироватці крові ($p < 0,05$). Результати наведені у табл. 3.

Повторне визначення концентрації вищенаведених гастроінтестинальних гормонів у сироватці крові дало змогу встановити вірогідне збільшення рівня гастрину у хворих II групи (до $72,7 \pm 3,0$) пг/мл відповідно; $p < 0,01$), що супроводжувалось зменшенням показника

Таблиця 1 — Динаміка клінічних проявів ЗСН ПЗ у хворих на ХП і ЦД 2 типу на фоні замісної ферментної терапії, %

Хворі на ХП та ЦД 2 типу		Клінічні прояви		
		больовий синдром	диспептичний синдром	
			кишкова диспепсія	біліарна диспепсія
I група (n = 40)	до лікування	55,0	70,0	62,5
	4-й тиждень лікування	25,0*	40,0*	30,0*
II група (n = 52)	до лікування	57,7	71,2	65,4
	4-й тиждень лікування	23,1*	25,0**,+	26,9**

Примітки: між показником у хворих I та II груп до та після лікування виявлена статистично вірогідна різниця: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; між показниками у хворих I та II груп після лікування різниця вірогідна: + — $p < 0,05$.

Таблиця 2 — Динаміка показників ¹³C-дихальних тестів та ФЕ-1 в обстежених

Обстежені		Показник			
		ФЕ-1, мкг/г	дихальні тести		
			С ¹³ -ЗТДТ, %		С ¹³ -АДТ, %
			максимальна концентрація ¹³ CO ₂ між 150 і 210 хв дослідження	сумарна концентрація ¹³ CO ₂ в кінці дослідження (360 хв)	сумарна концентрація ¹³ CO ₂ в кінці дослідження (360 хв)
Контрольна група		231,7 ± 8,7	15,1 ± 1,7	33,7 ± 2,9	14,6 ± 1,7
I група (n = 40)	до лікування	123,5 ± 7,1**	7,3 ± 0,5*	20,4 ± 0,6*	7,7 ± 0,6*
	4-й тиждень лікування	140,1 ± 6,7	8,5 ± 0,4	21,4 ± 0,5	9,5 ± 0,8
II група (n = 52)	до лікування	120,6 ± 5,7**	7,6 ± 1,0*	19,8 ± 0,7**	8,1 ± 0,5*
	4-й тиждень лікування	169,7 ± 4,3+	9,8 ± 0,5	26,9 ± 0,5+	12,5 ± 0,9+

Примітки: показник у хворих I та II груп до лікування статистично вірогідно відрізняється від показника контрольної групи: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; показники у хворих II групи до та після лікування вірогідні: + — $p < 0,05$.

Таблиця 3 — Динаміка показників гастроінтестинальних гормонів в обстежених

Показник	Контрольна група (n = 20)	Обстежені хворі на ХП та ЦД 2 типу			
		I група (n = 40)		II група (n = 52)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ССТ, пг/мл	0,497 ± 0,032	0,685 ± 0,056*	0,602 ± 0,071	0,711 ± 0,048*	0,503 ± 0,044+
ХЦК, нг/мл	0,88 ± 0,16	0,51 ± 0,12*	0,59 ± 0,15	0,57 ± 0,23*	0,67 ± 0,16
ГН, пг/мл	76,8 ± 3,9	42,4 ± 1,8**	51,1 ± 2,4	40,7 ± 2,2**	72,7 ± 3,0+

Примітки: показник у хворих I та II груп до лікування статистично вірогідно відрізняється від показника контрольної групи: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; показники у хворих II групи до та після лікування вірогідні: + — $p < 0,01$.

соматостатину у сироватці крові (до $(0,503 \pm 0,044)$ пг/мл у хворих також II групи; $p < 0,05$). Ці зміни супроводжувались збільшенням концентрації ХЦК у сироватці крові, проте вірогідну різницю нами не виявлено у жодній групі обстежених пацієнтів. У хворих на ХП та ЦД 2 типу I групи встановлено лише тенденцію до збільшення гастрину та, відповідно, незначне зниження рівня соматостатину у сироватці крові ($p > 0,05$).

Порушення вуглеводного обміну, що проявлялось до лікування збільшенням рівня глюкози, HbA1c, інсуліну, С-пептиду у сироватці крові та індексу НОМА-IR у хворих на ХП та ЦД 2 типу, після курсу терапії мали тенденцію до зменшення/нормалізації в обох групах обстежених пацієнтів (табл. 4). Привертає увагу той факт, що в II групі обстежених хворих досягнуто статистично вірогідне покращення показників вуглеводного обміну ($p < 0,05$). Слід зазначити суттєве зниження рівня інсуліну у сироватці крові (у 2,1 раза) та індексу НОМА-IR (в 1,6 раза) в II групі пацієнтів, які до базисної терапії отримували мініаблетований поліферментний препарат з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД та ІПП в дозі 40 мг на добу, тоді як у хворих I групи рівень інсуліну знизився лише в 1,3 раза, а індексу НОМА-IR — в 1,2 раза.

Статистичний аналіз дав змогу встановити залежність між зниженням рівня гастрину та соматостатину у сироватці крові в обстежених хворих на ХП та ЦД 2 типу (II група). Виявлено позитивний вплив нормалізації ГГ на показники вуглеводного обміну, а саме рівень інсуліну та НОМА-IR. При цьому сильна коре-

ляційна залежність встановлена між рівнем інсуліну, НОМА-IR та показником соматостатину. Зменшення рівня ССТ також позитивно вплинуло на динаміку ФЕ-1 та C^{13} -ЗТДТ.

Обговорення

Відомо, що гормони, які виробляються ПЗ, суттєво впливають на зовнішньосекреторну частину залози, хоча дані експериментів *in vivo* суперечливі [4].

Соматостатин уперше був ідентифікований в екстрактах гіпоталамуса як фактор, здатний інгібувати вивільнення гормона росту, що містить 14 амінокислот (ССТ-14), а пізніше була виявлена друга форма, яка складається з 28 амінокислот (ССТ-28). Подальші дослідження встановили, що ССТ широко виробляється в організмі, включаючи інші відділи мозку, тонкий кишечник, острівці ПЗ та шлунок. На даний час ССТ розглядається і як гормон, і як паракринний регулятор. Як правило, діє як інгібітор певних фізіологічних процесів, таких як секреція гастрину в шлунку та секреція інсуліну в острівцях ПЗ. Основна кількість циркулюючого ССТ надходить з кишечника, а не з острівців ПЗ. Однак ССТ, що виділяється з острівців D-клітинами, має прямий вплив на інші острівцеві клітини, а також екзокринні клітини ПЗ. Результати досліджень *in vivo* вказують, що ендогенне вироблення ССТ підшлунковою залозою підвищується після прийому їжі і це певною мірою призводить до інгібування секреції інсуліну та амілази. Крім цього, імунейтралізація циркулюючого ССТ призводить до посилення секреції амілази ПЗ [5].

Таблиця 4 — Динаміка показників вуглеводного обміну в обстежених

Показник	Контрольна група (n = 20)	Обстежені хворі на ХП та ЦД 2 типу			
		I група (n = 40)		II група (n = 52)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глюкоза в крові натще, ммоль/л	$4,55 \pm 0,26$	$9,44 \pm 0,12^*$	$7,15 \pm 0,31^+$	$9,52 \pm 0,26^*$	$6,86 \pm 0,44^+$
HbA1c, %	$4,20 \pm 0,29$	$8,54 \pm 0,15^*$	$7,01 \pm 0,15$	$8,48 \pm 0,22^*$	$6,02 \pm 0,16^+$
Інсулін, Од/л	$8,54 \pm 0,76$	$23,16 \pm 2,07^*$	$18,11 \pm 2,12$	$24,12 \pm 1,88^*$	$11,33 \pm 0,84^{+ \wedge}$
С-пептид, нг/мл	$4,07 \pm 0,28$	$13,15 \pm 1,74^*$	$9,24 \pm 0,55$	$14,03 \pm 1,44^*$	$6,14 \pm 0,50^+$
НОМА-IR	$1,63 \pm 0,37$	$6,45 \pm 0,44^*$	$5,42 \pm 0,77$	$6,49 \pm 0,50^*$	$4,18 \pm 0,26^+$

Примітки: показник у хворих I та II груп до лікування статистично вірогідно відрізняється від показника контрольної групи: * — $p < 0,01$; показники у хворих II групи до та після лікування вірогідні: + — $p < 0,05$; показники у хворих I та II групи до та після лікування вірогідні: ^ — $p < 0,05$.

Таблиця 5 — Зіставлення показників гастроінтестинальних гормонів з показниками вуглеводного обміну та даними ЗСН ПЗ у хворих на ХП і ЦД 2 типу II групи

Показник	Рівень гастроінтестинальних гормонів	
	гастрин	соматостатин
	$r = 0,84; p < 0,01$	
C^{13} -ЗТДТ	$r = 0,48; p < 0,05$	$r = 0,74; p < 0,01$
ФЕ-1	$r = 0,56; p < 0,05$	$r = 0,80; p < 0,01$
Інсулін	$r = 0,64; p < 0,05$	$r = 0,72; p < 0,01$
НОМА-IR	$r = 0,50; p < 0,01$	$r = 0,94; p < 0,01$

Дослідження, спрямовані на вивчення дії ССТ на екзокринні клітини ПЗ, в основному проводилися з використанням ізольованих ацинусів підшлункової залози, які були відокремлені від островців. У цих дослідженнях показано, що ССТ-14, ССТ-28 інгібують секрецію амілази. В іншому дослідженні, проведеному на перфузійній підшлунковій залозі щурів, встановлено, що високий рівень глюкози викликає секрецію як інсуліну, так і ССТ, а антагоніст ССТ посилює секрецію амілази, індуковану глюкозою [5].

Без сумніву, існує взаємозв'язок між гормонами, що виробляються островцями, та екзокринними ферментами ацинусів ПЗ. Стає очевидним факт, що фармакологічний контроль ендокринних порушень ПЗ при ЦД має покращити функціонування екзокринного відділу залози, а також це має працювати і в протилежному напрямку, тобто корекція ЗСН ПЗ має позитивно впливати і на гормонотворюючу функцію органа.

В експериментальному дослідженні S.G. Pierzynowski та співавт. (2017) встановлено, що в інтактних свиней пероральне введення ферментного препарату ПЗ (креон) за 1 годину до глюкозотолерантного тесту призводить до зниження рівня глюкози в крові. Інфузія амілази або пептидів амілази разом із глюкозою в білопанкреатичну кукусу також знижує рівень глюкози в крові у свиней з дуоденоєюнальним анастомозом. Отримані дані вказують на новий вплив (не пов'язаний із травленням) ентеральних ферментів ПЗ — ймовірно, амілази або її пептидів — на гомеостаз глюкози завдяки зменшенню загального всмоктування глюкози в кров і інсуліновій відповіді [10].

За даними S.G. Pierzynowski та співавт. (2018), підвищення активності амілази підшлункової залози в крові після інфузії амілази призводить до зниження стимульованого глюкозою вивільнення інсуліну/С-пептиду в експериментальних тварин після баріатричної операції. На основі проведених досліджень авторами зроблено висновок, що рівень амілази в крові — це динамічний фізіологічний параметр, який є не просто наслідком вироблення екзокринних травних ферментів ПЗ, але, скоріше, регульованим фактором, що бере участь в асиміляції глюкози і регуляції прандіального інсуліну [11].

Вплив екзокринної функції ПЗ на глюкозоопосередковану інсулінову відповідь та утилізацію глюкози вивчали на моделі свиней з недостатністю екзокринної функції підшлункової залози L. Lozinska та співавт. (2016). Результати припускають існування регуляторної комунікації ациноінсулярної осі. За їх даними, присутність ферментів ПЗ в кишечнику сприяє інсуліно-незалежній утилізації глюкози [12].

Таким чином, отримані результати експериментальних досліджень дають змогу встановити взаємозалежні зв'язки між екзокринною та ендокринною частинами ПЗ. Особливо актуальним є подальше дослідження цих взаємозалежних впливів у пацієнтів з поєднанням ХП та ЦД 2 типу, а також визначення впливу патогенетично обґрунтованих схем лікування на їх динаміку.

Покращення ЗСН ПЗ на фоні прийому поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД у складі комплексної терапії у хворих на ХП та ЦД 2 типу за результатами наших досліджень також супроводжується вираженою позитивною динамікою у показниках вуглеводного обміну та рівнів ГГ. Таким чином, використання ферментних препаратів у хворих з поєднаною патологією (ХП та ЦД 2 типу) є патогенетично обґрунтованим не лише для корекції ЗСН (за результатами динаміки рівня ФЕ-1, дихальних тестів), але й для покращення рівня ГГ (соматостатину, гастрину, холецистокініну), що, в свою чергу, позитивно впливає на показники вуглеводного обміну (зниження рівня глюкози, інсуліну, С-пептиду у сироватці крові та індексу НОМА).

Проте необхідні подальші дослідження для більш чіткого розуміння впливу ГГ, зміни ЗСН ПЗ на фоні ферментної терапії та показників вуглеводного обміну й їх взаємозв'язків у хворих на ХП та ЦД 2 типу.

Висновки

1. У хворих на ХП та ЦД 2 типу встановлено порушення рівнів гастроінтестинальних гормонів, а саме зниження рівня гастрину і холецистокініну та підвищення показника соматостатину у сироватці крові.

2. Використання поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД є ефективним засобом для нормалізації клінічних та лабораторно-інструментальних проявів ЗСН ПЗ у хворих на ХП та ЦД 2 типу.

3. Призначення поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25 000 ОД у поєднанні з ІПП у хворих на ХП та ЦД 2 типу є патогенетично обґрунтованим методом лікування ЗСН ПЗ, а також сприяє покращенню показників вуглеводного обміну на фоні нормалізації співвідношення рівня гастрину та соматостатину у даних пацієнтів.

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

Інформація про фінансування. Усі дослідження, виконані в межах даної наукової роботи (придбання реагентів, оплата досліджень в приватних лабораторних мережах), здійснено за рахунок фінансування здобувачем В.Є. Барані в межах гранту «Для підтримки наукових досліджень молодих угорськокомовних науковців (рік призначення — 2019/2020 та 2020/2021 навчальні роки)».

Інформація про внесок кожного автора: Сірчак Є.С. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Барані В.Є. — обробка й аналіз матеріалів, написання тексту; Петрічко О.І. — підбір тематичних хворих; Рего О.Ю. — збирання й обробка матеріалів.

Список літератури

1. Цитовський М.Н. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2017. Вип. 1(55). С. 168-177.

2. Ракша Н.Г., Галенова Т.І., Вовк Т.Б. та ін. Протеолітичний дисбаланс як фактор розвитку хронічного панкреатиту окремо та за наявності цукрового діабету 1 типу. *Клінічна та експериментальна медицина*. 2019. № 3(152). С. 186-191.
3. Ломакина Е.Ю., Таратина О.В., Белоусова Е.А. Хронический панкреатит и сахарный диабет: обзор литературы. *Альманах клинической медицины*. 2019. № 47(6). С. 525-534.
4. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Клочков А.Е., Фоменко П.Г. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете: частота, патогенез, диагностика, лечение. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 3(44). С. 7-21.
5. Sans M.D., Bruce J., Williams J.A. Regulation of Pancreatic Exocrine Function by Islet Hormones. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2020. № 1. P. 1-37.
6. Хобзей М.К., Харченко Н.В., Ліщишина О.М. та ін. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті. К., 2014. 22 с.
7. D'Angelo G., Di Rienzo T.A., Scaldaferrì F. et al. Tricks for interpreting and making a good report on hydrogen and ¹³C breath tests. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2013. № 17(2). P. 90-98.
8. Braden B., Lembcke B., Kuker W., Caspary W.F. ¹³C-breath tests: Current state of the art and future directions. *Digestive and Liver Disease*. 2007. № 39(9). P. 795-805.
9. Гульчій М.В., Матюха Л.Ф., Нетьяженко В.З. та ін. Цукровий діабет 2 типу. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. К., 2012. 343 с.
10. Pierzynowski S.G., Goncharova K., Gregory P.C. et al. Experiments suggesting extra-digestive effects of enteral pancreatic amylase and its peptides on glucose homeostasis in a pig model. *Sci. Rep*. 2017. № 7(1). P. 8628.
11. Pierzynowska K.G., Lozinska L., Woliński J., Pierzynowski S. The inverse relationship between blood amylase and insulin levels in pigs during development, bariatric surgery, and intravenous infusion of amylase. *PLoS One*. 2018. № 13(6). e0198672. doi: 10.1371/journal.pone.0198672.
12. Lozinska L., Weström B., Prykhodko O. et al. Decreased insulin secretion and glucose clearance in exocrine pancreas-insufficient pigs. *Exp. Physiol*. 2016. № 101(1). P. 100-112. doi: 10.1113/EP085431.

Отримано/Received 28.01.2021

Рецензовано/Revised 15.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 21.02.2021 ■

Information about authors

Ye.S. Szircsak, MD, PhD, Professor, Head of the Department of propaedeutic of internal diseases, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: sirchakliza777@gmail.com; phone: +38 (050) 976-17-94; <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>

V.Ye. Barani, Department of propaedeutic of internal diseases, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2616-2230>

O.I. Petrichko, PhD, Associate Professor at the Department of Human anatomy and histology, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: Petrichko63@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5420-6424>

O.Yu. Reho, Department of propaedeutic of internal diseases, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8339-2171>

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. Authors are responsible for the content and it does not necessarily represent the official views of the National Institutes.

Information about funding. All research performed within the framework of this scientific work (purchase of reagents, payment for research in private laboratory networks) was carried out at the expense of funding by the applicant Barani V.Ye. within the grant "To support the research of young Hungarian-speaking scientists (year of award - 2019/2020 and 2020/2021 academic years)".

Contribution of authors: Sirchak Ye.S. — study concept and design, obtained data analysis; Barani V.Ye. — processing and analysis of materials, manuscript writing; Petrichko O.I. — selection of thematic patients; Reho O.Yu. — collection and processing of materials.

Ye.S. Sirchak, V.Ye. Barani, O.I. Petrichko, O.Yu. Reho
Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Gastrointestinal hormone levels and their dynamics on the background of enzyme replacement therapy in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. The debate over the relationship between chronic pancreatitis (CP) and diabetes mellitus (DM) has been going on for a long time. However, it has not received enough attention in the existing consensus, and the formulated provisions lack higher-level evidence. The purpose was to determine changes in the level of gastrointestinal hormones (GIH) in the serum and their dynamics against the background of enzyme replacement therapy in patients with CP and type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** Ninety-two patients with CP and DM2 were examined. The patients were divided into 2 groups: group I (n = 40) patients received an enzyme preparation with a minimum of 10,000 PhEur units lipase activity for the correction of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) and group II (n = 52) of patients with a minimum lipase activity of 25,000 PhEur units 3 times a day for a month. The dynamics of gastrin, somatostatin, cholecystokinin levels was determined in patients before and after the treatment. **Results.** Analysis of the GIH levels in the serum of patients with CP and DM2 before treatment indicates their changes compared with the control group, namely a statistically significant decrease in gastrin (p < 0.01) and

cholecystokinin (p < 0.05), and increased serum somatostatin levels (p < 0.05). Improvement of EPI on the background of taking an enzyme preparation with a minimum lipase activity of 25,000 PhEur units as a part of complex therapy in patients with CP and DM2 is accompanied by pronounced positive dynamics in carbohydrate metabolism and GIH levels. **Conclusions.** In patients with CP and DM2, the disorders of gastrointestinal hormones have been found, namely, a decrease in gastrin levels and cholecystokinin and an increase in serum somatostatin. The use of a multienzyme drug with a minimum lipase activity of 25,000 PhEur units is an effective means of normalizing clinical and laboratory manifestations of EPI in patients with CP and DM2. The prescription of a multienzyme drug with a minimum lipase activity of 25,000 PhEur units in combination with PPIs in patients with CP and DM2 is a pathogenetically sound method of EPI treatment. It also helps to improve carbohydrate metabolism against the background of normalization of gastrin and somatostatin ratio in these patients.

Keywords: chronic pancreatitis; type 2 diabetes mellitus; enzyme replacement therapy; gastrointestinal hormones



Степанов Ю.М., Ягмур В.Б., Меланіч С.Л., Попок Д.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Ефективність урсодезоксихолевої кислоти в лікуванні постковідного й медикаментозного ураження печінки

Резюме. Актуальність. За даними світових досліджень вірусної інфекції COVID-19, у 14–76 % пацієнтів спостерігаються біохімічні ознаки ураження печінки. Вони є як наслідком прямої дії вірусу, так і результатом загальної запальної реакції і пошкодження, індукованого ліками, що використовуються при лікуванні інфекції. **Мета:** вивчити вплив перенесеної коронавірусної інфекції на функціональний стан печінки й ефективність корекції виявлених порушень. **Матеріали та методи.** Обстежено 16 хворих (6 жінок і 10 чоловіків) віком ($48,5 \pm 10,2$) року, які мали коронавірусну інфекцію в анамнезі й приймали азитроміцин. Усім пацієнтам проводилось біохімічне дослідження сироватки крові з визначенням аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубіну й міжнародного нормалізованого співвідношення, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини з наступною статистичною обробкою даних. Визначали тип ураження печінки (гепатоцелюлярний, холестатичний і змішаний) і його ступінь (мінімальний, помірний і виражений). **Результати.** Пошкодження печінки, індуковане азитроміцином при лікуванні COVID-19, характеризувались скаргами на біль і відчуття тяжкості в правому підребер'ї в усіх пацієнтів і диспептичними проявами у вигляді нудоти, здуття живота — у більшості з них. Ураження печінки характеризувалось переважно холестатичним і змішаним типом пошкодження. Хворим призначався препарат урсодезоксихолевої кислоти в добовій дозі 10–15 мг/кг упродовж 4–6 тижнів. У динаміці лікування встановлено зниження частоти й інтенсивності болювого синдрому, вираженості диспептичних та астенічних проявів, покращання показників цитолізу й холестерину. **Висновки.** Урсодезоксихолева кислота в лікуванні постковідного й медикаментозного ураження печінки є ефективним і безпечним засобом, що дозволяє як покращити суб'єктивний стан пацієнтів, так і нормалізувати біохімічні показники крові.

Ключові слова: гепатит; коронавірусна хвороба; азитроміцин; урсодезоксихолева кислота

Вступ

З початку грудня 2019 року коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), спричинена коронавірусом-2, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV-2), уже призвела до значної всесвітньої економічної кризи й кризи системи охорони здоров'я. За даними світової статистики, на початок лютого 2021 року зареєстровані близько 104 млн випадків хвороби з понад 2,2 млн смертельних випадків у 219 країнах [1–3].

Патогенність SARS-CoV-2 обумовлена його тропністю до рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ-2). На рис. 1 наведено життєвий цикл вірусу в клітинах хазяїна [4].

Прикріплення SARS-CoV-2 до клітин (наприклад, гепатоцитів) може бути опосередкованим взаємодією особливого білка Spike (S) з рецепторами АПФ-2. Білок S розщеплюється за допомогою ферменту TMPRSS2, що дозволяє вірусу проникнути в клітину. У подальшому відбувається вивільнення вірусного геному

(+) vgRNA і його транслявання рибосомами у pp1ab, які надалі розщеплюються до 16 неструктурних білків (nsps). Після складання комплексу вірусної реплікації/транскрипції (vRTC) nsr6 індукуює формування автофагосом. Реплікація вірусу може відбуватись як в автофагосомах, так і у двомембранних везикулах (ДМВ) (чорні пунктирні лінії). В ендоплазматичному ретикулумі вірусні білки збираються, утворюючи нуклеокапсид і вірусну оболонку. Потім зрілі віріони вивільняються шляхом експлуатації везикулярної системи хазяїна (вгорі праворуч). ДМВ та автофагосоми можуть також використовуватися вірусом для екзоцитозу й вивільнення зрілих віріонів (чорні пунктирні лінії) [4].

Здебільше рецептори АПФ-2 експресовані на судинних ендотеліальних клітинах, тому фатальність хвороби насамперед обумовлена ураженням судин і легенеvim мікротромбозом у тяжкохворих пацієнтів. Але, за даними Американського товариства гематологів, справжня поширеність венозного тромбоемболізму при COVID-19 остаточно ще не з'ясована, крім того, залишається невирішеним питання, чи є випадки тромбозів вторинними у тяжкохворих, чи вірус сам спричиняє тромбози завдяки його специфічній дії на систему коагуляції [5, 6].

Хоча SARS-CoV-2 переважно вражає респіраторну систему, є докази впливу інфекції й на інші органи, що обумовлено поширеністю розподілу вірусного рецептора входу АПФ-2. Зокрема, цим пояснюється залучення в патологічний процес кишечника, нирок, серця, підшлункової залози, печінки й нервової системи [4].

Асоційоване з SARS-CoV-2 печінкове ураження визначається як будь-яке пошкодження печінки, що відбулось протягом прогресування й лікування COVID-19 у пацієнтів незалежно від попереднього існування в них патології печінки. Підвищення печінкових ферментів у госпіталізованих хворих, за різними оцінками, становить від 14 до 53 %. Статистики щодо випадків гострої декомпенсації печінкової недостатності ще немає, але відомо, що значне зниження альбуміну є маркером тяжкої інфекції і несприятливого прогнозу [7, 8].

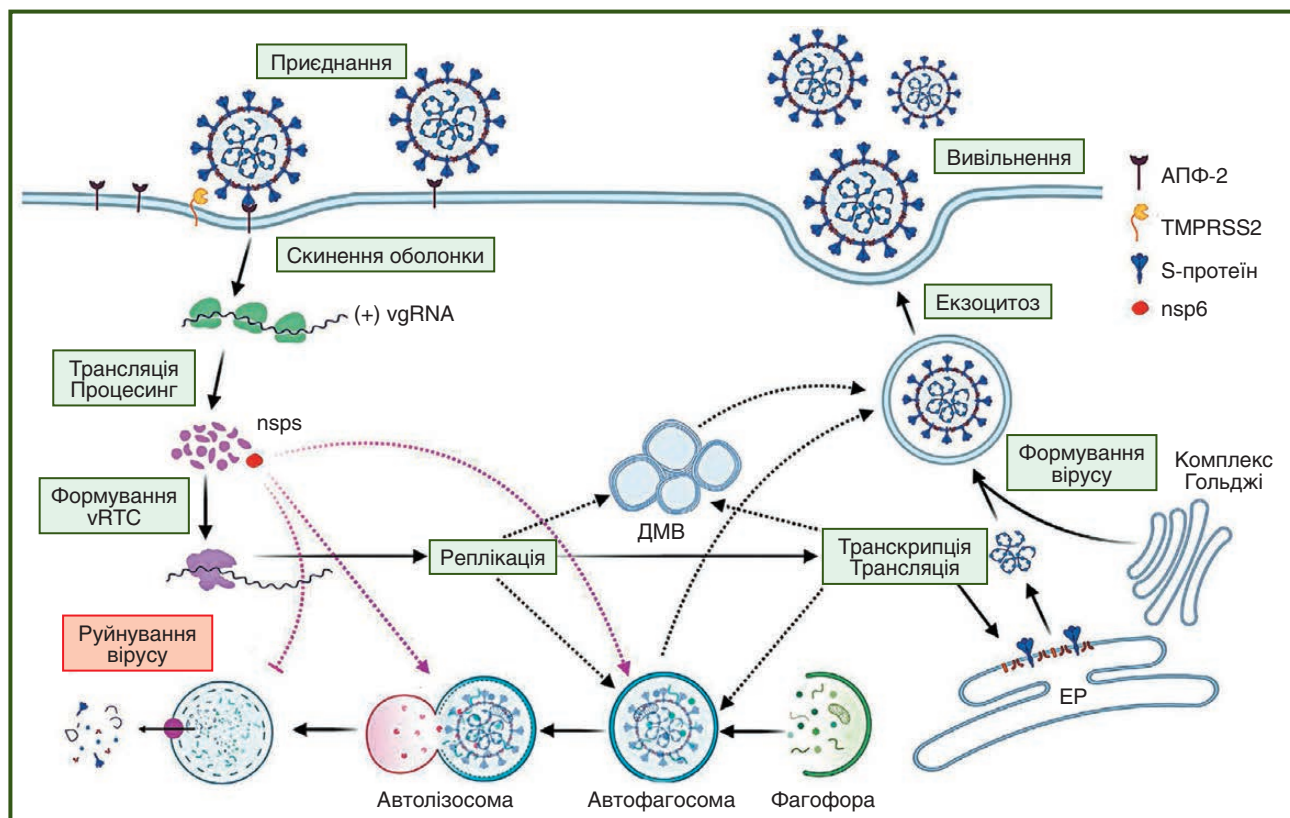
Морфологічне дослідження печінкових біоптатів від пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 виявляє помірний мікроваскулярний стеатоз і мінімальну часточкову й порталну активність запалення. Це може бути як наслідком самої інфекції, так і результатом індукованого ліками ураження печінки. Запропоновано декілька механізмів:

1. Імуноопосередковане ураження в результаті вираженої запальної відповіді на інфекцію. Доказами цього є підвищення таких маркерів запалення, як С-реактивний білок, феритин, D-димер, IL-6, IL-2 у тяжкохворих пацієнтів.

2. Прямая цитотоксичність у результаті активної вірусної реплікації в гепатоцитах через рецептори АПФ-2 (рис. 1).

3. Гіпоксичне ураження гепатоцитів унаслідок респіраторної недостатності.

4. Пошкодження печінки ліками, що є потенційно гепатотоксичними. Серед них — рекомендовані рані-



Примітки: ДМВ — двомембранні везикули; ЕР — ендоплазматичний ретикулум.

Рисунок 1 — Життєвий цикл SARS-CoV-2 у клітинах хазяїна

ше анти-COVID-19 агенти: лопінавір/ритонавір, рем-десивір, хлорохінін, тоцилізумаб, китайські традиційні ліки. Для деяких з них уже доведена неефективність при COVID-19.

5. Реактивація раніше існуючої патології печінки. Так, наприклад, відомо, що біологічні ліки на кшталт тоцилізумабу й барицитинібу здатні спричинити реактивацію вірусу гепатиту В у носіїв [8, 9].

За даними метааналізу міжнародних даних, що був проведений сьома медичними установами, які входять до Американської гастроентерологічної асоціації, майже кожен десятий пацієнт з COVID-19 мав шлунково-кишкові прояви й ознаки запалення печінки [13].

Отже, наявність пандемії COVID-19, як надзвичайно поширеного ураження населення на значних територіях, обумовлює також велику кількість позалегенових ускладнень як від самого вірусу, так і від наслідків терапії інфекції. При цьому патологія органів травлення на даний час і в майбутньому може становити значну медичну й соціальну проблему.

Метою нашої роботи стало вивчення впливу перенесеної коронавірусної інфекції на функціональний стан печінки й ефективності корекції виявлених порушень.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебувало 16 хворих, які мали інфекцію SARS-CoV-2 в анамнезі, віком від 38 до 59 років: 6 жінок (37,5 %) і 10 чоловіків (62,5 %).

Критерієм включення в дослідження було підвищення біохімічних маркерів цитолітичного й холестатичного синдромів у пацієнтів з COVID-19 в анамнезі, які одержували під час хвороби антибактеріальну терапію, а саме азитроміцин у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 7–10 днів.

Критерієм виключення була наявність хронічних вірусних гепатитів, хвороб накопичення й алкогольної хвороби печінки.

Усім пацієнтам проводилось біохімічне дослідження сироватки крові.

Таблиця 1 — Основні показники досліджених пацієнтів

Загальна кількість пацієнтів (n = 16)	
Жінки, n (%)	6 (37,5)
Чоловіки, n (%)	10 (62,5)
Вік, роки (M ± SD)	48,5 ± 10,2
Вага тіла, кг (Me (нижній квартиль/верхній квартиль))	72 (60/95)
Зріст, м (Me (нижній квартиль/верхній квартиль))	1,70 (1,65/1,80)
ІМТ, кг/м ² (Me (нижній квартиль/верхній квартиль))	28,7 (26,1/32,4)
Тривалість інфекції COVID-19, тижні (M ± SD)	1,4 ± 0,2
Тривалість прийому азитроміцину, дні (M ± SD)	7,8 ± 2,2

Оцінка патерну ураження печінки як гепатоцелюлярного, холестатичного або змішаного проводилась при підрахунку коефіцієнта R, визначеного як відношення рівнів сироваткової аланінамінотрансферази (АЛТ) до рівня лужної фосфатази (ЛФ). При R > 5 ураження печінки вважали гепатоцелюлярним, при R < 2 — холестатичним, при R від 2 до 5 — змішаним. Індуковане ліками ураження вважали мінімальним за умови підвищення рівня АЛТ і/або аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубину < 25 мкмоль/л і міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) < 1,5. Помірним ураження було при таких змінах показників: підвищення АЛТ і/або АСТ, загального білірубину ≥ 25 мкмоль/л або МНС ≥ 1,5 [10]. Тяжкого ураження, яке б визначалось, крім змінених показників, ще й клінічними проявами енцефалопатії або портальної гіпертензії, у досліджених хворих не спостерігалось.

Активність АЛТ, АСТ, ЛФ сироватки крові визначали стандартним методом ультрафіолетової кінетики, рекомендованим Міжнародною федерацією клінічної хімії (IFCC), згідно з інструкціями до наборів фірми EliTech (Франція).

Активність АЛТ визначали методом ALT/GPT, АСТ — AST/GOT. Концентрацію загального білірубину і його фракцій у сироватці крові досліджували колориметричним діазометодом за Єндрашиком, Клеггеном, Грофом [11].

МНС — відношення протромбінового часу пацієнта до протромбінового часу нормальної плазми, піднесене до степеня міжнародного індексу чутливості реагенту, вказаного виробником [11].

З метою вивчення структурних особливостей печінки усім пацієнтам вранці натще проводилось ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини. Дослідження проводилося на ультразвуковому сканері Toshiba Xario (Японія) з використанням датчиків 7,0 і 3,5 Гц у В-режимі.

Для статистичного аналізу даних використовували описативну статистику. Порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стюдента) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальному шкалі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Обчислювались основні параметри описативної статистики, серед яких показник M — середнє арифметичне значення, стандартне відхилення — SD, медіана — Me, нижній і верхній квартилі.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалась методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0. Відмінності вважали вірогідними при вірогідності помилки p < 0,05 [12].

Результати

Основні демографічні, антропометричні й анамnestичні характеристики досліджених хворих наведені в табл. 1.

При первинному огляді всі 16 обстежених (100,0 %) скаржились на біль у правому підребер'ї і відчуття тяжкості в цій ділянці, 9 хворих (56,3 %) — на нудоту. 15 пацієнтів (93,8 %) турбувало здуття живота, 7 (43,8 %) — гіркота в роті, 7 (43,8 %) — послаблення випорожнень. У 12 обстежених (75,0 %) були астеновегетативні прояви — скарги на помірну загальну слабкість і дратівливість.

При фізикальному огляді в 4 хворих (25,0 %) визначалась крайова іктеричність склер. Незначна гепатомегалія встановлена у 5 випадках (31,3 %).

За типом уражень печінки, згідно з даними біохімічного дослідження крові, переважав холестатичний патерн (рис. 2) — він становив понад дві третини випадків, із цитолітичним (гепатоцелюлярним) типом не було жодного хворого, змішаний тип ураження був у 5 хворих (31,3 %).

За результатами показників трансаміназ, білірубину та МНС мінімальний ступінь ураження печінки реєструвався в 10 (62,5 %) хворих, помірний — у 6 (37,5 %). Тяжкого пошкодження в досліджених пацієнтів не було.

За даними УЗД, збільшення правої частки печінки до $(160,3 \pm 3,2)$ мм спостерігалось у 6 (37,5 %) пацієнтів, лівої — до $(90,5 \pm 5,9)$ мм — у 3 (18,8 %). Розміри селезінки були збільшеними в одного хворого. Це був пацієнт із ожирінням 2-го ступеня з метаболічною хворобою печінки. Сонографічні ознаки портальної гіпертензії були відсутні.

У табл. 2 наведені дані, що характеризують активність трансаміназ і маркерів холестази в пацієнтів до початку лікування.

Як видно з наведених у табл. 2 даних, ЛФ максимально підвищувалась майже в 5 разів при відносно помірному збільшенні активності АЛТ — максимально до 3 норм. Найбільший рівень білірубину не перевищував 31 мкмоль/л. Активність АСТ була підвищена меншою мірою і корелювала з рівнем АЛТ.

Як монотерапія був застосований препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) **Урсохол** вітчизняного виробника («Дарниця», Україна) у добовій дозі 10–15 мг/кг маси тіла. Пацієнти приймали препарат три рази на день після їжі впродовж 4–6 тижнів. За результатами контрольних досліджень показаний позитивний вплив лікувального курсу.

Так, у динаміці лікування встановлено зниження частоти скарг на біль у правому підребер'ї у 2 рази ($p < 0,05$), відчуття тяжкості й розпирання в цій ділянці — в 1,6 рази. Хворі, у яких ще зберігався больовий синдром, відмічали зменшення його інтенсивності.

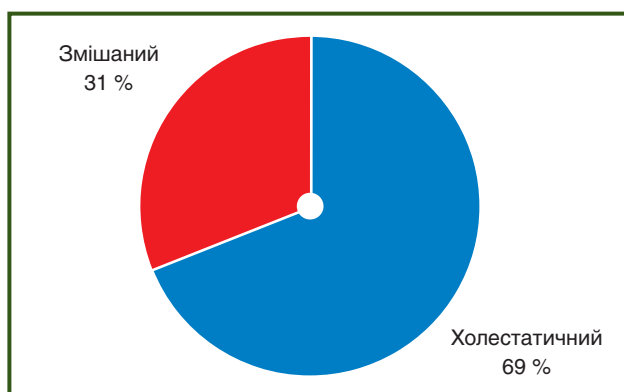


Рисунок 2 — Частота різних типів уражень печінки

Прояви диспептичного синдрому також зменшились у більшості випадків: в 1,9 рази рідше турбувало здуття живота ($p < 0,05$), у 3,4 рази — нудота ($p > 0,05$), у 2,6 рази — гіркота в роті. Вираженість диспептичного синдрому після лікування також значно знизилась в усіх випадках.

Помірна загальна слабкість, що на початку лікування турбувала 75,0 % обстежених, зберігалась у 7 (43,8 %) хворих.

Дані фізикального обстеження також продемонстрували позитивний ефект **Урсохолу** на больовий синдром і розміри печінки. Больючість у правому підребер'ї визначалась вірогідно рідше — у 2,7 рази ($p < 0,05$).

Дані щодо впливу 6-тижневого курсу лікування на біохімічні показники, що характеризують ушкодження печінки, наведені на рис. 3.

Рівень АЛТ знизився з $(82,8 \pm 47,1)$ Од/л до початку лікування до $(39,3 \pm 16,2)$ Од/л; ЛФ — з $(299,4 \pm 128,8)$ Од/л до $(150,1 \pm 87,4)$ Од/л (рис. 3). У 62,5 % пацієнтів ЛФ досягла норми; підвищені значення максимум до 400,0 Од/л спостерігались ще в 6 (37,5 %) хворих.

Переносимість препарату була доброю, побічних явищ не встановлено в жодному випадку.

Обговорення

У нашій роботі вивчалась ефективність корекції запалення печінки після перенесеної COVID-19. За даними світових досліджень, зміни біохімічних показників, що характеризують запалення печінки у хворих на COVID-19, спостерігаються з частотою від 14 до 76 % і в більшості випадків є безсимптомними. Переважно це збільшення трансаміназ, на другому місці — підвищення гамма-глутамілтрансферази й помірне підвищення білірубину [13, 14].

Таблиця 2 — Показники біохімічного аналізу крові в досліджених хворих до лікування

Показники, одиниці виміру	M ± SD	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижній квартиль	Верхній квартиль
ЛФ, Од/л	299,4 ± 128,8	277,5	147,0	541,0	179,0	389,5
АЛТ, Од/л	82,8 ± 47,1	76,3	35,2	240,0	56,0	89,5
АСТ, Од/л	47,1 ± 17,8	45,2	25,0	89,3	33,0	65,5
Загальний білірубін, мкмоль/л	21,8 ± 5,3	20,5	15,0	31,0	17,0	26,0

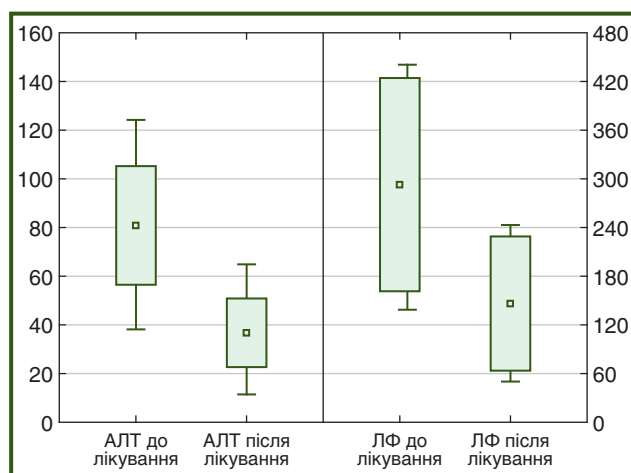


Рисунок 3 — Показники біохімічного аналізу крові обстежених хворих у динаміці лікування

Хоча, за даними щодо патофізіології вірусу, вхідними воротами для нього є рецептори АПФ-2, що більше експресовані в жовчних протоках, ніж у гепатоцитах, ЛФ підвищується доволі рідко [6]. Досі залишається невідомим, чи посилюється холестаза при інфекції SARS-CoV-2 у пацієнтів, які вже мають хронічні холестатичні хвороби печінки [8].

Відомо, що чинників запалення печінки при COVID-19 може бути декілька — від прямої дії вірусу на гепатоцити, імуноопосередкованого ураження через так званий цитокиновий шторм до загострення існуючої до цього хронічної патології печінки й індукованого ліками пошкодження печінкової паренхіми. Досі вважається малоімовірним пряме ураження печінки цим вірусом, хоча існують дослідження, у яких COVID-19 презентується як гострий гепатит ще до появи респіраторних ознак [15], і навіть описаний випадок гострого гепатиту після трансплантації інфікованої вірусом печінки [16]. Більша ймовірність ушкодження при системній запальній відповіді й унаслідок побічної дії препаратів, що застосовуються при симптоматичному й етіологічному лікуванні цієї інфекції [4, 17]. За даними американської гастроентерологічної асоціації, частота змін біохімічних показників, що характеризують ураження печінки, сягає 15,0 % (95% ДІ 13,6–16,5 %).

Рівень трансаміназ, за даними попередніх досліджень, при інфекції SARS-CoV-2 рідко перевищував три норми, що збігається з нашими даними. Пацієнти, які увійшли до нашого дослідження, більше демонстрували холестатичний або змішаний патерн пошкодження, що нетипове для прямої дії вірусу на паренхіму. Спільним в анамнезі для всіх обстежених було використання азитроміцину, отже, всі зміни можна приписати патологічній дії на печінку саме цього антибіотика.

Азитроміцин належить до групи макролідів і вважається досить безпечним, із загальною частотою побічних наслідків близько 5 %. На сьогодні вже наявні дослідження, у яких відзначалися нечисленні ураження печінки як цитолітичного, так і холестатичного характеру [18, 19]. Гепатотоксичність зазвичай не пов'язана з дозою, а залежить від концентрації препарату і його метаболітів саме в паренхімі печінки [19].

Організація з вивчення індукованих ліками уражень печінки опублікувала результати ініційованого у 2004 році проспективного когортного дослідження, у якому азитроміцин посідає сьоме місце за частотою чинників токсичного ураження серед антибактеріальних і протимікробних засобів [20].

У проведеному дослідженні ми оцінювали дані щодо ефективності лікування холестатичного ураження печінки препаратом **Урсохол** («Дарниця», Україна), діючою речовиною якого є урсодезоксихолева кислота. Остання має численні позитивні властивості, які дозволяють використовувати її саме при холестазі. Серед переваг, по-перше, відзначається стимуляція біліарного потоку в гепатоцитах і холангіоцитах завдяки індукції транспортних білків. По-друге, це цитопротекторна й антиапоптична дія, по-третє, УДХК зменшує гідрофобність жовчі, роблячи її менш токсичною для біліарного дерева. Нарешті, препарати УДХК зміцнюють бікарбонатний захисний шар на апікальній поверхні холангіоцитів, так звану біліарну бікарбонатну парасольку, що захищає гепатоцити й холангіоцити від дії жовчних кислот [21–23].

