

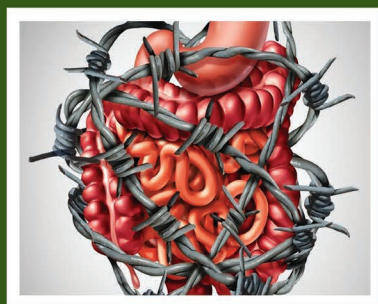


ISSN 2308-2097 (print)
ISSN 2518-7880 (online)

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



- Сучасний погляд на морфологічні прояви запалення при синдромі подразненого кишечника



- Нові маркери оцінки фіброзних змін печінки при токсичному гепатиті

Том 55,
№ 2,
2021

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

Мезим[®], а відтепер ще і *в капсулах!*¹

Ціну знижено!*



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 ознайомтеся 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 фармакопії), 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 (245,6-446,6) 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.

* Знижено ціни на Мезим[®] капсули 10000 і Мезим[®] капсули 25000 для дистриб'юторів. Більше інформації - запитуйте у представників компанії «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ».

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



Інформація³ про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

Для докладнішої інформації обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією³ для медичного застосування Спазмомен® (обов'язково розділи «Спосіб застосування», «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Склад: діюча речовина: otilonium bromide; 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, зумовлених спазмом гладкої мускулатури дистальних відділів кишечника, у пацієнтів віком від 18 років. **Спосіб застосування.** Таблетки слід ковтати цілими та запивати склянкою води. Таблетки бажано приймати за 20 хвилин до їди. Дози. Рекомендована разова доза становить 1 таблетку 40 мг; рекомендована добова доза 80-120 мг (1 таблетка 2-3 рази на добу). Доза залежить від клінічної картини та відповіді на терапію, призначати згідно з терапевтичними керівництвами лікування СПК. Тривалість лікування: залежить від перебігу захворювання. Лікарям слід періодично оцінювати необхідність продовження терапії. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі реакції гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** При проведенні клінічних досліджень лікарський засіб Спазмомен® добре переносився; повідомлялося про незначну кількість побічних реакцій, що за характером були подібними до реакцій при застосуванні

плацебо/еталонного лікарського засобу. **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.

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.

³ Інструкція для медичного застосування препарату Спазмомен® від 11.05.2018 № 908. Р.П. МОЗ України № UA/7146/01/01.

Виробник: БЕРЛІН ХЕМІ АГ, Глінкер Бер 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ»: Київ, вул. Березняківська, 29.

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

UA-Spa-02-2021-V1-print, затв. 27/05/2021



**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 проводитимуться 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

Гастроентерологія Gastroenterology

Gastroenterologia

Збірник наукових статей

Заснований у 1969 році

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 55, № 2, 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, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Збірник наукових статей

Том 55, № 2, 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:

3 питань публікації статей

gastro_sbornik@i.ua

3 питань передплати

info@mif-ua.com

Тел. +38 (044) 223-27-42

+38 (067) 325-10-26

3 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 № 5 від 28.05.2021 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

Свідчення 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. 13,25.

Тираж 3000 прим. Зам. 2021-gastro-80.

Видавець Заславський О.Ю.

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

Свідчення 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, № 2, 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 № 5 dated 28.05.2021.*

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 13,25.

Circulation 3000 copies. Order 2021-gastro-80.

Publisher Zaslavsky O.Yu.

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

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

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

Геп-Арт® — клітинна Ademetionine реставрація печінки³

АДЕМЕТІОНІН
клінічно
ефективний при:

Холестатичних захворюваннях печінки²
Алкогольної та неалкогольної хвороби печінки²
Медикаментозних та вірусних гепатитів²
Холестази вагітних¹
Депресивних синдромах¹



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Геп-Арт (HEP-ART). 2. Губергриц Н. Б. Адemetionin: от фармакологии к клинической эффективности. Клиническое применение и его перспективы на основе доказательной медицины / Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко // Сучасна гастроентерологія. – 2017. – № 2. – С. 84-97. 3. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside-molecular basis of a pleiotrophic molecule. Am J Clin Nutr 2002;76 (suppl):1151S–7S.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського препарату Геп-Арт®
Склад: діюча речовина: адеметіонін; 1 таблетка містить: адеметіонін 1,4-бутандисульфат – 760,0 мг (що відповідає катіону адеметіоніну – 400 мг). **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних; депресивні синдроми. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Застосування у період вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Найчастіше

під час лікування адеметіоніном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Повний перелік побічних ефектів можна знайти в інструкції із медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів із прециритичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметіоніну. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 4 таблетки у блістері. По 5 блістерів у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/18365/01/01 від 12.10.2020 р. Наказ МОЗ України № 2313.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції із медичного застосування лікарського засобу Геп-Арт®.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

УКР/ПРОМО/03/2021/ГЕП/ДМ/001

Виробник: АТ «Фармак» | 04080 | м. Київ | вул. Кирилівська, 63
тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485 26 86 | e-mail: info@farmak.ua | веб-сайт: www.farmak.ua



Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

Патологія верхніх відділів
травного каналу

Pathology of Upper
Gastrointestinal Tract

Мосійчук Л.М., Татарчук О.М.,
Сімонова О.В., Петішко О.П.
Особливості цитокинового балансу
при прогресуванні структурних змін
слизової оболонки шлунка у хворих
на атрофічний гастрит 14

Осьодло Г.В., Котик Ю.Я.,
Калашніков М.А., Осьодло В.В.
Поширеність, клінічний перебіг
та лікування хронічного гастриту
на сучасному етапі 21

Палій І.Г., Заїка С.В., Чернова І.В.,
Євтодій І.М., Палій Д.В.
Гастроінтестинальні порушення
в пацієнтів, які переохворіли
на COVID-19: як діагностувати
й лікувати в умовах пандемії 29