Вибірка хворих у нашому дослідженні мала переважно холестатичний тип ураження печінки, при якому найбільш доцільне використання як гепатопротектора саме УДХК. У результаті 6-тижневого курсу лікування покращився суб'єктивний стан пацієнтів: зменшились частота й інтенсивність скарг на біль і тяжкість у правому підбер'ї, прояви астеничного синдрому. Також знизилась активність маркерів як холестазу, так і гепатоцелюлярного пошкодження. Ці дані збігаються з даними попередніх досліджень, у яких УДХК зменшує тривалість холестазу, спричиненого амоксицилін-клавуланатом, і запобігає розвитку синдрому зникаючої жовчної протоки [24]. Uraz та співавт. в експериментах показали, що УДХК запобігає гепатоцелюлярному ураженню метотрексатом [25]. A. Wree та співавт. [26] повідомили про успішне використання цієї жовчної кислоти разом з преднізолоном у 15 пацієнтів з тяжким токсичним пошкодженням печінки [27].

Висновки

За даними світових досліджень вірусної інфекції SARS-CoV-2, у певній частині пацієнтів (від 14 до 76 %) спостерігаються біохімічні ознаки ураження печінки. Вони є як наслідком прямої дії вірусу, так і результатом загальної запальної реакції і пошкодження, індукованого ліками, що використовуються при лікуванні.

Випадки пошкодження печінки, індукованого азитроміцином при терапії COVID-19, характеризувались скаргами на біль і відчуття тяжкості в правому підбер'ї у всіх пацієнтів і диспептичними проявами у вигляді нудоти, здуття живота — у більшості.

Урсодезоксихолева кислота в терапії медикаментозного ураження печінки після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 є ефективним і безпечним засобом, що дозволяє як покращити суб'єктивний стан пацієнтів, так і нормалізувати біохімічні показники крові.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. John Hopkins University and Medicine. 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. Xie M., Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus — An updated in terim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. 94. 119–124.
3. Коронавірусна інфекція. <https://news.google.com/covid19/map?hl=ru&gl=RU&ceid=RU%3Aru>.
4. Nardo A.D., Schneeweiss-Gleixner M., Bakail M., Dixon E.D., Lax S.F., Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver International*. 2020. 00. 1–13. DOI: 10.1111/liv.14730.
5. Li J., Fan J.-G. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020. 8. 13.
6. Hamid S., Alvares da Silva M.R., Burak K.W., Chen T., Drenth J.P.H., Esmat G., Gaspar R., LaBrecque D., Lee A., Macedo G., McMahon B., Ning Q., Reau N., Sonderup M., van Leeuwen D.J., Armstrong D., Chir B., Yurdaydin C. WGO guidance for the care of patients with COVID-19 and liver disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2021, Jan. 55(1). 1–11. doi: 10.1097/MCG.0000000000001459.
7. Chai X., Hu L., Zhang Y. et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection [PREPRINT]. *BioRxiv*. 2020. 10.1101/2020.02.03.931766.
8. COVID-19 and liver disease. Editor. Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L. *Liver International*. 2020. 40. 1278–1281. doi: 10.1111/liv.14470.
9. Singh S., Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with preexisting liver disease in United States: a multi-center research network study. *Gastroenterology*. 2020 [Epub a head of print]. 10.1053/j.gastro.2020.04.064.
10. Fontana R.J., Watkins P.B., Bonkovsky H.L., Chalasani N., Davern T., Serrano J., Rochon J. Drug-induced liver Injury network (DILIN) prospective study: Rationale, Design and Conduct. *Drug Saf.* 2009. 32(1). 55–68.
11. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. Минск: Беларусь, 2009. Т. 2. 465 с.
12. Медицинская статистика: учебное пособие. Под ред. Басовской М.Т. Ростов-на-Дону: Феникс, 2017. 324 с.
13. Sultan Sh., Altayar O., Siddique Sh.M., Davitkov P, Feuerstein J.D., Lim J.K., Falck-Ytter Y., El-Serag H.B. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19. Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020. 159. 320–334.
14. Dong Z., Xiang B., Jiang M., Sun M., Dai C. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2021, January. Vol. 55. № 1. 67–76.
15. Wander P., Epstein M., Bernstein D. COVID-19 Presenting as Acute Hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020. 00. 1–2. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000660>.
16. Lagana S.M., De Michele S., Lee M.J., Emond J.C., Griesemer A.D., Tulin-Silver S.A., Verna E.C., Martinez M., Lefkowitz J.H. COVID-19-Associated Hepatitis Complicating Recent Living Donor Liver Transplantation. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020, August. Vol. 144. 929–932.
17. Cha M.H., Regueiro M., Sandhu D.S. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J. Gastroenterol.* 2020. May 21. 26(19). 2323–2332.
18. Han B., Sheng Y., Wang L., Feng H., Hou X., Li Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy or azithromycin-induced intrahepatic cholestasis. A case report. *Medicine*. 2017. 96. 52(e9346). 1–4.
19. Maggioli C., Santi L., Zaccherini G., Bevilacqua V., Giunchi F., Caraceni P. A Case of Prolonged Cholestatic Hepatitis Induced by Azithromycin in a Young Woman. *Case Reports in Hepatology*. 2011. 1–4. ID 314231. doi: 10.1155/2011/314231.
20. Chalasani N., Bonkovsky H.L., Fontana R., Lee W., Stolz A., Talwalkar J., Reddy K.R., Watkins P.B., Navarro V., Barnhart H., Gu J., Serrano J. Features and Outcomes of 899 Patients with Drug-induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*. 2015, June. 148(7). 1340–1352.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
21. Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G. et al. Changing nomenclature for PBC: From ‘cirrhosis’ to ‘cholangitis’. *J. Hepatol.* 2015, Nov. 63(5). 1285–1287.
22. Trauner M., Fuchs C.D., Halilbasic E., Paumgartner G. New therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of holestasis. *Hepatology*. 2017, Apr. 65(4). 1393–1404.
23. Chapman R.W. Cost effectiveness of using ursodeoxycholic acid to treat primary biliary cholangitis. *British Journal of Hospital Medicine*. 2018. Vol. 79. № 8. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.8.460>.
24. Katsinelos P., Vasiliadis T., Xiarchos P. et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of amoxycillin-clavulanate potassium (Augmentin)-induced intra-hepatic cholestasis: report of two cases. *Eur. J. Gastroenterol., Hepatol.* 2000. 12(3). 365–368.
25. Uraz S., Tahan V., Aygun C. et al. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity. *Dig. Dis. Sci.* 2008. 53(4). 1071–1077.
26. Wree A., Dechene A., Herzer K. et al. Steroid and ursodesoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion*. 2011. 84(1). 54–59.
27. Stine J.G., Lewis J.H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev. Gastroenterol., Hepatol.* 2016. 10(4). 517–36. doi: 10.1586/17474124.2016.1127756.

Отримано/Received 15.01.2021

Рецензовано/Revised 02.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 11.02.2021

Information about authors

Yu. M. Stepanov, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the SI “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Dnipro, Ukraine; Chief Specialist of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine in Gastroenterology and Dietetics, Honored Doctor of Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <http://orcid.org/0000-0002-6721-2468>.

V. B. Yahmur, MD, PhD, Senior Researcher of Liver and Pancreas Diseases Department, SI “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <http://orcid.org/0000-0002-1738-4624>.

S.L. Melanich, MD, PhD, Senior Researcher of Liver and Pancreas Diseases Department, SI “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <http://orcid.org/0000-0003-3756-8882>.

D.V. Popok, Head of Liver and Pancreas Diseases Department, SI “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <http://orcid.org/0000-0001-5152-9893>.

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.

Contribution of authors: Stepanov Yu.M. — concept and design of research, text editing; Yagmur V.B. — collection of material, statistical data processing, writing text; Melanych S.L. — collection of material, writing text; Popok D.V. — collection of material.

Y.M. Stepanov, V.B. Yagmur, S.L. Melanych, D.V. Popok

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

Efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of COVID-19 infection and drug-induced liver damage

Abstract. Background. According to the global studies of viral infection COVID-19, 14–76 % of patients have biochemical signs of liver damage. They are the result of both the direct action of the virus and a general inflammatory reaction and damage induced by the drugs used to treat the infection. The purpose was to study the effect of coronavirus infection on the functional state of the liver and the effectiveness of correction of detected disorders. **Materials and methods.** We examined 16 patients (6 women and 10 men) aged (48.5 ± 10.2) years who had a history of coronavirus infection and received azithromycin. All patients underwent serum biochemical examination with determination of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, total bilirubin, and international normalized ratio, ultrasound examination of abdominal organs followed by statistical data processing. The type of liver damage (hepatocellular, cholestatic, and mixed) and its degree (minimal, moderate, and severe) were determined.

Results. Hepatic impairment induced by azithromycin in the treatment of COVID-19 was characterized by complaints of pain and heaviness in the right hypochondrium in all patients and dyspeptic manifestations in the form of nausea, bloating — in most patients. Liver damage was characterized mainly by cholestatic and mixed types of damage. Patients have been prescribed the drug of ursodeoxycholic acid in a daily dose of 10–15 mg/kg for 4–6 weeks. The dynamics of treatment revealed a decrease in the frequency and intensity of pain, the severity of dyspeptic and asthenic manifestations, improved cytolysis and cholestasis. **Conclusions.** The use of ursodeoxycholic acid in the treatment of COVID-19 infection and drug-induced liver damage is an effective and safe tool that can improve both the subjective condition of patients and normalize blood biochemical parameters.

Keywords: hepatitis; coronavirus disease; azithromycin; ursodeoxycholic acid

Степанов Ю.М., Ягмур В.Б., Меланич С.Л., Попок Д.В.

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении постковидного и медикаментозного поражения печени

Резюме. Актуальность. По данным мировых исследований вирусной инфекции COVID-19, у 14–76 % пациентов наблюдаются биохимические признаки поражения печени. Они являются как следствием прямого действия вируса, так и результатом общей воспалительной реакции и повреждения, индуцированного лекарствами, используемыми при лечении инфекции. **Цель:** изучить влияние перенесенной коронавирусной инфекции на функциональное состояние печени и эффективность коррекции выявленных нарушений. **Материалы и методы.** Обследовано 16 больных (6 женщин и 10 мужчин) в возрасте ($48,5 \pm 10,2$) года, имеющих коронавирусную инфекцию в анамнезе и получавших азитромицин. Всем пациентам проводилось биохимическое исследование сыворотки крови с определением аланин-аминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина и международного нормализованного соотношения, ультразвуковое исследование органов брюшной полости с последующей статистической обработкой данных. Определяли тип поражения печени (гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный) и его

степень (минимальная, умеренная и выраженная). **Результаты.** Повреждения печени, индуцированные азитромицином при лечении COVID-19, характеризовались жалобами на боль и чувство тяжести в правом подреберье у всех пациентов и диспептическими проявлениями в виде тошноты, вздутия живота — у большинства. Поражение печени характеризовалось преимущественно холестатическим и смешанным типом повреждения. Больным назначался препарат урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10–15 мг/кг в течение 4–6 недель. В динамике лечения установлено снижение частоты и интенсивности болевого синдрома, выраженности диспептических и астенических проявлений, улучшение показателей цитолиза и холестаза. **Выводы.** Использование урсодезоксихолевой кислоты в лечении постковидного и медикаментозного поражения печени является эффективным и безопасным средством, позволяющим как улучшить субъективное состояние пациентов, так и нормализовать биохимические показатели крови.

Ключевые слова: гепатит; коронавирусная болезнь; азитромицин; урсодезоксихолевая кислота



УДК 616.36-004+616.125.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229432>

Байло А.Є., Шипулін В.П., Чернявський В.В., Парунян Л.М.

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

Оцінка стану гемостазу у хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та фібриляцією передсердь

Резюме. Актуальність. Поєднаний перебіг цирозу печінки та фібриляції передсердь призводить до високого рівня госпіталізацій, смертності та частого виникнення ішемічних інсультів. Теоретично ребалансований стан гемостазу у хворих з цирозом печінки може зміщуватись у бік гіперкоагуляції та тлі фібриляції передсердь та провокувати несприятливі клінічні наслідки. **Мета дослідження:** оцінити стан тромбоцитарно-судинної, коагуляційної та фібринолітичної ланки гемостазу хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь стандартними лабораторними коагуляційними параметрами та дослідити зміни показників залежно від стадії цирозу печінки А, В, С за Чайлдом — Г'ю. **Матеріали та методи.** Виконано крос-секційне проспективне дослідження з включенням 106 пацієнтів віком від 42 до 83 років: I група (n = 70) — із цирозом печінки та фібриляцією передсердь, II (n = 36) — із цирозом печінки, які були розподілені залежно від стадії цирозу за Чайлдом — Г'ю, та 20 здорових осіб. Визначали рівні тромбоцитів, активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), рівні фібриногену, D-димеру на коагулометрі Steellex M200. Виконувався статистичний аналіз (IBM SPSS Statistics). **Результати.** Рівень тромбоцитів у хворих I групи був знижений на 37,4 % ($200,00 \pm 8,33$) проти ($274,7 \pm 3,4$), $p < 0,001$, подовжений АЧТЧ — на 38,6 % ($44,35 \pm 1,39$) проти ($32,01 \pm 0,63$), $p < 0,001$, ПЧ — на 73,5 % ($19,40 \pm 0,87$) проти ($11,18 \pm 0,53$), $p < 0,001$, ТЧ — у 2,07 раза ($25,70 \pm 1,31$) проти ($12,40 \pm 0,66$), $p < 0,001$, збільшений МНВ — на 24,3 % ($1,38 \pm 0,04$) проти ($1,11 \pm 0,01$), $p < 0,001$. Рівень фібриногену був на 20,9 % більше ($4,17 \pm 0,17$) проти ($3,45 \pm 0,11$), $p < 0,001$, ніж у групі контролю, та на 83,7 % більше ($4,17 \pm 0,17$) проти ($2,27 \pm 0,13$), $p < 0,001$, ніж у II групі. Рівень D-димеру був більше на 83 % порівняно з контролем ($675,0 \pm 22,3$) проти ($368,80 \pm 21,85$), $p < 0,001$ та на 44 % більше ($675,0 \pm 22,3$) проти ($469,00 \pm 37,18$), $p < 0,001$ порівняно з II групою. **Висновки.** У хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та фібриляцією передсердь спостерігаються порушення первинної судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу внаслідок зниження кількості тромбоцитів на тлі портальної гіпертензії. На коагуляційному етапі гемостазу визначається подовження показників зовнішнього і внутрішнього механізму згортання, що обумовлено зниженим синтезом факторів коагуляції печінкою. Визначається більш інтенсивна генерація фібриногену на стадії компенсованого та субкомпенсованого цирозу з поступовим зниженням на стадії декомпенсації. Досліджено високу активність фібринолітичної ланки гемостазу за рахунок підвищення D-димеру, що може свідчити про тенденцію до зміщення стану гемостазу в бік гіперкоагуляції.

Ключові слова: цироз печінки; фібриляція передсердь; гемостаз; стандартні тести коагуляції

Вступ

Цироз печінки та фібриляція передсердь — це тяжкі хронічні захворювання, що займають провідні місця серед структури смертності та захворюваності у світі [11, 12]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, поширеність цирозу печінки в світі становить 4,5–9,5 % від загального населення та продовжує збільшуватись з

кожним роком, незважаючи на удосконалення та поширення програм вакцинації в світі, використання нових методів діагностики та лікування хронічних дифузних хвороб печінки [1]. На перебіг, частоту ускладнень та летальності внаслідок цирозу печінки поряд із традиційними факторами ризику значним чином впливають супутні хвороби серцево-судинної системи, серед яких

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Байло Аліна Євгенівна, асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 17, м. Київ, 01030, Україна; e-mail: alinabajlo@gmail.com; тел.: +38 (099) 650-39-57.

For correspondence: Alina Baylo, Assistant of the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko Boulevard, 17, Kyiv, 01030, Ukraine; e-mail: alinabajlo@gmail.com; phone: +38 (099) 650-39-57.

Full list of authors information is available at the end of the article.

одне з провідних місць займає фібриляція передсердь (ФП). ФП зустрічається в 1–2 % (33,5 млн) населення і є одним з найбільш поширених порушень ритму серця в світі, яке вражає переважно людей похилого віку [3, 10]. Останніми роками спостерігається стрімке зростання поширеності ФП в усіх регіонах та вікових групах. Точні причини цієї тенденції невідомі, але вважається, що це може бути пов'язано із збільшенням середньої тривалості життя населення та поширенням відомих факторів ризику ФП — артеріальної гіпертензії, атеросклерозу та інших захворювань судин [9]. За даними статистики, ФП спостерігається у 5 % (95% довірчий інтервал 2,8–8,6) хворих з цирозом печінки, що вище, ніж поширеність ФП у загальній популяції, та супроводжується більш високим рівнем госпіталізації, смертності та частішим виникненням таких тяжких ускладнень, як ішемічний інсульт і гостра ниркова недостатність, порівняно з ізольованим перебігом цирозу печінки [2, 4].

Причиною такого стану може бути відсутність належного лікування та відсутність або недоступність в клінічній практиці методів оцінки гемостазу, що можуть дати повну картину складних процесів, які мають місце у хворих з цирозом печінки. Традиційно вважається, що всі хворі з цирозом печінки мають схильність до гіпокоагуляції та високий ризик кровотеч за даними міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) та протромбінового часу (ПЧ). Але усі дослідження, проведені з цієї проблематики за останні 10 років, стверджують, що стан гемостазу у хворих з цирозом печінки знаходиться у ребалансованому динамічному стані за рахунок зниження антикоагулянтних і прокоагулянтних факторів [5, 8, 14]. Цей баланс зміщується в бік гіперкоагуляції або гіпокоагуляції залежно від супутніх клінічних факторів (ниркова недостатність, інфекція та ін.) [6]. Існують дані щодо високої частоти венозних тромбозів та тромбоемболії легеневої артерії у хворих з цирозом печінки, які виявляються навіть частіше при декомпенсації захворювання [13]. Фібриляція передсердь — це відомий клінічний фактор, що підвищує рівень тромботичних ускладнень та теоретично може зміщувати стан гемостазу у хворих з цирозом печінки у бік гіперкоагуляції [7]. Незважаючи на те, що ФП — одне з найбільш поширених захворювань у світі, на даний час невідомо, яким чином воно може впливати на стан гемостазу у хворих з цирозом печінки та які клінічні наслідки може провокувати.

Мета дослідження: оцінити стан тромбоцитарно-судинної, коагуляційної та фібринолітичної ланки гемостазу хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь стандартними лабораторними коагуляційними параметрами (тромбоцити, АЧТЧ, МНВ, ПЧ, протромбіновий час (ТЧ), фібриноген, D-димер) та дослідити зміни показників залежно від стадії цирозу печінки А, В, С за Чайлдом — П'ю.

Матеріали та методи

За дизайном було проведено проспективне крос-секційне дослідження. Відбір та клінічне обстеження хворих відбувались протягом 5 місяців на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного

університету ім. О.О. Богомольця, на базі терапевтичних відділень № 1, № 2, гепатологічного центру Київської міської клінічної лікарні (КМКЛ) № 15, відділення гепатології КМКЛ № 10. Лабораторні обстеження проводились у клініко-діагностичній лабораторії КНП «Академія здоров'я людини» (Київ, Україна).

До дослідження включали 106 пацієнтів віком від 18 до 83 років, які були розподілені на 2 групи: I група — 70 пацієнтів з поєднаною патологією цирозу печінки та фібриляції передсердь, II група — 36 хворих з ізольованим перебігом цирозу печінки. Діагноз цирозу печінки будь-якої етіології підтверджували інструментально за даними зсувнхвильової еластографії або ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, визначали ступінь тяжкості за шкалою Чайлда — П'ю. Діагноз ФП встановлювали за протоколом лікування «Фібриляція передсердь» (Наказ МОЗ України № 597 від 15.06.2016). Не включались у дослідження пацієнти з наявними спадковими або набутими коагулопатіями іншого генезу, з системними захворюваннями сполучної тканини, активними онкологічними захворюваннями. Усім хворим було запропоновано відмовитись від вживання будь-яких антикоагулянтних та антиагрегантних препаратів за 3 дні до виконання обстеження. Було залучено 20 умовно здорових осіб для формування групи контролю, співставних за віком та статтю відносно основних груп дослідження. Усі залучені пацієнти підписали поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Коагулологічні дослідження крові проводились на автоматичному коагулометрі Steellex M200 фірми-виробника Steellex Biotech (Китай). Вимірювали стандартні параметри гемостазу: АЧТЧ, ПЧ, ТЧ, МНВ, протромбіновий індекс, фібриноген, D-димер за допомогою реагентів Steellex фірми Steellex Biotech (Китай).

Статистичний аналіз проведено за допомогою пакета програм Excel for Windows та IBM SPSS Statistics. Були використані методи параметричної та непараметричної статистики. Нормальність розподілу кількісних показників оцінювали за допомогою критерію Колмогорова — Смирнова. Для порівняння середніх значень параметрів для 2 незалежних вибірок з нормальним розподілом використовувався t-критерій Ст'юдента, з ненормальним розподілом — T-критерій Вілкоксона. Для множинних порівнянь використовувався непараметричний критерій Краскела — Уолліса.

Результати та обговорення

У всіх хворих I групи визначались та аналізувались стандартні показники коагулограми залежно від стадії цирозу за Чайлдом — П'ю та порівняно з вибіркою здорових осіб (табл. 1).

Загальна середня кількість тромбоцитів у хворих I групи була в 1,37 раза нижчою, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$). Спостерігалась тенденція до зниження рівня тромбоцитів при наростанні тяжкості стану печінки за Чайлдом — П'ю: значна статистично значуща різниця між контролем та класами А, В та С за Чайлдом — П'ю ($p < 0,01$), між А та С ($p = 0,002$) та незначна між А та В ($p = 0,031$). Не було виявлено статистично значущої різниці між рівнем тромбоцитів у хворих з класами В та С

за Чайлдом — П'ю ($p = 0,146$). Середній рівень ПЧ був в 1,74 раза довше, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$). При погіршенні стану печінки за Чайлдом — П'ю тривалість ПЧ постійно збільшувалась: спостерігалась виражена статистично значуща різниця між контролем та класами В, С ($p < 0,01$), контролем та класом А ($p = 0,002$) та відсутність статистичних змін між класами В та С ($p = 0,476$). Середній рівень МНВ у хворих був в 1,24 раза нижче, ніж у групі контролю ($p < 0,001$), та статистично значущі відмінності виявились на всіх стадіях за Чайлдом — П'ю ($p < 0,01$). Результуючий лабораторний показник внутрішнього механізму коагуляції АЧТЧ був подовжений в 1,38 раза порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$) та мав тенденцію до зниження відповідно із наростанням печінкової недостатності. Статистично значуща різниця виявлена між контролем та класом А, класами В та С ($p = 0,003$), між контролем та класами В, С ($p < 0,01$). Лабораторний показник швидкості перетворення фібриногену у фібрин ТЧ був у 2,07 раза довше, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$). Аналогічно до інших показників коагуляційної ланки ТЧ мав тенденцію до зниження відповідно до зростання класів за Чайлдом — П'ю: статистична відмінність між контролем та класом А ($p = 0,004$), контролем та класами В, С ($p < 0,01$), класами В та С ($p = 0,005$). Рівень фібриногену був в 1,2 раза вище, ніж у групі контролю ($p = 0,026$). У хворих з класом А за Чайлдом — П'ю виявлено зростання рівня показника в 1,38 раза порівняно з контролем ($p < 0,01$), у хворих з класом В порівняно з контролем не виявлено статистичної різниці ($p = 0,14$) та рівень фібриногену був лише незначно вище референсних показників, у хворих з класом С за Чайлдом — П'ю рівень фібриногену знижувався у 2

рази ($p = 0,05$) порівняно з контролем. Рівні фібриногену між хворими класів А та В не були статистично значущими ($p > 0,05$), а показники класів А та С, В та С відрізнялись на рівні $p < 0,01$. У хворих І групи середній рівень D-димеру був вище в 1,8 раза, ніж у контролі ($p < 0,001$), та мав тенденцію до поступового підвищення з наростанням тяжкості стану печінки за Чайлдом — П'ю: статистично значуща різниця виявлена між нормою та класами А, В, С ($p < 0,01$), класами В та С ($p = 0,298$), не було виявлено вірогідної різниці у рівні D-димеру між класами В та С за Чайлдом — П'ю ($p = 0,298$).

Аналогічні коагулологічні параметри були отримані у хворих II групи з ізолюваним перебігом цирозу печінки та порівняні з групою контролю (табл. 2).

Середній рівень тромбоцитів у хворих II групи був в 1,47 раза нижче, ніж у групі контролю ($p < 0,001$), з поступовим зниженням у міру наростання ступеня тяжкості за Чайлдом — П'ю з вірогідно значущою різницею $p < 0,01$, за виключенням класів В та С ($p = 0,16$). Середній рівень АЧТЧ був в 1,4 довше порівняно з групою контролю ($p < 0,001$) та тенденцією до прогресивного зниження ($p < 0,05$). Середній рівень МНВ в групі хворих був в 1,24 раза вище, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$), та мав тенденцію до поступового підвищення відносно класу цирозу за Чайлдом — П'ю, набуваючи статистичної значущості лише між класами А та С ($p < 0,01$), А та В ($p = 0,05$), В та С ($p = 0,081$). Середній рівень ПЧ хворих II групи був в 1,93 раза довше, ніж рівень ПЧ здорових ($p < 0,001$), з поступовим подовженням при погіршенні синтетичної функції печінки ($p < 0,01$). Середній рівень ТЧ був у 2,14 раза нижче, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$), та мав тенденцію до поступового подовження, набуваючи ві-

Таблиця 1 — Показники гемостазу у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь І групи залежно від класу за Чайлдом — П'ю ($M \pm m$)

Показник, одиниця вимірювання	Здорові, $n = 20$	Усього, $n = 70$	Клас А, $n = 25$	Клас В, $n = 31$	Клас С, $n = 14$
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$274,7 \pm 3,4$	$200,00 \pm 8,33^*$	$230,00 \pm 9,14^*$	$178,5 \pm 10,1^{*,\#}$	$146,10 \pm 14,49^{*,\#}$
АЧТЧ, с	$32,01 \pm 0,63$	$44,35 \pm 1,39^*$	$41,00 \pm 0,77^*$	$45,70 \pm 0,92^{*,\#}$	$63,59 \pm 0,69^{*,\#, \bullet}$
МНВ	$1,11 \pm 0,01$	$1,38 \pm 0,04^*$	$1,24 \pm 0,01^*$	$1,43 \pm 0,01^{*,\#}$	$2,06 \pm 0,04^{*,\#, \bullet}$
ПЧ, с	$11,18 \pm 0,53$	$19,40 \pm 0,87^*$	$16,07 \pm 0,25^*$	$24,3 \pm 0,1^{*,\#}$	$26,09 \pm 1,76^{*,\#}$
ТЧ, с	$12,40 \pm 0,66$	$25,70 \pm 1,31^*$	$20,39 \pm 0,55^*$	$26,4 \pm 0,9^{*,\#}$	$42,69 \pm 0,83^{*,\#, \bullet}$
Фібриноген, г/л	$3,45 \pm 0,11$	$4,17 \pm 0,17^*$	$4,79 \pm 0,23^*$	$4,07 \pm 0,08$	$2,00 \pm 0,11^{*,\#, \bullet}$
D-димер, нг/мл	$368,4 \pm 51,2$	$675,0 \pm 22,3^*$	$506,50 \pm 18,75^*$	$721,50 \pm 25,46^{*,\#}$	$872,6 \pm 38,0^{*,\#}$

Примітки: * — вірогідність відмінності від здорових осіб; # — вірогідність відмінності від класу А; * — вірогідність відмінності від класу В за Чайлдом — П'ю ($p < 0,05$).

Таблиця 2 — Показники гемостазу у хворих з цирозом печінки II групи залежно від класу за Чайлдом — П'ю ($M \pm m$)

Показник, одиниця вимірювання	Здорові, $n = 20$	Усього, $n = 36$	Клас А, $n = 13$	Клас В, $n = 16$	Клас С, $n = 7$
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$274,7 \pm 3,4$	$187,50 \pm 8,07^*$	$225,5 \pm 11,6^*$	$176,20 \pm 8,12^{*,\#}$	$143,00 \pm 15,83^{*,\#}$
АЧТЧ, с	$32,01 \pm 0,63$	$44,80 \pm 1,61^*$	$40,95 \pm 0,63^*$	$45,39 \pm 0,59^{*,\#}$	$60,91 \pm 1,26^{*,\#, \bullet}$
МНВ	$1,11 \pm 0,01$	$1,38 \pm 0,06^*$	$1,26 \pm 0,01^*$	$1,40 \pm 0,03^*$	$1,99 \pm 0,06^{*,\#}$
ПЧ, с	$11,18 \pm 0,53$	$21,56 \pm 0,88^*$	$16,58 \pm 0,74^*$	$22,43 \pm 0,63^{*,\#}$	$28,84 \pm 1,49^{*,\#, \bullet}$
ТЧ, с	$12,40 \pm 0,66$	$26,58 \pm 1,22^*$	$20,44 \pm 0,62^*$	$25,35 \pm 1,11^*$	$38,99 \pm 1,04^{*,\#}$
Фібриноген, г/л	$3,45 \pm 0,11$	$2,27 \pm 0,13^*$	$2,81 \pm 0,21^*$	$2,22 \pm 0,13^*$	$1,36 \pm 0,14^{*,\#, \bullet}$
D-димер, нг/мл	$368,80 \pm 21,85$	$469,00 \pm 37,18^*$	$352,00 \pm 35,59$	$526,80 \pm 45,19$	$703,6 \pm 22,0^{*,\#}$

Примітки: * — вірогідність відмінності від здорових осіб; # — вірогідність відмінності від класу А; * — вірогідність відмінності від класу В за Чайлдом — П'ю ($p < 0,05$).

рогідної різниці між класами А та С за Чайлдом — П'ю ($p < 0,01$). Середній рівень фібриногену у хворих з цирозом печінки був в 1,52 раза нижче, ніж у хворих групи контролю ($p < 0,001$). Спостерігались нормальні значення фібриногену відносно референсних норм (2–4 г/л) у хворих з компенсованим та субкомпенсованим цирозом ($p = 0,066$) зі зниженням вже на стадії декомпенсації. Статистично значуща різниця була зафіксована між класами А та С, контролем та класами А, В, С ($p < 0,05$). Рівень D-димеру у хворих II групи був в 1,4 раза нижче, ніж у здорових ($p < 0,001$), та поступово підвищувався з наростанням печінкової недостатності ($p < 0,05$), що свідчить про помірну активність системи фібринолізу. У хворих з компенсованим цирозом печінки рівень D-димеру був у межах нормальних значень (< 500 нг/мл) або незначно підвищений у разі субкомпенсованого цирозу та статистично не відрізнявся у хворих групи контролю та класу А за Чайлдом — П'ю ($p = 0,936$).

За результатами порівняльної характеристики стандартних параметрів коагулограми у хворих I та II групи не було виявлено статистично значущих відмінностей між рівнем тромбоцитів ($p = 0,875$), АЧТЧ ($p = 0,960$), МНВ ($p = 0,706$), протромбінового (0,518) та тромбінового ($p = 0,447$) часу.

Показники фібриногену I та II групи вірогідно відрізнялись від показників фібриногену здорових осіб ($p < 0,001$). Середній рівень фібриногену у хворих I групи був в 1,84 раза більше, ніж у хворих II групи ($p < 0,001$). Рівень фібриногену поступово знижувався при погіршенні функціонального стану печінки у хворих обох груп, але на тлі фібриляції передсердь у хворих цей показник був більше в 1,7 (клас А, $p < 0,01$), 1,83 (клас В, $p < 0,01$), 1,47 раза (клас С, $p < 0,01$), що може свідчити про високу активність системного запалення та схильність до тромбоутворення порівняно з ізольованим перебігом ЦП.

Показники D-димеру I та II групи вірогідно відрізнялись від показників D-димеру здорових осіб ($p < 0,001$). Середній рівень D-димеру у хворих I групи був в 1,27 раза вище, ніж у хворих II групи ($p < 0,001$). У хворих обох груп рівень D-димеру поступово підвищувався при наростанні тяжкості печінкової недостатності за Чайлдом — П'ю, але у хворих з цирозом печінки та фібриляцією передсердь цей показник перевищував показники хворих в 1,43 (клас А, $p = 0,002$), 1,37 (клас В, $p < 0,001$) та 1,43 раза (клас С, $p < 0,01$). Отже, отримані результати можуть свідчити про більш високу активність системи фібринолізу та не виключають наявність гіперкоагулянтного стану у хворих з цирозом печінки на тлі ФП.

Висновки

1. У хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та фібриляції передсердь спостерігались значні порушення на всіх ланках гемостазу. Відмічалось порушення первинної судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу внаслідок зниження кількості тромбоцитів порівняно з контролем на 37,4 % ($(200,00 \pm 8,33)$ проти $(274,7 \pm 3,4)$, $p < 0,001$) з поступовим зниженням внаслідок посилення портальної гіпертензії та зниження синтезу тромбопоєтину печінкою.

2. На коагуляційному етапі гемостазу визначено уповільнення початкових етапів тромбоутворення за зовнішнім та внутрішнім механізмом, що характеризується подовженням показника АЧТЧ на 38,6 % ($(44,35 \pm 1,39)$ проти $(32,01 \pm 0,63)$, $p < 0,001$), ПЧ — на 73,5 % ($(19,40 \pm 0,87)$ проти $(11,18 \pm 0,53)$, $p < 0,001$), МНВ — на 24,3 % ($(1,38 \pm 0,04)$ проти $(1,11 \pm 0,01)$, $p < 0,001$), ТЧ — у 2,07 раза ($(25,70 \pm 1,31)$ проти $(12,40 \pm 0,66)$, $p < 0,001$) порівняно з контролем, що свідчить про знижений синтез факторів коагуляції печінкою.

3. Виявлено сповільнену, але більш інтенсивну генерацію фібриногену, яка була більше на 20,9 % ($(4,17 \pm 0,17)$ проти $(3,45 \pm 0,11)$, $p < 0,001$), ніж у групі контролю, та на 83,7 % більше ($(4,17 \pm 0,17)$ проти $(2,27 \pm 0,13)$, $p < 0,001$), ніж у групі з ізольованим перебігом цирозу печінки, поступово знижуючись при погіршенні синтетичної функції печінки від компенсованого до декомпенсованого стану за класифікацією Чайлда — П'ю. Виявлені результати можна пояснити більшою активністю системного запалення та прозапальних цитокінів на тлі ФП.

4. У хворих I групи спостерігалась висока активність фібринолітичної ланки гемостазу за рахунок підвищення D-димеру на 83 % порівняно з контролем ($(675,0 \pm 22,3)$ проти $(368,80 \pm 21,85)$, $p < 0,001$) та на 44 % ($(675,0 \pm 22,3)$ проти $(469,00 \pm 37,18)$) порівняно з хворими на цироз печінки, який прогресивно підвищувався при погіршенні функціонального стану печінки, що може свідчити про тенденцію зміщення стану гемостазу до гіперкоагуляції.

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

Інформація про фінансування. Наведені наукові результати є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О.О. Богомольця «Оптимізація діагностики та лікування захворювань органів травної системи в умовах коморбідності» (№ 0119U100576). Ця робота не отримувала грантів та не мала інших джерел фінансування.

Інформація про внесок кожного автора. Шипулін В.П. — концепція та дизайн дослідження; Байло А.Є. — збирання та обробка матеріалу, аналіз отриманих даних, написання тексту; Чернявський В.В. — написання тексту, формування висновків; Парунян Л.М. — збирання та обробка матеріалу, проведення інструментальних досліджень.

Список літератури

1. Asrani S.K., Devarbhavi H. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019. Vol. 70(1). P. 151-171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>.
2. Chokesuwattanaskul R., Thongprayoon C., Bathini T. Epidemiology of atrial fibrillation in patients with cirrhosis and clinical significance: a meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 31(4). P. 514-519. doi: 10.1097/MEG.0000000000001315.
3. Chung M.K., Eckhardt L.L., Chen L.Y. et al. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019. Vol. 141(16). P. 750-772. doi.org/10.1161/CIR.0000000000000748.

4. Darrat Y.H., Smer A., Elayi C.S. et al. Mortality and morbidity in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *World J. Cardiol.* 2020. Jul 26. Vol. 12(7). P. 342-350. doi: 10.4330/wjc.v12.i7.342.
5. Forkin K., Colquhoun D., Huffmyer J. The Coagulation Profile of End-Stage Liver Disease and Considerations for Intraoperative Management. *Anesthesia & Analgesia.* 2018. Vol. 126(1). P. 46-61. doi: 10.1213/ANE.0000000000002394.
6. Harrison M.F. The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. *West J. Emerg. Med.* 2018. Vol. 19(5). 863-871. doi: 10.5811/westjem.2018.7.37893.
7. Kaski J.C., Arrebola-Moreno A.L. Inflammation and Thrombosis in Atrial Fibrillation. *Rev. Esp. Cardiol.* 2011. Vol. 64(7). P. 551-553. DOI: 10.1016/j.rec.2011.03.014.
8. Khoury T., Ayman A.R., Cohen J. et al. The Complex Role of Anticoagulation in Cirrhosis: An Updated Review of Where We Are and Where We Are Going. *Digestion.* 2016. Vol. 93. P. 149-159. <https://doi.org/10.1159/000442877>.
9. Morillo M.A., Banerjee A., Perel P. et al. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J. Geriatr. Cardiol.* 2017. Vol. 14(3). P. 195-203. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011.
10. Munger T.M., Wu L.Q., Shen W.K. Atrial Fibrillation. *JBR.* 2014. Vol. 28(1). P. 1-17. doi: 10.7555/JBR.28.20130191.
11. Roth G.A., Abate D., Abate K.H. et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018. Vol. 392(10159). P. 1736-1788. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7).
12. Sarin S.K., Maiwall R. Global Burden Of Liver Disease: A True Burden on Health Sciences and Economies. *World Gastroenterology Organisation.*
13. Yang Z.J., Costa K.A., Smith R.E. Venous Thromboembolism in Cirrhosis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2014. Vol. 20(2). P. 169-178. doi: 10.1177/1076029612461846.
14. Zermatten M.G., Fraga M., Moradpour D. et al. Haemostatic alterations in cirrhotic patients: from primary haemostasis to fibrinolysis. *Hepatology.* 2020. Vol. 71. P. 2135-2148.

Отримано/Received 10.02.2021

Рецензовано/Revised 23.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 03.03.2021 ■

Information about authors

A.E. Baylo, Assistant of the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: alinabajlo@gmail.com; phone: + 38 (099) 650 39 57; <https://orcid.org/0000-0003-3519-9788>

V.P. Shypulin, MD, PhD, professor, head of the department of internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: shypulin@me.com; <https://orcid.org/0000-0002-6780-130X>

V.V. Cherniavskyi, MD, PhD, professor of the department of internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Vvch1979@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5831-8810>

L.M. Parunyan, PhD, associate professor of the department of internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: luiza.parunyan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8370-2045>

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.
Information about funding. These scientific results are an integral part of the research work of the Department of Internal Medicine 1 of Bogomolets National Medical University "Optimization of diagnosis and treatment of diseases of the digestive system in conditions of comorbidity" (№0119U100576). This work did not receive grants or other sources of funding.

Contribution of authors: Shypulin V.P. — concept and design of researching, Baylo A.E. — collection and processing of material, writing an article, Cherniavsky V.V. — writing the text, forming conclusions, Parunyan L.M. — collection and processing of material, conducting instrumental research.

A.Y. Baylo, V.P. Shipulin, V.V. Cherniavskyi, L.M. Parunyan
 Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Assessment of coagulation profile in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation

Abstract. Background. The comorbid course of liver cirrhosis and atrial fibrillation causes higher levels of hospitalizations, mortality, and ischemic stroke. Theoretically, rebalanced state of hemostasis in patients with liver cirrhosis may shift towards hypercoagulation on the background of atrial fibrillation and provoke adverse clinical consequences. The purpose of the study was to assess abnormalities in primary, secondary hemostasis and fibrinolytic system in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation using standard laboratory coagulation parameters and to investigate their changes depending on the stage of liver cirrhosis A, B, C according to Child-Pugh score. **Materials and methods.** A cross-sectional prospective study was conducted with the inclusion of 106 patients aged 42 to 83 years: group I (n = 70) included the patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation, II (n = 36) consisted of subjects with liver cirrhosis, which were distributed depending on the Child-Pugh score stages of cirrhosis, and 20 healthy individuals. The levels of platelets, APTT, INR, PT, TT, fibrinogen, D-dimer were assessed on a Steellex M200 coagulometer. Statistical analysis (IBM SPSS Statistics) was performed. **Results.** The platelets count in group I patients was reduced by 37.4 % ((200.00 ± 8.33) vs. (274.7 ± 3.4), p < 0.001), a prolonged APTT time by 38.6 % ((44.35 ± 1.39) vs. (32.01 ± 0.63), p < 0.001), PT by 73.5 %

((19.40 ± 0.87) vs. (11.18 ± 0.53), p < 0.001), TT by 2.07 times ((25.70 ± 1.31) vs. (12.40 ± 0.66), p < 0.001), the INR increased by 24.3 % ((1.38 ± 0.04) vs. (1.11 ± 0.01), p < 0.001). The fibrinogen level was 20.9 % higher ((4.17 ± 0.17) vs. (3.45 ± 0.11), p < 0.001) than in the control group and was 83.7 % higher ((4.17 ± 0.17) vs. (2.27 ± 0.13), p < 0.001) than in group II. The D-dimer level was 83 % higher than in control ((675.0 ± 22.3) vs. (368.80 ± 21.85), p < 0.001) and 44 % higher ((675.0 ± 22.3) vs. (469.00 ± 37.18), p < 0.001) compared with group II. **Conclusions.** In patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation, the abnormalities of primary hemostasis are detected due to the decrease of platelet count on the background of portal hypertension. At the secondary stage of hemostasis, the indicators of external and internal coagulation mechanisms are prolonged due to the reduced synthesis of coagulation factors by the liver. A more intensive generation of fibrinogen is determined at the stage of compensated and subcompensated cirrhosis with a gradual decrease at the stage of decompensation. The high activity of the fibrinolytic system is observed due to an increase in the D-dimer levels, which may indicate a prothrombotic state in these patients.

Keywords: liver cirrhosis; atrial fibrillation; hemostasis; standard coagulation parameters

Колонзак™

Запорука легкої роботи кишківника



- Сприяє усуненню дискомфорту в животі¹
- Допомогає нормалізувати стул¹
- Сприяє покращенню психоемоційного стану людини¹

1. Інформація з листка-вкладиша дієтичної добавки Колонзак™.
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозіумах.
Колонзак™. Дієтична добавка.