L.M. Mosyichuk, O.M. Tatarchuk,
O.V. Simonova, O.P. Petishko
Features of cytokine balance
with the progression of structural
changes in the gastric mucosa
in patients with atrophic gastritis 14

G.V. Osyodlo, Y.Y. Kotyk,
M.A. Kalashnikov, V.V. Osyodlo
Prevalence, clinical course
and treatment of chronic gastritis
at the present stage 21

I.G. Paliy, S.V. Zaika, I.V. Chernova,
I.M. Yevtodii, D.V. Paliy
Gastrointestinal disorders
in patients with COVID-19:
diagnoses and treatment
during the pandemic 29

Патологія печінки
і жовчовивідної системи

Pathology of Liver
and Biliary Excretion System

Діденко В.І., Татарчук О.М., Петішко О.П.,
Коненко І.С., Меланіч С.Л.
Маркери прогресування
фіброзних змін печінки в пацієнтів
із хронічним токсичним гепатитом
медикаментозного генезу 39

V.I. Didenko, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko,
I.S. Konenko, S.L. Melanich
Markers of progression
of liver fibrotic changes
in patients with chronic toxic
drug-induced hepatitis 39

Патологія кишечника

Стойкевич М.В., Федорова Н.С.,
Недзвецька Н.В., Кленіна І.А.,
Татарчук О.М.
Оцінка стану кишкової мікробіоти
та концентрації коротколанцюгових
жирних кислот у хворих на хронічні
запальні захворювання кишечника 47

Bowel Pathology

M.V. Stoykevich, N.S. Fedorova,
N.V. Nedzvetskaya, I.A. Klenina,
O.M. Tatarchuk
Evaluation of the intestinal microbiota
and short-chain fatty acids content
in patients with chronic inflammatory
bowel diseases 47

Хірургічне лікування патології
органів травлення

Хіміч С.Д., Муравйов Ф.Т.
Рациональний підхід до профілактики
тромбоемболічних ускладнень
при хірургічному лікуванні ускладнених
форм холелітазу у хворих
із цирозом печінки 53

Surgical Treatment
of Digestive Pathology

S.D. Khimich, F.T. Muraviov
A rational approach to the prevention
of thromboembolic complications
in the surgical treatment
of complicated forms of cholelithiasis
in patients with liver cirrhosis 53

Огляди та лекції

Степанов Ю.М., Будзак І.Я., Гайдар Ю.А.
Морфологические проявления
синдрома раздраженного кишечника 57

Степанов Ю.М., Саленко А.В.
Плейотропні ефекти
урсодезоксихолевої кислоти 65

Reviews and Lectures

Yu.M. Stepanov, I.Ya. Budzak, Yu.A. Gaidar
Morphological manifestations
of irritable bowel syndrome 57

Yu.M. Stepanov, A.V. Salenko
Pleiotropic effects
of ursodeoxycholic acid 65

Випадок із практики

Нечипуренко Т.Б.
Мультидисциплінарний підхід
у тактиці ведення запальних
захворювань кишечника:
хірургічні ускладнення —
як не пропустити терапевту 73

Case Report

T.B. Nechypurenko
A multidisciplinary approach
to the management
of inflammatory bowel diseases:
surgical complications —
how not to miss by therapist 73

Лікарю, що практикує

Чистик Т.
Фітотерапія в лікуванні захворювань
печінки та жовчного міхура:
чому це сьогодні актуально? 79

Practicing Physician

T. Chistyuk
Phytotherapy in the treatment
of liver and gallbladder diseases:
why is it relevant today? 79

Матеріали конференції

**Тези науково-практичної конференції
з міжнародною участю
«ІХ наукова сесія Інституту
гастроентерології НАМН України.
Новітні технології в теоретичній
та клінічній гастроентерології»
(17–18 червня 2021 р., м. Дніпро, Україна)**

<i>Гевкалюк Н.О.</i> Стоматологічний статус молодих людей із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту	82
<i>Довганюк І.Е., Гиренко К.В., Довганюк О.Я.</i> Предиктори метаболічних розладів та шляхи їх корекції з точки зору життєвого періоду жінки	82
<i>Керничний В.В., Лі Б.Е.</i> Гострий токсичний мегаколон як ускладнення псевдомембранозного коліту	83
<i>Мороз В.А., Тімченко Ю.В., Грінцов Е.Ф.</i> Дотримання лікарями профілактичного призначення пробіотиків при лікуванні загострень хронічної обструктивної хвороби легенів	83
<i>Бабій О.М., Тарабаров С.О., Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В.</i> Балонна дилатація при хірургічному лікуванні пілородуоденального стенозу виразкового генезу	84
<i>Байло А.Є., Шипулін В.П.</i> Оцінка стану гемостазу у хворих з поєднаним перебігом цирозу печінки та фібриляцією передсердь	85
<i>Гайдар Ю.А., Тарабаров С.О.</i> Стан G-клітин антрального відділу шлунка при порушенні прохідності пілородуоденального каналу	85
<i>Гайдар Ю.А., Мосійчук Л.М.</i> Особливості гістоструктури слизової оболонки шлунка при вузлових, дифузних ураженнях та відсутності патології щитоподібної залози	86
<i>Галінський О.О., Галінська А.М., Грабовська О.І., Кленіна І.А.</i> Вивчення змін індексу маси печінки на різних строках моделювання хронічного алкогольного ураження	86
<i>Галінська А.М., Галінський О.О., Севериновська О.В.</i> Стан кислотоутворюючої функції шлунка за умов інсулін-індукованої вагусної стимуляції та інгібування синтезу монооксиду азоту у щурів	87