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

Склад: масляна кислота (бутират кальцію) 250 мг, фруктоолігосахариди (інулін) 100 мг, Bifidobacterium bifidum BB-06 SD6576 1,8 x 10⁹ KYO, Bifidobacterium lactis BI-04 ATCC SD5219 0,9 x 10⁹ KYO. 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 кишківника та розладами регуляції випорожнення; необхідності підтримки нормального мікробіоценозу кишківника 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 добової 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-PIM-012021-020



Взаємний вплив стану клітинної ланки імунітету, цитокінової регуляції та порушень кишкової мікробіоти на процеси фіброзування при хронічних дифузних захворюваннях печінки

Резюме. Актуальність. Відомо, що порушення кишкової мікробіоти у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) пов'язані з дисрегуляцією імунної системи. При цьому виникає питання, що є первинним: або процес починається з порушення кишкової мікробіоти, що веде до імунорегуляторного дисбалансу, з подальшим фіброзуванням печінки, або порушення кишкового біоценозу є наслідком несприятливого впливу на організм існуючого патологічного стану, внаслідок чого знижуються функції імунної системи. **Метою** роботи стало визначення стану клітинної ланки імунітету та цитокінової регуляції організму у хворих на ХДЗП при формуванні та прогресуванні фіброзу печінки залежно від особливостей мікробіозу кишечника. **Матеріали та методи.** Обстежено 76 хворих на ХДЗП. Усім хворим проводили водневий дихальний тест (ВДТ), зсувнохвильову еластографію та виконували дослідження параметрів жорсткості печінки на апараті FibroScan, за показниками яких були сформовані групи залежно від наявності синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) у тонкому кишечнику при формуванні та прогресуванні фіброзу печінки. Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали за допомогою моноклональних антитіл фірми «Сорбент ТМ» до молекул CD4, CD8. Рівень ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) наборами реактивів фірми «Вектор-БЕСТ». **Результати.** Підвищений рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та TNF- α) у крові хворих на ХДЗП із наявністю СНБР не індукує секрецію протизапальних цитокінів (ІЛ-10), що призводить до підтримки запального процесу та прогресування фіброзу печінки залежно від порушень кишкового біоценозу за виявленими кореляціями між показниками жорсткості печінки та рівнем водню за даними ВДТ ($r = 0,79$; $p < 0,001$). У хворих на ХДЗП порушення клітинної ланки імунітету пов'язане з порушенням мікробіоти кишечника, про що свідчать кореляційні зв'язки з рівнем водню (ppm): CD8+ ($r = -0,439$, $p < 0,05$) та CD4/CD8 ($r = +0,492$, $p < 0,05$). **Висновки.** Таким чином, етіологічний чинник викликає запальний процес через порушені імунорегуляторні механізми, що сприяє процесам фіброзування та порушенню кишкової мікробіоти. **Ключові слова:** імунорегуляція; запальний процес; фіброз печінки; кишкова мікробіота; синдром надмірного бактеріального росту; прозапальні та протизапальні цитокіни; хронічні дифузні захворювання печінки

Вступ

Хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) набувають все більшого поширення у світі, тому питання гальмування запальних і фібротичних процесів, профілактика розвитку ускладнень не втрачають актуальності та потребують продовження вивчення [1]. До етіологічних факторів ХДЗП відносять хронічний вірусний гепатит, захворювання біліарного тракту, зловживання

алкоголем, токсичні фактори, зокрема вживання лікарських засобів. Незважаючи на різну етіологію захворювань печінки, патогенетичні механізми можуть бути однаковими (стеатоз, запалення, фіброз, цироз) [2].

Серед усіх ХДЗП перше місце посідає неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яку діагностують майже в половині дорослого населення, з них у 25–30 % є небезпека прогресування до неалкогольного

стеатогепатиту (НАСГ). Головну роль у прогресуванні НАЖХП відіграють надмірна маса тіла, резистентність тканин до інсуліну, активація перекисного окиснення ліпідів у печінці, гіперпродукція прозапальних цитокінів, генетична схильність та особливості дієти [1–3].

У відповідь на вплив алкоголю і його метаболітів вивільняється цілий каскад цитокінів, які запускають процеси запалення, фіброгенезу, що призводить до надмірного накопичення позаклітинного колагену [3]. До основних цитокінів, які беруть участь у ремоделюванні позаклітинного матриксу, відносяться інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та фактор некрозу пухлини α (TNF- α). Вони стимулюють утворення гострофазних білків гепатоцитами, збільшують експресію прозапальних цитокінів у макрофагах, викликають інфільтрацію нейтрофілами печінки [4]. Кишкова мікробіота визнана найважливішим мікробним органом, що тісно взаємодіє з різними функціями організму хазяїна, серед яких найважливішими є становлення та підтримання імунітету. Імунна система слизових оболонок є частиною загальної імунної системи організму і водночас відрізняється певною автономністю.

Імунна система кишечника має назву «система GALT» (Gut Associated Lymphoid Tissue). Структурні елементи системи GALT здійснюють адаптивну імунну відповідь, суть якої — взаємодія між антигенпрезентуючими клітинами (АПК) і Т-лімфоцитами, що контролюється клітинами імунологічної пам'яті [5]. Головною функцією системи GALT є розпізнавання і усунення «чужих» антигенів або формування імунологічної толерантності до «своїх». Формування імунологічної толерантності є найважливішою умовою існування шлунково-кишкового тракту як бар'єра на межі зовнішнього та внутрішнього середовищ. Оскільки і їжа, і нормальна кишкова мікробіота є антигенами, вони не повинні сприйматися організмом як щось вороже і відторгатися ним та не повинні викликати розвиток запальної відповіді [6].

Імунітет кишечника забезпечують ті ж механізми, які є і в імунній системі в цілому, — це лімфоїдні органи (печінкові пляшки і лімфатичні вузли, що спеціалізуються на обслуговуванні кишечника), арсенал клітин вродженого імунітету (частина яких виконує регуляторні функції), лімфоцити, що продукують захисні антитіла [7]. У захисті кишечника і регуляції складу мікробіоти беруть участь антитіла, в основному IgA, що продукуються В-лімфоцитами, які у вихідному стані експресують мембранопов'язані антитіла типу IgM. Ці антитіла, потрапляючи у відділи кишечника, що відповідають за імунну відповідь, під впливом мікробного оточення та розчинних факторів переключаються на вироблення IgA з подальшим перетворенням у плазматичні клітини. У лімфоїдній тканині кишечника здійснюється синтез імуноглобулінів плазматичними клітинами з проявами клітинної цитотоксичності Т-кілерів, продукція цитокінів Т-лімфоцитами, макрофагами і НК-клітинами (природними кілерами) [8]. Toll-подібні рецептори (TLR) відносяться до елементів вродженого імунного захисту кишкового епітелію, що розпізнає та відокремлює «своїх» від «чужих». Трансформація антигенів, що надходять з просвіту кишки, супроводжується виробленням так званих прозапальних цитокінів: ІЛ-1,

ІЛ-8, ІЛ-12, TNF- α , IFN- γ , активацією фагоцитозу, міграцією нейтрофілів, посиленням окиснювальних реакцій, синтезом IgM — всі ці реакції спрямовані на елімінацію антигену. В-лімфоцити в процесі відповіді GALT-системи трансформуються в плазматичні клітини і виходять із кишечника в мезентеріальні лімфовузли, а звідти через грудну лімфатичну протоку — у кров [7–9]. З кров'ю вони розносяться в слизові оболонки різних органів: ротової порожнини, бронхів, сечостатевої шляхів, а також у молочні залози. 80,0 % лімфоцитів повертаються назад у кишечник, цей процес має назву homing. У дорослих в шлунково-кишковому тракті виявляються імуноглобуліни всіх класів. Стінка кишечника здатна синтезувати до 3 г імуноглобулінів щодоби, причому кореляції між вмістом їх у плазмі та кишкового соку не існує [10]. Ефективність роботи системи GALT залежить від заселення кишечника облігатною мікробіотою. Для ініціації мукозальної імунної відповіді мікроскладчасті клітини слизової оболонки кишечника перманентно транспортують мікробні антигени і презентують їх лімфоцитам, індукуючи їх трансформацію в плазматичні і homing. За допомогою цього механізму здійснюється контрольоване протистояння сторонньому для організму та власної мікробіоти антигенному матеріалу та співіснування з ним [11–13].

Різного виду порушення кишкової мікробіоти (дисбактеріоз товстого кишечника, синдром надлишкового бактеріального росту у тонкому кишечнику), що виникають при ХДЗП, пов'язані з дисрегуляцією імунної системи. При цьому виникає питання, що є первинним: або процес починається з порушення кишкової мікробіоти, що веде до розвитку імунодефіцитів, впливаючи на перебіг основної хвороби, або порушення кишкового біоценозу є наслідком несприятливого впливу на організм і його мікрофлору існуючого патологічного стану, внаслідок чого знижуються функції імунної системи.

За даними L. Niederegger (2018), порушення мікрофлори, стан імунного статусу і вплив патологічного процесу основної хвороби слід розглядати в єдності, причому роль пускового механізму може належати будь-якому з компонентів тріади «дисбіоз — імунний статус — патологічний процес». Таким чином, вивчення наукових аспектів імунобіологічних взаємодій кишкової мікрофлори з імунною системою у хворих на ХДЗП є актуальним [14].

Мета дослідження: оцінити стан клітинної ланки імунітету та цитокінової регуляції організму у хворих на ХДЗП при формуванні та прогресуванні фіброзу печінки залежно від особливостей мікробіоценозу кишечника.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходились 76 хворих на ХДЗП, які лікувались у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Обстежені хворі були поділені на 3 групи: I група — 32 пацієнти з неалкогольною жировою хворобою печінки; II група — 23 хворі на алкогольну жирову хворобу печінки (АХП) та III група — 21 хворий на токсичний гепатит (ТГ), індукований ліками. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб.

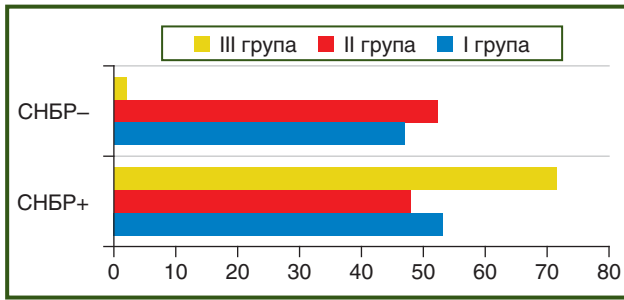


Рисунок 1 — Частота виявлення СНБР у досліджуваних групах залежно від етіологічного чинника

Для діагностики синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) виконувався водневий дихальний тест (ВДТ) з використанням глюкози на газоаналізаторі «Gastro Gastrolyzer» компанії «Bedfont Scientific Ltd» (Великобританія) [15]. Пороговий рівень виділення водню становить 10 ppm. При наявності збільшеної кількості анаеробної мікрофлори відбувається підвищення концентрації водню в повітрі, яке видихували, що свідчило про наявність СНБР.

Стадії фіброзу визначали шляхом дослідження параметрів жорсткості печінки на апараті «FibroScan 502 Touch F 60156» фірми «Echosens» (Франція). Отримані параметри жорсткості печінки оцінювались залежно від чинника ураження.

На апараті «Soneus P7» (Україна — Швейцарія) проводили зсувнохвильову еластографію печінки, за результатами якої хворі були розподілені за стадіями фіброзу на підгрупи з помірним фіброзом (F1 + FII) — медіанне значення від 6,63 до 8,81 кПа та вираженим фіброзом (FIII + FIV) — понад 8,81 кПа [16, 17]. Обстежені за результатами без фіброзу (F0) у зв'язку з малою кількістю обстежених для статистичного аналізу були включені до групи з помірним фіброзом.

Мононуклеарні клітини виділяли з периферичної венозної крові пацієнтів у градієнті щільності 1,077 г/см. Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали за допомогою моноклональних антитіл фірми «Сорбент ТМ» до молекул CD4, CD8.

Рівень ІЛ-6, ІЛ-10, TNF-α у сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) наборами реактивів фірми «Вектор-БЕСТ» (Росія). Дослідження проводили згідно з інструкціями для кожного тест-набору.

Усі вихідні дані, отримані при виконанні роботи, з метою оптимізації математичної обробки вводилися в базу даних, побудовану за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистичний аналіз отриманих даних виконували за допомогою пакета програмного забезпечення MedCalc Statistical Software 11.5.0. Для опису даних застосовували медіану (Me), нижній та верхній квартилі (Q25; Q75). Порівняння показників здійснювали за допомогою непараметричних критеріїв. Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче ніж 95,0 % ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз виконували з розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена.

Подані для публікації матеріали не суперечать положенням біоетики.

Результати та обговорення

Аналіз частоти виявлення СНБР показав, що зміни у стані мікрофлори тонкої кишки спостерігались у 56,6 % хворих на ХДЗП і вірогідно майже у 1,5 раза переважали при ТГ (71,4 %) порівняно з хворими на НАЖХП та АХП (53,1 та 47,8 % відповідно) (рис. 1).

Аналіз показників ВДТ з навантаженням глюкозою обстежених хворих показав, що найбільш виражені зміни концентрації водню в повітрі, яке видихували, спостерігались у хворих із ТГ та АХП на відміну від хворих на НАЖХП (табл. 1).

У хворих II та III груп спостерігалось вірогідне підвищення концентрації водню на 30 хв до ($28,6 \pm 3,9$) й ($57,5 \pm 2,9$) ppm відповідно та на 45 хв до ($33,5 \pm 5,7$) й ($49,7 \pm 3,3$) ppm відповідно на відміну від хворих I групи, в яких не відзначалось значущого підвищення водню від базального рівня, і залишалось на рівні ($19,8 \pm 1,5$) та ($11,8 \pm 2,3$) ppm відповідно ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Переважно в усіх групах досліджених домінував помірний фіброз (67,1 %). Виражений фіброз мала значно менша кількість пацієнтів (32,9 %).

За результатами статистичного аналізу встановлений кореляційний взаємозв'язок між жорсткістю печінки за даними фіброскану та рівнем водню на 30 хв за даними ВДТ ($r = 0,79$; $p < 0,001$), що свідчить про збільшення частоти випадків СНБР у хворих на ХДЗП по мірі прогресування фіброзних змін у печінці.

Результати вивчення стану прозапальних цитокінів при патології гепатобіліарної системи подані у таблиці 2. Так, медіана рівня ІЛ-6 у сироватці крові I та III груп хворих вірогідно не відрізнялась від контрольних значень, але при цьому він був підвищений у 21,9 %

Таблиця 1 — Показники ВДТ (ppm) у хворих на ХДЗП залежно від етіологічного чинника, $M \pm m$

Час виміру	I група НАЖХП (n = 32), ppm	II група АХП (n = 23), ppm	III група ТГ (n = 21), ppm	Контрольна група (n = 30), ppm
0 хв	$5,2 \pm 0,8$	$6,3 \pm 0,9$	$4,6 \pm 0,6$	$5,5 \pm 1,8$
15 хв	$8,1 \pm 0,9$	$8,5 \pm 1,3$	$17,43 \pm 3,10$	$7,8 \pm 2,4$
30 хв	$19,8 \pm 1,5$	$28,6 \pm 3,9^{**}$	$57,5 \pm 2,9^{*}$	$10,8 \pm 2,5$
45 хв	$11,8 \pm 2,3$	$33,5 \pm 5,7^{*}$	$49,7 \pm 3,3^{**}$	$9,9 \pm 1,9$
60 хв	$8,4 \pm 2,7$	$21,3 \pm 6,7^{*}$	$33,3 \pm 4,1^{*}$	$4,7 \pm 1,6$
Середній	$10,7 \pm 1,6$	$19,6 \pm 3,7$	$81,3 \pm 4,8^{*}$	$7,7 \pm 2,0$

Примітки: * — вірогідність розходжень між групами, $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

хворих I групи та у 28,6 % хворих III групи. Концентрація ІЛ-6 у хворих II групи була вірогідно вищою — в 2,2 ($p < 0,05$), 3,1 ($p < 0,05$) та в 2,6 рази ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою, I та III групою хворих відповідно.

Встановлене підвищення рівня ІЛ-6 у сироватці крові вказує на прогресування запальних процесів і сприяє розвитку стеатогепатиту та фіброзу у хворих на ХДЗП.

Концентрація $\text{TNF-}\alpha$ у I та II групах була вірогідно вищою порівняно з контрольною групою — в 3,0 ($p < 0,05$) та 4,4 рази ($p < 0,05$) відповідно. Рівень $\text{TNF-}\alpha$ був вірогідно вищий у хворих I групи (в 3,3 рази, $p < 0,05$) та у хворих II групи (в 4,9 рази, $p < 0,05$) порівняно з його рівнем у III групі хворих.

Тоді як медіана рівня ІЛ-10 вірогідно знижена у хворих I групи (в 3,0 рази, $p < 0,05$), II та III групи (в 2,8 рази, $p < 0,05$) порівняно з групою контролю. У обстежених хворих встановлений кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-6 та $\text{TNF-}\alpha$ ($r = +0,551$, $p < 0,01$), ІЛ-10 ($r = +0,416$, $p < 0,01$).

В результаті визначення співвідношення рівня прозапальних і протизапальних цитокінів ($\text{TNF-}\alpha/\text{ІЛ-10}$) був встановлений дисбаланс за рахунок прозапальних цитокінів у хворих на ХДЗП порівняно з групою контролю (табл. 2). Ці зміни найбільш виражені у хворих I та II групи, а саме збільшення їх в 8,7 ($p < 0,05$) та 10,9 рази ($p < 0,05$) відповідно. Крім того, у хворих I та II групи $\text{TNF-}\alpha/\text{ІЛ-10}$ був вірогідно вищим — в 3,1 та в 3,8 рази ($p < 0,05$) — порівняно зі значеннями цих показників у хворих III групи.

Отже, підвищений рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та $\text{TNF-}\alpha$) у крові хворих на ХДЗП не індукує секрецію протизапальних цитокінів (ІЛ-10), що призводить до надмірної активації макрофагів, підтримки запального процесу та прогресування фіброзу при ХДЗП.

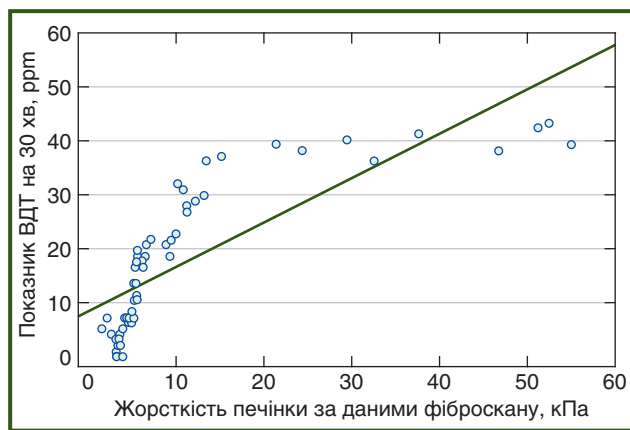


Рисунок 2 — Кореляційна взаємозалежність між жорсткістю печінки за даними фіброскану та рівнем водню на 30 хв за даними ВДТ

Важливе прогностичне значення в перебігу патологічного процесу має імунорегуляторний індекс (співвідношення лімфоцитів $\text{CD4}/\text{CD8}$) (рис. 3). Порушення (зниження) індексу імунорегуляції встановлене у 59,4 % хворих I групи, 52,26 % хворих II групи, 47,6 % хворих III групи. Треба відзначити вірогідне зниження медіани відносних показників CD4^+ -лімфоцитів у хворих I, II та III групи — в 1,4 рази ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою.

У хворих на ХДЗП виявлене порушення рівня CD8^+ -лімфоцитів (підвищення) та співвідношення $\text{CD4}/\text{CD8}$ (зниження) призводить до порушення мікробіоти кишечника, про що свідчать кореляційні зв'язки з показником ppm: CD8^+ ($r = -0,439$, $p < 0,05$) та $\text{CD4}/\text{CD8}$ ($r = +0,492$, $p < 0,05$).

Тому за результатами проведених досліджень для вивчення імунологічних показників хворі на ХДЗП були розподілені на групи залежно від наявності СНБР у тонкому кишечнику при формуванні та прогресуванні фіброзу печінки: групу А становили 43 хворі з наявністю СНБР (СНБР+) на фоні помірного фіброзу (F помірн.) (28 хворих); 33 хворі групи В, серед яких у 23 осіб був помірний фіброз, а у 10 — виражений, не мали порушень кишкової мікробіоти (СНБР-) (табл. 3).

Підвищення рівня ІЛ-6 в сироватці крові (в 2,0 рази) у 73,3 % хворих із вираженим фіброзом та СНБР+ вказує на несприятливий перебіг захворювання з прогресуванням фіброзу на фоні порушення кишкової мікробіоти в тонкому кишечнику порівняно з групою хворих із помірним фіброзом, серед яких тільки у 51,4 % випадків виявлено вірогідне збільшення даного

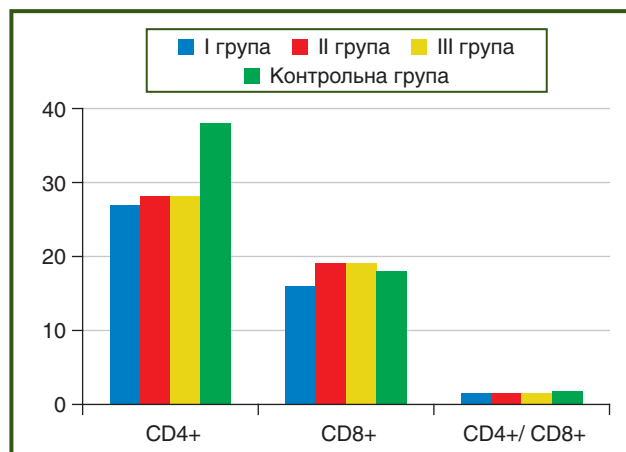


Рисунок 3 — Показники клітинного імунітету у хворих на ХДЗП

Таблиця 2 — Показники цитокінового статусу у хворих на ХДЗП, Ме (Q1; Q2)

Показник	I група (n = 32)	II група (n = 23)	III група (n = 21)	Контрольна група (n = 30)
ІЛ-6, пг/мл	1,7 (0,95–3,75)	5,3 (2,5–13,2)*, **	2,05 (0,9–4,0)#	2,4 (0,2–5,2)
ІЛ-10, пг/мл	2,5 (1,2–3,3)*	2,7 (1,7–4,3)*	2,7 (1,59–3,7)*	7,55 (4,3–13,9)
$\text{TNF-}\alpha$, пг/мл	1,5 (0,2–6,6)*	2,2 (0,9–6,6)*	0,45 (0,1–2,5)#, °	0,5 (0,1–3,8)
$\text{TNF-}\alpha/\text{ІЛ-10}$	0,61 (0,14–2,0)*	0,76 (0,24–1,8)*	0,2 (0,06–1,69)*, #, °	0,07 (0,06–0,09)

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** — $p < 0,05$ у порівнянні I та II групи; # — $p < 0,05$ у порівнянні II та III групи; ° — $p < 0,05$ у порівнянні I та III групи.

Таблиця 3 — Показники цитокинового статусу у хворих на ХДЗП залежно від наявності СНБР і вираженості фіброзної трансформації печінки, Ме (Q1; Q4)

Показники	Хворі на ХДЗП СНБР+ (n = 43)		Хворі на ХДЗП СНБР– (n = 33)		Контрольна група (n = 30)
	Ф помірн. (n = 28)	Ф виражен. (n = 15)	Ф помірн. (n = 23)	Ф виражен. (n = 10)	
ІЛ-6, пг/мл	3,61 (1,0–6,7)*	7,4 (0,6–9,4)*.#	2,9 (0,5–3,6)	5,5 (0,4–9,8)*.#	2,4 (0,2–5,2)
ІЛ-10, пг/мл	4,1 (1,5–7,9)	3,5 (0,4–11,9)	5,2 (2,5–8,1)	3,9 (0,5–10,4)	7,55 (4,3–13,9)
TNF-α, пг/мл	3,4 (0,9–8,0)*	11,2(0,6–11,5)*.#	2,1 (0,5–5,2)	9,8 (0,7–10,3)*.#	0,5 (0,1–3,8)
TNF-α/ІЛ-10	0,7 (0,4–2,5)*	1,3 (0,8–4,9)*.#	0,4 (0,2–1,5)	1,2 (0,9–4,5)*.#	0,07 (0,05–0,08)

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; # — $p < 0,05$ порівняно з групами хворих.

показника — у 1,5 раза ($p < 0,05$) (табл. 3). Концентрація TNF-α у хворих на ХДЗП із вираженим фіброзом з СНБР– була вірогідно вищою (у 19,6 раза) порівняно з групою контролю та хворими з помірним фіброзом СНБР–, в яких концентрація TNF-α було підвищеною всього у 4,7 раза ($p < 0,05$). У хворих із наявністю СНБР з вираженим фіброзом визначено вірогідне збільшення медіани рівня TNF-α порівняно з його рівнем у хворих з помірним фіброзом на тлі СНБР та контрольною групою (в 3,3 та в 22,4 раза відповідно, $p < 0,05$).

Підвищення TNF-α/ІЛ-10 в 1,4 раза ($p < 0,05$) та в 1,5 раза ($p < 0,05$) встановлено у випадках СНБР+ та СНБР– у хворих із вираженим фіброзом порівняно зі значеннями групи контролю та у хворих із помірним фіброзом незалежно від наявності або відсутності СНБР.

Таким чином, етіологічний чинник викликає запальний процес через порушені імунорегуляторні механізми з подальшим порушенням кишкової мікробіоти, що сприяє процесам фіброзування.

Висновки

1. Аналіз частоти виявлення СНБР у тонкому кишечнику показав, що зміни у стані мікрофлори тонкої кишки спостерігались загалом у 56,6 % хворих на ХДЗП, переважно за рахунок хворих на ТГ (71,4 %) та АХП (52,2 %) з вірогідним підвищенням концентрації водню на 30 та на 45 хв ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

2. Виявлено, що співвідношення про- та протизапальних цитокинів коеф. TNF-α/ІЛ-10 зростає в 8,7 раза ($p < 0,05$) у хворих на НАЖХП та в 10,9 раза ($p < 0,05$) у хворих на АХП порівняно з групою контролю. Підвищений рівень TNF-α (при НАЖХП — в 3,0 раза, $p < 0,05$; при АХП — в 4,4 раза, $p < 0,05$) та ІЛ-6 (у хворих на АХП — в 2,2 раза ($p < 0,05$) не індукує секрецію протизапальних цитокинів (ІЛ-10), що призводить до підтримки запального процесу та прогресування фіброзу.

3. У хворих на ХДЗП із наявністю СНБР на тлі вираженого фіброзування встановлений підвищений рівень прозапальних цитокинів ІЛ-6 в 2,0 раза ($p < 0,05$) та TNF-α в 3,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими з помірним фіброзом.

4. У хворих на ХДЗП фіброзування печінки корелює зі ступенем порушення кишкового біоценозу, між показниками жорсткості печінки та рівнем водню за даними ВДТ ($r = 0,79$; $p < 0,001$).

5. У хворих на ХДЗП порушення імунорегуляції пов'язане з порушенням мікробіоти кишечника, про що

свідчать кореляційні зв'язки з рівнем водню (ppm): CD8+ ($r = -0,439$, $p < 0,05$) та CD4/CD8 ($r = +0,492$, $p < 0,05$).

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

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень відділу захворювань печінки та підшлункової залози Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів: Діденко В.І. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту; Ягмур В.Б. — відбір пацієнтів, обробка клінічних і статистичних даних, виконання інструментальних досліджень; Коненко І.С. — збір та обробка матеріалу, статистична обробка, виконання інструментальних досліджень; Татарчук О.М. — збір та проведення імунологічних досліджень, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання статті; Зигало Е.В. — обробка клінічних і статистичних даних, виконання досліджень ВДТ, написання статті.

Список літератури

1. Ткач С.М. Роль кишко-печеночної асоціації та кишечно-мікробіоти в розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 5(85). С. 96–109.
2. Om Parkash, Subha Saeed. Molecular Basis for Pathogenesis of Steatohepatitis: Contemporary Understanding and New Insights, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Molecular Bases, Prevention and Treatment*, Rodrigo Valenzuela, Intech Open. 2018. 54 p. DOI: 10.5772/intechopen.71405.
3. Sanyal A.J. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. № 16(6). P. 377–386. doi: 10.1038/s41575-019-0144-8.
4. Mauss S., Berg T., Rockstroh J. *Hepatology: A Clinical Textbook*. Sydney: Flying Publisher, 2015. 655 p.
5. Caballeria L., Pera G., Arteaga I., Rodríguez L., Aluà A., Morillas R.M. et al. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. *Clin. Gastroenterol Hepatol.* 2018. № 16(7). P. 1138–1145. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.048.
6. Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017. № 37(1). P. 85–89. doi: 10.1111/liv.13301.
7. Иванов А.С., Гармаш И.В., Аришева О.С. и др. Значение иммуновоспалительных и генетических факторов в развитии

алкогольного фіброза печені. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018. № 27(5). Р. 30-35. doi: 10.32756/0869-5490-2018-5-30-35.

8. Круглов А.А. Микробиота, иммунитет кишечника и мышечная возня. *Acta Naturae*. 2014. № 1(20). С. 6-8.

9. Горейская М.В. Синтетическая функция печени и гуморальные факторы иммунитета. *Журнал ГрГМУ*. 2008. № 2. С. 7-11.

10. Корниенко Е.А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. *Возможности пробиотиков*. Медицинский совет. Аллергология и иммунология. 2020. № 10. С. 92-100. doi: 10.21518/2079-701x-2020-10-92-100.

11. Shi N., Li N., Duan X., Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Medical Research*. 2017. № 4. 59. doi: 10.1186/s40779-017-0122-9.

12. Clavel T., Lagkouvardos I., Gomes-Neto J.C., Ramer-Tait A.E. Deciphering interactions between the gut microbiota and the immune system via microbial cultivation and minimal microbiomes. *Immunol. Rev*. 2017. № 279(1). Р. 8-22. doi: 10.1111/imr.12578.

13. Manna F.A., Abdel-Wahhab K.G. Physiological potential of cytokines and liver damages / F.A. Manna, K.G. Abdel-Wahhab. *Hepatoma Res*. 2016. № 2. Р. 131-143.

14. Niederreiter L. Cytokines and fatty liver diseases. *Liver Research*. 2018. № 2(1). Р. 14-20.

15. Ledochowski M. Hydrogen Breath tests. *Инсбрук: Академія*, 2008. 20 с.

16. Деклараційний патент на корисну модель UA 140554 A61B 5/00 G01N 29/00 Спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С / Степанов Ю.М., Діденко В.І., Коненко І.С., Ягмур В.Б., Петішко О.П., Орловський Д.В.; заявник та патентовласник ДУ ІГ НАМН. Заявка у 2019 05179, заявл. 16.05.2019, опубл. 10.03.2020. Бюл. № 5.

17. Деклараційний патент на корисну модель UA № 136479 A61B 8/00 A61B 8/12 (2006.1) Спосіб діагностики стеатозу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / Степанов Ю.М., Діденко В.І., Коненко І.С., Ягмур В.Б., Петішко О.П.; заявник та патентовласник ДУ ІГ НАМН. Заявка № 2019 00966, заявл. 30.01.2019, опубл. 27.08.2019. Бюл. № 16.

Отримано/Received 19.02.2021

Рецензовано/Revised 04.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 11.03.2021 ■

Information about authors

V.I. Didenko, PhD, Director for Research of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8953-396x>

O.M. Tatarchuk, PhD, Senior Researcher of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; <http://orcid.org/0000-0002-0672-972x>

E.V. Zyhalo, PhD, Senior Researcher of the of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: el_zygalo@ukr.net; <http://orcid.org/0000-0001-5026-0992>

I.S. Konenko, PhD, Senior Researcher the of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: irynakonenko@ukr.net; <http://orcid.org/0000-0002-7619-699x>

V.B. Yagmur, senior researcher, gastroenterologist, PhD, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences Ukraine", Dnipro, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-1738-4624>

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.

Information about funding. The work is performed in accordance with the research plan of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". All patients signed an informed consent to participate in this study.

Contribution of authors: Didenko V.I. — concept and design of research, text editing; Yagmur V.B. — selection of patients, processing of clinical and statistical data, performance of instrumental researches; Konenko I.S. — collection and processing of material, statistical processing, performance of instrumental research; Tatarchuk O.M. — collection and conduct of immunological tests, statistical processing and analysis of the results, writing an article; Zyhalo E.V. — processing of clinical and statistical data, performing hydrogen breath test research, writing an article.

V.I. Didenko, O.M. Tatarchuk, E.V. Zyhalo, I.S. Konenko, V.B. Yagmur

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

Impact of immune cell, state of cytokine regulation and intestinal biocenosis on the fibrotic processes in chronic diffuse liver disease

Abstract. Background. It is known that disorders of the intestinal microbiota in patients with chronic liver disease (CLD) are associated with immune dysregulation. The process begins with a violation of the intestinal microbiota, leading to the development of immunodeficiency, affecting the course of the underlying disease (with progression of liver fibrosis). Besides, violation of intestinal biocenosis is a consequence of adverse effects on the body and its microflora state resulting in reduced immune function. The purpose of the study was to determine the mechanisms of cytokine regulation in the body of patients with CLD in the formation and progression of liver fibrosis depending on the damage of the intestinal microbiota.

Materials and methods. Seventy-six patients with CLD were examined. All patients underwent a hydrogen breath test (HBT), shear wave elastography; the liver stiffness parameters were studied on a FibroScan. Depending on the indices obtained and the presence of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in the small intestine in the formation and progression of liver fibrosis, the patients were divided into groups. The subpopulation of lymphocytes — CD4 and CD8 was determined using monoclonal antibodies from the com-

pany "Sorbent TM". The serum level of IL-6, IL-10, TNF- α was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the reagent kits from the company "Vector-BEST". **Results.** The elevated levels of inflammatory cytokines (IL-6 and TNF- α) do not induce the secretion of anti-inflammatory cytokines (IL-10) with the presence of SIBO, which leads to the maintenance of inflammation and progression of liver fibrosis depending on intestinal biocenosis (a correlation was found between liver stiffness and hydrogen levels $r = 0.79$; $p < 0.001$). In patients with CLD, the violation of the cellular component of immunity is associated with an impairment of the intestinal microbiota, as evidenced by correlations with the hydrogen level (ppm): CD8+ ($r = -0.439$; $p < 0.05$) and CD4/CD8 ($r = +0.492$; $p < 0.05$). **Conclusions.** Impaired immunoregulatory mechanisms contribute to the fibrotic processes with subsequent violation of the gut microbiota.

Keywords: immunoregulation; inflammatory process; liver fibrosis; intestinal microbiota; syndrome of intestinal bacterial overgrowth; inflammatory and anti-inflammatory cytokines; chronic diffuse liver disease



УДК 616.34-008.6:615.33.1

Ткач С.М.

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

Роль пробіотиків у корекції кишкового дисбіозу при функціональних захворюваннях кишечника

Резюме. Актуальність. На даний час вивчення фізіологічного впливу кишкового мікробіому (КМ) на здоров'я господаря, а також патогенетичної ролі його змін при різних захворюваннях, як гастроентерологічних, так і негастроентерологічних, розглядається як одна з найбільш перспективних галузей у медицині. При багатьох гастроентерологічних захворюваннях зміни якісного і/або кількісного складу кишкової мікробіоти, а також її транслокація в невластиві біотопи, відомі в медицині як кишковий дисбіоз, відіграють важливу патогенетичну роль, сприяють розвитку й прогресуванню як органічної, так і функціональної кишкової патології та багатьох інших захворювань. **Мета дослідження:** вивчення клінічної та мікробіологічної ефективності й безпеки мультикомпонентного пробіотика (Пробізі[®]) при функціональній кишковій патології.

Матеріали та методи. Обстежені 172 хворі (90 жінок, 82 чоловіки) віком від 18 до 56 років із функціональною кишковою патологією, зокрема 105 хворих із синдромом подразненої кишки (СПК), 32 хворі із функціональним здуттям (ФЗ) і 35 хворих із функціональним запором. У всіх хворих при проведенні мікробіологічного дослідження випорожнень був виявлений кишковий дисбіоз різного ступеня тяжкості. До складу контрольної групи входили 30 клінічно здорових осіб віком від 18 до 35 років. Залежно від проведеного лікування всі пацієнти були рандомізовані на дві підгрупи. Пацієнтам підгрупи А призначали базисну терапію, пацієнтам підгрупи В додатково призначали Пробізі[®] по 1 капсулі 2 рази на день упродовж 4 тижнів. Клінічну ефективність лікування в кожній підгрупі через один місяць оцінювали за кількістю респондерів і хворих зі зменшенням/регресією кишкового дисбіозу. **Результати.** У хворих підгрупи В, у якій додатково до базисної терапії використовували Пробізі[®], відзначене підвищення ефективності лікування порівняно з хворими підгрупи А, у якій проводили тільки базисне лікування. Зазначене поліпшення стосувалося як клінічних, так і мікробіологічних критеріїв ефективності. У всіх підгрупах хворих частота кишкового дисбіозу після застосування Пробізі[®] впродовж 1 місяця була вірогідно нижчою, ніж вихідні дані (42,6 % проти 100 %; $p < 0,001$), і вірогідно не відрізнялася від показників контрольної групи (40 %). У той же час у пацієнтів із функціональною кишковою патологією, які отримували тільки базисну терапію, частота кишкового дисбіозу (75 %) хоча й знизилась, однак була вірогідно вищою, ніж у хворих, які отримували Пробізі[®], і в групі контролю ($p < 0,001$). **Висновки.** Результати проведеного дослідження продемонстрували ефективність і безпеку комбінованого мультиштамового пробіотика Пробізі[®] в лікуванні таких функціональних кишкових захворювань, як СПК, функціональне здуття й функціональний запор. Застосування Пробізі[®] супроводжувалося вираженим клініко-мікробіологічним ефектом, що виявлявся у вірогідно більш частому зникненні/поліпшенні основних клінічних симптомів, а також у зниженні частоти виявлення кишкового дисбіозу після одномісячного курсового лікування.

Ключові слова: кишковий дисбіоз; синдром подразненої кишки; функціональне здуття; функціональний запор; пробіотики

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Ткач С.М., Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: S.M. Tkach, Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

Вступ

На даний час вивчення фізіологічного впливу кишкового мікробіому на здоров'я господаря, а також патогенетичної ролі його змін при різних захворюваннях, як гастроентерологічних, так і негастроентерологічних, розглядається як одна з найбільш перспективних галузей у медицині. Дослідження кишкової мікробіоти (КМ) людини та її впливу на життєві процеси в організмі визнане одним із десяти головних досліджень науки за останнє десятиріччя [11–13, 26, 31, 32, 38]. Існує мало галузей біомедичних досліджень, що розвивалися би так швидко й були би настільки багатообіцяючими, як вивчення КМ.

На сьогодні встановлено, що КМ людини складається з триліонів мікроорганізмів, у тому числі 150–200 найбільш поширених і близько 1000 більш рідкісних штамів, загальна маса яких може досягати 1,5 кг, а загальна кількість їх генів становить не менше 3 300 000, що перебільшує людський геном у 150 разів [38]. Хоча КМ складається переважно з бактерій, вона також містить археї, гриби й віруси, що еволюціонували разом із людиною. КМ здійснює функції, необхідні для підтримання здоров'я організму господаря, у тому числі обробку й травлення їжі, синтез вітамінів, продукцію численних біоактивних метаболітів, здатних інгібувати різні патогени, справляти детоксикаційний ефект і впливати на метаболізм господаря [31, 38].

При багатьох гастроентерологічних захворюваннях зміни якісного і/або кількісного складу КМ, а також її транслокація в невласливі біотопи, відомі в медицині як кишковий дисбіоз, відіграють важливу патогенетичну роль. Кишковий дисбіоз розглядається як клініко-лабораторний синдром, що виникає при цілій низці захворювань і клінічних ситуацій, характеризується метаболічними й імунними порушеннями, які в частини пацієнтів супроводжуються клінічними симптомами [31, 38]. Дисбіоз кишечника — це не самостійна хвороба, а вторинне явище, що відображає функціональний стан шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у процесі взаємодії з довкіллям. Як відомо, в існуючих міжнародних класифікаціях хвороб такий термін окремо ніколи не розглядався й на даний час також відсутній. Однак відкидати поняття кишкового дисбіозу як несуттєве явище абсолютно неправильно, оскільки роль кишкової мікробіоти для нормального функціонування організму надзвичайно важлива [8, 16].

Дисбіоз кишки може сприяти розвитку й прогресуванню як функціональної, так і органічної кишкової патології, підтримувати й поглиблювати патологічні зміни в ШКТ, а також розглядається як фактор ризику розвитку інших гастроентерологічних захворювань, порушень імунітету, алергії, метаболічної та системної патології [38]. Порушення мікробіоти впливають на багато захворювань, список яких постійно збільшується. До цього переліку входять некротизуючий ентероколіт у дітей, синдром подразненого кишечника (СПК) й інші його функціональні захворювання (функціональна діарея, функціональне здуття, функціональний запор), антибіотикоасоційована діарея, *C. difficile*-асоційований коліт, запальні захворювання кишечника (неспецифіч-

ний виразковий коліт, хвороба Крона й інші), хвороби нирок, алергія, ожиріння, цукровий діабет, метаболічний синдром і деякі інші [2, 3, 6, 12, 14–18, 23, 38].

Одним із методів корекції кишкового дисбіозу є модифікація КМ, зокрема застосування так званих пробіотиків, які Продовольча і сільськогосподарська комісія ООН і ВООЗ визначає таким чином: «Пробіотики — живі мікроорганізми, які при введенні в достатній кількості приносять користь здоров'ю організму господаря» [19, 28–31]. Застосування пробіотиків частково ґрунтується на гіпотезі, що мікроби, які колонізують наш організм, можуть бути не цілком оптимальні для цього, а значить, додавання вигідних, «корисних» мікробів у вигляді пробіотиків може поліпшувати здоров'я. Ця гіпотеза підтримується низкою досліджень, у яких була показана позитивна дія пробіотиків на деякі фізіологічні кінцеві точки організму, у тому числі регуляцію імунної системи, модуляцію больової чутливості, склад і/або активність мікробіоти, інгібування патогенів і підтримання цілісності травного тракту [14–18, 38].

Слід сказати, що величезну роль у вивченні КМ і розвитку пробіотиків відіграв наш співвітчизник, видатний учений Ілля Мечніков, який ще в 1904 році, будучи професором Пастерівського інституту в Парижі, висунув теорію про те, що бактерії молочної кислоти сприяють поліпшенню здоров'я й довголіттю. Він перший припустив, що «кишкова автоінтоксикація» й побічні продукти, що виникають внаслідок її, можуть бути пригнічені за допомогою модифікації кишкових бактерій і заміни протеолітичних мікробів, таких як клостридії, на корисні мікроорганізми, за що згодом був удостоєний Нобелівської премії. Із часом дослідження А. Тіссє і А. Ніссле дозволили експериментально й клінічно підтвердити лікувальну ефективність деяких пробіотичних штамів при діарей. Сам термін «пробіотики» в медичну термінологію був уведений у 1965 р. Лілі й Стіллуеллом. На противагу антибіотикам, пробіотики були описані як мікробні фактори, що стимулюють ріст інших мікроорганізмів. У 1989 р. Р. Фуллер підкреслив необхідність життєздатності пробіотиків і детально описав їх імовірні позитивні дії [38].

Ще раз підкреслимо, що термін «пробіотик» може бути використаний тільки для продуктів, які містять живі мікроби в достатній для отримання ефективності кількості (дози від 2×10^7 колонієутворюючих одиниць (КУО) до $3,2 \times 10^{12}$ КУО на добу), за умови, що продукт був ретельно досліджений у клінічних випробуваннях, які підтвердили його позитивний вплив на здоров'я. Сучасні пробіотики повинні відповідати таким вимогам: 1) позитивно впливати на організм господаря; 2) не викликати побічних ефектів при тривалому прийомі; 3) мати колонізаційний потенціал, тобто зберігатися в травному тракті до досягнення максимального позитивного ефекту (бути стійкими до низької кислотності, жовчних кислот, антимікробних токсинів і ферментів, що продукуються патогенною мікрофлорою); 4) відзначатися стабільною клінічною ефективністю, підтвердженою в сучасних доказових дослідженнях; 5) мати просту технологію отримання; 6) мати генетичний паспорт [2, 3, 6, 12, 14–18, 23, 38].

На жаль, у багатьох країнах не звертають увагу на це наукове визначення, тому термін «пробіотик» іноді використовується для комерційних продуктів, які не відповідають таким мінімальним критеріям. Широке застосування й популярність пробіотиків у спільноті привели до появи в усьому світі багатомільярдної індустрії, що постійно розвивається. Наприклад, у США в 2015 р. 3,9 млн дорослих американців використали ті чи інші форми пробіотиків або пребіотиків (поживні речовини, які сприяють росту або позитивним функціям корисних мікробів), що в чотири рази більше, ніж у 2007 році [5, 9].

Результати численних експериментальних досліджень свідчать про те, що пробіотики можуть мати як імунологічні, так і неімунологічні ефекти. Серед імунологічних ефектів заслуговує на увагу активація локальних макрофагів для збільшення презентації антигенів В-лімфоцитам й збільшення місцевої та системної продукції секреторного імуноглобуліну А (sIgA), модулювання цитокінових профілей, виклик гіпервідповіді на харчові алергени [2, 4, 13]. До основних неімунологічних ефектів належать участь у перетравленні їжі й конкуренція за поживні речовини з патогенами, зміна локального рН для створення невідгідного місцевого оточуючого простору для розвитку патогенів, продукція антимікробних пептидів для пригнічення патогенів, усунення супероксидних радикалів, стимуляція продукції епітеліального муцину, посилення бар'єрної функції кишечника, конкуренція з патогенами за адгезію, модифікація патогенних токсинів [38].

Останніми роками широко проводяться рандомізовані клінічні випробування численних пробіотиків, що є похідними традиційної ферментованої їжі, коменсальних бактерій, які мають вигідні для організму людини властивості, або отримуються з довкілля. Як уже було сказано, застосування пробіотиків показало обнадійливі результати при цілій низці як кишкових, так і позакишкових захворювань, при яких спостерігаються порушення мікробіоти [14–18, 38]. Сучасні бактеріальні препарати належать до категорії біотерапевтичних, тобто лікувальних. Ефективність пробіотиків залежить від багатьох факторів: їх складу, стану мікрофлори організму людини, способу життя тощо. Найбільш часто призначаються й найбільш добре вивчені пробіотики, виготовлені на основі біфідобактерій, лактобактерій і ентерококів. Із лікувальною метою можуть застосовуватися як пробіотики, що містять мікроорганізми — звичайні мешканці, у першу чергу біфідо- і лактобактерії, так і мікроорганізми, які в нормі в кишечнику людини відсутні (наприклад, *Bacillus cereus* IP 5832 або *Saccharomyces boulardii*). Ці препарати можуть бути монокомпонентними, тобто включати один вид мікроорганізмів, або багатокомпонентними. Доведено, що позитивний ефект на кишкову мікрофлору справляють такі мікроорганізми: *Lactobacillus (L.) acidophilus*, *L. GG*, *L. fermentum*, *Strepto- (Enterо-)coccus faecium SF68*, *Streptococcus (S.) thermophilus*, *Bifidobacterium (B.) bifidum* та деякі інші [33, 34]. У зв'язку з цим для корекції дисбіозу кишечника найбільш доцільно використовувати багатокомпонентні лікарські засоби, що містять пере-

раховані вище мікроорганізми. Ці препарати зазвичай призначаються курсами, тривалістю не менше 1 місяця [1, 3, 7, 16, 17, 19, 22, 26, 36].

Одним з інноваційних ефективних сучасних комбінованих мультиштамних пробіотиків, що широко застосовуються в Україні вже понад 5 років, є Пробіс® (компанія Organosyn), який містить вдало підібрану суміш живих пробіотичних бактерій — *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 КУО), *Lactobacillus rhamnosus* ($1,5 \times 10^9$ КУО), *Lactobacillus plantarum* ($1,5 \times 10^9$ КУО), *Lactobacillus reuteri* (1×10^9 КУО), *Lactobacillus casei* (1×10^9 КУО), *Bifidobacterium bifidum* (1×10^9 КУО), *Saccharomyces boulardii* (2×10^9 КУО). Дані бактерії справляють максимальний антагоністичний вплив щодо *Clostridium difficile* та інших патогенів. Механізм терапевтичної дії даного засобу обумовлений здатністю діючих компонентів пригнічувати ріст і розмноження патогенної флори і, отже, перешкоджати виникненню патогенних інфекцій. Лактобактерії, що входять до складу препарату, зменшують прилипання (прикріплення) патогенних мікроорганізмів до ендотелію кишечника шляхом конкурентного виключення (тобто корисні мікроорганізми самі прикріплюються до слизової оболонки епітеліальної тканини кишечника, позбавляючи патогенні бактерії місця локалізації), чим перешкоджають їх росту і розмноженню. Патогенні організми, позбавлені місця прикріплення на епітеліальній тканині кишечника, не можуть рости і розмножуватися, у зв'язку з чим виводяться з кишечника з фекаліями. Пробіс® перешкоджає проникненню патогенної та умовно-патогенної мікрофлори в слизову оболонку кишечника, також сприяє нормалізації перистальтики кишечника й поліпшенню функціонування всієї травної системи в цілому.

Слід підкреслити, що в препараті Пробіс® використовуються тільки перевірені бактеріальні штами, що мають генетичний паспорт, а вибір саме зазначених пробіотичних штамів обумовлений їх штампспецифічною дією. Зокрема, *Lactobacillus acidophilus* UBLA-34 (генетичний паспорт МТСС 5401) — це природна корисна бактерія, яка підтримує здорову кишкову мікробіоту й здоров'я шлунково-кишкового тракту, захищаючи організм від надмірного росту шкідливих бактерій і грибків. *Lactobacillus acidophilus* імплантується на стінках кишечника, тим самим запобігаючи розмноженню патогенних мікроорганізмів. Крім того, вона заміщає корисні кишкові бактерії, знищені після антибіотикотерапії, зменшує СПК-подібні симптоми, прояви харчової алергії та непереносимості лактози, сприяє зниженню рівня холестерину в крові, підсилює синтез вітамінів групи В і покращує засвоєння кальцію. Подібні ефекти мають й інші штами, такі як *Lactobacillus plantarum* UBLP-40 (МТСС 5380), *Lactobacillus reuteri* UBLRu-87 (МТСС 5403) і *Lactobacillus casei* UBLC-42 (МТСС 5381). *Lactobacillus rhamnosus* UBLR-58 (МТСС 5380) також захищає ШКТ від вторгнення патогенних мікроорганізмів, пригнічуючи ріст стрептококів і клостридій, створюючи анаеробні умови, які сприяють імплантації біфідобактерій, а також продукує біологічно корисну (L+) молочну кислоту. *Lactobacillus*

rhamnosus допомагає в лікуванні різних типів діареї в дітей і дорослих, у тому числі ротавірусної діареї в дітей, покращує переносимість лактози, зменшує вираженість екзема й харчової алергії, зміцнює імунну систему. *Bifidobacterium bifidum* UBBB-55 (MTCC 5398) також ефективна в лікуванні різних типів діареї, у тому числі діареї, пов'язаної із застосуванням антибіотиків, і ротавірусної діареї, сприяє зниженню непереносимості лактози, ферментує неперетравлювані волокна, виробляючи більше енергії, синтезує кілька вітамінів групи В, сприяє засвоєнню мінералів, особливо заліза, кальцію, магнію і цинку, пригнічує вироблення канцерогенних нітрозамінів у кишечнику. *Saccharomyces boulardii* Unique 28 — це унікальні непатогенні нетоксичні дріжджі, стійкі до всіх звичайно використовуваних антибіотиків, ефективні в лікуванні діареї мандрівників, антибіотикоасоційованої діареї і *Clostridium difficile*-асоційованої діареї.

Ми маємо великий досвід застосування Пробізу® при різній патології. При підготовці даної статті ми провели ретроспективне дослідження, основною метою якого стало вивчення клінічної та мікробіологічної ефективності та безпеки Пробізу® при функціональній кишкової патології (СПК, функціональне здуття, функціональний запор).

Матеріали та методи

Для досягнення даної мети нами проведено відкриті клінічні дослідження з вивчення ефективності та безпеки Пробізу® у 172 хворих із зазначеною кишковою патологією (90 жінок, 82 чоловіки) віком від 18 до 56 років (середній вік 36 ± 18 років). Усі хворі були порівнянні за віком і статтю. Загалом 105 пацієнтів із СПК з діареєю (СПК-Д, 55 хворих) і СПК змішаного субтипу (СПК-Зм, 50 хворих) склали групу I; 35 осіб із функціональним здуттям (ФЗ) — групу II; 32 пацієнти з функціональним запором — групу III. Діагноз СПК та іншої функціональної патології встановлювали відповідно до Римських критеріїв IV [14]. У всіх хворих при проведенні мікробіологічного дослідження випорожнень за Р.В. Епштейн-Литвак і Ф.Л. Вільшанською був виявлений кишковий дисбіоз різного ступеня тяжкості. До складу контрольної групи входили 30 клінічно здорових осіб віком від 18 до 35 років.

Залежно від проведеного лікування всі пацієнти за допомогою комп'ютерного методу випадкових чисел у співвідношенні 1 : 1 були рандомізовані на 2 підгрупи. Пацієнтам підгрупи А (30 пацієнтів із СПК, 15 хворих із ФЗ, 15 хворих із функціональним запором) призначали базисну терапію: при СПК — діету з обмеженням клітковини + спазмолітик мебеверин (Мебсин Ретард); при ФЗ — діету з обмеженням клітковини + симетикон; при функціональному запорі — діету з додаванням клітковини протягом 4 тижнів. Пацієнтам підгрупи В призначали додатково Пробіз® по 1 капсулі 2 рази на день упродовж 4 тижнів. Клінічну ефективність лікування у хворих із СПК в кожній підгрупі через 1 місяць оцінювали за кількістю респондерів, яких FDA США для СПК визначило як пацієнтів, які повідомили про $\geq 30\%$ зменшення середньої кількості випадків най-

більш сильного болю в животі і про $\geq 50\%$ зменшення кількості днів на тиждень, у які щонайменше одне випорожнення мало консистенцію типу 1, 2, 6 або 7 згідно з Бристольською шкалою форми випорожнення, порівняно з вихідним рівнем [14, 24]. Важливі позитивні результати включали також адекватне загальне поліпшення, поліпшення якості життя, пов'язаного з СПК, консистенції випорожнень, нормалізацію імперативних позивів або здуття живота. Негативні результати включали збереження порушень випорожнень, що вимагає припинення або зміни лікування, і побічні ефекти, які обумовили відміну лікування. При ФЗ оцінювали кількість хворих із вираженим або частковим зменшенням метеоризму й флатуленції; при функціональному запорі — кількість хворих із повною або частковою нормалізацією випорожнень (відповідно виражене й помірне поліпшення) і відсутністю ефекту [24]. Для мікробіологічної оцінки ефективності враховували кількість хворих зі зменшенням ступеня тяжкості кишкового дисбіозу при повторних посівах калу після лікування. Контрольну групу склали 30 здорових осіб.

Результати та обговорення

При проведенні дослідження були отримані такі результати. Кишковий дисбіоз різної вираженості був виявлений у всіх хворих, включених у дослідження. Якісний аналіз КМ показав більш високу частоту висівання з фекалій різних видів стафілококів, що мають патогенні властивості (*S. aureus* і *S. epidermidis* (гем+), а також *E. coli* (гем+), лактозонегативна *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. і *Enterobacter* spp.), у хворих із СПК порівняно з контролем. Частота висівання грибів *Candida* з кишечника досягала значних показників і становила 42,4–48,4 % (табл. 1).

У хворих підгрупи В, у якій додатково до базисної терапії використовували Пробіз®, відзначене підвищення ефективності лікування порівняно з хворими підгрупи А, у якій проводили тільки базисне лікування (рис. 1). Зазначене поліпшення стосувалося як клінічних, так і мікробіологічних критеріїв ефективності. Так, у підгрупі ІВ число респондерів (54 із 75 хворих, 72 %) було вірогідно вищим, ніж у підгрупі ІА (12 із 30 хворих, 40 %; $p < 0,001$). У підгрупі ІВ зменшення здуття живота відзначалося у 14 з 20 хворих (70 %) порівняно з хворими підгрупи ІА (6 із 15 хворих, 40 %; $p < 0,001$). У хворих підгрупи ІІВ поліпшення/нормалізація частоти й консистенції випорожнень відзначалася в 9 з 17 хворих (52,9 %), що було хоча і вірогідно меншим, ніж у підгрупах ІВ і ІІВ ($p < 0,01$), однак вірогідно вищим, ніж у підгрупі ІІІА (поліпшення в 5 із 15 хворих, 33,3 %; $p < 0,01$).

Таким чином, у всіх хворих із функціональною патологією додаткове 4-тижневе застосування мультикомпонентного пробіотика Пробіз® супроводжувалося вірогідним підвищенням ефективності лікування порівняно з базисною терапією. Будь-яких серйозних побічних ефектів, що потребували відміни даного препарату, зафіксовано не було.

Крім того, результати мікробіологічного дослідження калу на наявність кишкового дисбіозу за Р.В. Еп-

штейн-Литвак і Ф.Л. Вільшанською в групі, яка отримувала Пробізі[®], показали хороший мікробіологічний ефект, який був вірогідно вищим, ніж у хворих, які отримували тільки базисну терапію (рис. 2).

Так, у всіх підгрупах хворих частота кишкового дисбіозу після застосування Пробізу[®] впродовж 1 місяця була вірогідно нижчою, ніж вихідні дані (42,6 % проти 100 %; $p < 0,001$), і вірогідно не відрізнялася від показників контрольної групи (40 %). У той же час у пацієнтів із функціональною кишковою патологією, які отримували тільки базисну терапію, частота кишкового дисбіозу (75 %) хоча й знизилась, однак була вірогідно вищою, ніж у хворих, які отримували Пробізі[®], і в групі контролю ($p < 0,001$). У хворих, які отримували додатково Пробізі[®], також вірогідно знизилася

частота висівання умовно-патогенної флори. У них вірогідно рідше, ніж до лікування, висівалися *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Proteus* та *E. coli* зі зміненими ферментативними властивостями (лактозонегативна), а гемолізуєча кишкова паличка після терапії Пробізом[®] не була виявлена в жодного пацієнта.

Таким чином, у хворих із функціональною кишковою патологією, що розвилася на тлі кишкового дисбіозу, застосування пробіотика Пробізі[®] супроводжувалося вірогідним як клінічним, так і мікробіологічним ефектом, який був вищим, ніж при проведенні тільки базисної терапії. Усі хворі повністю закінчили лікування, у жодному випадку не було зафіксовано істотних побічних ефектів, що потребували відміни препарату Пробізі[®]. Проведене дослідження показало, що Пробізі[®],

Мікроорганізми	Пацієнти з кишковою патологією (n = 172)		Контроль (n = 30)	
	%	Ig КУО/г	%	Ig КУО/г
<i>E. coli</i>	93,9	5,7 ± 0,3*	100	8,0 ± 0,6
<i>E. coli</i> зі зміненими ферментативними властивостями	21,2	6,1 ± 0,4*	6,7	4,5 ± 0,4
<i>E. coli</i> лактозонегативна	12,1	7,1 ± 0,3*	7,5	3,0 ± 0,4
<i>E. coli</i> (гем+)	24,2	6,8 ± 0,2	—	—
<i>Klebsiella</i> spp.	30,3	6,9 ± 0,7*	10	4,0 ± 0,2
<i>Citrobacter</i> spp.	9,1	7,0 ± 0,3*	4	3,0 ± 0,2
<i>Proteus</i> spp.	15,2	6,7 ± 0,3	—	—
<i>Enterobacter</i> spp.	21,2	6,5 ± 0,4*	6,7	3,0 ± 0,2
<i>S. aureus</i>	33,3	5,2 ± 0,3*	6,7	3,0 ± 0,4
<i>S. epidermidis</i> (гем+)	33,3	5,2 ± 0,3*	3,3	3,0 ± 0,5
<i>S. epidermidis</i> (гем—)	12,1	3,1 ± 0,5	23,3	3,3 ± 0,3
<i>S. saprophyticus</i>	9,1	3,2 ± 0,3	26,7	3,4 ± 0,4
<i>S. faecalis</i>	12,1	4,5 ± 0,3*	70	6,1 ± 0,3
Гриби роду <i>Candida</i>	42,4	5,9 ± 0,4*	13,3	3,1 ± 0,2
<i>Bifidobacterium</i> spp.	87,8	6,8 ± 0,5*	100	10,2 ± 0,3
<i>Lactobacillus</i> spp.	75,8	6,1 ± 0,3*	100	8,0 ± 0,4

Примітка. * — різниця статистично вірогідна щодо контрольної групи ($p < 0,05$).

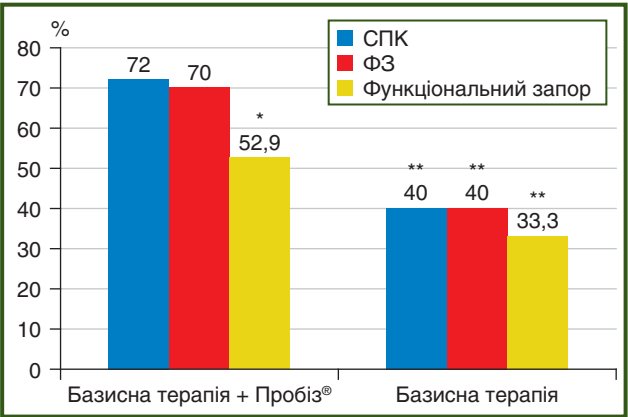


Рисунок 1 — Клінічна ефективність у різних групах хворих
Примітки: * — відмінності між підгрупою ІІВ і підгрупами ІВ і ІІВ вірогідні ($p < 0,001$); ** — відмінності між підгрупами А і В вірогідні ($p < 0,01$).

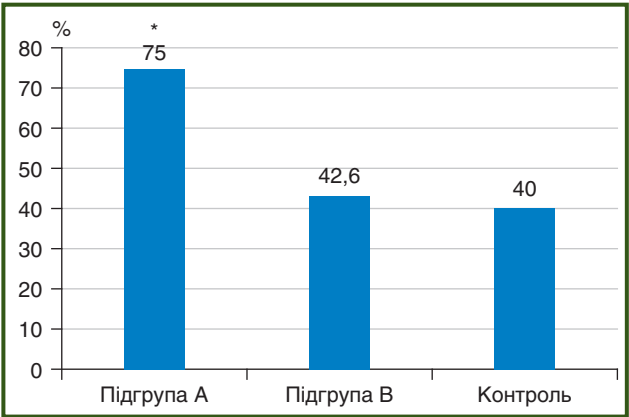


Рисунок 2 — Частота кишкового дисбіозу (за даними мікробіологічного дослідження калу) у різних групах після лікування
Примітка. * — відмінності між даними до і після лікування вірогідні ($p < 0,001$).

який містить суміш живих пробіотичних бактерій — *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 КУО), *Lactobacillus rhamnosus* ($1,5 \times 10^9$ КУО), *Lactobacillus plantarum* ($1,5 \times 10^9$ КУО), *Lactobacillus reuteri* (1×10^9 КУО), *Lactobacillus casei* (1×10^9 КУО), *Bifidobacterium bifidum* (1×10^9 КУО), *Saccharomyces boulardii* (2×10^9 КУО), слід розглядати як безпечний, високоефективний препарат із доброю переносимістю для лікування пацієнтів із функціональною кишковою патологією.

Отримані нами дані узгоджуються з даними інших досліджень, що оцінюють ефективність пробіотиків у хворих із СПК та іншою функціональною кишковою патологією [20, 21, 33, 34]. Так, за даними Moayyedi et al., які вивчили результати 18 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), що включили 1650 пацієнтів із СПК, хоча існувала значна гетерогенність серед досліджень, було виявлено перевагу в бік лікування пробіотиками [25]. Введення пробіотика виявилось ефективнішим, ніж плацебо, сприяло поліпшенню загальних симптомів. Ніяких серйозних відмінностей між різними використаними пробіотиками з *Lactobacillus* (три дослідження, 140 пацієнтів), *Bifidobacterium* (два дослідження, 422 пацієнти) і *Streptococcus* (одне дослідження, 54 пацієнти) виявлено не було, усі показали користь застосування пробіотиків, без виявлення будь-яких побічних ефектів [25]. До того ж пробіотики показали статистично значущий ефект у поліпшенні окремих симптомів, таких як біль, метеоризм і здуття живота, але не ургентної дефекації.

Молочнокислі бактерії (МКБ) на даний час розглядаються як найбільш часто використовувані бактерії в пробіотичних препаратах, що широко застосовуються в клінічних дослідженнях. Результати аналізу 42 РКД, проведеного Clarke et al., вказують на те, що, незважаючи на значну гетерогенність, у 34 дослідженнях повідомили про сприятливий вплив мінімум на одну попередньо визначену кінцеву точку або симптом [7]. Дійсно, у 20 із 34 досліджень із використанням МКБ показане поліпшення абомінального болю/дискомфورت, у 12 із 24 досліджень повідомлено про поліпшення симптому здуття живота, а переваги порівняно з плацебо були зареєстровані в 13 з 24 досліджень, які були оцінені за допомогою індексу функції дефекації.

Систематичний огляд Hungin et al. охоплював 19 досліджень і оцінював 1807 пацієнтів. Більшість із цих досліджень, як правило, включали всі підтипи СПК, тільки у двох дослідженнях увага була зосереджена на СПК із запором (СПК-З), а в трьох дослідженнях — СПК-Д [21]. Хоча наведені дослідження були дуже різними для пробіотичних штамів (насамперед *Lactobacilli* та *Bifidobacteria*, але також і для *Streptococcus salivaris*, *Saccharomyces boulardii* та пробіотичних сумішей, таких як VSL#3), відрізнялися за дизайном та визначенням відповіді на лікування, цей огляд виявив позитивні ефекти пробіотиків на симптоми СПК та пов'язану зі здоров'ям якість життя (ефективність 18–80 % у групі СПК та 5–50% у контрольній групі). Пробиотики мали сприятливий профіль безпеки без будь-яких відмінностей у несприятливих подіях серед 23 конкретних пробіотиків і плацебо.

Ще один систематичний огляд з метааналізом був опублікований Didari et al. [10]. Вони проаналізували 11 748 публікацій про пробіотики, але тільки 15 використали для метааналізу, 9 з яких були розглянуті детально. Знову ж таки, більшість досліджень були виключені через поганий клінічний дизайн, відсутність критеріїв включення, обмеження за часом, а також відсутність контрольної групи та використання пробіотиків у поєднанні з рослинними препаратами або пребіотиками. П'ятнадцять випробувань, які були використані для метааналізу, включали 882 пацієнтів із СПК-Д, СПК-З і СПК-Зм згідно з Римськими критеріями II і III. Хоча дослідження розрізнялися за бактеріальним штамом, який використовувався, дозуванням, тривалістю лікування й подальшого спостереження і кінцевими точками/результатом, пробіотики були більш ефективні, ніж плацебо, у зменшенні болю в животі після 8- і 10-тижневого лікування; ефект був вищим на 8-му тижні, що свідчить про зниження ефективності в умовах тривалого використання. Крім того, введення пробіотиків покращило загальні симптоми СПК і зменшило тяжкість симптомів, хоча і не суттєво, порівняно з плацебо. Мало побічних явищ було зареєстровано як у групі пробіотиків, так і в групі плацебо. Ті ж результати були отримані у великому огляді інших 9 досліджень, які, згідно з Римськими критеріями II і III, включали 324 пацієнтів із СПК-З, СПК-Д і СПК-Зм [35, 37].

Оскільки багато досліджень показали перевагу пробіотиків порівняно з плацебо в контролі симптомів СПК (перш за все *Lactobacilli* і *Bifidobacteria*, а також інші види, включаючи бактеріальні суміші, такі як VSL#3), на даний час існує загальна згода про їх ефективність як терапії для цього погано контрольованого синдрому.

Висновки

Застосування пробіотиків показало обнадійливі результати при лікуванні багатьох станів, пов'язаних із порушеннями мікробіоти. Зокрема, результати проведеного дослідження продемонстрували ефективність і безпеку комбінованого мультиштамового пробіотика Пробізу® у лікуванні таких функціональних кишкових захворювань, як СПК, функціональне здуття й функціональний запор. Застосування Пробизу® супроводжувалося вираженням клініко-мікробіологічним ефектом, що виявлявся у вірогідно більш частому зникненні/поліпшенні основних клінічних симптомів, а також у зниженні частоти виявлення кишкового дисбіозу після одномісячного курсового лікування.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Barbara G., Grover M., Bercik P. et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019. 156. 46–58.
2. Borchers A.T., Selmi C., Meyers F.J. et al. Probiotics and immunity. *J. Gastroenterol.* 2009. 44. 26–46.

3. Brenner D.M., Moeller M.J., Chey W.D. et al. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2009. 104. 1033-49; quiz 1050. PMID: 19277023. doi: 10.1038/ajg.2009.25.
4. Bron P.A., van Baarlen P., Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012. 10. 66-78.
5. Caselli M., Cassol F., Calo G. et al. Actual concept of "probiotics": is it more functional to science or business? *World J. Gastroenterol.* 2013. 19. 1527-40.
6. Chang L., Lembo A., Sultan S. American Gastroenterological Association technical review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014. 147. 1149-1172.
7. Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G., Quigley E.M. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome focus on lactic acid bacteria. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. 35. 403-413. PMID: 22225517. doi: 10.1111/j.13652036.2011.04965.x.
8. Cordina C., Shaikh I., Shrestha S. Probiotics in the management of gastrointestinal disease: analysis of the attitudes and prescribing practices of gastroenterologists and surgeons. *J. Dig. Dis.* 2011. 12. 489-496.
9. De Simone C. The Unregulated Probiotic Market. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. 17. 809-817.
10. Didari T., Mozaffari S., Nikfar S., Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2015. 21. 30723084. PMID: 25780308. doi: 10.3748/wjg.v21.i10.3072.
11. Distrutti E., Monaldi L., Ricci P., Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J. Gastroenterol.* 2016 February 21. 22(7). 2219-2241.
12. Drossman D. Rome IV: functional gastrointestinal disorders — disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 2016. 150. 1257-1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
13. Flint H.J. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. 9. 577-589.
14. Ghouri Y.A., Richards D.M., Rahimi E.F., Krill J.T., Jelinek K.A., DuPont A.W. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2014. 7. 473-487. PMID: 25525379. doi: 10.2147/CEG.S27530.
15. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L. et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. 12. CD006095.
16. Guarner F., Requena T., Marcos A. Consensus statements from the workshop "Probiotics and health: scientific evidence". *Nutr. Hosp.* 2010. 25. 700-4.
17. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012. 307. 1959-1969.
18. Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2011 May. 4(3). 185-197.
19. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L., Canani R.B., Flint H.J., Salminen S., Calder P.C., Sanders M.E. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. 11. 506-514. PMID: 24912386. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
20. Hoveyda N., Heneghan C., Mahtani K.R. et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology.* 2009. 9. 15.
21. Hungin A.P., Mulligan C., Pot B., Whorwell P., Agréus L., Fracasso P., Lionis C., Mendive J., Philippart de Foy J.M., Rubin G., Winchester C., de Wit N. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidencebased international guide. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. 38. 864886. PMID: 23981066. doi: 10.1111/apt.12460.
22. Kajander K., Krogus-Kurikka L., Rinttilä T. et al. Effects of multispecies probiotic supplementation on intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. 26. 463-73.
23. Lee K.N., Lee O.Y. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2014. 20. 8886-97.
24. MacDougall J.E., Johnston J.M., Lavins B.J. et al. An evaluation of the FDA responder endpoint for IBS-C clinical trials: analysis of data from linaclotide phase 3 clinical trials. *Neurogastroenterol. Motil.* 2013. 25. 481-486.
25. Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J., Cremonini F., Foxorenstein A.E., Brandt L.J., Quigley E.M. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010. 59. 325-332. PMID: 19091823. doi: 10.1136/gut.2008.167270.
26. Quigley E.M. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2011. 40. 207-22.
27. Parker E.A., Roy T., D'Adamo C.R. et al. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition.* 2018. 45. 125-134.
28. Preidis G.A., Hill C., Guerrant R.L. et al. Probiotics, enteric and diarrheal diseases, and global health. *Gastroenterology.* 2011. 140. 8-14.
29. Ringel Y., Quigley E., Lin H. Probiotics and gastrointestinal disorders. *Am. J. Gastroenterol. Suppl.* 2012. 1. 34-40.
30. Sanders M.E., Merenstein D.J., Reid G. et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. 16. 605-616.
31. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C. et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010. 90. 859-904.
32. Simrén M., Barbara G., Flint H.J., Spiegel B.M., Spiller R.C., Vanner S., Verdu E.F., Whorwell P.J., Zoetendal E.G. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut.* 2013. 62. 159-176. PMID: 22730468. doi: 10.1136/gutjnl2012302167.
33. Sniffen J.C., McFarland L.V., Evans C.T. et al. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS One.* 2018. 13. e0209205.
34. Suez J., Zmora N., Segal E. et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat. Med.* 2019. 25. 716-729.
35. Whelan K. Probiotics and prebiotics in the management of irritable bowel syndrome: a review of recent clinical trials and systematic reviews. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2011. 14. 581-587.
36. Williams M.D., Ha C.Y., Ciorba M.A. Probiotics as therapy in gastroenterology: a study of physician opinions and recommendations. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010. 44. 631-636.
37. Williams E.A., Stimpson J., Wang D. et al. Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. 29. 97-103.
38. Young V.B., Schmidt T.M. Overview of the gastrointestinal microbiota. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008. 635. 29-40.

Отримано/Received 21.02.2021

Рецензовано/Revised 03.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.03.2021 ■

Information about author

S.M. Tkach, Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

S.M. Tkach

Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The role of probiotics in the correction of intestinal dysbiosis in functional bowel disorders

Abstract. Background. Currently, the study of the physiological effect of the intestinal microbiome (IM) on the health of the host, as well as the pathogenetic role of its changes in various diseases, both gastroenterological and non-gastroenterological, is considered as one of the most promising areas in medicine. In many gastroenterological diseases, changes in the qualitative and/or quantitative composition of the IM, as well as its translocation into unusual biotopes, known in medicine as gut dysbiosis, play an important pathogenetic role, contributing to the development and progression of both organic and functional intestinal pathology and many other diseases. The purpose was to study the clinical and microbiological efficacy and safety of a multicomponent probiotic (Probiz®) in functional intestinal pathology. **Materials and methods.** We examined 172 patients (90 females and 82 males) aged 18–56 years with functional bowel disorders, in particular 105 patients with irritable bowel syndrome (IBS), 32 patients with functional bloating and 35 patients with functional constipation. In all patients, during the microbiological examination of feces, intestinal dysbiosis of varying severity was revealed. As a control group, 30 clinically healthy people aged 18 to 35 years were examined. All patients were randomized into 2 subgroups depending on the treatment. Patients of subgroup A were prescribed basic therapy; patients of subgroup B were additionally prescribed Probiz® 1 capsule twice a day for 4 weeks. The clinical efficacy of treatment in each subgroup after 1 month was assessed

by the number of responders and patients with a decrease/regression of intestinal dysbiosis. **Results.** In patients of subgroup B, where Probiz® was used in addition to basic therapy, there was an increase in the effectiveness of treatment compared to patients in subgroup A of basic treatment only. This improvement concerned both clinical and microbiological efficacy criteria. In all subgroups of patients, the frequency of intestinal dysbiosis after 1-month use of Probiz® was significantly lower than the initial data (42.6 % versus 100 %; $p < 0.001$), and did not differ significantly from the indicators of the control group (40 %). At the same time, in patients with functional intestinal pathology who received only basic therapy, the frequency of intestinal dysbiosis (75 %), although decreased, was significantly higher than in patients receiving Probiz® and in the control group ($p < 0.001$). **Conclusions.** The results of the study have demonstrated the efficacy and safety of the combined multi-strain probiotic Probiz® in the treatment of functional intestinal diseases such as IBS, functional bloating and functional constipation. The use of Probiz® was accompanied by a pronounced clinical and microbiological effect, manifested itself in a significantly more frequent disappearance/improvement of the main clinical symptoms, as well as a decrease in the frequency of detection of intestinal dysbiosis after a 1-month course of treatment.

Keywords: intestinal dysbiosis; irritable bowel syndrome; functional bloating; functional constipation; probiotics



Хірургічна корекція неспроможності фізіологічної кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми

Резюме. Неспроможність фізіологічної кардії — це стан, що супроводжується рефлюксом шлункового вмісту у стравохід — гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), міграцією частини шлунка у грудну порожнину — грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД). Основне завдання хірургічного лікування ГСОД — корекція анатомічних і фізіологічних порушень: усунення грижі, корекція антирефлюксної функції нижнього стравохідного сфінктера, забезпечення вільного антеградного пасажу їжі. Існує велика кількість операцій (понад 60 запропонованих методик), що застосовуються при хірургічному лікуванні ГСОД і ГЕРХ. У статті наведений спосіб хірургічної корекції неспроможності фізіологічної кардії, що забезпечує надійне відновлення фізіологічної кардії та збереження анатомічних відношень діафрагми і зони стравохідно-шлункового переходу та включає крурорафію і фундоплікацію. Крурорафію виконують П-подібними швами, які накладають на праву і ліву стінки стравоходу на рівні кардії з фіксацією до них ніжок діафрагми, гофруючими швами, які накладають на медіальну ніжку діафрагми, зменшують стравохідний отвір діафрагми до зовнішнього діаметра стравоходу і перпендикулярно осі стравоходу П-подібними швами виконують кардіогастроплікацію передньої стінки шлунка з подальшою гастродіафрагмопексією. Запропонованим способом проведено лікування 11 хворих, післяопераційний стан хворих був задовільний, без ознак післяопераційних дисфагічних розладів. В усіх випадках отримані хороші безпосередні та віддалені результати терміном від 6 місяців до 1 року. Застосування запропонованого способу дозволяє уникнути післяопераційного виникнення дисфагії та рецидиву захворювання.

Ключові слова: неспроможність фізіологічної кардії; грижа стравохідного отвору діафрагми; лапароскопічна фундоплікація; крурорафія

Вступ

Фізіологічна кардія — це низка анатомічних утворень ділянки стравохідно-шлункового переходу, що забезпечують його замикально-клапанну функцію [1]. У формуванні замикальної функції кардії бере участь низка найважливіших механізмів: дещо підвищений тонус черевного відділу стравоходу (зона нижнього сфінктера стравоходу); більш високий (на 10 мм вод.ст.) тиск у цій частині стравоходу, ніж у шлунку; гострий кут Гіса (кут між стінкою стравоходу і дном шлунка) — чим він гостріший, тим потужнішим є клапанний ефект кардії; клапан Губарева, що являє собою складку слизової, утворену в місці переходу медіальної стінки

стравоходу в медіальну стінку дна шлунка; газовий міхур шлунка, який підтримує функцію клапана Губарева; ніжки діафрагми (частіше медіальна), що утворюють м'язове кільце навколо стравоходу; ліва шлункова артерія, що частково фіксує абдомінальний і грудний відділи стравоходу; діафрагмально-стравохідна мембрана Лаймера — Бертеллі — серозна оболонка, що покриває та фіксує абдомінальний відділ стравоходу.

Неспроможність фізіологічної кардії — це стан, що супроводжується рефлюксом шлункового вмісту у стравохід — гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), міграцією частини шлунка в грудну порожнину — грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД).

ГСОД і ГЕРХ за поширеністю займають одне з провідних місць у сучасній гастроентерології та знаходяться у структурі захворювань шлунково-кишкового тракту на другому-третьому місцях, конкуруючи з такими захворюваннями, як хронічний холецистит і виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) [2]. При цілеспрямованому обстеженні ГСОД виявляють у 1–9 %, а в осіб літнього віку — у 50 % спостережень [3]. ГСОД відіграють провідну роль у розвитку неспроможності кардії та патологічного шлунково-стравохідного рефлюксу [4]. ГСОД становить 98 % всіх гриж діафрагми, а у 50 % випадків не викликає ніяких клінічних проявів і не діагностується [5, 6]. ГСОД спостерігаються в 32,5–67,8 % випадків виразкової хвороби шлунка і ДПК, 52,5 % випадків хронічного гастродуоденіту, 15,8 % випадків хронічного панкреатиту, 4,5–53,8 % випадків хронічного холециститу. У виникненні рефлюксу із шлунка в стравохід відіграє велику роль ціла низка факторів: неспроможність нижнього стравохідного сфінктера (НСС); тимчасові епізоди розслаблення НСС; недостатність стравохідного кліренсу; патологічні зміни з боку шлунка, що підсилюють вираженість фізіологічного рефлюксу. Більш ніж у 85 % випадків епізоди зниження внутрішньостравохідної кислотності рН менше за 4 не супроводжуються будь-якими відчуттями [7].

Механізми утворення ГСОД складні і залежать від низки різних факторів. В патогенезі ГСОД вирішальну роль відіграють три групи факторів — послаблення сполучнотканинних структур (ослаблення зв'язкового апарату), підвищення внутрішньочеревного тиску, дискінезія травного тракту, зокрема стравоходу [8]. Набуті ГСОД розвиваються переважно у дорослих, що найчастіше пов'язано з інволюційними анатомічними змінами тканин, які утворюють стравохідний отвір.

Консервативна антирефлюксна терапія має симптоматичний характер, оскільки не усуває основні причини захворювання — ГСОД і недостатність фізіологічної кардії [9].

Основне завдання хірургічного лікування ГСОД — корекція анатомічних і фізіологічних порушень: усу-

нення грижі, корекція антирефлюксної функції НСС, забезпечення вільного антеградного пасажу їжі [10–14]. Запропоновано багато способів виконання даних оперативних втручань і лапароскопічним, і відкритим доступом [10, 15]. Але, незважаючи на багаторічний досвід лапароскопічних втручань у хірургії ГСОД, багато питань залишаються актуальними і вимагають практичного вирішення [11, 16].

Ендохірургічна технологія у вигляді лапароскопічної фундоплікації (ЛФ), лапароскопічної хіатопластики стрімко витісняє травматичну лапаротомічну технологію виконання даних втручань і по праву стає золотим стандартом.

Хірургічне лікування з приводу ГСОД включає такі етапи: виконання доступу; мобілізація езофагокардіального переходу; корекція розмірів стравохідного отвору діафрагми; збільшення протяжності і тиску НСС; фіксація НСС у черевній порожнині [17].

Велика кількість операцій (понад 60 запропонованих методик), що застосовуються при хірургічному лікуванні ГСОД та ГЕРХ, можна розділити на такі основні групи (рис. 1) [18].

Методика Nissen, при якій дно шлунка на 360° обертається навколо внутрішньочеревного відділу стравоходу у вигляді манжети, є найбільш надійною і тому найбільш часто використовується (рис. 1А) [19, 20, 22]. У клінічній практиці найчастіше застосовується модифікація фундоплікації за Nissen, описана S. Rohr і співавт. та відома в літературі як Floppy Nissen, при якій дно шлунка, на відміну від оригінальної методики, обертається у вигляді манжети довжиною всього 2 см, і модифікація Rosetti, коли манжетка формується в основному за рахунок передньої стінки шлунка [17, 21]. Рідше виконується фундоплікація за Toupet, при якій дно шлунка на 180° або 270° обертається навколо внутрішньочеревного відділу стравоходу по задній поверхні (рис. 1Б) [20–22].

Ще рідше проводиться операція за методикою Dor, при якій передню стінку фундального відділу шлунка укладають попереду абдомінального відді-



Рисунок 1 — А — лапароскопічна фундоплікація за Nissen; Б — лапароскопічна фундоплікація за Toupet; В — лапароскопічна фундоплікація за Dor

лу стравоходу і фіксують до його правої стінки, при цьому перший шов обов'язково захоплює стравохідно-діафрагмальну зв'язку [25, 27]. З огляду на найнижчу антирефлюксну ефективність і часті рецидиви ГЕРХ фундоплікацію за Дог допустимо виконувати у випадках, коли виявляється виражений рубцевий або спайковий процес у просторі за стравоходом, який є технічною перешкодою для достатньої мобілізації шлунково-стравохідного переходу і виконання фундоплікації за Nissen або Toupet. Таким чином, цей вид лапароскопічної фундоплікації є вимушеним і не використовується як самостійний спосіб корекції гастроезофагеального переходу в антирефлюксній хірургії (рис. 1В) [22–24].

Зазначені способи лікування хворих на ГСОД та ГЕРХ мають значні недоліки: при мобілізації фундального відділу шлунка виникає кровотеча; руйнуються діафрагмально-фундальна, діафрагмально-селезінкова, шлунково-селезінкова та шлунково-підшлункова зв'язки; новоутворена манжета, що обертає стравохід, розташовується нефізіологічно і може призводити до дисфагії; руйнується газовий міхур шлунка; кут Гіса; клапан Губарева; діафрагмальний компонент механізму замикання фізіологічної кардії; руйнується обмеження середостіння та абдомінального відділу стравоходу від черевної порожнини [30].

Серед ускладнень хірургічного лікування при застосуванні цих методик найбільше значення має рецидив ГСОД (10–84 %), зісковзування фундоплікаційної манжети (1–8 %), дисфагія (2–70 %), синдром gas-bloat (6–46 %) та відновлення печії (5–9 %) [28, 29].

Мета дослідження: підвищення ефективності хірургічного лікування неспроможності фізіологічної кардії при ГСОД шляхом розробки нового способу хірургічної корекції.

Матеріали та методи

У відділі хірургії органів травлення Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» в 2020 році згідно з завданнями роботи проведено дослідження 56 хворих на ГСОД, із яких аксіальні ГСОД виявлені у 42 (75,0 %) (I тип), параезофагеальні ГСОД — у 6 (10,7 %) (II тип), змішані ГСОД — у 8 (14,3 %) (III тип) (код за МКХ-10 — K44).

Таблиця 1 — Характер оперативних втручань у хворих, n = 56

Вид операції	Кількість операцій	
	n	%
Крурорафія	56	100,0
Фундодіафрагмопексія	43	76,8
Фундоплікація		
За Nissen	36	64,3
За Toupet	6	10,7
За Dor	3	5,4
Нова методика	11	19,6

Пацієнтам проводили рентгенологічне дослідження стравоходу, шлунка, ДПК. Рентгенологічне дослідження полягало в оглядовій рентгеноскопії та рентгенографії стравоходу, шлунка, ДПК із застосуванням барію сульфату (код АТС V08BF02) на апараті OPERA T90SEX. Застосовувалися спеціальні методики і прийоми для виявлення недостатності стравохідно-шлункового переходу. Поліпозиційна рентгеноскопія проводилася у вертикальному, горизонтальному положенні хворого, в положенні Тренделенбурга, в момент підйому апарату, при форсованому диханні. Одним із основних інструментальних методів у дослідженні патології езофагогастроуденальної зони була езофагогастроуденоскопія, яку виконували у відділенні мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики інституту за допомогою фіброгастроскопа OLYMPUS GIF Q-20 (Японія) та відеогастроскопа PENTAX EG-290 Kp (Японія). Для дослідження моторної функції стравоходу і тиску на рівні НСС, а також контролю за станом сформованої фундоплікаційної манжети використовувалась манометрія. Дослідження виконуються з використанням оригінального пристрою для вивчення моторики шлунково-кишкового тракту MNX-01 (захищений а.с. № 923521 «Пристрій для дослідження моторики біологічного об'єкта» і виготовлений компанією «Українські медичні системи»). Відбір хворих на лапароскопічну операцію здійснювали з урахуванням таких показань: діагноз грижі встановлений рентгенологічно і за даними ЕГДС з наявністю ускладнень (езофагіт, ерозії і виразки стравоходу, кровотечі), післяопераційний рецидив.

Результати та обговорення

Оперативні втручання, що були виконані обстеженим пацієнтам, наведені в таблиці 1.

Летальних випадків не відзначалось. У 2 хворих (3,6 %) виник пневмоторакс, у 2 (3,6 %) — кровотеча з капсули селезінки. Середня тривалість операції становила (135 ± 24) хв, середній час фіксації транспланта — (24 ± 12) хв.

Ефективність проведеного лікування у хворих оцінювалася за такими критеріями: клінічне зникнення печії, відривки, регургітації, болю в епігастрії; відсутність ерозій у нижній третині стравоходу, відсутність пролапсу слизової шлунка в стравохід за даними ЕГДС; відсутність пролабіювання частки шлунка в грудну порожнину, відсутність сфінктерної недостатності, відсутність пролапсу слизової шлунка за даними рентгенологічного дослідження; нормалізація тиску в НСС за даними манометрії.

Під час вивчення віддалених результатів у 5 випадках (8,9 %) у віддалені терміни дослідження (до 6 міс.) діагностовані рецидиви ГСОД. У 2 (3,6 %) випадках причиною рецидиву були ознаки вкороченого стравоходу, що утруднювало накладання антирефлюксної манжети. В 1 (1,7 %) випадку фіксація алотрансплантату за ніжки діафрагми при великій ГСОД провокувалась прорізуванням швів. У 2 (3,6 %) випадках рецидив ГСОД був пов'язаний з технічними аспектами хірургічного лікування (рис. 2–6).