Proceedings of the Conference

**Abstracts of the Research-to-Practice Conference
with International Participation “IX Scientific
Session of the Institute of Gastroenterology
of the National Academy of Medical Sciences
of Ukraine. The Latest Technologies
in Theoretical and Clinical Gastroenterology”
(June 17–18, 2021, Dnipro, Ukraine)**

<i>N.O. Gevkaliuk</i> Dental Status of Young Adults with Chronic Diseases of the Gastrointestinal Tract	82
<i>I.E. Dovganiuk, K.V. Gyrenko, O.Ya. Dovganiuk</i> Predictors of Metabolic Disorders and Ways of Their Correction in Terms of Woman's Life Period	82
<i>V.V. Kernychnyi, B.E. Li</i> Acute Toxic Megacolon as a Complication of Pseudomembranous Colitis	83
<i>V.A. Moroz, Yu.V. Timchenko, E.F. Grintsov</i> Adherence of Physicians to Preventive Prescription of Probiotics in Treatment of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	83
<i>O.M. Babii, S.O. Tarabarov, B.F. Shevchenko, N.V. Prolom</i> Balloon dilatation in the surgical treatment of ulcerative pyloroduodenal stenosis	84
<i>A.Ye. Bailo, V.P. Shypulin</i> Assessment of hemostasis in patients with combined liver cirrhosis and atrial fibrillation	85
<i>Yu.A. Haidar, S.O. Tarabarov</i> The state of G cells of the antrum in pyloroduodenal obstruction	85
<i>Yu.A. Haidar, L.M. Mosiichuk</i> Features of the histological structure of the gastric mucosa in nodular, diffuse lesions and with no thyroid pathology	86
<i>O.O. Halinskyi, A.M. Halinska, O.I. Hrabovska, I.A. Klenina</i> Studying the changes in the liver mass index at different stages of modeling chronic alcoholic lesion	86
<i>A.M. Halinska, O.O. Halinskyi, O.V. Severynovska</i> State of gastric acid-producing function under conditions of insulin-induced vagal stimulation and inhibition of nitric oxide synthesis in rats	87

<i>Гладких Ф.В., Чиж М.О.</i> Секреторна активність шлунка на тлі нарізного введення диклофенаку натрію та криоконсервованого екстракту плаценти 87	<i>F.V. Hladkykh, M.O. Chyzh</i> Secretory activity of the stomach on the background of separate administration of diclofenac sodium and cryopreserved placenta extract 87
<i>Грабовська О.І., Галінський О.О.</i> Маркери фіброзу при моделюванні хронічного алкогольного ураження печінки та корекція виявлених порушень 88	<i>O.I. Hrabovska, O.O. Halinskyi</i> Markers of fibrosis in the simulation of chronic alcoholic liver disease and correction of detected disorders 88
<i>Діденко В.І., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Грабовська О.І.</i> Зв'язок між вільними жирними кислотами та цитокиновим статусом у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки 88	<i>V.I. Didenko, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, O.I. Hrabovska</i> Relationship between free fatty acids and cytokine status in patients with chronic diffuse liver diseases 88
<i>Діденко В.І., Татарчук О.М., Кленіна І.А., Петішко О.П.</i> Імунологічний статус у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки токсичного генезу 89	<i>V.I. Didenko, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.P. Petishko</i> Immunological status in patients with toxic chronic diffuse liver diseases 89
<i>Завгородня Н.Ю., Татарчук О.М., Кленіна І.А., Петішко О.П.</i> Особливості цитокинової регуляції у дітей із біліарною дисфункцією на фоні надмірної ваги та ожиріння 89	<i>N.Yu. Zavhorodnia, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.P. Petishko</i> Features of cytokine regulation in children with biliary dysfunction on the background of overweight and obesity 89
<i>Завгородня Н.Ю., Грабовська О.І., Кленіна І.А.</i> Характеристика показників ліпідного обміну у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від функціонального стану жовчного міхура 90	<i>N.Yu. Zavhorodnia, O.I. Hrabovska, I.A. Klenina</i> Characteristics of lipid metabolism indicators in children with non-alcoholic fatty liver disease depending on the functional state of the gallbladder 90
<i>Зигало Е.В., Завгородня Н.Ю., Жигір Н.О.</i> Характеристика вегетативного гомеостазу у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням (за даними PRECISE-діагностики) 90	<i>E.V. Zyhala, N.Yu. Zavhorodnia, N.O. Zhyhir</i> Characteristics of autonomic homeostasis in children with non-alcoholic fatty liver disease and obesity (according to PRECISE diagnostics) 90
<i>Зигало Е.В., Шевцова О.М.</i> Рівень стресостійкості у хворих на преканцерозні стани шлунка залежно від стану тонкокишкової мікробіоти 91	<i>E.V. Zyhala, O.M. Shevtsova</i> The level of stress resistance in patients with precancerous conditions of the stomach depending on the state of the small intestinal microbiota 91
<i>Іжа Г.М., Гуца С.Г., Заболотна І.Б.</i> Клініко-експериментальне дослідження ефективності застосування бентонітової глини в комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки 91	<i>H.M. Izha, S.H. Hushcha, I.B. Zabolotna</i> Clinical and experimental study on the effectiveness of bentonite clay in the comprehensive treatment of patients with chronic viral hepatitis C and concomitant non-alcoholic fatty liver disease 91
<i>Кавин В.О.</i> Оцінка проявів гіпоксичного гепатиту та порушення обміну ліпопротеїнів у щурів при експериментальному абдомінальному сепсисі 92	<i>V.O. Kavyn</i> Evaluation of the manifestations of hypoxic hepatitis and disorders of lipoprotein metabolism in rats in experimental abdominal sepsis 92
<i>Котик Ю., Андрійченко І.</i> Клінічні особливості ерозивно-виразкових уражень шлунка в учасників бойових дій 92	<i>Yu. Kotyk, I. Andriichenko</i> Clinical features of erosive and ulcerative lesions of the stomach in combatants 92