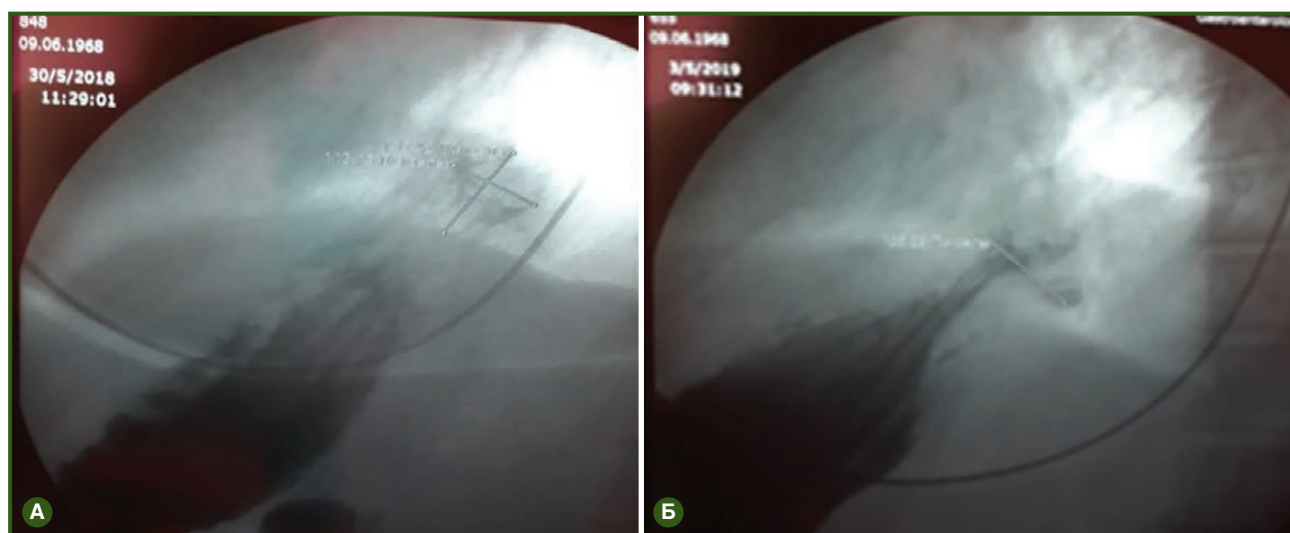


Рисунок 2 — Пацієнтка Г.: А — до операції, ГСОД параезофагеальна; Б — рецидивна ГСОД після лапароскопії, задньої крурорафії, фундоплікації за Nissen

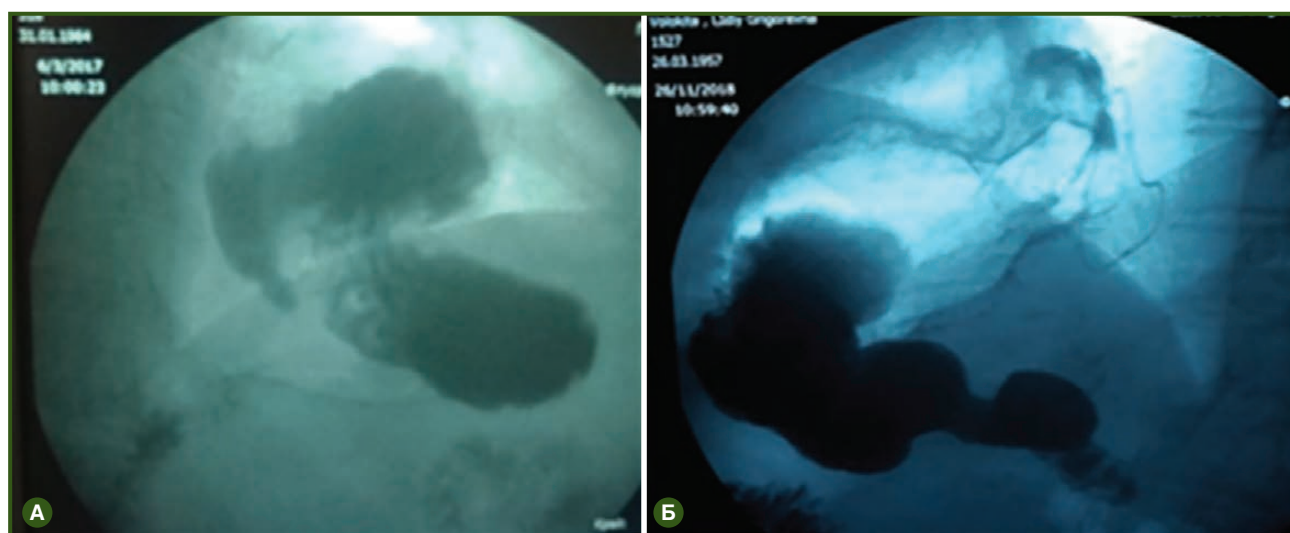


Рисунок 3 — Пацієнтка В.: А — ГСОД параезофагеальна до операції; Б — рецидивна ГСОД після задньої крурорафії, хіатоалопластики, фундоплікації за Nissen

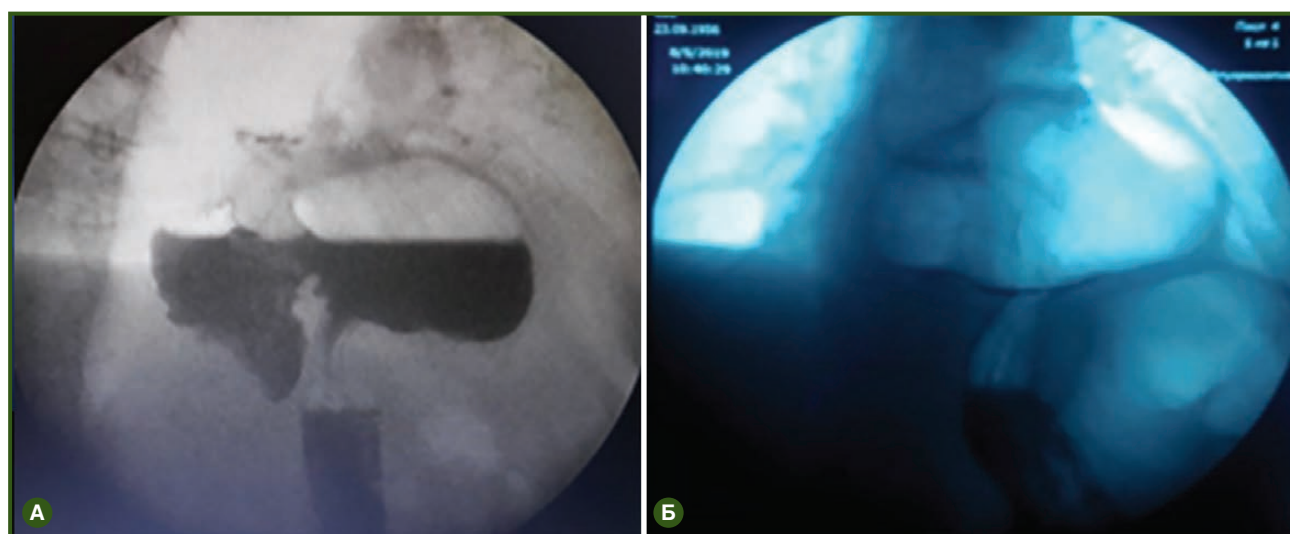


Рисунок 4 — Пацієнтка К.: А — ГСОД гігантська, III тип, до операції; Б — рецидивна ГСОД та гастростаз після лапароскопічної передньої крурорафії з атиповою гастрофундоплікацією на тлі короткого стравоходу

З метою поліпшення результатів лікування у хворих з ГСОД та ГЕРХ запропонований новий спосіб хірургічної корекції неспроможності фізіологічної кардії (рис. 7). За наявними літературними даними, такий спосіб оперативного втручання при ГЕРХ та ГСОД є невідомим.

Спосіб хірургічної корекції неспроможності фізіологічної кардії виконується наступним чином. На передній черевній стінці через проколи встановлюють 4 троакари, через які після накладання пневмоперитонеуму в черевну порожнину вводять інструменти. Проводять лапароскопічний огляд.

Виділяють з оточуючих тканин зі збереженням діафрагмально-фундальної, діафрагмально-селезінкової,

шлунково-селезінкової та шлунково-підшлункової зв'язок тільки переднє півколо абдомінального відділу стравоходу та частину шлунка, яка знаходиться у грудній порожнині, і разом зі стравоходом максимально виводять у черевну порожнину. Виділяють медіальну і латеральну ніжки діафрагми. Виконують крурорафію накладанням одного П-подібного шва на праву стінку стравоходу на рівні кардії з фіксацією до неї обох ніжок діафрагми медіально від стравоходу (рис. 7А), використовуючи нитку зав'язаного П-подібного шва, накладають на медіальну ніжку діафрагми гофруючі шви, зменшуючи стравохідний отвір діафрагми до зовнішнього діаметра стравоходу (рис. 7Б). Накладають П-подібний шов на ліву стінку стравоходу на рівні кардії з фіксацією

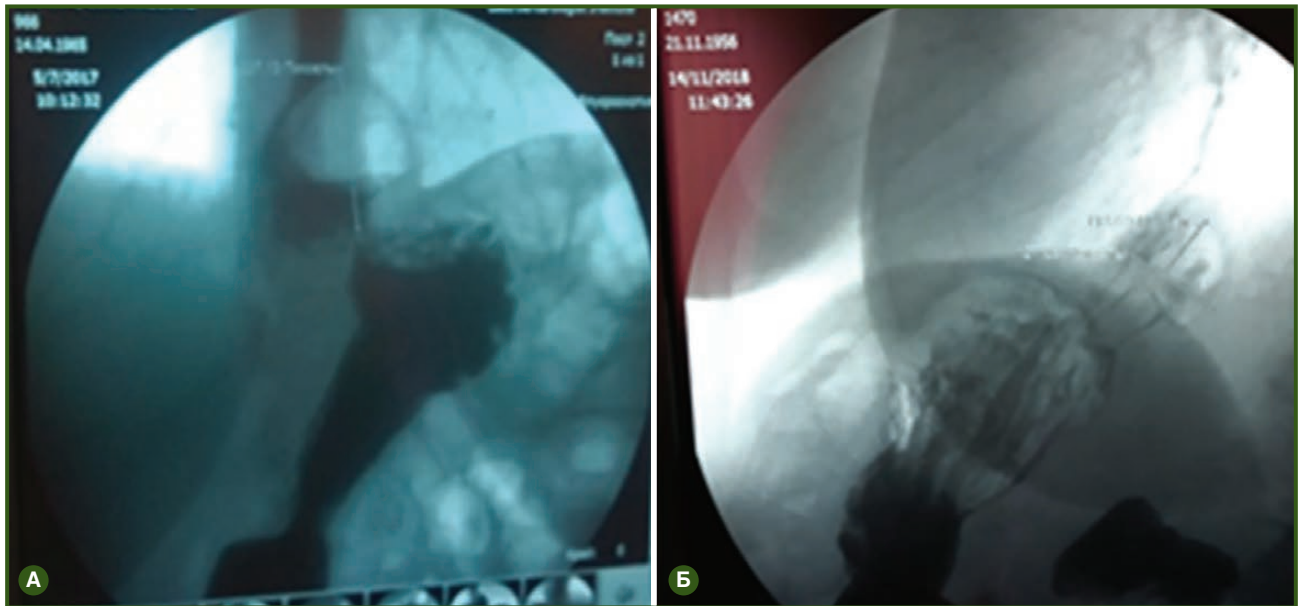


Рисунок 5 — Пацієнтка Щ.: А — ГСОД аксіальна до операції; Б — рецидивна ГСОД, ГЕРХ з езофагітом, стравохід Барретта. Стан після лапароскопії, задньої крурорафії, фундоплікації за Touret, фундодіафрагмопексії

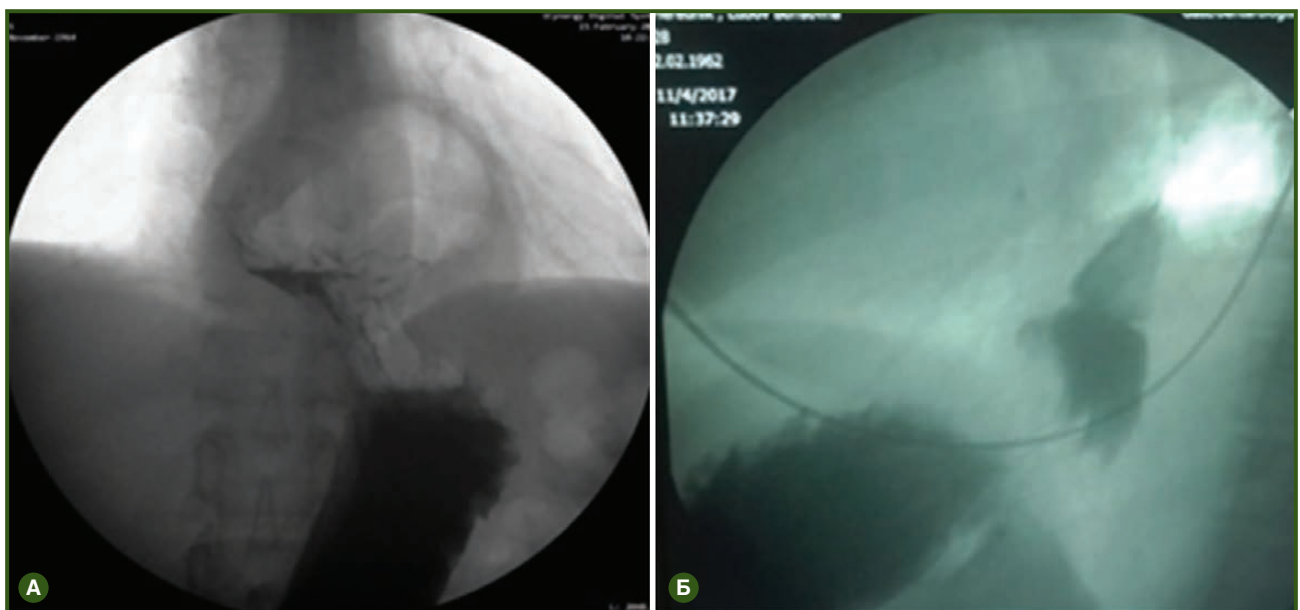


Рисунок 6 — Пацієнтка Ч.: А — ГСОД аксіальна до операції; Б — рецидивна ГСОД після лапаротомії, вісцеролізу, фундоплікації за Dor

єю до неї латеральної ніжки діафрагми зліва від стравоходу та прилеглих до неї стінки фундального відділу шлунка і діафрагмально-фундальної зв'язки (рис. 7Б). Вводять шлунковий зонд у шлунок і перпендикулярно осі стравоходу виконують кардіогастроплексію передньої стінки шлунка накладанням 2 П-подібних швів з подальшою гастродіафрагмопексією трьома швами (рис. 7В). Вколювання й виколування голки при накладанні всіх швів здійснюються на відстані не менше 1,5 см (три діаметри голкозатискача) (рис. 7Г).

Перевагами способу є те, що лапароскопічне виділення тільки переднього півкола абдомінального відділу стравоходу та частини шлунка, яка знаходиться в грудній порожнині, з оточуючих зберігає діафрагмально-фундальну, діафрагмально-селезінкову, шлунково-селезінкову та шлунково-підшлункову зв'язки, що беруть участь у формуванні фізіологічної кардії, запобігає кровотечі з коротких артерій селезінки. Виконання крурорафії накладанням одного П-подібного шва на праву стінку стравоходу на рівні кардії з фіксацією

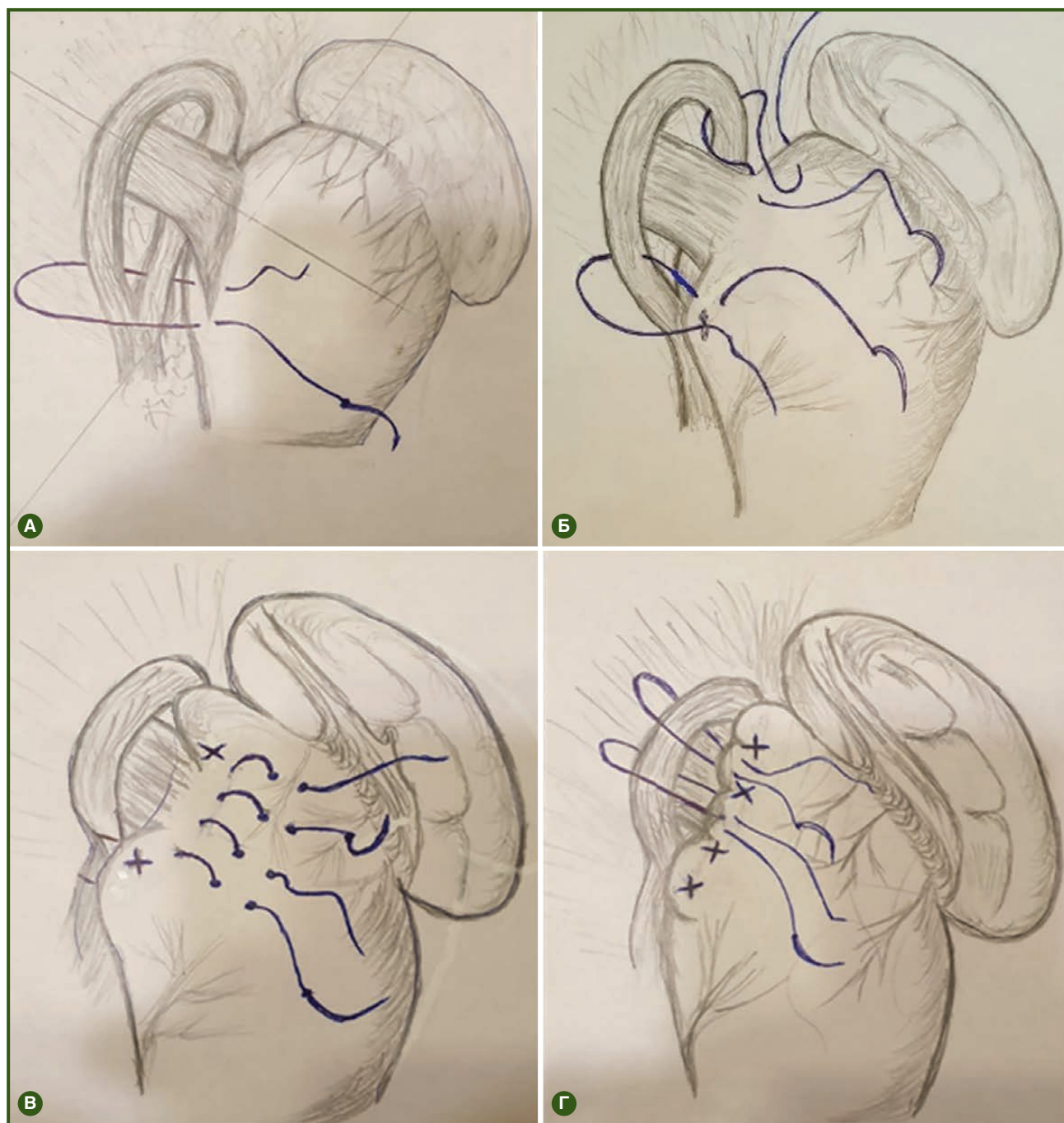


Рисунок 7 — Спосіб хірургічної корекції неспроможності фізіологічної кардії: А — крурорафія з накладанням П-подібного шва на праву стінку стравоходу на рівні кардії з фіксацією до неї обох ніжок діафрагми медіально від стравоходу; Б — накладання на медіальну ніжку діафрагми гофруючих швів; В — П-подібний шов на ліву стінку стравоходу на рівні кардії з фіксацією до неї латеральної ніжки діафрагми зліва від стравоходу; Г — накладання двох П-подібних швів з подальшою гастродіафрагмопексією трьома швами

до неї медіальної та латеральної ніжок діафрагми медіально від стравоходу та накладання гофруючих швів на медіальну ніжку діафрагми з використанням нитки зав'язаного П-подібного шва забезпечує зменшення стравохідного отвору діафрагми до зовнішнього діаметра стравоходу без подальшого залучення латеральної ніжки діафрагми, високе підшивання якої супроводжується утворенням «сходинки» для стравоходу та розвитком дисфагії.

Накладання П-подібних швів на праву і ліву стінку стравоходу на рівні кардії з фіксацією до неї латеральної ніжки діафрагми та прилеглих до неї стінки фундального відділу шлунка і діафрагмально-фундальної зв'язки забезпечує розташування зони стравохідно-шлункового переходу в черевній порожнині, відновлює кут Гіса і газовий міхур шлунка, посилює заднє півколо нижнього сфінктера стравоходу, виконання перпендикулярно осі стравоходу кардіогастроплікації передньої стінки шлунка накладанням П-подібних швів, відновлює клапан Губарева і посилює переднє півколо нижнього сфінктера стравоходу, а гастродіафрагмопексія забезпечує відновлення діафрагмального компонента механізму замикання фізіологічної кардії і здійснює обмеження середостіння й абдомінального відділу стравоходу від черевної порожнини.

Клінічний приклад 1. Хворий Ф., 1968 року народження, медична карта № 1743, перебував на стаціонарному лікуванні у відділенні хірургії органів травлення інституту з 16.11.2020 по 24.11.2020. Основний діагноз: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, рефрактерна.

Анамнез хвороби: вважає себе хворим з початку 2018 року, коли з'явились скарги на стійку печію, дискомфорт в епігастрії. Неодноразово проходив консервативне лікування з застосуванням інгібіторів протонної помпи, алгінатів та ін. з короткотривалим позитивним ефектом. З червня 2020 року скарги посилювались. Надійшов на обстеження та оперативне лікування.

Відеоезофагогастроуденоскопія (17.11.2020).

Стравохід: стравохідно-шлункове з'єднання (EGJ) на 40 см від різців, Z-лінія на 40 см, чітка, хіатус на 43 см. CLE — немає. Нижній стравохідний сфінктер не змикається (в ретрофлексії — кардіальна складка 3 ступеню). Паліадні судини визначаються, збігаються з Z-лінією. Слизова стравоходу рожева, в дистальному відділі потовщена, гіперемована, з ерозіями діаметром до 2 мм. Шлунок: в шлунку — помірна кількість прозорої рідини. Слизова оболонка шлунка складчаста, еластична, у верхніх відділах рожева, в антральному відділі дрібноплямиста, з сегментами гіперемії та поодинокими ерозіями і сегментами атрофії. Воротар: змикається. ДПК: слизова цибулини гіперемована, з множинними геморагіями, в просвіті жовч, в позацибулінному відділі слизова рожева, рівномірна, в просвіті жовч. Великий дуоденальний сосочок без змін. Виконана манометрія. Висновок: еритематозно-геморагічна бульбопатія. Ерозивно-еритематозна гастропатія (антрум) з ознаками атрофії. Недостатність кардії. Ерозивний рефлюкс-езофагіт. Уразний тест — негативний.

Манометрія (17.11.2020). Значення вимірювання: тиск у нижньому стравохідному сфінктері дорівнював 13,61 мм рт.ст. Тиск у пілоричному сфінктері дорівнював 24,25 мм рт.ст. (норма тиску дорівнює 10–15 мм рт.ст.).

Рентгенологічне дослідження від 18.11.2020. Стравохід прохідний. Шлунок — контури чіткі, перистальтика збережена по обом кривизнам. Цибулина ДПК чітка. Пасаж барію не порушений. При спеціальних методах дослідження (положення Тренделенбурга) спостерігається виражений закид барію з шлунка в нижню третину стравоходу. Висновок: гастроезофагеальний рефлюкс.

Протокол операції № 269 від 19.11.2020 р. Назва операції: лапароскопія. Езофагокрурорафія. Гастроплікація. Гастродіафрагмопексія.

Перебіг післяопераційного періоду гладкий. Клінічно при прийомі їжі та вночі під час сну скарг на печію та кашель не пред'являє.

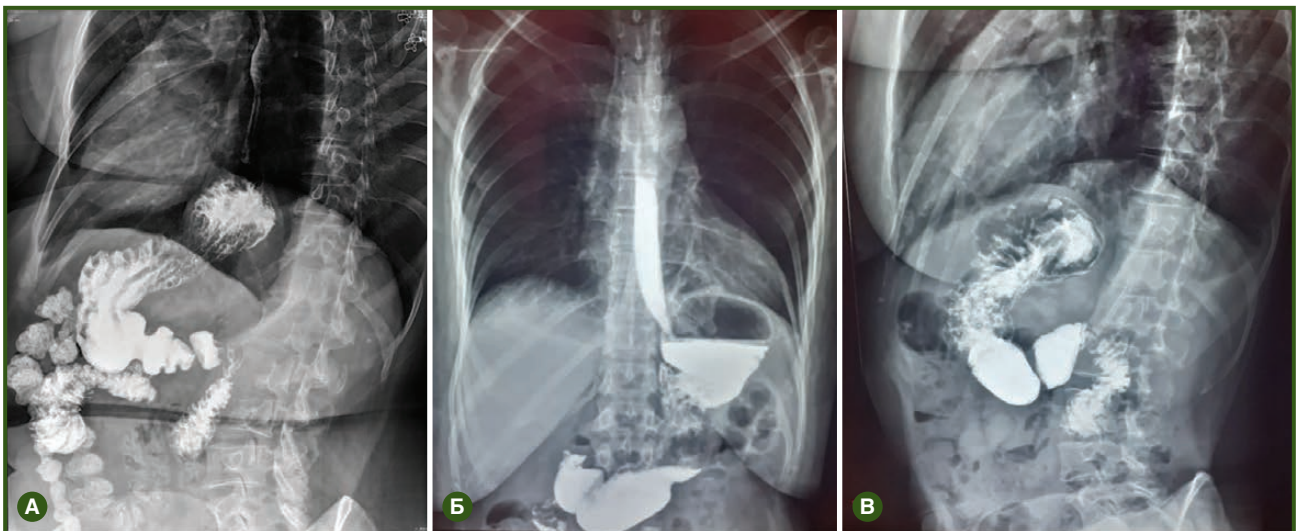


Рисунок 8 — Рентгенологічне дослідження хворого Ф.: А — в доопераційному періоді; Б, В — в післяопераційному періоді

Рентгенологічне дослідження з контрастною речовиною від 23.11.2020: розташування газового міхура шлунка відмічається в типовому місті, кут Гіса становить 45° . При спеціальних методах дослідження — без ознак гастроєзофагеального рефлюксу порівняно з даними від 18.11.2020 (рис. 8).

Клінічний приклад 2. Хвора К., 29.10.1984 року народження, медична карта № 1616, перебувала на стаціонарному лікуванні у відділенні хірургії органів травлення інституту з 21.10.2020 по 04.11.2020. Основний діагноз: грижа стравохідного отвору діафрагми.

Анамнез хвороби: вважає себе хворою з 2015 року, коли з'явилися скарги на стійку печію, нічний кашель, що спонукав спати в положенні напівсидячи, нудоту, що виникала після споживання кислої їжі та при нахилі тулуба вниз, біль за грудиною. Неодноразово проходила консервативне лікування з застосуванням інгібіторів протонної помпи, альгінатів та ін., однак з позитивним ефектом лише на час прийому. З жовтня 2020 року скарги посилювалися. Надійшла на обстеження та оперативне лікування.

Відеоезофагогастродуоденоскопія (19.10.2020). Стравохід: стравохідно-шлункове з'єднання (EGJ) на 39 см від різців, Z-лінія на 38 см, чітка, хіатус на 42 см. CLE — немає. Нижній стравохідний сфінктер не змикається (в ретрофлексії — кардіальна складка 3 ступеня). Палісадні судини визначаються, збігаються з Z-лінією. Слизова стравоходу рожева, дещо потовщена. В режимі NBI мікросудинний рисунок правильний. Визначається гастроєзофагеальний рефлюкс і пролапс слизової шлунка в стравохід. Шлунок: в шлунку помірна кількість мутної рідини з домішками жовчі. Слизова оболонка шлунка складчаста, еластична, в верхніх відділах рожева, в антральному відділі дрібноплямиста, з полями помірної атрофії. В режимі NBI мікросудинний рисунок правильний. Воратар: змикається не повністю. ДПК: слизова цибулини рожева, у просвіті жовч, в позацибулинному відділі слизова рожева, рівномірна, у просвіті жовч. Великий дуоденальний сосочок поліпоподібний, розміром до 3 мм, слизова рожева. В режимі NBI мікросудинний рисунок правильний.

Висновок: гастропатія (анtrum) з ознаками помірної атрофії. Дуоденогастральний рефлюкс. Недостатність кардії. Ознаки грижі стравохідного отвору діафрагми. Уреазний тест негативний.

Манометрія (19.10.2020). Значення вимірювання: тиск у нижньому стравохідному сфінктері дорівнював 0,21 мм рт.ст. Тиск у пілоричному сфінктері дорівнював 10,60 мм рт.ст. (норма тиску — 10–15 мм рт.ст.).

Рентгенологічне дослідження від 07.10.2020. Стравохід прохідний. Шлунок у верхньому відділі утворює згин до спини, перистальтика збережена по обом криvizнам. Цибулина ДПК чітка. Пасаж барію не порушений. При спеціальних методах дослідження (положення Тренделенбурга) відмічається пролабування кардії в грудну порожнину розміром $4,4 \times 3,0$ см. Висновок: параезофагеальна грижа стравохідного отвору діафрагми.

Оперативне лікування. Протокол операції № 240 від 28.10.2020 р. Назва операції: лапароскопія. Езофагокурорафія. Гастроплексія. Гастродіафрагмопексія.

Перебіг післяопераційного періоду гладкий. Клінічно зранку та при прийомі їжі скарг на нудоту і блювання не пред'являє.

Рентгенологічне дослідження з барієм від 02.11.2020: розташування газового міхура шлунка відмічається в типовому місті, кут Гіса становить 45° . В положенні лежачи на животі — без ознак гастроєзофагеального рефлюксу. При спеціальних методах дослідження (положення Тренделенбурга) грижі стравохідного отвору діафрагми не виявлено порівняно з даними від 07.10.2020 (рис. 9).

Запропонованим способом проведено лікування в 11 хворих, післяопераційний стан пацієнтів був задовільний, без ознак післяопераційних дисфагічних розладів. В усіх випадках отримані хороші безпосередні та віддалені результати терміном від 6 місяців до 1 року.

Висновки

Таким чином, запропонований спосіб хірургічного лікування неспроможності фізіологічної кардії при ГСОД є менш травматичним, ніж відомі. Застосування запропонованого способу забезпечує надійне

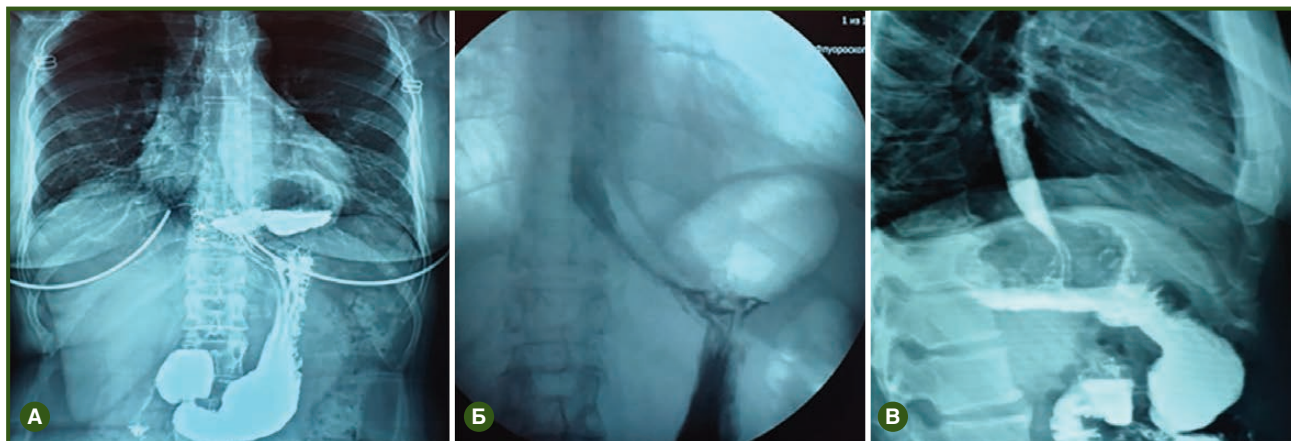


Рисунок 9 — Рентгенологічне дослідження в пацієнтки К.: А — в доопераційному періоді; Б, В — в післяопераційному періоді

відновлення фізіологічної кардії та збереження анатомічних відношень діафрагми і зони стравохідно-шлункового переходу, зменшує ризик виникнення кровотечі, гіперфункції кардії. В післяопераційному періоді даний спосіб хірургічного лікування зменшує ймовірність розвитку рецидиву неспроможності фізіологічної кардії, виникнення дисфагії та рецидиву захворювання.

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

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень відділу хірургії органів травлення Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів: Шевченко Б.Ф. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту; Пролом Н.В., Бабій О.М. — відбір пацієнтів, обробка клінічних і статистичних даних, написання статті; Зеленюк О.В. — збір та обробка матеріалу, статистична обробка; Тарабаров С.О. — виконання ендоскопічних досліджень з манометрією і аналіз отриманих результатів.

Список літератури

1. Волков В.Е., Волков С.В. *Болезни оперированного желудка. Чебоксары: РГУП «ИПК «Чуашия», 2001. 240 с.*
2. Калинина Е.А., Пряхин А.Н. *Технические аспекты лапароскопической пластики грыж пищевода и отверстия диафрагмы: обзор литературы и собственный опыт. Вестник ЮУрГУ. 2014. № 14. С. 54-60. doi: 10.1007/s13244-010-0011-1.*
3. Михин И.В., Кухтенко Ю.В. *Грыжи пищевода и отверстия диафрагмы: Учеб. пособие. Волгоград: ВолГМУ, 2014. 72 с.*
4. Родин А.Г., Никитенко А.И., Базаев А.В. и др. *Опыт оперативного лечения грыж пищевода и отверстия диафрагмы. СТМ. 2012. № 4. С. 89-93.*
5. Велигодский М.М., Горбуліч О.В., Комарчук В.В. *Профілактика несприятливих результатів лапароскопічної корекції антирефлюксної функції кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми й ахалазії стравоходу. Одеський медичний журнал. 2016. № 3(149). С. 66-69.*
6. Rao S.S.C., Meduri K. *What is necessary to diagnose constipation? Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2011. Vol. 25. P. 127-140. doi: 10.1016/j.bpg.2010.11.001.*
7. Грубник В.В., Малиновский А.В. *Метод лапароскопической пластики по поводу гигантской грыжи пищевода и отверстия диафрагмы: отдаленные результаты. Клінічна хірургія. 2016. № 5. С. 18-21. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/KKh_2016_5_7*
8. Волчкова И.С. *Лапароскопическая коррекция анатомо-функциональных нарушений при хирургических заболеваниях эзофагокардиальной зоны: дис... д-ра мед. наук. Астана, 2012. 282 с.*
9. Родин А.Г. и др. *Опыт оперативного лечения грыж пищевода и отверстия диафрагмы. СТМ. 2012. № 4. С. 89-93.*
10. Базиев А.М. и др. *Опыт видеоэндоскопических технологий при лечении грыж пищевода и отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в условиях межрайонной многопрофильной больницы. Вестник новых медицинских технологий: электронный журнал. 2018. № 2. С. 68-73. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16015.*
11. Батвинков Н.И. и др. *Аксиальная грыжа пищевода и отверстия диафрагмы, осложненная коротким пищеводом. Журнал гродненского государственного медицинского университета. 2014. № 2. С. 119-121.*
12. Elgandashvili D., Kiladze M. *Laparoscopic surgery of hiatal hernia and gastro-esophageal reflux disease. Georgian Med. News. 2014. № 1(231). P. 17-20.*
13. Журбенко Г.А., Карпицкий А.С. *Лапароскопическая клатпанная фундопликация как метод хирургического лечения грыж пищевода и отверстия диафрагмы. Новости хирургии. 2015. Т. 23. № 1. С. 23-29.*
14. Lebenthal A., Waterford S.D., Fisichella P.M. *Treatment and controversies in paraesophageal hernia repair. Front. Surg. 2015. https://doi.org/10.3389/fsurg.2017.00073*
15. Осанов О.Б., Волчкова И.С. *Результаты применения усовершенствованного метода рентгенологической оценки пищевода и клиренса после эзофагокардиомиотомии. Медицина и образование в Сибири (электронное научное издание). 2011. № 6. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=565*
16. Broeders J.A., Mauritz F.A., Ahmed Ali U. et al. *Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) versus Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-esophageal reflux disease. Br. J. Surg. 2010. Vol. 97. № 9. P. 1318-1330.*
17. Василевский Д.И. и др. *История антирефлюксной хирургии. Тихоокеанский медицинский журнал. 2011. № 4. С. 6-10.*
18. Дмитриенко Е.П. *Лапароскопична фундопликація в хірургічному лікуванні хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу: автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.03 «Хірургія». ННХТ ім. А.А. Шалимова, Киев, 2016. 20 с.*
19. *Backflow prevention mechanism of laparoscopic Toupet fundoplication using high-resolution manometry. M. Hoshino et al. Surg. Endosc. 2015. Vol. 30. P. 1511-1517.*
20. Nurczyk K., Corpo M.D., Patti M.G. *Hiatal hernia. Benign Esophageal Disease: Modern Surgical approaches and Techniques. Springer. 2021. Vol. 3 P. 59-71. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51489-1*
21. Morales-Conde S., Bernal F.L., Alarcón I. *Minimally Invasive Surgery of Paraesophageal Hernias. Atlas of Minimally Invasive Techniques in Upper Gastrointestinal surgery. Springer. 2021. P. 39-47. https://doi.org/10.1007/978-3-030-55176-6_6*
22. Rawlings A., Soper N.J., Oelschlager B. et al. *Rawlings A. Laparoscopic Dor versus Toupet fundoplication following Heller myotomy for achalasia: results of a multicenter, prospective, randomized-controlled trial. Surg. Endosc. 2012. Vol. 26(1). P. 18-26. doi: 10.1007/s00464-011-1822-y.*
23. Галимов О.В. и др. *Лапароскопическая коррекция грыж пищевода и рефлюкс-эзофагита. Эндоскопическая хирургия. 2006. № 6. С. 14-19. https://doi.org/10.26435/neorplasm.v1i1i2.282*
24. Девяткин А.Я. и др. *Применение ультразвукового исследования с трехмерной объемной реконструкцией изображения в диагностике грыж пищевода и отверстия диафрагмы. Практическая медицина. 2012. № 9(65). С. 146-150.*
25. Оскретков В.И. *Видеоэндоскопическая хирургия пищевода. Барнаул: Аз Бука, 2004. 159 с.*
26. Пучков К.В. и др. *Сравнительная оценка ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения больных га-*

строэзофагеальной рефлюксной болезнью и некоторые аспекты выбора метода фундопликации. Эндокопическая хирургия. 2002. № 6. С. 31–39.

27. Матвійчук Б.О., Гураєвський А.А., Стасишин А.Р. Досвід виконання лапароскопічних операцій у хворих із грижами стравохідного отвору діафрагми та гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою. Клінічна хірургія. 2018. Т. 85. № 12. С. 23–25.

28. Совпель И.В., Иващенко Р.В., Гринцов А.Г., Михайличенко В.Ю., Совпель О.В. Способы коррекции укорочения пищевода при операциях по поводу грыж пищеводного отверстия ди-

афрагмы. Медицинский вестник МБД. 2021. № 1(110). С. 42–50. http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIKh_2018_85_12_8

29. Малиновский А.В., Грубник В.В. Сравнение лапароскопической круорографии и пластики с применением облепленного сетчатого трансплантата при больших грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. Хірургія України. 2016. № 9. С. 14–18.

Отримано/Received 16.02.2021

Рецензовано/Revised 02.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 12.03.2021 ■

Information about authors

Boris F. Shevchenko, MD, PhD, Professor, Chief Researcher of the Department of Surgery of digestive organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medicine Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: shebef1945@gmail.com; phone: +38 (050) 362 95 95; <https://orcid.org/0000-0001-9253-4883>

Nataliya Prolom, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Surgery of digestive organs, Head The Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: prolom1978@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8134-8735>

Oleksandr M. Babiy, MD, PhD, Head of the Department of Surgery of digestive organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: Aleksandr_babiy@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

Oleksandr V. Zelenyuk, MD, PhD, Head of the Department of Surgery, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: zeleniuk.a.v@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3703-7064>

Sergey O. Tarabarov, endoscopist The Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: mozya@ua.fm; <https://orcid.org/0000-0002-5298-5433>

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.

Information about funding. The work is performed in accordance with the research plan of the Department of Surgery of Digestive organs, SI "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine" All patients signed an informed consent to participate in this study.

Contribution of authors: Shevchenko Boris F. — concept and design of research, text editing; Prolom N.V., Babii O.M. — selection of patients, processing of clinical and statistical data, writing an article; Zelenyuk O.V. — collection and processing of material, statistical processing; Tarabarov S.O. — performing endoscopic examinations with manometry and analysis of the results obtained.

B.F. Shevchenko, N.V. Prolom, O.M. Babii, O.V. Zelenyuk, S.O. Tarabarov
SI "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Surgical correction of the physiological incompetent cardia in hiatal hernia

Abstract. The physiological incompetent cardia is a condition that is accompanied by reflux of gastric contents into the esophagus — gastroesophageal reflux disease, migration of a part of the stomach into the chest cavity — hiatal hernia. The main task of the surgical treatment of hiatal hernia is the correction of anatomical and physiological disorders: elimination of a hernia, correction of the antireflux function of the lower esophageal sphincter, and provision of the free antegrade passage of food. There is a large number of operations (more than 60 proposed methods) that are used in the surgical treatment of hiatal hernias, as well as gastroesophageal reflux disease. The article presents a method of surgical correction of the physiological incompetent cardia, ensures reliable restoration of the physiological cardia and preservation of the anatomical relationship of the diaphragm and the zone of the esophageal-gastric junction. It includes cruraphy and fundoplication. Cruraphy is per-

formed with U-shaped sutures, which are placed on the right and left walls of the esophagus at the level of the cardia, with the crura of diaphragm fixed in them, corrugated sutures, which are applied to the medial pedicle of the diaphragm, reduce the esophageal opening of the diaphragm to the outer diameter of the esophagus and perpendicular to the axis of the esophagus as U-shaped sutures perform cardiogastric plication of the anterior wall of the stomach, followed by gastro-diaphragmopexy. The proposed method was used to treat 11 patients, the postoperative condition of the patients was satisfactory, without signs of postoperative dysphagic disorders. In all cases, good immediate and long-term results were obtained for a period of 6 months to 1 year. The use of the proposed method allows avoiding postoperative dysphagia and recurrence of the disease.

Keywords: physiological incompetent cardia; hiatal hernia; laparoscopic fundoplication; cruraphy



Overlap-синдром хвороби Вільсона й неалкогольної жирової хвороби печінки: чи можливе співіснування (клінічний випадок та огляд літератури)

Резюме. У статті наведений огляд літературних джерел і власне спостереження клінічного випадку співіснування хвороби Вільсона та неалкогольної жирової хвороби печінки у дитини. Пошук літератури проведений по базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health та інших. Розглянуті найчастіші причини стійкої елевачії печінкових трансаміназ в асимптомних пацієнтів і поданий алгоритм диференційної діагностики при гіпертрансаміназемії. Наведено спектр захворювань, що супроводжуються розвитком стеатозу печінки, висвітлені питання діагностики неалкогольної хвороби печінки та хвороби Вільсона у дітей. Акцентовано увагу на труднощах інтерпретації клінічних даних та оцінки результатів лабораторно-інструментального обстеження даної групи пацієнтів. Подано алгоритм диференційної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей.

Ключові слова: хвороба Вільсона; неалкогольна жирова хвороба печінки; діти; огляд

Вступ

Хронічні дифузні захворювання печінки у дітей являють собою складну проблему для системи охорони здоров'я у зв'язку з тим, що зазвичай безсимптомний прогресивний їх перебіг асоціюється з розвитком незворотних змін — розвинутого фіброзу, цирозу печінки та печінкової недостатності. Оскільки стратегії лікування, прогноз та моніторинг різних захворювань цієї групи мають значні відмінності, питання диференційної діагностики вважаються надзвичайно важливими.

Захворювання печінки у дітей можуть маніфестувати різними способами — від достатньо поширеної в дитячій популяції пролонгованої жовтяниці новонароджених до порівняно рідкісної гострої печінкової недостатності [1]. Стійка елевачія сироваткових трансаміназ, яка виявляється випадково при рутинному біохімічному дослідженні, зазвичай є першою ознакою та найчастішою формою маніфестації хронічних захворювань печінки в асимптомних пацієнтів [2, 3].

Норми трансаміназ у педіатричній практиці

Амінотрансферази або трансамінази, включаючи аланінамінотрансферазу (АЛТ) і аспартатамінотрансферазу (АСТ), є внутрішньоклітинними, локалізованими в цитозолі та мітохондріях ферментами, що беруть участь у глікогеногенезі шляхом перенесення аміногруп аспартату та аланіну на α -кетоглутарову кислоту, продукуються, головним чином, гепатоцитами, тому збільшення їх концентрації в сироватці крові є маркером гепатоцелюлярного ушкодження. На відміну від АСТ, яка, окрім печінки, представлена в інших органах, включаючи серцевий м'яз, скелетні м'язи, нирки, мозок, підшлункову залозу, легені, та клітинах крові (еритроцитах, лейкоцитах), АЛТ присутня переважно в печінці і, отже, є більш специфічним маркером ушкодження гепатоцитів [4].

У клінічній практиці нормативні значення трансаміназ знаходяться в межах 2 стандартних відхилень від середніх значень, отриманих у здорових людей. Це свідчить про те, що показники 5 % здорових суб'єктів

можуть виходити за межі нормального діапазону. У педіатричній популяції на сьогодні не існує загальноприйнятого встановленого референтного діапазону АЛТ та АСТ, на відміну від дорослих індивідуумів [5]. Дослідження SAFETY, проведене серед північноамериканських підлітків, продемонструвало, що порогові значення АЛТ, що використовуються в даний час більшістю лабораторій, мають низьку чутливість для виявлення хронічного ураження печінки (30–40 %). Застосування запропонованого Національною програмою оцінки стану здоров'я та харчування США (NHANES) порогового рівня АЛТ 25,8 МО/л для хлопчиків та 22,1 МО/л для дівчаток дозволяє підвищити чутливість до 70–80 % при одночасному зниженні специфічності до 80 % [6]. Порогові значення АЛТ, розроблені Kirsty England та співавт. [7] з урахуванням віку та статі для дітей європейської популяції, становлять 60 МО/л для хлопчиків і 55 МО/л для дівчаток перших 18 місяців життя, 40 МО/л для хлопчиків та 35 МО/л для дівчаток після 18 місяців життя.

Діагностичний алгоритм при гіпертрансаміназемії

Найчастіші причини стійкої елевації трансаміназ в асимптомних пацієнтів наведені у табл. 1 [8].

Диференційна діагностика гіпертрансаміназемії завжди є достатньо складним завданням. Уважне ставлення щодо збору клініко-анамнестичних даних і фізикального обстеження має першорядне значення для обрання напрямку та оптимізації дослідження з метою уникнення гіпердіагностики.

Приблизний алгоритм додаткового тестування з виділенням тестів першої, другої та третьої ліній наведений у табл. 2 [8].

Неалкогольна жирова хвороба печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішою причиною гіпертрансаміназемії у дітей і підлітків. У клінічній практиці НАЖХП зазвичай підозрюють у дітей з надмірною вагою та ожи-

Таблиця 1 — Причини гіпертрансаміназемії

Печінкового походження	Екстрапечінкового походження
Ожиріння (неалкогольна жирова хвороба печінки)	М'язова дистрофія Дюшена — Бекера (поширеність 1 : 4700)
Вірусні інфекції (мажорні та мінорні гепатотропні віруси)	Інші міопатії (кавеолінопатії, поширеність 1 : 14 000 — 1 : 120 000)
Автоімунні хвороби печінки	Міокардіопатії
Целіакія та запальні захворювання кишечника	Нефропатії
Хвороба Вільсона (поширеність 1 : 30 000)	Гемолітичні хвороби
Муковісцидоз (поширеність 1 : 2500), синдром Швахмана — Даймонда (поширеність 1 : 50 000)	Макро-АСТ (поширеність 30 % дітей з ізольованим підвищенням АСТ)
Дефіцит α ₁ -антитрипсину (поширеність 1 : 7000)	
Інші генетичні та метаболічні захворювання	
Токсичне ураження: медикаменти, алкоголь	
Криптогенна елевація трансаміназ	

Таблиця 2 — Діагностичний алгоритм додаткового тестування при гіпертрансаміназемії

Черговість тестування	Показники
I лінія	АЛТ, АСТ, КФК, ГГТП, білірубин (прямий і непрямий), альбумін, протромбін, АЧТЧ, загальний аналіз крові, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини
II лінія	Маркери вірусних гепатитів (HAV, HBV, HCV), мінорних гепатотропних вірусів (EBV, CMV), церулоплазмін, мідь сироватки крові, ANA, ASMA, anti-LKM, anti-LC1, anti-SLA, загальний IgG, α ₁ -антитрипсин, маркери целіакії
III лінія	Добова екскреція міді з сечею, SNP ATP7B, HCV RNA, HBV DNA, скринінг на генетичні та метаболічні захворювання: газовий склад крові, молочна кислота, концентрація амонію в сироватці крові, амінокислоти в крові та сечі, органічні кислоти сечі, ізоформи трансферину, скринінговий тест на вроджені порушення глікозилювання, фенотип α ₁ -антитрипсину, потова проба, фекальна еластаза, методи візуалізації печінки (MPT, MPT-РХПГ, ЕРХПГ, КТ), біопсія печінки

Примітки: КФК — креатинфосфокіназа; ГГТП — гамма-глутамілтранспептидаза; АЧТЧ — активований частковий тромбопластиновий час; HAV — вірус гепатиту А; HBV — вірус гепатиту В; HCV — вірус гепатиту С; EBV — вірус Епштейна — Барр, CMV — цитомегаловірус; ANA — антинуклеарні антитіла; ASMA — антигладком'язові антитіла; anti-LKM — антитіла до мікросом печінки та нирок; anti-LC1 — антитіла до цитозольного антигену; anti-SLA — антитіла до розчинного антигену печінки; RNA — рибонуклеїнова кислота; DNA — дезоксирибонуклеїнова кислота; SNP ATP7B — одонуклеотидний поліморфізм гену мідь-транспортуючої АТФази; MPT — магнітно-резонансна томографія; ЕРХПГ — ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія; КТ — комп'ютерна томографія.

рінням при виявленні підвищення амінотрансфераз і візуалізації стеатозу печінки [9]. Пацієнти з НАЖХП потребують серйозного ставлення клініцистів з трьох основних причин. По-перше, НАЖХП може маскувати інші захворювання печінки, які вимагають специфічного лікування (наприклад, хворобу Вільсона). По-друге, НАЖХП асоціюється з високим ризиком розвитку діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань у дорослому житті. Нарешті, розвінчано міф про доброякісність НАЖХП: доведено, що більше 9 % хворих з незначним підвищенням трансаміназ вже мають фіброз 3–4 стадії при гістологічному дослідженні [1]. Отже, рівень АЛТ в сироватці крові є недостатньо чутливим маркером для діагностики НАЖХП. У пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ може спостерігатись весь гістологічний спектр форм НАЖХП [10]. Золотим стандартом діагностики НАЖХП та розмежування її форм (неалкогольний стеатогепатит (НАСГ)) лишається морфологічне дослідження. Відповідно до рекомендацій NASPGHAN, НАЖХП є діагнозом виключення, що вимагає визначення інших причин стеатозу печінки, крім НАЖХП [9].

Подібно НАЖХП, маніфестація хвороби Вільсона зазвичай припадає на пубертатний вік (приблизно 12 років) [11]. Слід зазначити, що як для хвороби Вільсона, так і для НАЖХП морфологічним субстратом є стеатоз печінки. Спектр захворювань, що супроводжують розвитком стеатозу печінки, наведений у табл. 3 [8].

Клінічний випадок

Пацієнт М., 11 років, надійшов у відділення дитячої гастроентерології зі скаргами на періодичні носові кровотечі, нападоподібний біль у животі з локаліза-

цією навколо пупка, не пов’язаний з прийомом їжі. З анамнезу захворювання з’ясовано, що дитина перебуває під наглядом гастроентеролога з приводу хвороби Вільсона з 2014 року після генетичного обстеження як сиблінга пацієнта з хворобою Вільсона. Перебуває на постійній терапії D-пеніциламіном. В анамнезі життя: маса при народженні — 4 кг, тривалість грудного вигодовування — 3 місяці, фізична активність — 20–30 хв на добу, прибавка у масі — 9 кг за останній рік. При об’єктивному дослідженні: фізичний розвиток середній, маса тіла — 48 кг, зріст — 144 см, індекс маси тіла (ІМТ) — 23,1 кг/м² (> 95 th). Шкіра смугла, чиста, склери світлі. Підшкірна клітковина розвинена надмірно, розподілена за абдомінальним типом. Розміри печінки та селезінки не збільшені. Сеча світлого кольору, кал забарвлений.

Характеристика основних лабораторних даних наведена у табл. 4.

При ультразвуковому дослідженні печінка — 118 × 45 мм, не збільшена, контури рівні, структура дрібнозерниста, ехогенність підвищена, судини не змінені, ворітна вена — 8 мм, холедох — 4 мм. Жовчний міхур — 80 × 30 мм, збільшений, деформований, стінка — 2 мм, ущільнена, у просвіті рівень густої жовчі, сладж. Підшлункова залоза — 18 × 7 × 18 мм, контури рівні, чіткі, паренхіма однорідна, підвищеної ехогенності. Селезінка — 90 × 44 мм, не збільшена, структура однорідна, селезінкова вена — 4 мм. Висновок: ознаки деформації жовчного міхура з застоєм жовчі, дифузні зміни печінки та підшлункової залози.

Проведено дослідження жорсткості паренхіми печінки шляхом зсувнохвильової еластографії, що становила 4,33 кПа (F0 за шкалою METAVIR). Показник

Таблиця 3 — Можливі причини розвитку стеатозу печінки

Загальні та системні захворювання	Генетично-метаболічні захворювання	Ліки/хімічні речовини
Ожиріння	Муковісцидоз	Етанол
Метаболічний синдром	Синдром Швахмана	Наркотичні речовини
Обструктивне апное під час сну	Хвороба Вільсона	Ніфедипін
Синдром полікістозних яєчників	Дефіцит α ₁ -антитрипсину	Дилтіазем
Цукровий діабет 1 типу	Фруктоземія	Естрогени
Захворювання щитоподібної залози	Хвороби накопичення	Кортикостероїди
Гіпоталамічно-гіпофізарні захворювання	Глікоgenoзи (тип I, VI та IX)	Метотрексат
Запальні захворювання кишечника	Мітохондріальні та пероксисомні дефекти	Преднізолон
Целіакія	Органічні ацидурії	Вальпроат
Білково-енергетична недостатність	A-бета (гіпо-бета)-ліпопротеїнемія	Препарати антиретровірусної терапії
Швидка втрата ваги	Порфірія	Пестициди
Нервова анорексія	Гомоцистеїнурія	
Гепатит С	Сімейна гіперліпопротеїнемія. Порушення синтезу жовчних кислот. Вроджені розлади глікозилування. Синдром Тернера. Дефіцит цитрину	

атенуації ультразвуку (CAP) в печінці при транзійтній еластографії печінки — 292 дБ/м², що відповідає стеатозу 3 ступеня (S3), показник жорсткості печінки — 4,8 кПа (F0–F1 за шкалою METAVIR). При біоофтальмоскопії кільця Кайзера — Флейшера не знайдені.

Таким чином, у даного пацієнта були наявні ознаки задовільного контролю хвороби Вільсона, про що свідчать нормальні показники добової екскреції міді з сечею та рівня церулоплазміну сироватки крові. Прихильність пацієнта та його батьків до призначеного лікування також не викликала сумнівів. Були виключені автоімунні хвороби печінки, вірусні гепатити, гемохроматоз, проте стійке підвищення рівня сироваткових трансаміназ вимагало продовження пошуку ймовірної причини виявлених змін. У пацієнта також спостерігалось ожиріння, зокрема абдомінального типу, лабораторні ознаки інсулінорезистентності (підвищення рівня НОМА-IR), дисліпідемії (гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія), що не дозволяло виключити НАЖХП. Окрім вказаних вище, дитина мала такі фактори ризику НАЖХП: чоловічу стать, вік понад 9 років, масу тіла при народженні понад 4 кг, тривалість грудного вигодовування менше 6 міс., низьку фізичну активність, надмірну прибавку ваги. За даними транзійтної еластографії, виявлено 3 ступінь стеатозу печінки. У даному випадку ми припустили можливість співіснування хвороби Вільсона та НАЖХП.

Клінічний діагноз

Основний: хвороба Вільсона — Коновалова, абдомінальна форма.

Поєднаний з основним: неалкогольна жирова хвороба печінки: стеатогепатит, S3, F0–1. Ожиріння (ІМТ — 21,2 кг/м²).

Пацієнту були скориговані дієтичні рекомендації, рекомендації щодо фізичної активності, а також в терапію включені препарати карнітину, бетаїну, урсодезоксихолевої кислоти. Базисна терапія залишалась в повному обсязі та звичайному дозуванні. За 2 тижні лікування показники печінкових трансаміназ знизились удвічі, що дозволило нам констатувати доцільність продовження призначеної терапії на амбулаторному етапі.

Обговорення

Незважаючи на певні досягнення останніх років у сфері лікування та профілактики хронічних дифузних захворювань печінки, на жаль, диференційна діагностика цих захворювань часто представляє певні труднощі у зв'язку з варіабельністю клінічних проявів, подібністю певних клініко-лабораторних ознак [12]. Так, слід зазначити, що морфологічні зміни печінки при хворобі Вільсона та НАСГ є неспецифічними та мають багато спільних рис. Обидва захворювання можуть характеризуватись наявністю макро- та мікроезичулярного стеатозу, балонування гепатоцитів, глікоген-вмісних ядерних вакуолей, ознак запалення та портального фіброзу [13]. Проте молекулярні механізми розвитку стеатозу при цих захворюваннях різ-

няться. Крім того, дані сучасних досліджень дозволяють припустити наявність різноспрямованого впливу різних концентрацій міді на ліпідний обмін: так, перерантаження гепатоцитів міддю супроводжується пригніченням синтезу холестерину, тоді як дефіцит міді має протилежний ефект та асоціюється з прогресуванням стеатозу печінки [14].

Токсичний вплив акумуляції міді в гепатоцитах внаслідок дефекту, викликаного мутаціями гена *ATP7B*, при хворобі Вільсона призводить до розвитку окислювального мітохондріального стресу, що спричиняє пору-

Таблиця 4 — Результати лабораторного дослідження

Лабораторні показники	Значення
Гемоглобін, г/л	131 г/л
Еритроцити, Т/л	4,3
Лейкоцити, Г/л	6,3
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	24
Тромбоцити, Г/л	291
Глюкоза крові, ммоль/л	5,5
НОМА-IR	4,57 (норма до 3,0)
Загальний білок, г/л	66
Загальний білірубін, мкмоль/л	10,6
АЛТ, У/л	123,3
АСТ, У/л	56,7
Лужна фосфатаза, У/л	141
γ-глутамілтрансфераза, У/л	32,7
С-реактивний протеїн	Негативний
Феритин, нг/мл	76,79 (норма 30–400)
HBsAg	Негативний
Сумарні антитіла до HCV	Не виявлені
Триацилгліцериди, ммоль/л	1,37
Холестерин, ммоль/л	5,46
Коефіцієнт атерогенності	2,66
Церулоплазмін, мг/дл	21
Добова екскреція міді, мг/24 год	0,068 (норма 0,012–0,08)
Антитіла до гладкої мускулатури (ASMA)	Менше 1 : 100 (негативний)
Антинуклеарні антитіла (ANA)	Менше 1 : 100 (негативний)
Антимітохондріальні антитіла (AMA)	Менше 1 : 100 (негативний)
Імуноглобулін М, г/л	1,85
Імуноглобулін G, г/л	9,69
Міжнародне нормалізоване відношення	1,1
Протромбіновий індекс, %	93
Фібриноген, г/л	2,1

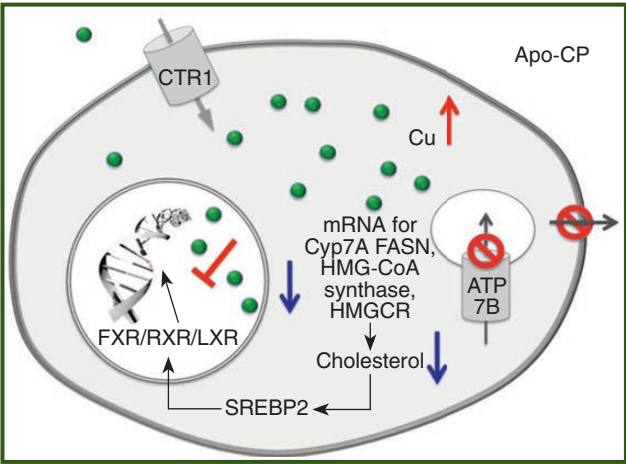


Рисунок 1 — Зв'язок гомеостазу міді та метаболізму ліпідів при хворобі Вільсона [16]

шення утилізації енергії, наслідком чого є розвиток стеатозу [15]. Окислювальний стрес, викликаний міддю, також призводить до розвитку запальних змін печінки, активації апоптотичного каскаду та загибелі гепатоцитів. Хронічна гепатоцелюлярна травма спричиняє активацію зірчастих клітин печінки, що стає підґрунтям формування фіброзу печінки, який може врешті-решт призвести до ускладнень, таких як портальна гіпертензія, кровотеча з варикозно розширених вен та печінкова енцефалопатія. Окрім того, надлишок міді безпосередньо, блокуючи активність ядерних рецепторів, може завдавати інгібуючого впливу на молекулярні механізми, пов'язані з біосинтезом холестерину (рис. 1).

Серед провідних чинників розвитку стеатозу печінки при НАЖХП можна виділити:

1) надмірне надходження вільних жирних кислот внаслідок підсиленого ліполізу у вісцеральній або підшкірній жировій тканині та/або підвищеного споживання жирів і вуглеводів з їжею;

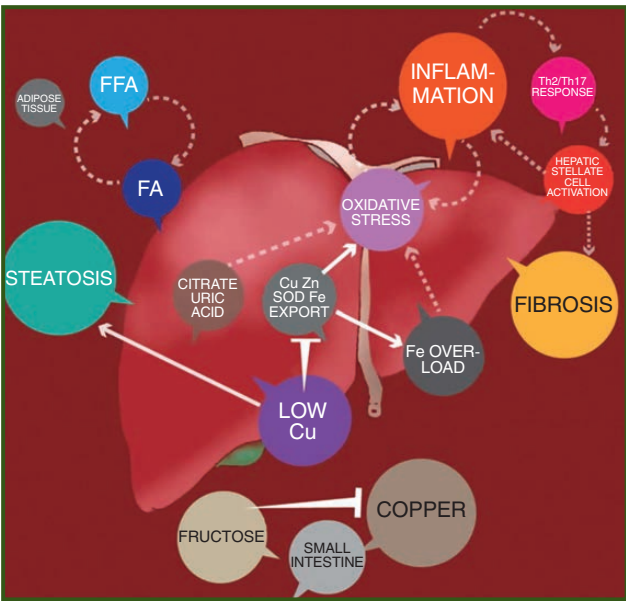


Рисунок 2 — Схематичне подання ролі дефіциту міді в патогенезі НАЖХП [19]

- 2) зниження рівнів окисації вільних жирних кислот у печінці;
- 3) підвищення печінкового ліпогенезу *de novo*;
- 4) пригнічення секреції гепатоцитами ліпопротеїдів дуже низької щільності [17].

Хоча асоційована з ожирінням ліпотоксичність вільних жирних кислот зазвичай вважається рушієм патологічних змін при НАСГ, поєднаний вплив дефіциту міді на тлі споживання фруктози може сприяти ліпогенезу, окислювальному стресу, запаленню та активації зірчастих клітин печінки, що посилює прогресування НАЖХП (рис. 2). Elmar Aigner та співавт. продемонстрували низький вміст міді в печінці у пацієнтів з НАЖХП, повідомляючи про присутність оберненого кореляційного зв'язку печінкового вмісту міді із ступенем стеатозу печінки [18].

Таким чином, помірна елевация АЛТ та АСТ спостерігається при багатьох хронічних дифузних захворюваннях печінки. Проте ступінь збільшення амінотрансфераз не є прямим відображенням функціонального стану і тяжкості ураження печінки й не дозволяє зробити остаточного висновку щодо ймовірного діагнозу. Стійке підвищення сироваткових трансаминаз є серйозним приводом для застосування додаткових лабораторних та інструментальних досліджень для визначення причини їх елевачії навіть у асимптомних пацієнтів. Варіабельність фенотипових проявів, ймовірність співів'язування різних захворювань в одного пацієнта зазвичай ускладнює диференційну діагностику й вимагає ретельного аналізу клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних, сімейного анамнезу, факторів ризику та виключення альтернативних діагнозів. При підозрі на НАЖХП слід передбачати ймовірність вторинного стеатозу та проводити виключення уражень печінки, асоційованих з генетичними й метаболічними захворюваннями, включаючи хворобу Вільсона, мітохондріальними хворобами та медикаментозним ушкодженням печінки [20]. Алгоритм диференційної діагностики НАЖХП наведений на рис. 3.

НАЖХП	Альтернативний діагноз
Абдомінальне ожиріння Ожиріння/надмірна вага	Рання маніфестація стеатозу печінки (< 5 років)
Чоловіча стать	Високий рівень аміно- трансфераз (> 3 UNL). Клінічні ознаки органомегалії, відставання у фізичному чи нервово- психічному розвитку
Ознаки інсулінорезистентності	Відсутність факторів ризиків НАЖХП
Низька фізична активність, нерациональна дієта	
Сімейний анамнез (НАЖХП, ЦД 2 типу)	

Рисунок 3 — Диференційна діагностика НАЖХП

Висновки

Наведений клінічний випадок свідчить про можливість співіснування НАЖХП та хвороби Вільсона. Подібна морфологічна картина обох захворювань та наявність ожиріння є факторами, що значно ускладнюють диференційну діагностику, проте не виключають її можливість. Позитивна відповідь на лікування НАСГ та збереження нормальних показників обміну міді на фоні базової терапії є підтвердженням правильності обраної тактики. Таким чином, відсутність достатньої позитивної динаміки щодо рівня амінотрансфераз при встановленому захворюванні печінки повинна насторожити клініциста на думку не тільки щодо неефективності лікування або альтернативного діагнозу, а й щодо можливості співіснування кількох нозологічних форм захворювань печінки.

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

Інформація про фінансування. Дослідження проведено в рамках держбюджетної НДР «Вивчити провідні фактори впливу на перебіг неалкогольного стеатозу печінки у дітей, розробити критерії прогнозування несприятливого перебігу та диференційований алгоритм лікувальних заходів», номер держреєстрації 0114U005583.

Інформація про внесок кожного з авторів: Ю.М. Степанов — концепція та дизайн роботи, затвердження статті; Н.Ю. Завгородня — аналіз та інтерпретація літературних джерел і клінічних даних, написання статті, редагування статті; О.Ю. Завгородня — збір та аналіз літературних джерел і клінічних даних, написання статті.

Список літератури

1. Mann J.P., Gallagher K., Fitzpatrick E., Dhawan A. Fifteen-minute consultation: liver disease in children. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2018 Aug. 103(4). 170-176. doi: 10.1136/archdischild-2017-313036.
2. Ventureira V., Fernández et al. Evaluation of liver function tests in the paediatric patient. *An. Pediatr. (Barc.)*. 2020. Sep 2. S1695-4033(20)30241-1. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.06.019.
3. Keel C., Bernsmeier C. Erhöhte Leberwerte — Zufallsbefund in der Hausarztpraxis [Elevated liver function tests — as incidental finding in general practice]. *Ther. Umsch.* 2020. 77(8). 371-378. *German.* doi: 10.1024/0040-5930/a001206.
4. Agrawal S., Dhiman R.K., Limdi J.K. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad. Med. J.* 2016 Apr. 92(1086). 223-34. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133715.
5. Kwo P.Y., Cohen S.M., Lim J.K. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am. J. Gastroenterol.* 2017 Jan. 112(1). 18-35. doi: 10.1038/ajg.2016.517.
6. Schwimmer J.B., Dunn W., Norman G.J., Pardee P.E., Middleton M.S., Kerkar N., Sirlin C.B. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology*. 2010 Apr. 138(4). 1357-64, 1364. e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.052.
7. England K., Thorne C., Pembrey L., Tovo P.A., Newell M.L. Age- and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV network. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009 Jul. 49(1). 71-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e31818fc63b.
8. Vajro P., Maddaluno S., Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. *World J. Gastroenterol.* 2013 May 14. 19(18). 2740-51. doi: 10.3748/wjg.v19.i18.2740.
9. Vos M.B., Abrams S.H., Barlow S.E., Caprio S. et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017 Feb. 64(2). 319-334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.
10. Molleston J.P., Schwimmer J.B., Yates K.P., Murray K.F. et al. NASH Clinical Research Network. Histological abnormalities in children with nonalcoholic fatty liver disease and normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels. *J. Pediatr.* 2014 Apr. 164(4). 707-713.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.071.
11. Saroli Palumbo C., Schilsky M.L. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann. Transl. Med.* 2019 Apr. 7(Suppl. 2). S65. doi: 10.21037/atm.2018.12.53.
12. Gerosa C., Fanni D., Congiu T., Piras M., Cau F., Moi M., Faa G. Liver pathology in Wilson's disease: From copper overload to cirrhosis. *J. Inorg. Biochem.* 2019 Apr. 193. 106-111. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2019.01.008.
13. Socha P., Janczyk W., Dhawan A., Baumann U. et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018 Feb. 66(2). 334-344. doi: 10.1097/MPG.0000000000001787.
14. Lutsenko S. Modifying factors and phenotypic diversity in Wilson's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2014 May. 1315. 56-63. doi: 10.1111/nyas.12420.
15. Fernando M., van Mourik I., Wassmer E., Kelly D. Wilson disease in children and adolescents. *Arch. Dis. Child.* 2020 May. 105(5). 499-505. doi: 10.1136/archdischild-2018-315705.
16. Jason L. Burkhead, Lutsenko, S. The Role of Copper as a Modifier of Lipid Metabolism. *Lipid Metabolism*. 2013. doi: 10.5772/51819/.
17. Степанов Ю.М., Абатуров О.Є., Завгородня Н.Ю., Скирда І.Ю. Неалкогольна жирова хвороба печінки в дітей: сучасний погляд на можливості діагностики та лікування (І частина). *Гастроентерологія*. 2015. № 2. С. 99-107.
18. Aigner E., Strasser M., Haufe H., Sonnweber T. et al. A role for low hepatic copper concentrations in nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2010 Sep. 105(9). 1978-85. doi: 10.1038/ajg.2010.170.
19. Morrell A., Tallino S., Yu L., Burkhead J.L. The role of insufficient copper in lipid synthesis and fatty-liver disease. *IUBMB Life*. 2017 Apr. 69(4). 263-270. doi: 10.1002/iub.1613.
20. Ee L.C. Liver disease in the older child. *J. Paediatr. Child. Health*. 2020 Nov. 56(11). 1702-1707. doi: 10.1111/jpc.14708.

Отримано/Received 27.01.2021

Рецензовано/Revised 10.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 22.02.2021

Information about authors

Yu.M. Stepanov, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the State Institution "Institute Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; Chief Specialist of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine in Gastroenterology and Dietetics, Honored Doctor of Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>.

N.Yu. Zavhorodnia, PhD, Head of the Department of pediatrics gastroenterology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: nzavgorodni75@gmail.com; phone: +38 (067) 982-71-70; <https://orcid.org/0000-0001-5821-1351>.

O.Yu. Zavhorodnia, MD, PhD, Senior Researcher, Department of pediatrics gastroenterology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: sirenkolga@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1758-3981>.

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.

Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia, O.Yu. Zavhorodnia

SI "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine

**Overlap of Wilson's disease and non-alcoholic fatty liver disease:
is coexistence possible
(clinical case and literature review)**

Abstract. The article presents a literature review and the actual observation of a clinical case of the coexistence of Wilson's disease and non-alcoholic fatty liver disease in a child. The literature search was performed on databases Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, and others. The article describes the most common causes of persistent elevation of hepatic transaminases in asymptomatic patients and the algorithm of differential diagnosis in hypertransaminasemia. The spectrum of diseases

accompanied by the development of hepatic steatosis is presented, the issues of diagnosis of non-alcoholic liver disease and Wilson's disease in children are covered. The attention is focused on the difficulties of interpreting clinical data and evaluating the laboratory and instrumental findings in this group of patients. The algorithm of differential diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in children is presented.

Keywords: Wilson's disease; non-alcoholic fatty liver disease; children; review

ПЕНТАСА

месалазин

FERRING

PHARMACEUTICALS

УНІКАЛЬНА
ТЕХНОЛОГІЯ
ДЛЯ БІЛЬШ
НАДІЙНОГО
ВИВІЛЬНЕННЯ



ЗДОРОВ'Я КИШЕЧНИКА

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТАСА (PENTASA®)

Фармакотерапевтична група.

Протизапальні засоби, які застосовують при захворюваннях кишечника. Код АТХ А07Е С02.

Діюча речовина: месалазин.

Лікарська форма.

РП № UA/4990/03/01; № UA/4990/03/02. Гранули пролонгованої дії. 1 пакетик містить месалазину 1 г або 2 г; по 50, 100 або 150 пакетиків з гранулами по 1 г у картонній коробці. По 60 пакетиків з гранулами по 2 г у картонній коробці.

РП № UA/4990/02/01. Таблетки пролонгованої дії. 1 таблетка містить месалазину 500 мг; по 10 таблеток у блистері, по 5 або 10 блистерів у картонній коробці.

РП № UA/4990/01/01. Супозиторії ректальні. 1 супозиторій містить месалазину 1000 мг; по 7 супозиторіїв у блистері, по 4 блистери в картонній упаковці.

РП № UA/4990/04/01. Суспензія ректальна. 100 мл суспензії містять месалазину 1 г; по 100 мл суспензії у флаконі з наконечником і внутрішнім клапаном; по 1 флакону у пакеті з алюмінієвої фольги; по 5 або 7 флаконів та 5 або 7 поліетиленових пакетів у картонній упаковці.

Показання.

Для пероральних форм. Неспецифічний виразковий коліт від легкого до помірного ступеня тяжкості, хвороба Крона.

Для ректальних форм.

Виразковий проктосигмоїдит та лівобічний коліт (суспензія).

Виразковий проктит (супозиторії).

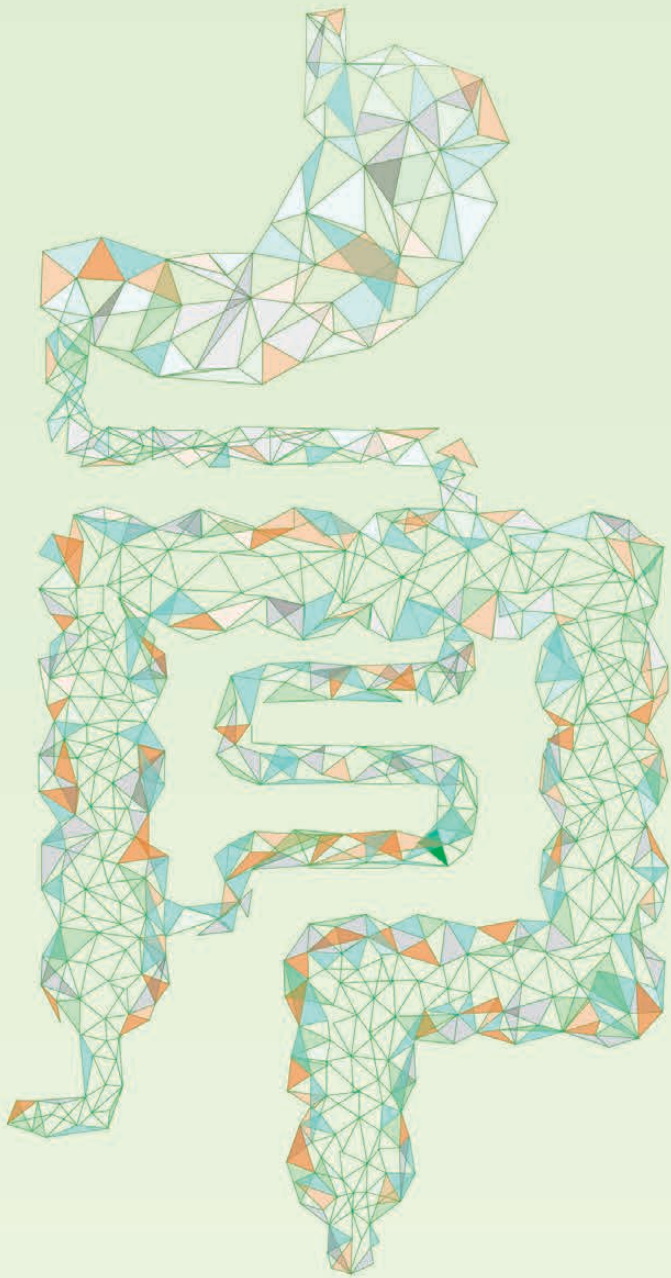
Протипоказання. Гіперчутливість до месалазину, до будь-якого з компонентів препарату або до саліцилатів, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність, геморагічний діатез.

Спосіб застосування та дози.

Пероральні форми. Дозування слід відкоригувати за тяжкістю захворювання. Дорослі. Індивідуальне дозування.

Стан	Виразковий коліт	Хвороба Крона
Стадія загострення	До 4 г месалазину 1 раз на добу або за кілька прийомів згідно з рекомендаціями лікаря або вибором пацієнта.	2-4 г месалазину на добу за кілька прийомів. На основі перебігу захворювання дозу можна поступово зменшувати до 2 г на добу.
Підтримувальна терапія	Рекомендується прийом 2 г месалазину 1 раз на добу.	До 4 г месалазину на добу за кілька прийомів.

Ректальні форми. Дорослим – супозиторії по 1 г 1-2 рази на добу або 1 клізма перед сном. Перед застосуванням ректальних форм рекомендується випорожнити кишечник.



Передозування. Існує лише обмежений клінічний досвід передозування, який не вказує на наявність ниркової або печінкової токсичності. Специфічного антидота немає, лікування має бути симптоматичним та підтримувальним. **Особливості застосування.** Більшість пацієнтів з непереносимістю або гіперчутливістю до сульфасалазину можуть застосовувати препарат без ризику виникнення подібних реакцій. Проте слід з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам з алергією на сульфасалазин (ризик алергії до саліцилатів). У разі гострих симптомів непереносимості: колики у животі, гострий біль у животі, підвищення температури тіла, сильний головний біль та висип – лікування слід негайно припинити. З обережністю слід застосовувати хворим із порушенням функції печінки та/або функції нирок. Не слід застосовувати препарат для лікування дітей віком до 6 років. Пацієнти з легковими захворюваннями, зокрема астмою, повинні перебувати під ретельним контролем протягом курсу лікування. Лікарський засіб Пентаса під час вагітності та годування груддю потрібно застосовувати з обережністю і тільки тоді, коли, на думку лікаря, очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода. Обмежені опубліковані дані про застосування месалазину вагітними жінками не виявили підвищеного ризику вроджених вад розвитку. Відомо, що месалазин проникає крізь плацентарний бар'єр, але його концентрація в плоді нижча, ніж у матері. Експериментальні дослідження на тваринах не виявили репродуктивної токсичності.

Побічні реакції. Побічні реакції, що найчастіше спостерігалися у ході клінічних досліджень: діарея, нудота, абдомінальний біль, головний біль, блювання та висип. Іноколи зустрічаються реакції гіперчутливості та медикаментозна гарячка.

Термін придатності. 2 роки для гранул, 3 роки для таблеток, супозиторіїв та суспензії.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла місці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Ferring Інтернешнл Сентер СА, Швейцарія / Ferring International SA, Switzerland, Феррінг ГмбХ, Німеччина / Ferring GmbH, Germany, Феррінг-Лечива, а.с., Чеська Республіка / Ferring-Leciva, a.s., Czech Republic.

З повним текстом інструкції можна ознайомитись на сайті Державного експертного центру МОЗ України за посиланням <http://www.drz.com.ua/>. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «Феррінг Україна»
Бул. Вацлава Гавела, 4, БЦ «Сільвер центр», 4-й пов.
Київ, Україна, 03124, т. +38 (044) 351 18 17
ferring@ferring.com.ua, www.ferring.com.ua

UA/PEN/2021/02/001



Нечипуренко Т.Б.

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

Позакишкові прояви як клінічні маски запальних захворювань кишечника

Резюме. Стаття присвячена складним для діагностичного пошуку захворюванням — запальним захворюванням кишечника. Часте поєднання запальних захворювань кишечника з позакишковими проявами, можливість розвитку екстраінтестинальних уражень раніше за кишкову симптоматику обумовлюють практичну значущість обізнаності лікарів у питаннях менеджменту запальних захворювань кишечника з поєднаною патологією. У статті подані два клінічних випадки дебюту неспецифічного виразкового коліту з позакишковими проявами — гангренозною піодермією і спондилоартритом. Проведений діагностичний пошук дозволив своєчасно з'ясувати причини розвитку позакишкових проявів, діагностувати захворювання, а призначене адекватне лікування стабілізувало стан хворих.

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт; піодермія; артропатія

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) — це хронічні запальні захворювання шлунково-кишкового тракту, що включають дві клінічні форми: хвороба Крона (ХК) і виразковий коліт (ВК). Недавнє дослідження Центру з контролю й профілактики захворювань (CDC) з використанням Національного анкетування з дослідження здоров'я у 2015 році (NHIS) показало, що ЗЗК насправді більш поширені, ніж вважалося раніше. Аналіз даних привів до висновку, що ЗЗК вражає 3,1 млн, або 1,3 % дорослого населення США, що приблизно в три рази більше, ніж за попередніми оцінками. За останні три десятиліття ХХ в. майже у всіх західних країнах було відзначено збільшення числа випадків ХК і ВК [1]. Тяжкість стану пацієнтів із ЗЗК часто визначається позакишковими проявами. Частота позакишкових проявів ЗЗК становить від 6 до 50 % [2, 3], при цьому у 25 % хворих виявляються комбінації декількох позакишкових проявів.

Незважаючи на очевидні досягнення сучасної медицини в менеджменті пацієнтів із ЗЗК, причини виникнення ВК досі до кінця не з'ясовані, проте дані останніх досліджень дозволяють припустити, що в патогенезі ЗЗК основною є комбінація спадкових факто-

рів, стану мікробіоти кишечника, імунної відповіді й навколишнього середовища, що веде до надмірної патологічної імунної відповіді у генетично схильних осіб. На сьогодні виявлено понад 280 генетичних поліморфізмів, зчеплених із ЗЗК [1, 3, 4]. Незважаючи на всі ці дані, залишається не ясним, чому фенотип ЗЗК включає так багато позакишкових проявів і чому в певних пацієнтів розвиваються певні позакишкові прояви, а в інших — ні [5].

Існують різні підходи до класифікації системних проявів ЗЗК [5–7]. Так, позакишкові прояви ВК можна розділити на такі групи:

- патогенетично пов'язані із запаленням кишечника: артрити, афтозний стоматит, епісклерит, вузлувата еритема і гангренозна піодермія, що не вимагають спеціального лікування;
- генетично пов'язані з HLA-B27: анкілозуючий спондиліт, сакроілеїт, увеїт, первинний склерозуючий холангіт, що вимагають спеціального лікування;
- пов'язані з порушенням всмоктування: сечокам'яна й жовчнокам'яна хвороби, анемія, порушення згортання крові та інші захворювання, що також вимагають спеціального лікування.

Інша класифікація розглядає позакишкові прояви або у зв'язку з активністю основного захворювання, або поза ним:

- автоімунні прояви, пов'язані з активністю захворювання: ураження шкіри (вузлувата еритема, гангренозна піодермія), артропатії (артралгії, артрити), ураження слизових (афтозний стоматит), ураження очей (увеїт, ірит, іридоцикліт, епісклерит);

- автоімунні прояви, не пов'язані з активністю захворювання: первинний склерозуючий холангіт, остеопороз, остеомаліція, анкілозуючий спондиліт (сакроліїт), псоріаз;

- прояви, обумовлені тривалим запаленням і метаболічними порушеннями: тромбоз периферичних вен, тромбоемболія легеневої артерії, амілоїдоз, холестіаз, стеатоз печінки, стеатогепатит.

Отже, ВК часто асоціюється з розвитком позакишкових проявів. Позакишкові прояви при ВК настільки поширені, що його слід розглядати як системне захворювання, яке не обмежується шлунково-кишковим трактом. Позакишкові прояви при неспецифічному ВК можуть вражати практично будь-яку систему органів, що робить їх основними учасниками захворюваності пацієнтів із ЗЗК [1–3]. Особливістю позакишкових проявів є те, що в низці випадків вони можуть передувати розвитку клінічно виражених кишкових симптомів і навіть виступати в певні періоди захворювання на перший план [4, 7]. При зіставленні хронології виникнення ВК і позакишкових проявів відзначено, що в більшості пацієнтів спочатку дебютує гастроентерологічна симптоматика, а пізніше приєднується клініка екстраінтестинальних уражень, рідше спостерігається їх одночасний розвиток. Однак у частини пацієнтів (від 12 до 17 %) дебют позакишкових проявів зафіксований до розвитку кишкової симптоматики, причому тривалість ізольованого ураження опорно-рухової системи або дерматологічних проявів становила кілька місяців. Очевидно, що саме в пацієнтів з дебютом позакишкових проявів до розвитку розгорнутої клінічної картини ВК і виникають найбільші діагностичні складності [5, 6].

Багатогранність клінічної картини, складність діагностики, відсутність настороженості лікарів загальної практики щодо можливих позакишкових проявів призводять до великої кількості діагностичних помилок і, отже, до втрати дорогоцінного часу для призначення адекватного лікування, тому для клініцистів важливо знати все різноманіття позакишкових симптомів ЗЗК. Це демонструють і наші спостереження.

Клінічний випадок 1

Пацієнт М., 46 років, менеджер, звернувся в клініку в лютому 2018 року зі скаргами на виражену загальну слабкість, підвищення температури до 37,9 °С, дискомфорт у животі, рідкі випорожнення до 6 разів на добу з домішкою слизу й крові, наявність гнійних виділень з болючих дефектів шкірних покривів голови і шиї, передніх поверхонь обох гомілок.

Вважає себе хворим із жовтня 2017 року, коли з'явилися болісні ущільнення на шкірі волосистої частини голови та шиї, субфебрильна температура,

слабкість, пітливість. Через тиждень самолікування ущільнення перетворилися на виразки з виділенням гнійного вмісту, їх кількість збільшилася, з'явилися ущільнення на інших ділянках тіла (гомілки). Хворий звернувся до лікаря загальної практики, який направив до дерматолога. Дерматолог виставив діагноз «піодермія, гнійно-некротична форма» і призначив терапію місцеvu (дренування гнійників, мазі з антисептиками) і системну (антибіотики). Незважаючи на проведенне лікування, стан пацієнта не покращувався: наростала слабкість, зберігалася субфебрильна температура, і в грудні 2017 року пацієнт виявив прожилки крові в калі, а при дослідженні аналізу крові виявлена анемія. Огляд хірурга завершився висновком про наявність геморою, що кровоточить, і призначенням відповідного лікування (дієта, лактулоза й детралекс *per os*, реліф ректально). Самопочуття хворого не покращувалося, до лихоманки й слабкості приєдналися втрата маси тіла на 6 кг, почастішали до 6 разів на добу випорожнення з домішками слизу й крові. У зв'язку з цим за наполяганням рідних і близьких пацієнт звернувся в нашу клініку.

При об'єктивному обстеженні — стан задовільний. Харчування зниженого, індекс маси тіла (ІМТ) 18,2 кг/м². Шкірні покриви й видимі слизові бліді. На волосистій частині голови, задній поверхні шиї, передніх поверхнях обох гомілок — множинні ранові дефекти діаметром від 1 до 4 см, покриті серозно-гнійними корками, грануляціями. Температура тіла 37,2 °С. Регіонарні лімфовузли пальпуються, до 1,5 см, безболісні. Над легеньями ясний легеневий звук, везикулярне дихання, частота дихальних рухів 19 на хвилину. Межі відносної серцевої тупості не зміщені, діяльність серця ритмічна, тони звучні, частота серцевих скорочень 88 на хвилину, артеріальний тиск 108/76 мм рт.ст. Живіт м'який, чутливий в усіх відділах, болючий у проєкції низхідної і сигмоподібної кишок. Печінка біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Сечовипускання не порушене. Випорожнення до 6 разів на добу, рідкі, з домішками слизу й крові.