Кравченко В.М., Сенюк І.В., Шовкова О.В. Вивчення послаблювальних та гепато- протекторних властивостей екстрактів, отриманих з плодів сливи домашньої 93	V.M. Kravchenko, I.V. Seniuk, O.V. Shovkova Study of laxative and hepatoprotective properties of plum fruit extracts 93
Мелашченко С.Г., Ксенчин О.О. Імплементація положень Ліонського консенсусу з діагностики ГЕРХ при проведенні мультиканального імпеданс-рН-моніторингу в осіб з резистентністю до інгібіторів протонної помпи 94	S.H. Melashchenko, O.O. Ksenchyn Implementation of the provisions of the Lyon Consensus on the diagnosis of GERD when conducting multichannel impedance pH monitoring in individuals with resistance to proton pump inhibitors 94
Молдован П.М. Порушення кишкового мікробіоценозу в дітей із виразкою дванадцятипалої кишки 94	P.M. Moldovan Disorders of intestinal microbiocenosis in children with duodenal ulcer 94
Мосійчук Л.М., Татарчук О.М., Сімонова О.В., Шевцова О.М., Коненко І.С., Петішко О.П. Роль інтерлейкіну-8 у розвитку коморбідності у хворих із передраковими станами шлунка 95	L.M. Mosiichuk, O.M. Tatarchuk, O.V. Simonova, O.M. Shevtsova, I.S. Konenko, O.P. Petishko The role of interleukin-8 in the development of comorbidity in patients with precancerous conditions of the stomach 95
Неверовський А.В. Ефективність пробіотичних бактерій <i>L. plantarum</i> у досягненні цілей терапії дисліпідемії та модифікації серцево-судинного ризику 95	A.V. Neverovskyi Efficacy of probiotic bacteria <i>L. plantarum</i> in achieving the goals of dyslipidemia therapy and modification of cardiovascular risk 95
Півторак К.В., Феджага І.В., Яковлева О.О. Новий спосіб поліпшення ранньої діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки 96	K.V. Pivtorak, I.V. Fedzhaha, O.O. Yakovleva A new way to improve the early diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease 96
Пролом Н.В., Галінський О.О., Тарабаров С.О., Руденко А.І. Тонус сфінктерів езофагогастроудоденальної зони у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми 96	N.V. Prolom, O.O. Halinskyi, S.O. Tarabarov, A.I. Rudenko Tonus of esophagogastrroduodenal sphincters in patients with hiatal hernias 96
Пролом Н.В., Зигало Е.В., Руденко А.І. Особливості взаємовідносин агресивних та захисних факторів слизової оболонки шлунка у хворих на патологію езофагогастроудоденальної зони з порушенням адаптаційного потенціалу та вегетативного гомеостазу (за даними PRECISE-діагностики) 97	N.V. Prolom, E.V. Zyhala, A.I. Rudenko Peculiarities of the relationship between aggressive and protective factors of the gastric mucosa in patients with esophagogastrroduodenal pathology with impaired adaptive potential and autonomic homeostasis (according to PRECISE diagnostics) 97
Савічан К.В., Лисак А.В., Божицька О.М., Іванова А.Ю., Трачук Н.А., Войтович А.В. Морфофункціональні зміни печінки у поранених військовослужбовців 97	K.V. Savichan, A.V. Lysak, O.M. Bozhytska, A.Yu. Ivanova, N.A. Trachuk, A.V. Voitovych Morphofunctional changes of the liver in wounded servicemen 97
Сахарова Т.С., Безугла Н.П. Моніторинг впровадження протоколів провізора (фармацевта) при відпуску з аптеки жовчогінних фітопрепаратів 98	T.S. Sakharova, N.P. Bezuhla Monitoring the implementation of pharmacist's protocols when dispensing choleric phytopreparations 98
Сімонова С.А., Хоменко О.М. Аналіз адаптаційних реакцій серцево- судинної системи за показниками варіабельності серцевого ритму підлітків-випускників з різним рівнем навчального навантаження 98	S.A. Simonova, O.M. Khomenko Analysis of adaptive responses of the cardiovascular system in terms of heart rate variability in adolescent graduates with different levels of academic load 98

Сімонова О.В., Мосійчук Л.М., Коненко І.С., Петішко О.П. Стан слизової оболонки шлунка за даними ендоскопії з високою роздільною здатністю у хворих на атрофічний гастрит, поєднаний з патологією щитоподібної залози 99	O.V. Simonova, L.M. Mosiichuk, I.S. Konenko, O.P. Petishko The state of the gastric mucosa according to high-resolution endoscopy in patients with atrophic gastritis combined with thyroid pathology 99
Сірчак Є.С., Барані В.Є., Сірчак С.С. Зміна показників гастроінтестинальних гормонів у сироватці крові хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу 99	Ye.S. Sirchak, V.Ye. Barani, S.S. Sirchak Changes in the serum levels of gastrointestinal hormones in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus 99
Сорокман Т.В., Остапчук В.Г., Молдован П.М. Частота виявлення антитіл до еластази у дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки 100	T.V. Sorokman, V.H. Ostapchuk, P.M. Moldovan Frequency of detecting elastase antibodies in children with duodenal ulcer 100
Сорокман Т.В., Остапчук В.Г., Молдован П.М. Порушення внутрішньосекреторної функції підшлункової залози у дітей із виразкою дванадцятипалої кишки 100	T.V. Sorokman, V.H. Ostapchuk, P.M. Moldovan Disorders of intrasecretory function of the pancreas in children with duodenal ulcer 100
Степанов Ю.М., Діденко В.І., Татарчук О.М., Коненко І.С., Петішко О.П. Особливості цитокінового профілю у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від її фіброзної трансформації 101	Yu.M. Stepanov, V.I. Didenko, O.M. Tatarchuk, I.S. Konenko, O.P. Petishko Features of the cytokine profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease depending on its fibrous transformation 101
Стойкевич М.В., Татарчук О.М., Недзвєцька Н.В., Федорова Н.С. Стан цитокінової регуляції організму у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника 101	M.V. Stoikevych, O.M. Tatarchuk, N.V. Nedzvetska, N.S. Fedorova The state of cytokine regulation of the body in patients with chronic inflammatory bowel diseases 101
Стрільчук Л.М. Патологічна аферентна імпульсація внаслідок розтягнення жовчного міхура та її клінічні наслідки 102	L.M. Strilchuk Pathological afferent impulses due to gallbladder distension and its clinical consequences 102
Тарасова Т.С., Сімонова О.В., Гайдар Ю.А. Стан IgG4-позитивних плазматичних клітин у слизовій оболонці товстої кишки при запальних захворюваннях кишечника 102	T.S. Tarasova, O.V. Simonova, Yu.A. Haidar The state of IgG4-positive plasma cells in the colon mucosa in inflammatory bowel diseases 102
Татарчук О.М., Мосійчук Л.М., Сімонова О.В., Шевцова О.М., Коненко І.С., Петішко О.П. Особливості вмісту TNF-α у хворих із передраковими станами шлунка 103	O.M. Tatarchuk, L.M. Mosiichuk, O.V. Simonova, O.M. Shevtsova, I.S. Konenko, O.P. Petishko Features of TNF-α content in patients with precancerous conditions of the stomach 103
Татарчук О.М., Кленіна І.А., Стойкевич М.В., Недзвєцька Н.В. Показники гуморального імунітету у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника 103	O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, M.V. Stoikevych, N.V. Nedzvetska Indicators of humoral immunity in patients with chronic inflammatory bowel diseases 103
Федорова Н.С., Тітова М.В., Кленіна І.А., Шевцова З.І. Оцінка концентрацій коротколанцюгових жирних кислот у хворих на ХЗЖК 104	N.S. Fedorova, M.V. Titova, I.A. Klenina, Z.I. Shevtsova Evaluation of the short-chain fatty acid concentrations in patients with CIBD 104

Філак Я.Ф., Сірчак Є.С. Зміни рівня 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу у поєднанні з остеохондрозом хребта 104	Ya.F. Filak, Ye.S. Sirchak Changes in the level of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus combined with osteochondrosis of the spine 104
Шадрін О.Г., Горянська М.Г. Рівень забезпеченості вітаміном D у дітей раннього віку з ентероколітичним синдромом, індукованим харчовими білками 105	O.H. Shadrin, M.H. Horianska The level of vitamin D provision in young children with food protein-induced enterocolitis syndrome 105
Шапринський В.О., Воровський О.О., Садик І.М., Романчук В.Д. Хірургічне лікування та профілактика параколомостомічних ускладнень у хворих з однодульними стомами 105	V.O. Shaprynskyi, O.O. Vorovskyi, I.M. Sadyk, V.D. Romanchuk Surgical treatment and prevention of paracolostomal complications in patients with single-duct stoma 105
Швець С.В., Маркова О.Я., Потабашній В.А. Зв'язок С-реактивного протеїну, рівня тромбоцитів, фібриногену та кальпротектину з тромботичними ускладненнями у хворих на неспецифічний виразковий коліт 106	S.V. Shvets, O.Ya. Markova, V.A. Potabashnii Correlation between C-reactive protein, platelet, fibrinogen and calprotectin levels and thrombotic complications in patients with ulcerative colitis 106
Шевцова О.М., Мосійчук Л.М., Петішко О.П., Птушкіна Д.О. Особливості вегетативної регуляції у хворих на хронічний атрофічний гастрит, поєднаний з патологією щитоподібної залози 106	O.M. Shevtsova, L.M. Mosiichuk, O.P. Petishko, D.O. Ptushkina Features of autonomic regulation in patients with chronic atrophic gastritis combined with thyroid pathology 106
Шевченко Б.Ф., Зеленюк О.В., Бабій О.М., Пролом Н.В. Діагностика та хірургічне лікування позапечінкового холестазу при ускладненому холелітіазі 107	B.F. Shevchenko, O.V. Zeleniuk, O.M. Babii, N.V. Prolom Diagnosis and surgical treatment of extrahepatic cholestasis in complicated cholelithiasis 107
Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В., Бабій О.М., Тарабаров С.О., Зеленюк О.В. Хірургічне лікування гриж стравохідного отвору діафрагми в поєднанні зі стравоходом Барретта 108	B.F. Shevchenko, N.V. Prolom, O.M. Babii, S.O. Tarabarov, O.V. Zeleniuk Surgical treatment of hiatal hernias associated with Barrett's esophagus 108

Історія медицини

Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В. Земський лікар Василь Леонтович — родоначальник династії вчених 109

Вимоги до оформлення статей 113

History of Medicine

M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov Zemstvo doctor Vasyl Leontovych — the father of the dynasty of scientists 109
--

Requirements for the articles 113

УДК 616.33-002.17-018.73-039.36-074

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.2.2021.233625>

Мосійчук Л.М., Татарчук О.М., Сімонова О.В., Петішко О.П.