За даними лабораторних досліджень виявлена залізодефіцитна анемія (гемоглобін — 89 г/л; еритроцити — 3,27 Т/л; колірний показник — 0,82; сироваткове залізо — 5,79 мкмоль/л), лейкоцитоз зі зсувом лейкоцитарної формули вліво (лейкоцити — 9,8 Г/л: еозинофіли — 2 %, юні — 1 %, паличкоядерні нейтрофіли — 12 %, сегментоядерні нейтрофіли — 52 %, лімфоцити — 24 %, моноцити — 9 %), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 25 мм/год, деяке зниження загального білка (58,2 г/л). С-реактивний білок (СРБ) — 12,5 мг/л.

У копрограмі визначалися неперетравлені м'язові волокна, лейкоцити, слиз, усе поле зору — еритроцити. Кальпротектин — 342 мг/л.

За даними спіральної комп'ютерної томографії черевної порожнини, заочеревинного простору, таза з внутрішньовенним контрастуванням виявлено потовщення стінки поперечно-ободової, низхідної кишки — рівномірне, циркулярне, до 8 мм, з помірним звуженням просвіту кишки, гаустри згладжені. Слизова оболонка товстої кишки потовщена, внутрішній контур нерівний, судинний рисунок навколо цієї ділянки посилено.

При колоноскопії виявлено: набряк, гіперемію слизової оболонки низхідної, сигмоподібної, прямої кишки, посилення судинного рисунка, відсутність гаустр, множинні ерозії різних розмірів з фібрином і гноем на дні. Гістологічне дослідження слизової оболонки сигмоподібної кишки: наявність крипт-абсцесів з лейкоцитами в просвіті, зменшення келихоподібних клітин, дифузна лімфоплазмоцитарна інфільтрація з великою кількістю нейтрофілів.

На підставі клініко-лабораторних даних, результатів інструментальних і морфологічних досліджень пацієнтові виставлений діагноз: неспецифічний виразковий коліт, середньотяжкий перебіг, A3 E2 S2; залізодефіцитна анемія середнього ступеня тяжкості; гангренозна піодермія.

Пацієнту призначено лікування: метилпреднізолон 32 мг на добу, месалазин (Пентаса) 4,0 г на добу *per os*, полімальтозний комплекс гідроксиду заліза (III) 100 мг на добу, пантопразол 40 мг на добу, інфузійна й детоксикаційна терапія і за результатами мікробіологічного посіву й чутливості до антибіотиків — курс ципрофлоксацину 1000 мг на добу.

За даними літератури, гангренозна піодермія зазвичай не пов'язана з основною активністю кишкових захворювань; проте це може вирішитись при лікуванні 33К. Легке локалізоване захворювання зазвичай реагує на місцеву терапію, що включає вологе лікування гідроактивними пов'язками, місцеві або інтралезійні ін'єкції кортикостероїдів і місцевий кромоглікат натрію [8, 9]. Значно поширена піодермія вимагає системної терапії, що включає пероральний сульфасалазин, кортикостероїди й імуномодулятори, такі як азатіоприн, циклоспорин, метотрексат, такролімус і мікофенолату мофетил [3, 5, 10]. Адаліумаб та інфліксимаб є ефективними методами лікування тяжких або стійких до терапії випадків піодермії. Хірургічне втручання зазвичай погіршує гангренозну піодермію, і його слід уникати [10].

На тлі проведеної терапії в стані пацієнта з'явилася позитивна динаміка: значно зменшилася слабкість, нормалізувалася частота й консистенція випорожнень, припинилося виділення крові з калом, температура тіла не підвищувалася, шкірні прояви, що турбували пацієнта набагато більше за кишкові, минули. Лабораторні показники увійшли в референтні значення. Пацієнт продовжив призначену терапію з поступовим зниженням дози глюкокортикоїдів.

У наступні три місяці пацієнт регулярно обстежувався в клініці з контролем лабораторних показників, і в травні прийнято рішення про досягнення ремісії, рекомендована підтримуюча терапія: продовжує приймати Пентасу в дозі 2,0 г на добу *per os* і 1,0 г ректально.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка Х., 32 років, службовець, звернулася в клініку у вересні 2018 року зі скаргами на загальну слабкість, болі й ранкову скутість у шийному, поперековому, грудному відділах хребта, болі в п'ятах, біль у сідницях, дискомфорт у животі, рідкі випорожнення до 7 раз на добу з домішкою слизу й крові.

Вважає себе хворою із січня 2016 року, коли після переохолодження під час різдвяних канікул з'явилися прояви суглобового синдрому: нічні болі й ранкова скутість у шийному й грудному відділах хребта. Самостійно приймала нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), однак самопочуття не покращувалося. Сімейний лікар після консультації з ревматологом виставив діагноз «реактивний артрит, спондилоартрит» і призначив терапію НПЗЗ і лікувальну фізкультуру. Захворювання мало рецидивуючий характер, клініко-лабораторна ремісія не наставала, пацієнтка продовжувала терапію нестероїдними протизапальними засобами й проходила курси лікувальної фізкультури, кінезіотерапії, подорожуючи по клініках і фахівцях традиційної, нетрадиційної, доказової, натуропатичної і тому подібної медицини. З травня 2018 року: значно збільшилася загальна слабкість, з'явилися епізоди підвищення температури до 37,9 °С, тенденція до запорів змінилася частими випорожненнями (до 6–7 разів на добу), у цей же час у калі пацієнтка помітила наявність домішок крові, однак значення цьому не надала й лікарям і медичному персоналу не повідомила.

При зверненні в нашу клініку — об'єктивне обстеження: стан задовільний. Харчування зниженого, ІМТ 18,1 кг/м². Шкірні покриви й видимі слизові бліді, чисті. Положення тіла вимушене, виражений кіфоз грудного відділу хребта, рухи дещо обмежені, щадні, повертається всім тулубом. Ентезопатія ахіллового сухожилля з обох сторін, гребня лівої клубової кістки. Симптом Томаєра +17 см, симптом Форест'є +5 см. Температура тіла 37,4 °С. Регіонарні лімфовузли не збільшені, безболісні. Над легеньми ясний легеневий звук, везикулярне дихання, частота дихальних рухів 18 на хвилину. Межі відносної серцевої тупості не зміщені, діяльність серця ритмічна, тони звучні, частота серцевих скорочень 96 на хвилину, артеріальний тиск 102/66 мм рт.ст. Живіт м'який, чутливий у усіх відділах, особливо в проєкції низхідної і сигмоподібної кишки. Печінка біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Сечовипускання не порушене. Випорожнення до 6 разів на добу, рідкі, з домішками слизу й крові.

Лабораторні дослідження: залізодефіцитна анемія (гемоглобін — 105 г/л; еритроцити — 3,17 Т/л; колірний показник — 0,9; сироваткове залізо — 8,1 мкмоль/л), лейкоцитоз (лейкоцити — 9,4 Г/л: еозинофіли — 2 %, юні — 0 %, паличкоядерні нейтрофіли — 5 %, сегментоядерні нейтрофіли — 55 %, лімфоцити — 31 %, моноцити — 7 %), ШОЕ 36 мм/год, СРБ 36 мг/л. Виявлено HLA-DR2, HLA-B27, що допомогло остаточно виставити діагноз ВК і пояснило особливості перебігу суглобового синдрому.

У копрограмі визначалися неперетравлені м'язові волокна, лейкоцити, слиз, еритроцити. Кальпротектин 573 мг/л, лактоферин 15,6 мкг.

Рентгенографія крижово-клубового зчленування і хребта: синдесмофіти, ознаки переднього спондиліту.

Магнітно-резонансна томографія крижово-клубового зчленування: початкові явища сакроілеїту зліва.

За даними ультразвукового дослідження черевної порожнини виявлено потовщення стінок правих відділів ободової кишки.

При колоноскопії виявлено: набряк, гіперемію слизової оболонки низхідної, сигмоподібної, прямої кишок, посилення й перебудову судинного рисунка, множинні геморагії, поодинокі ерозії різних розмірів з фібрином і гноем на дні. При морфологічному дослідженні біоптату слизової оболонки товстої кишки: дифузна лімфоплазмозитарна інфільтрація з великою кількістю нейтрофілів, наявність крипт-абсцесів з лейкоцитами в просвіті, зменшення келихоподібних клітин.

У результаті проведених обстежень пацієнтці був виставлений діагноз: неспецифічний виразковий коліт, середньотяжкий перебіг, A2 E2 S2; позакишкові прояви: спондилоартрит, лівобічний сакроілеїт, талалгія; залізодефіцитна анемія легкого ступеня тяжкості.

За рекомендаціями щодо менеджменту пацієнтів із спондилоартропатіями слід завжди направляти на фізіотерапію. НПЗЗ та інгібітори циклооксигенази-2 можна використовувати для купірування симптомів. Якщо в пацієнта ця терапія не покращує стан або не переноситься, рекомендується раннє застосування терапії анти-TNF [3, 7, 11]. Встановлено, що інфліксимаб та адаліумаб успішно покращують як кишкові симптоми, так і осьові артропатії, в кількох дослідженнях у пацієнтів із ЗЗК. У тяжких випадках — метотрексат, що модифікує захворювання, протиревматичний препарат (DMARD), що виявляється ефективним у підтримці ремісії при ЗЗК. Однак не рекомендується застосовувати як терапію першої лінії через відсутність доказів щодо її впливу на спондилоартропатії [11, 12].

Пацієнтці призначене лікування: метилпреднізолон 16 мг на добу, месалазин (Пентаса) 4 г на добу перорально, пантопразол 40 мг на добу, інфузійна терапія.

На тлі проведеної терапії в пацієнтки регресували прояви виразкового коліту: значно зменшилася слабкість, нормалізувалися частота й консистенція випорожнень, припинилося виділення крові з калом, температура тіла не підвищувалася. У наведеному клінічному прикладі вираженість позакишкових проявів перебувала в прямій залежності від картини виразкового коліту: біль у хребті, крижово-клубовому зчленуванні, ентезопатії зменшилися паралельно з ліквідацією клініко-лабораторної активності коліту.

Пацієнтка продовжує приймати призначену противорецидивну терапію, Пентасу в дозі 2,0 г на добу *per os* і 1,0 г ректально.

Отже, клінічне значення проблеми ВК обумовлене великою кількістю помилок, які виникають при його діагностиці. У деяких випадках з моменту появи перших симптомів захворювання до встановлення діагнозу проходять місяці і навіть роки. Майже половину пацієнтів турбують позакишкові прояви: остеопороз (15 %), артрити (5–10 %), виразки порожнини рота (10 %), склерозуючий холангіт (3 %), увеїт (0,5–3 %), пустульозно-виразковий токсико-алергічний дерматит (0,5–2 %), гангренозна піодермія (0,6 %), тромбоз глибоких вен (0,3 %), емболія легеневої артерії (0,2 %) [4, 5]. Це означає необхідність підвищення знань і клінічної насто-

роженості як лікарів загальної практики, так і фахівців вузького профілю, і готовності до роботи в команді. Визначення тактики лікування позакишкових проявів у пацієнтів із ЗЗК також має проводитися спільно гастроентерологами й лікарями відповідних спеціальностей.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Chams S., Badran R., Sayegh S.E., Chams N., Shams A., Hajj Hussein I. Inflammatory bowel disease: looking beyond the tract. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2019. 33. 2058738419866567. <https://doi.org/10.1177/2058738419866567>.
2. Vavricka S., Brun L., Ballabeni P. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *The American Journal of Gastroenterology.* 2011 Jan. 106(1). 110–119. doi: 10.1038/ajg.2010.343. Epub 2010 Aug 31.
3. Ott C., Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nature Reviews: Gastroenterology & Hepatology.* 2013. 10(10). 585–595. PMID: 23835489. doi: 10.1038/nrgastro.2013.117.
4. Дорофеев А.Э., Швеиц О.В. Эпидемиология и факторы риска воспалительных заболеваний кишечника. *Лікарська справа.* 2014. Vol. 11. P. 22–29. PMID: 25528829.
5. Levine J.S., Burakoff R. Extraintestinal Manifestation of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol. and Hepatol.* 2011. Vol. 7. № 4. P. 235–241.
6. Van der Horst-Bruinsma I.E., Nurmohamed M.T. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondylarthritides. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2012 Dec. 4(6). 413–22. Doi: 10.1177/1759720X12458372.
7. Dorofeev A.E., Vasilenko I.V., Rassokhina O.A. Joint extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Dig. Dis.* 2009. 27(4). 502–10. doi: 10.1159/000233289. Epub 2009 Nov 4.
8. Wójtzek K., Dusemund F., Muller B. Sick or made sick? Recurrent episodes of cutaneous and subcutaneous ulcers, colitis, arthralgia and hair loss... a systemic disease or iatrogenic? *Ther. Umsch.* 2010. Vol. 67(12). P. 629–634.
9. Tkach S.M., Dorofeyev A.E., Harchenko N.V., Zaharash U.P., Stepanov U.M., Zvyagintseva T.D., Skripnik I.M., Shvets O.V. Clinical recommendations of the Ukrainian Gastroenterological Association for the management of patients with nonspecific ulcerative colitis with mild and moderate severity. *UGA recommendations. Approved 03.10.2019.* Kyev, 2019. 18 p.
10. Trost L. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad. Med. J.* 2005 Sep. 81(959). 580–5. doi: 10.1136/pgmj.2004.031633.
11. Vavricka S.R., Schoepfer A., Scharl M. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2015 Aug. 21(8). 1982–92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
12. Shapiro V.U., Lutfullin I.Y., Umasheva S.U. A case of an unusual course of nonspecific ulcerative colitis with a predominance of extraintestinal manifestations in the form of spondylarthritides and inflammatory pseudotumor. *Bulletin of modern clinical medicine.* 2013. Vol. 6. № 2. P. 38–42.

Отримано/Received 04.02.2021

Рецензовано/Revised 19.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 23.02.2021 ■

Information about author

Tetyana Nechipurenko, PhD, Associate Professor at the Department of internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.nechipurenko@gmail.com; phone +38(099)0805269; <https://orcid.org/0000-0002-7515-4536>

Conflicts of interests. Author declares 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.

T.B. Nechipurenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Extraintestinal manifestations as the clinical masks
of inflammatory bowel diseases**

Abstract. The article is devoted to a difficult disease for diagnostic search — inflammatory bowel disease. Both frequent combination of inflammatory bowel disease with extraintestinal manifestations and the possibility of extraintestinal lesions development before the intestinal symptoms determine the practical significance of doctors' awareness of the management of inflammatory bowel disease with comorbid pathology. The article presents two clinical cases

of the onset of non-specific ulcerative colitis with extraintestinal manifestations — gangrenous pyoderma and spondyloarthritis. The diagnostic search conducted allowed finding out in time the reasons for the development of extraintestinal manifestations, to diagnose the diseases, and the prescribed adequate treatment stabilized patients' condition.

Keywords: non-specific ulcerative colitis; pyoderma; arthropathy

Нечипуренко Т.Б.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Внекишечные проявления как клинические маски
воспалительных заболеваний кишечника**

Резюме. Статья посвящена сложной для диагностического поиска патологии — воспалительным заболеваниям кишечника. Частое сочетание воспалительных заболеваний кишечника с внекишечными проявлениями, возможность развития экстраинтестинальных поражений раньше кишечной симптоматики обуславливает практическую значимость осведомленности врачей в вопросах менеджмента воспалительных заболеваний кишечника с сочетанной патологией. В статье описаны два клиниче-

ских случая дебютов неспецифического язвенного колита с внекишечными проявлениями — гангренозной пиодермией и спондилоартритом. Проведенный диагностический поиск позволил своевременно выяснить причины развития внекишечных проявлений, диагностировать заболевания, а назначенное адекватное лечение стабилизировало состояние больных.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит; пиодермия; артропатия



УДК 616.34-002-074-097.3:612.017

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229437>

Степанов Ю.М., Тарасова Т.С., Стойкевич М.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

IgG4 як діагностичний критерій при запальних захворюваннях кишечника (огляд літератури)

Резюме. Запальні захворювання кишечника (ЗЗК), а саме виразковий коліт і хвороба Крона, які являють собою неспецифічне запалення шлунково-кишкового тракту, на сьогодні залишаються однією з найважливіших проблем сучасної гастроентерології. Золотим стандартом діагностики ЗЗК є ендоскопічне і гістологічне дослідження, але виявлення й перспектива використання неінвазивних біомаркерів дасть можливість підвищити якість діагностики, розробити нові методи прогнозування тяжкості ЗЗК, що, в свою чергу, дозволить поліпшити терапію, змінити якість життя пацієнтів з ЗЗК. Дослідження ролі гуморального імунітету в патогенезі ЗЗК показало, що IgG4 може бути одним з таких маркерів. У статті наведений огляд сучасних літературних джерел щодо значення IgG4 в патогенезі ЗЗК, доцільності та специфічності визначення IgG4 в плазмі крові і тканинного IgG4 як критерію диференційної діагностики ЗЗК та можливостей застосування як біомаркера прогнозування перебігу ЗЗК. Пошук проводився із застосуванням бази даних PubMed, MedLine, EMBASE, Cochrane library, Google scholar, Cyberleninka, eLibrary.

Ключові слова: запальні захворювання кишечника; виразковий коліт; хвороба Крона; IgG; IgG4; IgG4-пов'язані хвороби

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) лишаються однією з найбільш вагомих проблем сучасної гастроентерології. За оцінками, більше 1 мільйона жителів в США і 2,5 мільйона в Європі хворіють на ЗЗК. У більшості пацієнтів дана патологія діагностується у ранньому віці, а захворюваність продовжує зростати, що значною мірою збільшує фінансове навантаження на систему охорони здоров'я. Основними факторами, що впливають на фінансову складову, є витрати на госпіталізацію і хірургічні втручання. Непрямі витрати на ЗЗК, такі як втрата працездатності, перевищують прямі витрати (наприклад, в Канаді непрямі витрати становлять 1,6 млрд канадських доларів на рік порівняно з 1,2 млрд на прямі витрати). Нарешті, вартість зниження якості життя складно виміряти, але вона незмінно впливає на пацієнтів і їх сім'ї [1–4]. Багатоцентрові дослідження та метааналізи продемонструють зростаючу поширеність ЗЗК в країнах, що розвиваються [4–7].

ЗЗК являють собою неспецифічні запальні стани, що вражають шлунково-кишковий тракт [8, 9]. Виділяють два основних типи ЗЗК — хвороба Крона (ХК) і

виразковий коліт (ВК) [5, 10, 11], які підрозділяються на категорії за ступенем тяжкості захворювання, локалізацією ураження і терміном виникнення хвороби [12]. Діагностика запальних захворювань кишечника зазвичай базується на клінічних, ендоскопічних, рентгенологічних, гістологічних дослідженнях. Це стандарт, що залишається незмінним, незважаючи на нове розуміння імунологічної та генетичної складової ЗЗК [3–5, 8, 11, 13, 14]. Один із важливих гістологічних критеріїв, що дозволяють відрізнити ВК від хвороби Крона, — це наявність гранульом. Виявлення гранульом при морфологічному дослідженні слизової оболонки являє собою єдиний вирішальний критерій для розрізнення хвороби Крона і виразкового коліту [5, 12]. Однак гранульоми виявляються тільки в 40–60 % випадків хвороби Крона в зразках резекції і набагато рідше — у зразках біопсії (15–36 %) [8, 11]. Діагностика трансмурального запалення, характерного для хвороби Крона, а не для ВК, вимагає оперативних зразків, тому що біоптати товстої кишки, отримані при ендоскопії, як правило, не виходять за межі власної пластинки. У пацієнтів із ЗЗК, прояви яких обмежені

ободовою кишкою та/або не характеризуються типовими ендоскопічними або гістологічними даними, диференційна діагностика між двома захворюваннями часто є складною. Більш того, вважається, що у 15 % пацієнтів із 3ЗК «невизначений коліт» — термін, що використовується для випадків, які не можна віднести ні до хвороби Крона, ні до ВК [4, 15]. Таким чином, виявлення і можливість використання неінвазивних або малоінвазивних біомаркерів є актуальним і перспективним напрямком у вивченні 3ЗК. Дослідження ролі гуморального імунітету в патогенезі 3ЗК і можливість використання імуноглобулінів як біомаркерів запалення — це один із таких перспективних напрямків. А використання тканинних біомаркерів для диференціювання ВК від хвороби Крона допоможе розширити й поглибити галузь досліджень запальних захворювань кишечника [5, 9, 12].

За останні 20 років велика кількість досліджень, що стосуються патогенезу 3ЗК, була зосереджена на Т-клітинах. Велика кількість даних підтвердила, що критичне збільшення Т-лімфоцитів відіграє значну роль у розвитку 3ЗК [9]. У той же час важливість ролі гуморального імунітету в формуванні хронічного запалення при 3ЗК багато років випускалась з виду, і тільки в останні 5 років з'явилися дослідження, що вказують на важливе значення В-лімфоцитів у патогенезі запалення [2, 9].

В-лімфоцити остаточно диференціюються в плазматичні клітини, які характеризуються продукцією різних антитіл, які беруть активну участь в реакціях гуморального імунітету (алергічних, аутоімунних). Надмірна плазмоцитарна інфільтрація у власній пластинці кишечника є чудовою патологічною характеристикою 3ЗК, що свідчить про участь В-клітин в патогенезі 3ЗК [15, 16]. Основними показниками статусу гуморального імунітету є кількісний вміст імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG). IgG4, що становить найменшу частку з усіх ізотипів IgG, вважався незапальним антитілом. Однак його роль в різних аутоімунних розладах і навіть у виникненні раку стала предметом досліджень поряд з виявленням і поширеністю захворювань, пов'язаних з IgG4 [9, 17, 18]. На сьогодні досліджень, в яких вивчався рівень IgG4 у хворих на 3ЗК, небагато, і більшість з них ретроспективні, але результати цих досліджень доводять, що це перспективний напрямок для диференційної діагностики 3ЗК, визначення ступеня тяжкості,

прогнозування перебігу захворювання, оцінювання якості лікування [9, 13, 19–22].

Мета: вивчити можливість, доцільність та специфічність визначення IgG4 в плазмі крові і тканинному IgG4 як фактора диференційної діагностики 3ЗК і прогностичних можливостей на підставі світового та вітчизняного досвіду.

Методи. Інформаційний пошук результатів клінічних досліджень, систематичних оглядів, метааналізів, клінічних настанов з приводу ролі IgG4 при хронічних запальних захворюваннях кишечника проводився в базі Cochrane library, Medline/PubMed, Cyberleninka, eLibrary та в інших пошукових системах по ключових словах: IgG, IgG4, IBD, IgG4-RD, за період 5 років (з 2015 до 2020 р.). Робота проводилась відповідно до методичних рекомендацій «Уніфікована методика з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (I, II)», затверджених Наказом МОЗ України № 102/18 від 19.02.2009 та Наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі МОЗ України», визначає механізм розробки та впровадження науково обґрунтованих медичних стандартів та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги на засадах доказової медицини з метою забезпечення якості, доступності та ефективності медичної допомоги на основі принципів наступництва та безперервності надання, упорядкування та виключення дублювання медичних втручань та процедур, застосування медичних технологій та лікарських засобів з науково доведеною ефективністю [23].

Клас антитіл IgG є найпоширенішим у крові і становить до 75 % усіх циркулюючих антитіл. У своїй структурі IgG мають Fc-регіон, який здатний зв'язуватись із Fc-рецепторами на різних лімфоїдних, міелоїдних клітинах, включаючи В-клітини. Залежно від своєї структури 4 підкласи IgG можуть ініціювати різні ефекторні функції, такі як активація комплементу, рекрутування різних клітин рецепторами Fc та агоністична передача сигналів [24]. З чотирьох підкласів IgG4 є найрідкіснішим і становить 2–5 % від усього пулу [17, 24] (рис. 1).

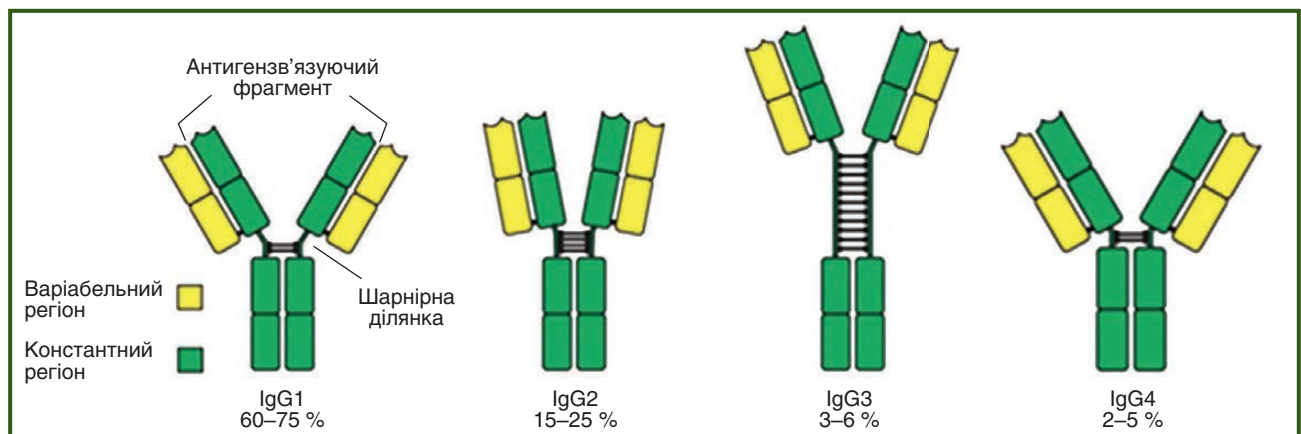


Рисунок 1 — Підкласи IgG [25]

До основних особливостей IgG4-антитіл порівняно з іншими підкласами IgG відносять відсутність ефекту активації комплементу.

IgG4 виступає в декількох ролях: так, він може виконувати захисну роль, бути просто випадковим маркером аберантної запальної відповіді або безпосередньо патогенним [26].

При вивченні ролі IgG4 при певних запальних станах, а саме при гіперчутливості і алергії, аутоімунних і імуноопосередкованих захворюваннях, інфекціях і злоякісних новоутвореннях, отримані нові дані, що розширюють наше розуміння ролі антитіл IgG4, які проявляються імуносупресивною дією, захищаючи людину від анафілактичних реакцій. При інших аутоімунних захворюваннях, таких як пухирчатка звичайна і міастенія, антитіла IgG4 є, навпаки, патогенними. Це стосується і таких злоякісних новоутворень, як меланома і холангіокарцинома, або гельмінтозних інфекцій, при яких антитіла IgG4 інгібують кліренс пухлинних клітин. Таким чином, IgG4 може реалізувати як патогенні ефекти і структурні пошкодження, так і функціонувати як захисне антитіло, послаблюючи шкідливі чинники [26, 27].

Концепція IgG4-пов'язаної хвороби (IgG4-ПХ) була вперше запропонована Хамано та співавт. у 2001 році, коли вони виявили збільшення рівня сироваткового IgG4 у пацієнтів з аутоімунним панкреатитом (АІП) [28, 29]. Відповідно до сучасного розуміння патогенезу аутоімунних захворювань, термін «склерозуючий і псевдотуморозний панкреатит» був замінений на

«аутоімунний», а він, у свою чергу, поступився місцем більш загальному терміну «IgG4-пов'язана хвороба». Саме вивчення АІП і виявлення подібних морфологічних змін в інших органах стало фундаментом для відокремлення IgG4-ПХ у клінічній медицині [30]. Разом з тим питання історії, патогенезу і діагностики IgG4-ПХ на сьогодні розглядаються крізь призму АІП [28].

Дослідження процесів регуляції IgG4 показують, що IgG4-ПХ може бути результатом гіперпродукції проти-запальних цитокінів, таких як інтерлейкін (IL)-4, IL-10, IL-21 та інших, які запускають надмірну відповідь IgG4-продукуючих плазматичних клітин (рис. 2) [20, 31–33].

Так, хронічна стимуляція активованими антиген-презентуючими клітинами індукує диференціацію нативних Т-клітин у Т-хелпери та особливі CD4⁺ CTL клітини пам'яті. Останні нещодавно були відокремлені у хворих на IgG4-ПХ. У лімфоїдних органах Т-хелпери взаємодіють із В-клітинами, що призводить до переключення останніх на продукцію IgG4 та їх диференціацію на плазмобласти. Клонально розмножені CD4⁺ CTL та активовані В-клітини і плазмобласти, що секретують IgG4, можуть бути чинниками IgG4-ПХ. Реактивація CD4⁺ CTL клітини пам'яті індукує презентацію антигенів на уражених ділянках тканини, що опосередковує запалення, апоптоз та фіброз через активацію макрофагів (рис. 2). При цьому збільшення індукційних Т-регуляторних клітин пам'яті в периферичній крові позитивно корелює з рівнем IgG4 в сироватці крові [20, 34]. У дослідженні, яке проводили

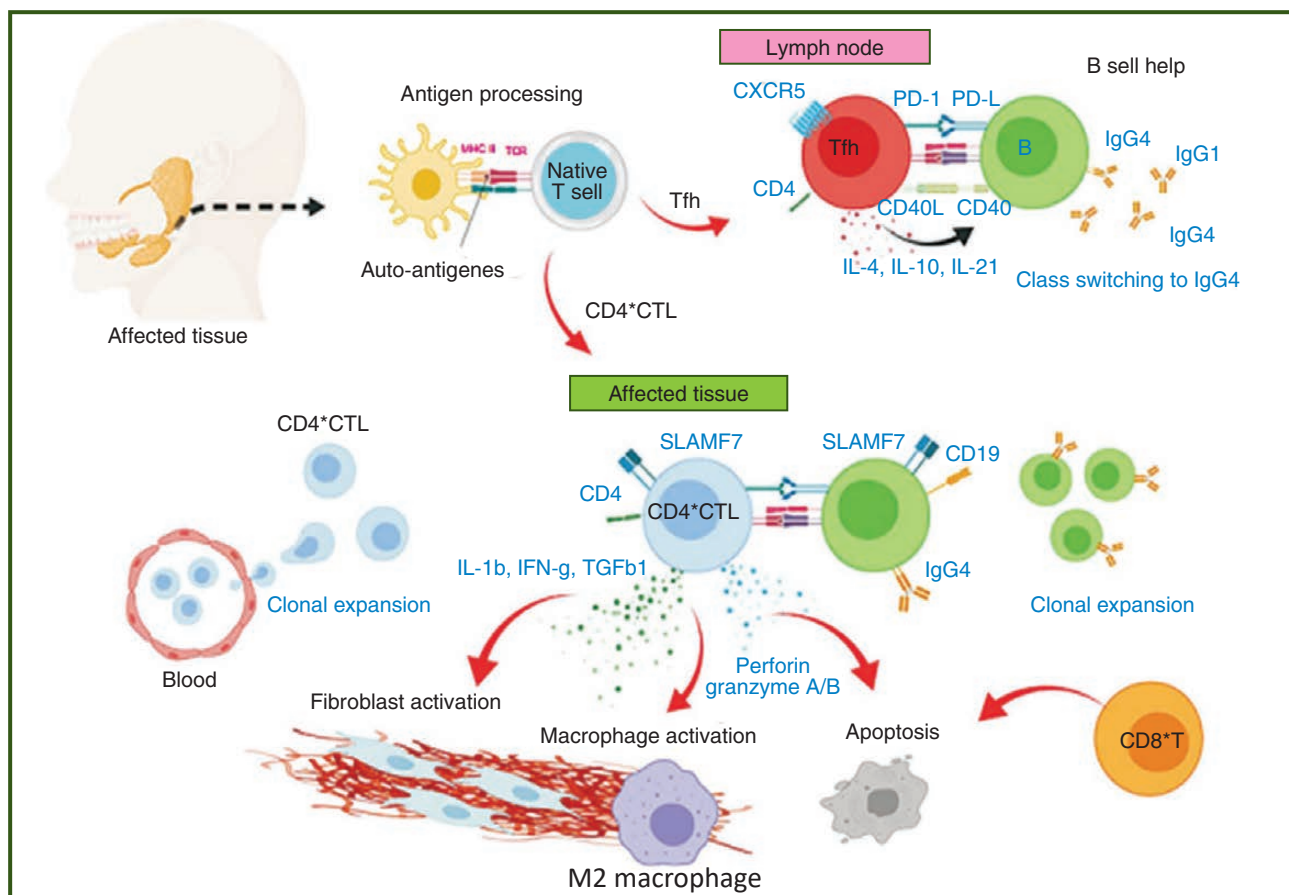


Рисунок 2 — Механізм дії IgG4 [33]

М. Коуабу зі співавторів, доведено, що виражена інфільтрація Т-регуляторними клітинами в печінці у пацієнтів з IgG4-склерозуючим холангітом підсилює вироблення IL-10 [35].

Тим не менш, хоча і передбачається, що в патогенезі IgG4-ПХ головну роль відіграє IgG4, однак пусковий механізм підвищення концентрації цього імунoglobуліну остаточно не встановлено, а ефекторні клітини ще не ідентифіковані.

Дослідження, проведені Т. Watanabe, К. Yamashita, показують, що присутність великої кількості IgG4 в умовах хронічного запалення слизової оболонки являє собою спробу зменшити запальний процес, обумовлений високою активністю плазматичних клітин, які спричиняють формування рубців і травматизацію тканин [36]. Таким чином, припускається не патогенетична, а, навпаки, захисна роль цих антитіл, а для визначення точного внеску IgG4 у розвиток IgG4-ПХ необхідне проведення подальших досліджень.

Слід зазначити, що на сьогодні прогрес у розумінні суті автоімунних захворювань досяг такого високого рівня, що фахівці в галузі ревматології та імунології визнали за необхідне акцентувати увагу професійного співтовариства на системності всіх автоімунних станів, незважаючи на наявність переважаючого клінічного симптомокомплексу та уявну органоспецифічність. І хоча спектр станів, що становлять IgG4-ПХ, остаточно не визначений, дана патологія вже трансформувалась у самостійну нозологічну форму, яка характеризується специфічним запальним процесом з інфільтрацією IgG4-позитивними клітинами, підвищенням рівня сироваткового IgG4 і прогресуючим фіброзом [37]. Велика поширеність IgG пояснює виражене фонове забарвлення при імуногістохімічному виявленні різних його підкласів [38]. При цьому концентрація IgG4 в сироватці дуже варіабельна: його значення коливаються в межах від 10 до 1400 мкг/мл, іноді досягаючи рівня понад 2000 мкг/мл [17, 39].

У 2012 році в Японії були встановлені клінічні діагностичні критерії IgG4-ПХ [40]:

1. Клінічна картина локального або множинного ураження, яке за методами візуалізації характеризується пухлиноподібною запальною інфільтрацією вогнищового або дифузного характеру.

2. Підвищення IgG4 в сироватці крові.

3. Гістологічна картина з такими ознаками:

— наявність лімфоплазмочитарної інфільтрації тканини з переважною наявністю IgG4-позитивних плазматичних клітин та CD4+ Т-лімфоцитів;

— фіброз, що має сторіформну структуру;

— облітеруючий флєбіт.

Діагноз IgG4-ПХ є переконливо доведеним за наявності всіх трьох критеріїв [31, 41, 42].

Стани, що є проявами IgG4-асоційованих захворювань:

— автоімунний панкреатит типу 1 (IgG4-асоційований);

— IgG4-асоційований склерозуючий холангіт;

— хвороба Мікуліча (IgG4-асоційований дакриоденіт і сіалоаденіт);

— склерозуючий сіалоаденіт (пухлина Кюттнера, IgG4-асоційована патологія піднижньощелепних залоз);

— запальна псевдопухлина очниць (IgG4-асоційоване запалення орбіти або орбітальна запальна псевдопухлина);

— хронічний склерозуючий дакриоденіт (збільшення слізної залози, IgG4-асоційований дакриоденіт);

— ідіопатичний ретроперитонеальний фіброз (хвороба Ормонда) і пов'язані захворювання (IgG4-асоційований ретроперитонеальний фіброз, IgG4-асоційований мезентерит);

— хронічний склерозуючий аортит і періаортит (IgG4-асоційований аортит і періаортит);

— тиреоїдит Риделя (IgG4-асоційоване захворювання щитоподібної залози);

— IgG4-асоційований інтерстиціальний пневмоніт і запальна псевдопухлина легень (IgG4-асоційована псевдопухлина легень);

— IgG4-асоційоване ниркове захворювання (у тому числі тубулоінтерстиціальний нефрит і мембранозний гломерулонефрит, вторинний щодо IgG4-ПХ) [41, 43].

В останнє десятиліття встановлені й інші захворювання, що супроводжуються підвищенням рівня IgG4, а також збільшенням кількості IgG4-позитивних плазматичних клітин, серед яких велика кількість злоякісних пухлин [44]. До числа рідких локалізацій відносяться ураження судин [45], гіпофіза, стінки шлунка та кишечника, молочної залози, уретри [46], мозкових оболонок та інших органів [47, 48]. Ці дані, по-перше, свідчать про те, що IgG4-ПХ може проявлятися в будь-яких органах, що мають сполучну тканину. По-друге, рідкі локалізації мають загальні риси, які зводяться не тільки до спільності морфологічних проявів і мімікрії пухлинних процесів. Слід зазначити, що будь-яка з локалізацій, що оцінюється в даний час як рідкісна, при накопиченні досвіду і знань в ділянці цієї патології може перейти в категорію типових [47].

Незважаючи на те, що IgG4 є визнаним маркером для діагностики IgG4-ПХ, останні дослідження припускають можливість певної ролі IgG4 в патогенезі 33К [9, 20].

Інтерес до тканинних IgG4-позитивних плазматичних клітин у хворих на 33К виник з вивченням асоціації 33К — переважно виразкового коліту зі склерозуючим холангітом та автоімунним панкреатитом [20, 49]. Хоча у пацієнтів з АІП описані випадки інфільтрації IgG4 слизової ободової кишки, все ж вважається, що АІП є позакишковим ускладненням 33К, а не навпаки. Крім того, залишається неясним, чи є IgG4-позитивний коліт самостійною нозологічною формою [49]. Попри той факт, що ВК іноді пов'язаний з підвищеним рівнем IgG4 та IgG4-позитивних плазматичних клітин у крові та слизовій оболонці кишечника, це захворювання жодним чином не є IgG4-пов'язаним. Так, ВК позбавлений як сторіформного фіброзу, так і флєбіту і, отже, не відповідає профілю захворювання, пов'язаного з IgG4 [9, 37].

За останні 10 років були проведені чисельні дослідження, в яких вивчалися стан IgG4-позитивних плазматичних клітин та рівень IgG4 у пацієнтів з ВК і хворобою Крона (Renu Virk, Shweta Shinagare, 2014 [50]; Raina A., Yadav D., 2013 [13]; Go Kuwata, Terumi Kamisawa, 2014

[51]; Topal F., 2014 [28]; Faria R.J., Clemente C.M., 2015 [52]; Şimşek H.D., Basyigit S., 2016 [22]; Chen X., Sun W., 2018 [19]; Wang Z., Zhu M., 2018 [9]; Koutroumpakis F., 2020 [21]). Цікаво, що практично в усіх дослідженнях не було зроблено спроб оцінити відмінність між пацієнтами, які отримували і не отримували імуносупресивну терапію. Це може частково пояснити суперечливі результати цих досліджень. Цими дослідженнями, по-перше, був показаний зв'язок між вмістом IgG4 та патологією кишечника, по-друге, визначено переважання цих імуноглобулінів та IgG4-плазматичних клітин саме при ВК та оцінка їх кореляцій з клінічною картиною та результатами лікування. Так, X. Chen, W. Sun (2018) оцінювали експресію IgG4 і TLR4 у пацієнтів з 33К і з'ясували їх роль в патогенезі хвороби. У дослідження була включена когорта з 68 пацієнтів із 33К та 20 здорових (контрольна група). Кишкова IgG4-позитивна (IgG4+) інфільтрація плазматичними клітинами оцінювалась за допомогою імуногістохімічного забарвлення. Рівні сироваткового IgG4 і TLR4 вимірювали методом імуноферментного аналізу. Результати показали, що інфільтрація плазматичними клітинами IgG4+ була більшою у пацієнтів із 33К (14 пацієнтів із 33К із 68 проти жодного з 20 контрольної групи ($p < 0,05$)). Уміст сироваткового IgG4 і TLR4 у групі 33К також був значно вищим порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) [19]. Зв'язок між рівнем IgG4 та 33К також був підтверджений Z. Wang, M. Zhu у результаті проспективного дослідження «випадок — контроль», що включало 232 пацієнти з 33К (104 із ВК і 128 із ХК) та 45 здорових контрольних осіб [9].

R.J. Faria, C.M. Clemente в своїй роботі показали підвищений сироватковий рівень IgG4 у 10 із 56 пацієнтів з 33К, що частіше спостерігався при ВК, причому коефіцієнт поширеності становив 16,42. Десяти пацієнтам діагностували екзокринну панкреатичну недостатність, яка не корелювала ні з активністю захворювання, ні з рівнями IgG4 у сироватці [52].

Renu Virk, Shweta Shinagare в своєму дослідженні продемонстрували, що при ВК визначається значно більша кількість IgG4-позитивних плазматичних клітин, ніж при хворобі Крона. Хворі на ВК з високою ендоскопічною активністю показали більш високі показники IgG4,

ніж ті, у кого активність захворювання була низькою. Рівень IgG4-позитивних плазматичних клітин у пацієнтів також залежав від поширеності патологічного процесу. Так, при панколіті було виявлено вищу кількість IgG4-позитивних плазматичних клітин, але ця різниця не досягла статистичної значущості ($p = 0,09$) [50]. У цього дослідження є декілька недоліків. Перший з них — його ретроспективний характер. Крім того, у дослідників не було доступу до визначення рівня сироваткового IgG4. Також не порівнювалась тяжкість захворювання з рівнем IgG4. Проте попередня робота показала кореляцію між тяжкістю запалення, викликаного захворюванням кишечника, і підвищеною кількістю IgG4-позитивних плазматичних клітин.

Частина робіт присвячена оцінці зв'язку клінічної картини 33К із вмістом тканинних і сироваткових IgG4. A. Raina зі співавт. у 2013 р. провели ретроспективне дослідження, в якому на архівних біоптатах прямої кишки оцінювали розподіл тканинного IgG4 у слизовій оболонці товстої кишки пацієнтів з 33К і корелювали гістологічні дані з клінічною картиною. Клінічно значимою вважалась присутність більше 10 клітин IgG4 в полі зору. Значна інфільтрація спостерігалась майже у чверті (у 24 %) пацієнтів, причому це були переважно хворі на ВК. Кореляція між кількістю клітин IgG4 і активністю запалення в цьому дослідженні не була доведена [13]. Ці дані збігаються із даними Go Kuwata та Terumi Kamisawa щодо відсутності зв'язку між ендоскопічною тяжкістю та активністю, але була виявлена кореляція із рівнем тканинного IgG4. Крім того, була доведена відсутність зв'язку між позитивною інфільтрацією IgG4 при ВК і супутнім АІП, що свідчить про безпосередню участь IgG4 в патогенезі 33К [51].

У 2016 р. H.D. Şimşek, S. Basyigit провели порівняння типу і тяжкості запального захворювання кишечника у зв'язку з щільністю інфільтрації IgG4, що оцінювалась за імуногістохімічним забарвленням. Були досліджені біоптати товстої кишки 55 пацієнтів з виразковим колітом і 17 пацієнтів з хворобою Крона. Кількість IgG4-позитивних плазматичних клітин, забарвлених імуногістохімічно, підраховували як мінімум у 5 потужних полях (HPF) для кожного зразка. Наявність більше 10 IgG4-ПК у HPF вважалась клінічно значущою (рис. 3, 4).