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

Особливості цитокінового балансу при прогресуванні структурних змін слизової оболонки шлунка у хворих на атрофічний гастрит

Резюме. Актуальність. До сьогодні питання взаємодії цитокінового балансу та прогресування структурних змін слизової оболонки шлунка (СОШ) залишаються остаточно не визначеними. Водночас визначення ролі цитокінового балансу як складової шлункового канцерогенезу дозволить обґрунтувати нові підходи до тактики ведення пацієнтів з атрофічним гастритом. **Мета:** оцінити рівень про- та протизапальних цитокінів, васкулоендотеліального фактора росту на етапах прогресування структурних змін СОШ у хворих на атрофічний гастрит. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 79 хворих на атрофічний гастрит, яким проведено ендоскопічне дослідження в режимі NBI. Хворі були розподілені на групи з урахуванням виявлених структурних змін у СОШ: I група — 8 пацієнтів з атрофією СОШ без кишкової метаплазії (КМ); II група — 16 хворих з атрофією СОШ із КМ, обмеженою антральним відділом шлунка; III група — 45 осіб з дифузною КМ на фоні атрофії СОШ; IV група — 10 пацієнтів з дисплазією СОШ. Усім хворим оцінювали рівень інтерлейкінів (ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-18), фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), васкулоендотеліального фактора росту (VEGF). **Результати.** У хворих IV групи концентрація ІЛ-8 в сироватці крові становила 18,6 (11,3; 23,9) пг/мл і була вірогідно вище порівняно з пацієнтами I групи (в 5,0 раза; $p < 0,05$), II групи (в 3,6 раза; $p < 0,05$) та III групи (в 3,4 раза; $p < 0,05$). За результатами Kruskal-Wallis test, вірогідність різниці рівня ІЛ-8 між групами становила 0,0260. Рівень VEGF у сироватці крові хворих із дисплазією СОШ був вірогідно підвищений проти рівня у хворих з атрофією СОШ без КМ (в 1,8 раза; $p < 0,05$) та хворих з атрофією СОШ із КМ (1,7 раза; $p < 0,05$). Зміни цитокінового балансу в бік прозапальних цитокінів були найбільш виражені у хворих III та IV груп; за результатами Kruskal-Wallis test, вірогідність різниці коефіцієнта співвідношення ІЛ-8/ІЛ-10 між групами становила 0,0207. **Висновки.** При прогресуванні структурних змін СОШ у хворих на атрофічний гастрит підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-18, TNF- α) у сироватці крові не індукує секрецію протизапальних цитокінів (ІЛ-10). За результатами ROC-аналізу, діагностичними критеріями формування групи ризику виявлення диспластичних змін СОШ є рівень VEGF понад 341,4 мОд/мл (чутливість — 90,0 %, специфічність — 77,2 %) та рівень ІЛ-8 понад 14,4 пг/мл (чутливість — 80,0 %, специфічність — 78,3 %).

Ключові слова: атрофічний гастрит; цитокіновий баланс; кишкова метаплазія; дисплазія; діагностичні критерії

Вступ

Актуальність проблеми дослідження виникнення передракових станів на етапах від атрофічного гастриту до тяжкої дисплазії на сьогодні не викликає сумнівів [1, 2]. Процес формування раку шлунка має повільний перебіг, протягом багатьох років, та зазнає низку послідовних стадій: гастрит, хронічний атрофічний гастрит,

кишкова метаплазія (КМ), дисплазія [3]. Згідно з висновками в Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis, передракові стани зумовлюють зростання ризику розвитку раку шлунка на 2–3 % кожні 10 років, зокрема, атрофічний гастрит — на 0,8 %, інтестинальна метаплазія — на 1,8 %, легка та середньої тяжкості дисплазія — 3,9 %, тяжка дисплазія — на 32,7 % [4].

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

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

Для кореспонденції: Татарчук О.М., ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; контактний тел.: +380509363342
For correspondence: Tatarchuk O.M., SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobzhanskii avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; contact phone: +380509363342

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

Застосування сучасних ендоскопічних методів діагностики (відеоендоскопія з високою роздільною здатністю, з режимами збільшення і вузькосмугової візуалізації, хромоендоскопія) дозволяє з високою вірогідністю діагностувати передракові стани шлунка (атрофічний гастрит, КМ) [5]. Характерними ознаками атрофії слизової оболонки шлунка (СОШ) в режимі NBI є зникнення рисунка капілярної субепітеліальної мережі з безладно розташованими збиральними венулами, КМ — наявність світло-блакитних гребенів (чітко видимих блідо-блакитних ліній або звивин, розташованих на гребені поверхні епітелію), існування деформації мікросудинного рисунка і нерегулярної мікроструктури СОШ свідчить про дисплазію [6]. При візуалізації в режимі збільшення в тілі шлунка ямкового рисунка та капілярної мережі, характерних для антрального відділу, діагностують пілоризацію залоз тіла шлунка. Однак виконання ендоскопії з NBI потребує спеціального дорогого обладнання, що, на жаль, є не в кожній лікувально-профілактичній установі. До того ж це інвазивна методика, що має низку обмежень. Тому продовжуються пошуки неінвазивних маркерів оцінки структурних змін слизової оболонки шлунка [7].

На сьогодні пріоритетними напрямками досліджень є визначення ролі не тільки бактеріальних канцерогенних факторів, а й особливостей формування імунної відповіді людини у відповідь на взаємодію з інфекцією [8]. Так, поліморфізм генів TLR-1 та TLR-10 асоціюється з високим ризиком розвитку аденокарциноми при *Helicobacter pylori*-інфекції, а генів TLR2 і TLR4 — з розвитком раку шлунка [9].