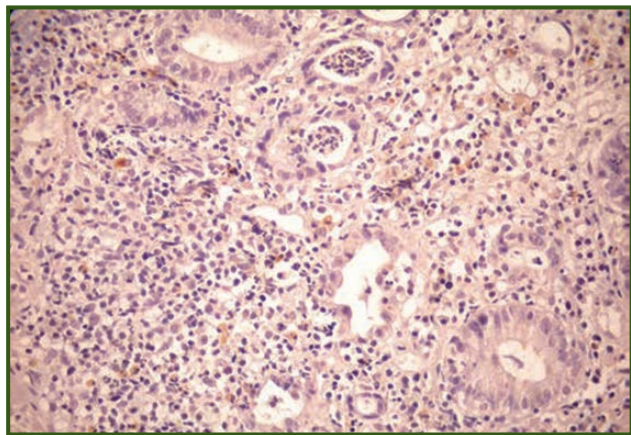


Рисунок 3 — Плазматичні клітини IgG4+ з сильним цитоплазматичним забарвленням > 10 клітин в п/з при ХК [22]

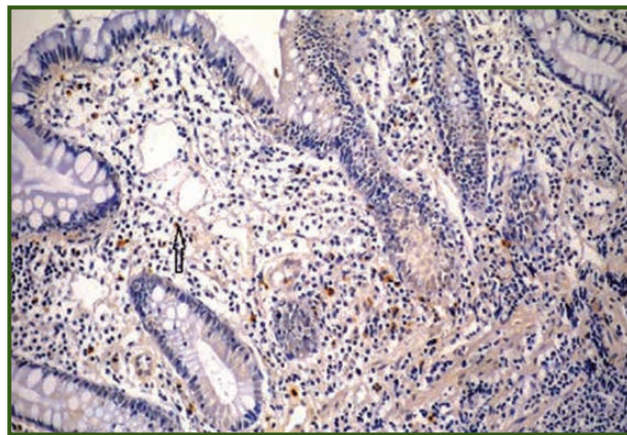


Рисунок 4 — Плазматичні клітини IgG4+ з сильним цитоплазматичним забарвленням > 10 клітин в п/з при ВК [22]

У результаті дослідження було з'ясовано, що поширеність IgG4-позитивних плазматичних клітин у власній пластинці слизової оболонки товстої кишки була значно вище у пацієнтів з ВК, ніж у пацієнтів з ХК ($p = 0,01$). Крім того, поширеність IgG4-позитивних плазматичних клітин збільшувалась відповідно до ендоскопічної та гістологічної активності у пацієнтів з ВК. Навпаки, не було виявлено значної кореляції між позитивним IgG4 і патологічною активністю в групі ХК. Встановлено, що IgG4-позитивні пацієнти з ВК також виявляли ознаки більш тяжкого захворювання порівняно з IgG4-негативними пацієнтами [22].

Z. Wang, M. Zhu, які вже згадувалися вище, у своєму когортному дослідженні вивчали рівні сироваткового IgG4, співвідношення IgG4/IgG і інфільтрацію IgG4-позитивними плазматичними клітинами у китайських пацієнтів з 3ЗК, аналізували їх зв'язок з клінічними характеристиками. Дослідження включало 232 хворих (104 на ВК і 128 на ХК). Рівні загального IgG та його фракції IgG4, а також їх співвідношення у сироватці крові оцінювались у всіх пацієнтів, крім того, у 117 була взята біопсія під час колоноскопії (58 ВК і 59 ХК) для оцінки інфільтрації слизових IgG4+ плазматичними клітинами. Проспективне дослідження продемонструвало, що частині пацієнтів з 3ЗК притаманне збільшення рівня сироваткового і тканинного IgG4. Ці пацієнти, як правило, були схильні до більш тяжких і обширних уражень. Отримані дані свідчать про те, що високий рівень IgG4 може бути маркером для нового підтипу ВЗК. Треба зазначити, що вміст сироваткового і тканинного IgG4 знижувався після лікування глюкокортикостероїдами або іншими імунодепресантами [9]. Кореляцію лікування з показниками IgG досліджували також F. Koutroumpakis із співавт. Учені за допомогою множинного регресивного аналізу довели, що зниження рівня IgG4 пов'язано з тривалим прийомом біологічної терапії ($p = 0,002$), стероїдів ($p = 0,049$), великою кількістю госпіталізацій ($p < 0,001$), призначенням антибактеріальної терапії амбулаторно ($p < 0,001$) та хірургічними втручаннями у хворих на ХК ($p = 0,011$) [21].

У дослідженні F. Toral із співавт., проведеному на 119 пацієнтах із 3ЗК, виявили IgG4-позитивне забарвлення плазматичних клітин у товстій кишці у 21 (17,6 %). У 5 з них рівень IgG4 у сироватці крові був підвищений (> 140 мг/дл). Із загальної кількості 4,2 % (5/119) мали як IgG4-позитивне забарвлення плазматичних клітин у товстій кишці, так і підвищений рівень IgG4 у сироватці крові. Демографічні особливості, тип й активність захворювання та відповідь на лікування (особливо на лікування стероїдами) були подібними між IgG4-негативними та IgG4-позитивними групами [28].

Вищевказані дослідження показали, що підвищення рівня IgG4, як сироваткового, так і тканинного, притаманне пацієнтам з 3ЗК, а саме із ВК; імуногістохімічне забарвлення може передбачати тяжкість захворювання при ВК, а значення сироваткового IgG4 може бути корисним маркером для диференційної діагностики між ВК та ХК. Разом з цим треба зазначити, що проспективних досліджень, які оцінювали б вплив імуносупресивної терапії на рівень IgG4 у хворих на 3ЗК, ще недостатньо.

Поглиблення знань щодо ролі IgG4 у розвитку та перебігу хронічних запальних захворювань кишечника буде сприяти покращенню діагностики, розробці методів прогнозування тяжкості хронічних запальних захворювань кишечника, що дозволить оптимізувати терапію, підвищити якість життя пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень відділу захворювань кишечника Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України».

Внесок авторів: Ю.М. Степанов — концепція та дизайн дослідження; М.В. Стойкевич — ідея дослідження, редагування статті; Т.С. Тарасова — обробка клінічних і статистичних даних, аналіз отриманих даних, написання статті.

Список літератури

1. Farahmand F. et al. IgG4 subclass and gamma-glutamyl transferase in children with ulcerative colitis with primary sclerosing cholangitis and without sclerosing cholangitis. *Clinical and Experimental Hepatology*. 2019. № 5(4). P. 285-288. doi: 10.5114/ceh.2019.89119.
2. Armstrong H. et al. Host immunoglobulin G selectively identifies pathobionts in pediatric inflammatory bowel diseases. *Microbiome*. 2019. № 7(1). P. 1-17. doi: 10.1186/s40168-018-0604-3.
3. Sub Lee H., Jae Lee K. Immunoglobulin G4-related immune responses to common food antigens in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Turkish Journal of Gastroenterol*. 2019. № 5(5). P. 408-414. doi: 10.5152/tjg.2019.18466.
4. Kaplan G.G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015. № 12(12). P. 720-727. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150.
5. Dmochowska N., Wardill H.R., Hughes P.A. Advances in Imaging Specific Mediators of Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. № 19(9). P. 2471. doi: 10.3390/ijms19092471.
6. Ng S.C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018. № 390. P. 2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
7. Kaplan G.G., Ng S.C. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017. № 152(2). P. 313-321. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.020.
8. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019. № 68(3). P. 1-106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484.
9. Wang Z. et al. High level of IgG4 as a biomarker for a new subset of inflammatory bowel disease. *Scientific Reports*. 2018. № 8(1). P. 10018. doi: 10.1038/s41598-018-28397-8.
10. Limketkai B.N., Wolf A., Parian A.M. Nutritional Interventions in the Patient with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Clinica of North America*. 2018. № 47(1). P. 155-177. doi: 10.1016/j.gtc.2017.09.007.
11. Lee S.H., Kwon J., Cho M.L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intestinal Research*. 2018. № 16(1). P. 26. doi: 10.5217/ir.2018.16.1.26.

12. Šimurina M. et al. Glycosylation of Immunoglobulin G Associates With Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2018. № 154(5). P. 1320-1333. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.002.
13. Raina A. et al. Mucosal IgG4 cell infiltration in ulcerative colitis is linked to disease activity and primary sclerosing cholangitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013. № 19(6). P. 1232-7. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281344d.
14. Dietary Guidance for Patients with Inflammatory Bowel Disease from the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020. № 18. P. 1381-1392. doi: 10.1016/j.cgh.2020.01.046.
15. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013. № 7(10). P. 827-851. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.001.
16. Smids C. et al. The value of serum antibodies in differentiating inflammatory bowel disease, predicting disease activity and disease course in the newly diagnosed patient. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017. № 52(10). P. 1104-1112. doi: 10.1080/00365521.2017.1344875.
17. Crescioli S. et al. IgG4 Characteristics and Functions in Cancer Immunity. *Current Allergy and Asthma Report*. 2016. № 16(1). P. 7. doi: 10.1007/s11882-015-0580-7.
18. Kamisawa T., Zen Y., Pillai S., Stone J.H. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015. № 385(9976). P. 1460-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0.
19. Chen X. et al. IgG4+ plasma cell infiltration is correlated with the development of inflammatory bowel disease and can be regulated by TLR-4. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2018. № 11(9). P. 4537-4544. PMID: 31949851; PMCID: PMC6962960.
20. Navaneethan U. et al. IgG4-associated ampullitis and cholangiopathy in Crohn's disease. *J. Crohn's. Colitis*. 2011. № 5(5). P. 451-6. doi: 10.1016/j.crohns.2011.03.007.
21. Koutroumpakis F. et al. Serum IgG4 Subclass Deficiency Defines a Distinct, Commonly Encountered, Severe Inflammatory Bowel Disease Subtype. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2020. doi: 10.1093/ibd/izaa230.
22. Şimşek H.D. et al. Comparing the type and severity of inflammatory bowel disease in relation to IgG4 immunohistochemical staining. *Acta Gastroenterol. Belg*. 2016. № 79(2). P. 216-21. PMID: 27382941.
23. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі МОЗ України». URL: www.moz.gov.ua.
24. Valenzuela N.M., Schaub S. The Biology of IgG Subclasses and Their Clinical Relevance to Transplantation. *Transplantation*. 2018. № 102. P. 7-13. doi: 10.1097/TP.0000000000001816. PMID: 29266057.
25. Immunoglobulin G (IgG)-Structure, Subclasses and Functions. URL: <https://microbenotes.com/immunoglobulin-g-igg-structure-subclasses-and-functions/> (дата звернення 1.09.2020).
26. Trampert D.C. et al. On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*. 2018. № 1864(4). P. 1401-1409. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.07.038.
27. Harkness T. et al. Immunoglobulin G and immunoglobulin G subclass concentrations differ according to sex and race. *Annals of Allergy Asthma Immunology*. 2020. № 125. P. 190-195. doi: 10.1016/j.anai.2020.03.018.
28. Topal F. et al. The prevalence of IgG4-positive plasma cell infiltrates in inflammatory bowel disease patients without autoimmune pancreatitis. *Turkish Journal of Gastroenterol*. 2014. № 25(5). P. 558-62. doi: 10.5152/tjg.2014.5714.
29. Kotani H. et al. A case of IgG4-related disease presented with Kimura disease-like skin eruption, rheumatoid arthritis-like abnormality and interstitial pneumonia. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2020 Mar 19. doi: 10.1111/ced.14222. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 32189363.
30. Ishikawa H. et al. IgG4-related disease in the differential diagnosis of lung nodules. *Respirology Case Reports*. 2020. № 8(4). P. 550. doi: 10.1002/rcr2.550.
31. Tang J. et al. Biomarkers in IgG4-related disease: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.018.
32. Castro-Dopico T., Clatworthy M.R. IgG and Fcγ Receptors in Intestinal Immunity and Inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2019. № 10. P. 805. doi: 10.3389/fimmu.2019.00805. PMID: 31031776. PMCID: PMC6473071.
33. Maehara T., Moriyama M., Nakamura S. Review of a novel disease entity, immunoglobulin G4-related disease. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2020. № 46(1). P. 3-11. doi: 10.5125/jkaoms.2020.46.1.3.
34. Miyoshi E. et al. Role of aberrant IgG glycosylation in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Proteomics Clinical Applications*. 2016. № 10(4). P. 384-90. doi: 10.1002/prca.201500089. PMID: 26427763.
35. Koyabu M. et al. Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *Journal of Gastroenterology*. 2010. № 45(7). P. 732-741. doi: 10.1007/s00535-010-0199-3.
36. Watanabe T., Yamashita K., Kudo M. IgG4-Related Disease and Innate Immunity. *Current Top Microbiology and Immunology*. 2017. № 401. P. 115-128. doi: 10.1007/82_2016_42.
37. Satou A. et al. Clinicopathological differential diagnosis of IgG4-related disease: A historical overview and a proposal of the criteria for excluding mimickers of IgG4-related disease. *Pathology International*. 2020. № 1(12). doi: 10.1111/pin.12932. (Epub ahead of print). PubMed PMID: 32314497.
38. Raess P.W. et al. Overlapping Morphologic and Immunohistochemical Features of Hashimoto Thyroiditis and IgG4-Related Thyroid Disease. *Endocrine Pathology*. 2015. № 26(2). P. 170-177. doi: 10.1007/s12022-015-9368-5.
39. Nirula A. et al. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Current Opinion in Rheumatology*. 2011. № 23(1). P. 119-124. doi: 10.1097/bor.0b013e3283412fd4.
40. Deshpande V. et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathology*. 2012. № 2(9). P. 1181-1192. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
41. Maehara T., Moriyama M., Nakamura S. Review of a novel disease entity, immunoglobulin G4-related disease. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2020. № 46(1). P. 3-11. doi: 10.5125/jkaoms.2020.46.1.3.
42. Буеверов А.О., Кучерявый А.О. IgG4-ассоциированная болезнь: монография. М.: МГМУ им. И.М. Сеченова, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, 2014. 128 с.
43. Ling J. et al. Clinical and imaging features of IgG4-related kidney disease. *Abdominal Radiology*. 2020. № 45(6). P. 1915-1921. doi: 10.1007/s00261-020-02477-8.

44. Ebbo M. et al. *Maladie systémique associée aux IgG4: une pathologie émergente? Mise au point et revue de la littérature. La Revue de Médecine Interne.* 2012. № 33(1). P. 23-34. doi: 10.1016/j.revmed.2011.08.012.
 45. Raparia K. et al. *Inflammatory aortic aneurysm: possible manifestation of IgG4-related sclerosing disease. Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013. № 6(3). P. 469-75. PMID: 23411750. PMCID: PMC3563203.
 46. Zhong W. et al. *A Rare Case of Ureteral IgG4 Disease Masquerading as Urothelial Carcinoma. Urology.* 2018. № 118. P. 1-2. doi: 10.1016/j.urology.2018.05.019.
 47. Chang J., Zhang W. *Infrequent organ involvement of IgG4-related diseases: a literature review. Clinical Rheumatology.* 2018. № 37(5). P. 1153-1159. doi: 10.1007/s10067-018-4048-8. PMID: 29502226.
 48. Boban J., Ardali S., Thurnher M.M. *Leptomeningeal form of Immunoglobulin G4-related hypertrophic meningitis with perivascular spread: a case report and review of the literature. Neuroradiology.* 2018. № 60(7). P. 769-773. doi: 10.1007/s00234-018-2028-y. PMID: 29736618; PMCID: PMC5995998.
 49. Iida T. et al. *The Etiology of Pancreatic Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Journal of Clinical Medicine.* 2019. № 8(7). P. 916. doi: 10.3390/jcm8070916. PMID: 31247968; PMCID: PMC6679036.
 50. Virk R. et al. *Tissue IgG4-positive plasma cells in inflammatory bowel disease: a study of 88 treatment-naïve biopsies of inflammatory bowel disease. Modern Pathology.* 2013. № 27(3). P. 454-459. doi: 10.1038/modpathol.2013.121.
 51. Kuwata G. et al. *Ulcerative colitis and immunoglobulin G4. Gut and Liver.* 2014. № 8(1). P. 29-34. doi: 10.5009/gnl.2014.8.1.29.
 52. Faria R.J., Clemente C.M., Carneiro F.P., Santos-Neto L. *Can IgG4 Levels Identify the Ulcerative Colitis Subtype of Inflammatory Bowel Disease? Gastroenterology Research.* 2015. № 8(2). P. 178-185. doi: 10.14740/gr648w.
- Отримано/Received 04.02.2021
Рецензовано/Revised 19.02.2021
Прийнято до друку/Accepted 26.02.2021 ■

Information about authors

T.S. Tarasova, post-graduate student, Department of intestinal diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: ts.tarasova81@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6444-6253>

Yu.M. Stepanov, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the State Institution "Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; Chief Specialist of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine in Gastroenterology and Dietetics, Honored Doctor of Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>

M.V. Stoykevych, PhD, Head of the Department of intestinal diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6111-7267>

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.

Yu.M. Stepanov, T.S. Tarasova, M.V. Stoykevich

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

IgG4 as a diagnostic marker of inflammatory bowel disease (literature review)

Abstract. Inflammatory bowel disease (IBD), namely ulcerative colitis and Crohn's disease, which are non-specific inflammation of the gastrointestinal tract, remain one of the most important problems of modern gastroenterology today. The golden standard for the diagnosis of IBD is an endoscopic and histological examination, but the detection and prospects of non-invasive biomarkers will improve the quality of diagnosis, allow developing new methods for predicting the severity of IBD, which in turn will improve therapy, change the quality life of patients with IBD. The studies of the role of humoral immunity in the pathogenesis of IBD have

shown that IgG4 may be one of these markers. The article presents a review of modern literature sources on the value of IgG4 in the pathogenesis of IBD, the feasibility and specificity of the determination of IgG4 in blood plasma and tissue IgG4 as a criterion for differential diagnosis of IBD and the possibility of using it as a biomarker for predicting IBD. The search was performed using the database PubMed, MedLine, EMBASE, Cochrane library, Google scholar, Cyberleninka, eLibrary.

Keywords: inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn's disease; IgG; IgG4; IgG4-related disease



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

Як долали епідемії наші попередники

Резюме. У статті показано безкомпромісну боротьбу лікарів з інфекціями на зламі XIX–XX століть у Катеринославській губернії. Найпоширенішими епідеміями в той час були холера, віспа, дифтерія, чума, висипний та поворотний тифи тощо. Наведено статистичні дані про поширеність епідемій на Катеринославщині. Наведені методи боротьби з інфекційними захворюваннями.

Ключові слова: епідемії; холерний бунт; лікарі-подвижники; Катеринославщина (Дніпропетровщина)

У середині XIX століття по всій Російській імперії лютували епідемії, переважно холери, віспи, черевного тифу, дифтерії та чуми. Це було пов'язано з незадовільними санітарно-гігієнічними умовами, скупченістю населення, недостатнім наданням медичної допомоги. Загрозу для тварин завдавали сибірська виразка, чума, сип. Найефективнішими засобами боротьби з інфекційними захворюваннями на той час були карантинні заходи, оголошені урядом. У зв'язку з низькою свідомістю населення і недостатнім рівнем просвітницької роботи переважна більшість населення, особливо в сільській місцевості, вороже ставилася до лікарів і проведення ними протиепідемічних заходів.

Холерний бунт у Петербурзі

Найбільша епідемія холери в Петербурзі, що спричинила так званий холерний бунт, спалахнула в 1831 році. Інфекцію принесли з Індії у Європу британські солдати. Про причину цього захворювання прості люди не мали достатнього уявлення. Винуватцями епідемії вважали лікарів, переважно німецького і польського походження, які нібито навмисно труїли людей, направляли здорових до лікарні й там давали отруєні ліки тощо. Неймовірна жара, що тоді тривала в Петербурзі, сприяла поширенню інфекції. У місті почалися погроми: руйнували лікарні та холерні бара-

ки, вбивали лікарів і схожих на них, якщо знаходили склянки з ліками.

Головні події бунту відбулися 22 липня 1831 року на Сінній площі, що знаходилася біля однойменного ринку. Натовп кричав: «Бий лікарів!» Бунтарі розгромили лікарню в Таїровому провулку (нині провулок Бринько), вбили кількох лікарів і поліцейських. На площу вивели війська. Спогади сучасників неоднозначні щодо початку активних дій: поліції чи бунтівників.

Як би там не було, імператор Микола I, дізнавшись про бунт, приїхав із Петергофа на Сінну площу. Смілива поява царя, його яскрава промова знизили напруження натовпу. Люди поступово почали розходитися, запевняючи у відданості цареві. Про сміливу поведінку Миколи I видатний поет Олександр Пушкін написав у вірші «Герой»:

*...Клянусь: хто життям своєю
Іграв перед сумрачним недугом,
Чтоб ободрить угасший взор,
Клянусь, тот будет небу другом,
Каков бы ни был приговор...*

Ці події яскраво відобразив у літографії художник В.Ф. Фримен «Як цар не побоявся холери» (1831 рік). Відголоски тих подій відчувалися й у деяких віддалених містах імперії, але були нетривалими й незначни-

ми. Так, у повітовому Хвалінському Саратовської губернії натовп вбив санітарного лікаря А.М. Молчанова під час проведення ним протиепідемічних заходів.

Епідемія холери в Новомосковському повіті

На боротьбу з епідемічними захворюваннями в Катеринославській губернії земським зібранням асигнувалося 30 000 карбованців щорічно. Найбільш лютою виявилася епідемія холери 1865 року в Новомосковському повіті. Це призвело до необхідності відкриття в повітовому центрі холерного комітету. В його обов'язки входило здійснення «своєчасних розпоряджень про припинення епідемії». Водночас діяли: земські органи, які займалися охороною здоров'я, і холерний комітет. Дублювання заходів характерне для часів реформ, коли народжується щось нове.

До нас дійшли імена лікарів 150-річної давності, які рішуче діяли для припинення епідемії холери в нашому краї. Це повітовий лікар Олексій Петрович Волошинов, міський новомосковський лікар Павло Кіндратович Тяпочкін, лікар Палати державного майна Діонісій Феліціанович Смогловський та інші. За свою діяльність вони заслуговували всілякої подяки. Комітетом були запрошені лікарі: Володимир Федорович Соловійов, Павло Васильович Щиrowsький і Йосип Йосипович Свенцицький. Залишивши свої власні обов'язки, подвижники присвятили себе допомозі хворим на холеру.

За даними комітету, під час епідемії 1866 року захворіли 1179 осіб, померли 192 особи, одужали 987 осіб. Проте наведені цифри навіть самими сучасниками піддавалися сумніву як значно занижені з урахуванням великої смертності, що спостерігалась у деяких місцях згаданого повіту.

Після припинення холерної епідемії в повіті спалахнула епідемія на вівцях, а слідом за тим — на рогатій худобі. Комітет здоров'я та Управа відправили в повіт ветеринарних лікарів Матвія Францевича Ключинського і Степана Семеновича Скоробогатова (батька відомого катеринославського архітектора Дмитра Скоробогатова). До речі, вони мали навіть обмежені права на здійснення лікарської практики. Ветлікарі вживали всіх заходів, щоб припинити хвороби і падіж тварин. Проте наслідки епідемії були настільки зловісні, що заходи інколи не приносили користі. При цьому час і брак коштів позбавляли лікарів можливості діяти успішно.

В архівах комітету зберігалася статистика щодо ураження епідеміями худоби. Тоді захворіло 5154 голови рогатої худоби, із них пало 2820, а видужали лише 2334. Тепер про овець. Захворіла 891 вівця, пало 597 овець, одужало 294. Причому наведені цифри стосувалися тільки селянських господарств; у поміщицьких економіях статистика не досліджувалася.

«Цивільних хворих не приймаємо...»

Як виглядала в тих екстремальних умовах місцева лікарня? За розпорядженням губернського Приказу громадського піклування (слово «піклування» означа-



Імператор Микола I під час ліквідації холерного бунту на Сінній площі.
Літографія В.Ф. Фримена. 1838 рік

ло опіку, догляд, турботу) 15 серпня 1865 року лікарню передали у відання повітової земської управи.

На той час міська лікарня стала військовим лазаретом. Прийом до неї цивільних хворих був заборонений. Здавалося, земська управа повинна користуватися правом поміщати в лікарню хворих усіх станів. Адже при малій кількості військових хворих залишалася достатня кількість вільних ліжок для лікування цивільних. Тільки за такої умови лікарня могла б перебувати у віданні новоствореного земства. Але парадокс полягав у тому, що лазарет у 1866 році все ще утримувався за рахунок військового відомства і слугував тільки для самих військових. Земці розводили руками: участь управи в завідуванні такою лікарнею виглядала зовсім зайвою.

Для організації медицини потрібні були кошти, а їх у всі часи не вистачає. Однак земська управа складала кошторис для облаштування в місті лікарні всього-навсього на 25 ліжок. З того кошториса, по суті, почалася медична справа на Новомосковщині: після відкриття



Усе холера винна. Художник П. Федотов. 1848 рік

лікарні в повітовому центрі потроху стали відкривати маленькі, крихітні лікарні та фельдшерські пункти в різних кінцях повіту. Лікарні підпорядковувалися земській управі, між ними укладалися відповідні контракти (угоди).

Складнощі в роботі Новомосковської земської управи

Звернемося до тогочасної практики. Контракт уклали між підрядником, купецьким сином Мойсеєм Тавровським і Катеринославським Приказом громадського піклування. Контрагент брав на себе обов'язок через два місяці після затвердження контракту побудувати замість старої лазні нову. Стару будівлю планували перетворити на каплицю для померлих. Тавровський не поспішав виконувати це зобов'язання, хоч управа наполягала.

Будівництво лазні йшло так повільно, що не могло своєчасно завершитися й загрозувало стати довгобудом. Земська управа просила Тавровського збільшити кількість робітників, але він ігнорував прохання, робота не прискорювалася. Під час огляду об'єкта будівництва працівниками управи виявилось таке: споруда настільки мала, що намір Тавровського відкрити там лазню на дві половини (чоловічу та жіночу) не міг бути здійсненим. Уповільнене будівництво не давало жодних шансів на швидке завершення об'єкта. У рішенні управи говорилося: «Відносно колишньої лазні спонукати п. Тавровського, щоб він вжив заходів до виправлення її та доведення до такої міри, щоб вона була зручна для хворих».

Підрядник Тавровський показав свою несумлінність і недбалість також в інших випадках. Наприклад, на річці Вовчій у Павлограді був пором, що потребував негайного ремонту, тому що загрожував небезпечкою для проїжджаючих. 28 вересня 1861 року уклали контракт із купцем Тавровським на ремонт поромів через річки Вовчу і Гніздуку. Минув час, виявилось, що підрядник відремонтував пороми недбало і не два, як обумовлено за контрактом, а один. Хоча гроші справно отримав за ремонт. У зв'язку з цим домовлено: «На період виправлення недоліків ремонту користуватися

приватним поромом економії п. Лихачова по 5 карбованців сріблом у день». Ось про такі проблеми в перші роки функціонування земства нагадала епідемія холери 1866 року.

Видатний художник Павло Федотов на картині «Усе холера винна» майстерно відобразив побутову сценку. Під час вечірки, після зловживання алкогольними напоями та їжею, чоловік зі стільця впав на підлогу. Оточуючі намагалися допомогти йому. Вони з острахом припускають, що стан гуляки обумовлений холерою, що на той час лютувала в місті (один із запрошених гостей тримає в руках газету з новинами), а не надмірним зловживанням спиртних напоїв. Інші учасники вечірки не звертали увагу на подію, продовжували випивати й обговорювати свої справи. Митець у картині висміяв людські недоліки, зокрема пияцтво, панікерство. На зворотній стороні полотна він написав вірш:

*Как лукавого в грехах,
Наш брат укоряет,
Так, когда холеры страх
В городе гуляет.
Все всему она виной,
Все холеры. Так иной,
Чуть до вкусного дорвется,
Не утерпит — так напнется,
Что в здоровую-то пору
Переварит желудку в пору.
Так подчас, забывши страх,
На приятельских пирах
Выпьют одного вина
По полдюжины на брата.
Смотришь — худо, кто ж вина,
Все холера виновата.*

Холерний бунт в Юзівці

У XIX столітті епідемії продовжували спалахувати в різних місцях великої Катеринославської губернії, до складу якої входила Юзівка (нині Донецьк). Як відомо, у 1869 році землі в цій місцевості придбав британський промисловець Джон Юз. Він став буду-



Подія біля холерного барак.
Художник І. Владимиров



Тифозний барак.
Фото початку XX століття

вати там завод, поруч виникло робітниче поселення, назване на його честь Юзівкою. Скупченість населення, низький санітарно-гігієнічний рівень сприяли розвитку інфекційних хвороб. У 1892 році в Юзівці спалахнула холера. Підбурювачі-революціонери стали поширювати чутку, ніби лікарі морять народ і самі поширюють заразу. Почалося, як завжди, із розгрому винних магазинів. П'яні люди, переважно робітники заводу, пішли грабувати крамниці та палити казенні установи.

На той час губернатором Катеринославської губернії був Володимир Карлович Шліппе. Він послав екстреним поїздом два батальйони Софійського піхотного полку під командою полковника графа Павла Шувалова для приборкання бунту. Згодом і сам приїхав туди.

З приходом військ заворушення припинилися. Проводилися пошуки й арешт бунтівників і мародерів, які розтягнули по домівках і сусідніх селах награване майно. Крім нищення і пограбувань, було чимало й людських жертв. Визнали винними 400 осіб. Губернатор наказав здійснити покарання — публічну екзекуцію різками. Заарештованих не судили, родини не втратили своїх годувальників. За спогадами Федора Шліппе, сина губернатора, масова екзекуція та швидкість покарання справили на населення сильне враження. Через два місяці губернатор знову відвідав Юзівський завод. Усе відбувалось у звичному режимі, без гніву і невдоволення. У губернії порядок був відновлений.

Черевний тиф на Катеринославщині (сучасній Дніпропетровщині)

У липні 1895 року в Катеринославській губернії збільшилася кількість хворих на черевний тиф. У серпні того ж року всі ліжка терапевтичного відділення губернської лікарні зайняли хворі із цією патологією. У палатах, розрахованих на 10 ліжок, перебували 15 чоловік. Стан лікарні став критичним: приймати хворих виявилось нікуди. Відмовляти в прийомі пацієнтів із високою температурою, яких привозили родичі та поліція, було негуманним і нелюдям. Тому 9 вересня того ж року земська управа прийняла рішення: переобладнати літній терапевтичний барак (місткістю на 70 чоловік) на зимовий. Для цього запланували будівельні роботи: обікласти цеглою, перелати підлогу і стелю, переробити двері та вікна тощо. На будівництво витратили 3710 карбованців (із фонду асигнувань на боротьбу з епідемічними захворюваннями). 20 жовтня 1895 року зимовий барак був готовий для використання [2].

Існували й інші проблеми: заборонили пільговий проїзд залізницею до медичних закладів осіб, покусаних сказаними тваринами. Завдяки наполяганням земської управи 17 листопада 1897 року тодішній губернатор, генерал-майор Олександр Баторський, відновив пільги в обсязі, як для сліпих осіб.

У зв'язку зі складним епідеміологічним станом виникла необхідність у розширенні штату бактеріологічної станції та створенні при ній віспощепильного



Обкладинка книги Валер'яна Підмогильного «В епідемічному бараці»

відділення. На той час до її штату входив лише один ветеринарний лікар й один лаборант.

Для боротьби з віспою важливим було проведення щеплення. Необхідний для цього детрит доставлявся з Харкова, але не завжди своєчасно і не в усіх випадках якісним. За цю послугу Катеринославське земство відправляло щорічно до Харківського медичного товариства 1200 карбованців, а ще 2000 карбованців для розширення там бактеріологічної станції. Закономірно постало питання про розвиток власної бактеріологічної станції в Катеринославі. Міська дума і товариство фельдшерів планували відкрити ще й віспаний телятник. У 1912 році на території земської лікарні звели оригінальну триповерхову споруду для бактеріологічної станції, яка згодом стала бакінститутом. У цьому закладі до революції та деякий час після неї працювала лікарем-бактеріологом просвітянка Наталія Михайлівна Мазепа-Сингалевиц.

У 1920 році в селі Чаплі, що на Катеринославщині, у зв'язку із загрозливим епідемічним станом відкрили тифозний барак. Один із найвидатніших письменників українського «розстріляного відродження» Валер'ян Підмогильний був родом із того краю. Задовго до появи всесвітньо відомого роману Альбера Камю «Чума» (1947 рік), ще в 1922-му виходить збірка оповідань Валер'яна Підмогильного «В епідемічному бараці» [3]. В однойменному творі (ним автор заслужено пишався) майстер слова випередив пошуки європейського літе-

ратурного екзистенціалізму. Те, що відкрилося майбутньому нобелівському лауреату А. Камю внаслідок Другої світової, наш земляк художньо осмислив в часи громадянської війни в Україні. Січеславський прозаїк відобразив знецінення людського життя на тлі епідемії, війни та вселенської розрухи.

Таким чином, у боротьбі з епідеміями самовіддано працювало чимало медичних працівників. У коло наших історико-краєзнавчих досліджень потрапили подвижники, які в розквіті сил померли на Придніпров'ї:

- від висипного тифу — Леонід Ребінін (64 роки), Антон Смідович (44 роки), Євген Істомін (43 роки), Аполлінарій Слоновський (30 років);
- черевного тифу — Федір Гаркавцев;
- холери — студент-медик Всеволод Маліновський;
- дифтерії — Микола Моцаков (35 років);
- інфекції — Іван Лешко-Попель (43 роки) та інші.

Сучасні медики також ризикують своїм життям у боротьбі з інфекційними хворобами, як їх попередники. Багато чого змінилося, але дух і відданість обраній справі лишилися, як і колись...

Список літератури

1. Чабан Н. *Не было бы счастья, да несчастье помогло. Событие. 2020, 10 июня. № 24(1241). С. 23.*
2. Чабан Н. *«Приняли вакцину и лежали в горячке...». Событие. 2020, 22 апреля. № 17(1234). С. 23.*
3. Підмогильний В. *В епідемічному бараці. Київ — Ляйпціг: Українська накладня, 1922.*

Отримано/Received 13.02.2021

Рецензовано/Revised 26.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 04.03.2021 ■

Information about authors

M.P. Chaban, Editorial Office of the Regional Newspaper "Zorya", Dnipro, Ukraine

Z.I. Shevtsova, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

V.V. Gaponov, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: v_gaponov@ukr.net

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.

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

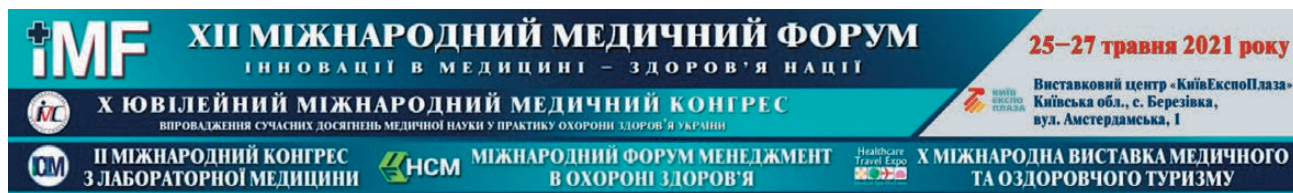
³ State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

How epidemics were defeated by our ancestors

Abstract. The article presents an uncompromising struggle of doctors with infections at the turn of the 19–20th centuries in the Katerynoslav region. The major epidemics at that time were: cholera, smallpox, diphtheria, plague, spotted and relapsing fevers and so on. Statistic

data are provided on the spread of epidemics in the Katerynoslav region. The methods of fighting infectious diseases have been described.

Keywords: epidemic; cholera riot; doctors-associates; Katerynoslav (Dnipropetrovsk) region



XII Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

Охорона здоров'я України за рік пандемії випробувала свою систему повною мірою, кожен медичний фахівець відчув особливу необхідність своєї праці, та вся медична галузь побачила свої можливості.

Наслідки коронавірусної хвороби змінюють світ, змушують адаптуватися до реалій сьогодення, корегуючи пріоритети та змінюючи вектори свого розвитку. Саме тому замість очікування невизначеної стабільності ми вирішили змінюватися. Подія, що 11 років поспіль збирає медичних фахівців з усієї України та зарубіжжя на одному майданчику, отримує нове життя!

2021 рік для Міжнародного медичного форуму — рік нового формату, рік значних оновлень та дванадцята зустріч, яка відбудеться **25–27 травня** для розвитку медичної галузі України! Відтепер медфорум буде проходити в сучасному виставковому центрі «КиївЕкспоПлаза», що знаходиться в Київській області, с. Березівка, вул. Амстердамська, 1, та має все необхідне для безпечної та продуктивної зустрічі фахівців.

Захід проводиться **за підтримки** Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації.

Організатори: Національна академія медичних наук України, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, група компаній LMT.

Посол форуму: Сорока Іван Миколайович.

Співорганізатор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

Офіційний партнер форуму — Український медичний клуб.

Генеральний партнер форуму — CANON.

До підготовки заходу долучаються профільні медичні асоціації, громадські об'єднання, медичні академії післядипломної освіти, вищі медичні навчальні заклади. Форум підтримують ЗМІ України та зарубіжжя, інтернет-портали та інші інформаційні ресурси.

Міжнародний медичний форум включає насичену наукову програму та спеціалізовані виставки, де можна обмінятися досвідом та підвищити кваліфікацію; ознайомитись із новинками медичного та лабораторного обладнання, протестувати його та ознайомитися з особливостями практичного застосування в роботі.

Відвідувачі: представники органів влади, керівники закладів охорони здоров'я всіх форм власності, директори та їх заступники, завідувачі лабораторіями, учні й лікарі різних спеціальностей, розробники нових технологій і IT-програм, виробники й постачальники медичного та лабораторного обладнання, інструментарію, товарів медичного призначення, фармацевтичної продукції для медичних закладів.

Експозиція учасників медичного форуму буде представлена провідними компаніями ринку охорони здоров'я України та зарубіжжя.

На **Міжнародній виставці охорони здоров'я MEDICA-EXPO** буде представлений повний спектр медичного та лабораторного обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній, а саме:

- медична техніка, лікувальне та діагностичне обладнання;
- обладнання, технології й витратні матеріали для радіології та ультразвукової діагностики;
- комплексне забезпечення медичних лабораторій;
- обладнання та технології для медичної і фізичної реабілітації;
- медичні меблі, інжинірингові та комплексні рішення, технології чистих приміщень для медичних закладів;
- клінінг, стерилізація й дезінфекція;
- спецодяг та засоби індивідуального захисту;
- витратні матеріали, медичні вироби одноразового використання;
- естетична медицина, пластична хірургія: професійне обладнання, матеріали та технології;
- інформаційні та телекомунікаційні технології для медичних закладів.

На **Міжнародній фармацевтичній виставці PHARMAEXPO** презентуватимуть лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби. Також відвідувачі отримають можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

У рамках науково-практичної програми медфоруму — **X ювілейного Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»** обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики та лікування, що найближчим часом посядуть гідне місце у вітчизняній медичній практиці. Основними напрямками конгресу є: організація й управління охороною здоров'я, приватна медицина, радіологія, сімейна медицина, терапія, кардіологія, неврологія, медицина невідкладних станів та медицина катастроф, хірургія, травматологія та ортопедія, фізична терапія та медична реабілітація, онкологія, акушерство і гінекологія, фармація та багато інших.

Традиційно під час форуму працюватимуть освітні школи й майстер-класи, які передбачають тестування обладнання й консультації з перших вуст.

Конгрес внесений до **«Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2021 році»**, затвердженого НАМН та МОЗ України. Учасники науково-практичних заходів конгресу отримають **СЕРТИФІКАТИ** про підвищення кваліфікації, які дають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Одночасно з Міжнародним медичним форумом відбуватимуться:

Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я» — професійна платформа для конструктивного діалогу й обміну досвідом представників органів

влади, керівників обласних та місцевих департаментів охорони здоров'я, керівників об'єднаних територіальних громад, власників і медичних директорів державних та приватних медичних закладів, керівників та представників бізнесу.

Захід проводиться з метою здобуття нових практичних знань для налагодження процесу управління та адаптації до нових реалій в умовах реформування галузі.

II Міжнародний конгрес з лабораторної медицини, де відвідувачі зможуть почути про новинки лабораторного обладнання, побачити їх на власні очі, протестувати та ознайомитися з особливостями їх практичного застосування, побудувати довгострокові ділові відносини між виробниками, постачальниками лабораторного обладнання.

У рамках конгресу три дні поспіль відбуватимуться науково-практичні заходи, де спеціалісти в галузі лабораторних досліджень почують актуальну інформацію від експертів, обміняються досвідом із колегами, підвищать свою кваліфікацію. Конгрес внесений до **«Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2021 році»**, і фахівці лабораторної справи отримають **СЕРТИФІКАТИ** про підвищення кваліфікації.

X ювілейна Міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму, SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo — виставка медичного туризму України, яка об'єднує лідерів галузі та дозволяє налагоджувати довгострокове співробітництво на професійному міжнародному рівні, обмінюватися досвідом, підвищувати кваліфікацію фахівців за кордоном. У рамках виставки будуть представлені національні експозиції різних країн, провідні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти.

Зареєструйтеся на сайті — отримайте безкоштовне запрошення на форум!

<http://medforum.in.ua/zakazat-priglasitelnij/>

До зустрічі 25–27 травня 2021 року за адресою:

ВЦ «КиївЕкспоПлаза», Київська область, с. Березівка, вулиця Амстердамська, 1
(організаторами передбачений регулярний трансфер у дні форуму від станції метро «Житомирська»).

3 питань участі у виставках:

Тел.: +38 063 867-59-49, +38 066 800-83-64
E-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

3 питань участі у конгресах:

Тел.: +38 063 867-59-49, +38 066 800-83-64
E-mail: marketing@medforum.in.ua, info@lmt.kiev.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://gastro.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату A4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається на електронну адресу редакції gastro_sbornik@i.ua у вигляді єдиного файла, що містить всі необхідні елементи (титульний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисунків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання

змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури.

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;

— П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або 2000 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійському:

«Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно випливати одне з одного. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносів і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://gastro.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується двома мовами (українською та англійською) після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Вказувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://gastro.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Політика»/«Оформлення бібліографії»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи,

опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед компіляцією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery> або <https://scholar.google.com.ua/>

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англійськомовних текстів). Також можна використовувати програму Advengo plagiat. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати на електронну адресу редакції:

gastro_sbornik@i.ua

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

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



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

За підтримки:



Комітету Верховної Ради 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:



25–27 травня 2021 року

Організатори:



УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Виставковий центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., 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

ІШКОЛИ 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

URSODEOXYCHOLIC ACID

УРСОХОЛ®

50/100
КАПСУЛ

ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

**ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ
ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ¹**

**ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ
ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ¹**

**ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ
ЗАХВОРЮВАННЯХ
ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗИ¹**



ВИРОБНИЦТВО
ВІДПОВІДАЄ
Вимогам
GMP

УРСОХОЛ®. Склад: діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодеооксихолієвої кислоти 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при біліарній патології. Код АТС A05A A02. Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС A05B. **Показання.** Розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(нів). Лікування гастриту з рефлюксом жовчі. Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенованого цирозу печінки. Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі у дітей віком від 6 до 18 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу. Гостре запалення, що входить до складу жовчного міхура. Часті епізоди печінкових колик. Рентгенконтрастні кальцифіковані камені жовчного міхура. Невдалий результат портоентеростомії або відсутність адекватного жовчного відтоку у дітей з атрезією жовчних шляхів. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Незначну кількість урсодеооксихолієвої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодеооксихолієва кислота знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину в жовч. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів. Згідно з сучасними даними вважають, що ефект урсодеооксихолієвої кислоти при захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодеооксихолієвою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. **Побічні реакції.** У клінічних дослідженнях були частими повідомлення про пастоподібні випорожнення або діарею під час лікування урсодеооксихолієвою кислотою. Дуже рідко при лікуванні первинного жовчного цирозу відзначався сильний абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї. Дуже рідко при лікуванні урсодеооксихолієвою кислотою можлива кальцифікація жовчних каменів. Під час терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу дуже рідко спостерігалася декомпенсація цирозу печінки, яка частково регресувала після припинення лікування. Дуже рідко можливі алергічні реакції, включаючи висипання, кропив'янку. **Діти.** Для розчинення холестеринових жовчних каменів, лікування гастриту з рефлюксом жовчі та симптоматичного лікування ПБЦ. Немає принципових вікових обмежень для застосування Урсохолу® дітям, але якщо дитина важить менше ніж 47 кг та/або якщо дитина має труднощі з ковтанням, рекомендується застосовувати препарат у формі суспензії. Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі. Застосовувати дітям віком від 6 до 18 років. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/9018/01/01. Інформація наведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу УРСОХОЛ®

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

ДАРНИЦЯ