Важливу роль у формуванні та регуляції захисних реакцій організму відіграють цитокіни, які зумовлюють широкий спектр біологічних ефектів, регулюють розвиток місцевих запальних процесів у тканинах з участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини й епітелію, у межах імунної системи здійснюють зв'язок між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом [10]. На рівні організму цитокіни забезпечують міжклітинну взаємодію в імунній системі, здійснюють зв'язок між імунною, ендокринною, нервовою та іншими системами, забезпечують їх залучення в організацію та регуляцію захисних реакцій [11]. За вмістом сироваткових про- та протизапальних цитокінів оцінюють не лише активність генералізованого запального процесу, а й результативність лікування, прогнозують перебіг захворювання, виникнення загострень [12]. Є поодинокі праці, в яких встановлено зв'язок фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) та ІЛ-6 зі ступенем запалення слизової оболонки шлунка [13, 14].

Серед імуnoreгуляторних медіаторів ІЛ-18 посідає особливе місце, оскільки є одним із ключових цитокінів, який, крім прозапальної дії, бере участь у формуванні вродженої та набутої імунної відповіді. ІЛ-18 належить до родини ІЛ-1, синтезується у вигляді пробілка і перетворюється на зрілий білок під впливом каспази-1 [15]. Особливістю «роботи» ІЛ-18 є активація дозрівання Т-хелперів 1 типу, але він не

впливає на проліферацію Т-хелперів 2 типу. Отже, ІЛ-18 через Т-хелпери 1 типу бере участь у реалізації клітинних механізмів імунітету, тобто формуванні імунопатологічних реакцій, зрушує баланс цитокінів на користь клітинного імунітету, регулює Fas-ligand-опосередкований апоптоз [16].

Останнім часом увагу дослідників привертає і васкулоендотеліальний фактор росту — Vascular endothelial growth factor (VEGF), який, за даними літератури, корелює з вираженістю атрофії, кишкової метаплазії та дисплазії слизової оболонки шлунка [17, 18]. VEGF — гетеродимерний глікопротеїновий фактор росту, що продукується різними типами клітин. Він є потенційним мітогеном для епітеліальних клітин судин та впливає на проникність судин. Відомо, що порушення його функції — ендотеліальна дисфункція — є одним із ранніх і важливих компонентів патогенезу багатьох захворювань [19].

Проте до сьогодні питання взаємодії цитокінового балансу та розвитку атрофічних і перебудовних змін слизової оболонки шлунка залишаються остаточно не визначеними. Водночас визначення ролі цитокінового балансу як складової шлункового канцерогенезу дозволить обґрунтувати нові підходи до тактики ведення пацієнтів з атрофічним гастритом.

Мета роботи: оцінити рівень про- та протизапальних цитокінів, васкулоендотеліального фактора росту на етапах прогресування структурних змін слизової оболонки шлунка у хворих на атрофічний гастрит.

Матеріали та методи

Обстежено 79 хворих на атрофічний гастрит, які перебували у відділенні захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Серед обстежених хворих було 55 (69,6 %) жінок та 24 (30,4 %) чоловіки віком від 34 до 73 років, що становить у середньому (58,8 $\pm$ 2,3) року. Подані для публікації матеріали не суперечать положенням біоетики.

Критерії відбору до обстеження: структурні зміни слизової оболонки шлунка (атрофія, кишкова метаплазія та дисплазія) за результатами ендоскопічного дослідження в режимі NBI, яке проводили за загальноприйнятою методикою з використанням відеоендоскопічної системи Evis Exera III та гастроскопа Olympus 190 (Японія).

Хворі були розподілені на групи з урахуванням виявлених змін у СОШ: I група — 8 пацієнтів з атрофією СОШ без КМ; II група — 16 хворих на атрофію СОШ із КМ, обмеженою антральним відділом шлунка; III група — 45 осіб з дифузною КМ на фоні атрофії СОШ; IV група — 10 пацієнтів з дисплазією слизової оболонки шлунка. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Рівень ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-18, TNF- α , VEGF у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням відповідних наборів реактивів фірми «Вектор-БЕСТ» (Росія) та аналізатора Stat Fax 303 Plus (США).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1 (серійний номер AGAR909 E415822FA). Відповідність виду розподілу даних до закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. Аналіз даних включав розрахунок медіани (Me), нижнього та верхнього кuartилів (Q_{25} ; Q_{75}). Порівняння кількісних показників здійснювали за допомогою Kruskal-Wallis test та U-критерію Манна — Уїтні. Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче ніж 95,0 % ($p < 0,05$). Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r). Визначення діагностичної цінності показників проводили за допомогою ROC-аналізу.

Результати

Проведені дослідження показали, що медіана концентрації ІЛ-8 в обстежених хворих збільшувалась при прогресуванні структурних змін СОШ у хворих на атрофічний гастрит (рис. 1). Максимальний рівень ІЛ-8 було встановлено у хворих IV групи — 18,6 (11,3; 23,9) пг/мл, що вірогідно вище в 5,0 раза ($p < 0,05$), в 3,6 раза ($p < 0,05$) та в 3,4 раза ($p < 0,05$), ніж у хворих I, II та III обстежених груп відповідно. За результатами Kruskal-Wallis test, вірогідність різниці рівня ІЛ-8 між групами становила 0,0260. Рівень ІЛ-8 позитивно корелював з наявністю дисплазії шлунка ($r = 0,36$; $p < 0,05$).

Медіана рівня ІЛ-18 у хворих III та IV груп була вірогідно підвищеною до 139,3 (71,7; 207,8) пг/мл ($p < 0,05$) та 169,1 (124,3; 191,5) пг/мл ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю — 101,2 (54,5; 130,9) пг/мл (рис. 2). Тоді як у хворих I та II груп це підвищення було невірогідним. Встановлено кореляційний зв'язок рівня ІЛ-18 з частотою виявлення кишкової метаплазії в антральному відділі шлунка ($r = 0,30$; $p < 0,05$) та рівнем TNF- α ($r = 0,36$; $p < 0,05$).

Концентрація TNF- α в IV групі була вірогідно вищою в 4,0 раза ($p < 0,05$), в 3,4 раза ($p < 0,05$) та в 3,0 раза ($p < 0,05$) порівняно з I, II та III групами хворих відповідно (рис. 3). Проте через значні внутрішньогрупові коливання рівень TNF- α за результатами Kruskal-Wallis test не мав вірогідної різниці між групами ($p = 0,6217$).

Встановлено, що підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-18 та TNF- α) у сироватці крові не індукує секрецію протизапальних цитокінів (ІЛ-10) (рис. 4), що може сприяти прогресуванню запальних процесів у обстежених груп хворих.

В результаті визначення співвідношення рівня прозапальних та протизапальних цитокінів (ІЛ-8/ІЛ-10) було встановлено зміни їх балансу в бік прозапальних цитокінів у хворих із передраковими станами шлунка (рис. 5). Ці зміни найбільш виражені у хворих III та IV груп, а саме збільшення співвідношення до 3,37 (0,77; 9,75) од. та 4,16 (2,13; 7,86) од. відповідно. За результатами Kruskal-Wallis test вірогідність різниці коефіцієнта співвідношення ІЛ-8/ІЛ-10 між групами становила 0,0207.

Викликає інтерес вивчення рівня VEGF на етапах прогресування структурних змін слизової оболонки шлунка у хворих на атрофічний гастрит (рис. 6). Рівень VEGF був підвищений в I групі хворих до 233,4 (139; 305,1) мОд/мл, у II групі хворих до 252,9 (157,7; 315,1) мОд/мл, у III групі — до 268,24 (159,9; 349,6) мОд/мл та в IV групі — до 421,5 (270,5; 504,7) мОд/мл порівняно зі значенням у контрольній групі — 123,5 (62,3; 155,2) мОд/мл. У хворих IV групи його вміст був вище в 1,8 раза ($p < 0,05$), 1,7 раза ($p < 0,05$) та в 1,6 раза ($p < 0,05$) проти рівня у I, II та III групах хворих відповідно. Експресія VEGF посилюється під впливом багатьох проангіогенних факторів росту, а також TNF- α та ІЛ-8, що підтверджується встанов-

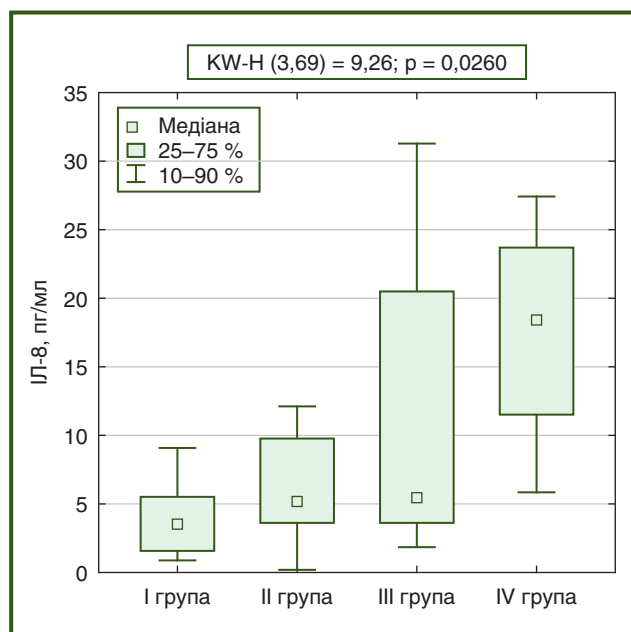


Рисунок 1 — Рівень ІЛ-8 у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит

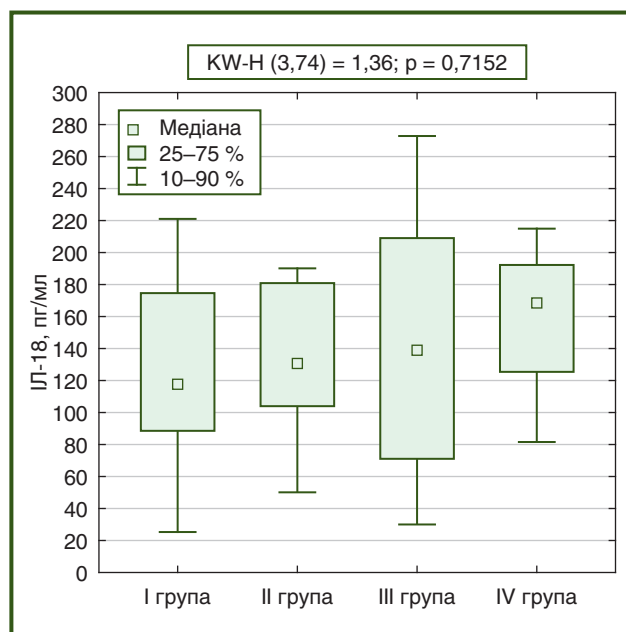


Рисунок 2 — Рівень ІЛ-18 у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит

леним прямим вірогідним кореляційним зв'язком між умістом VEGF та TNF- α ($r = 0,37$; $p < 0,05$), із рівнем ІЛ-8 ($r = 0,42$; $p < 0,05$). Встановлено вірогідні позитивні кореляційні зв'язки між рівнем VEGF та частотою виявлення КМ одночасно в тілі та антральному відділі шлунка ($r = 0,44$; $p = 0,008$), КМ в тілі, антрумі та куті шлунка ($r = 0,40$; $p = 0,024$).

На підставі отриманих даних нами проведена оцінка інформативності рівня цитокінів як діагностичних критеріїв для формування групи ризику прогресування структурних змін СОШ у вигляді дисплазії (табл. 1).

Згідно з результатами табл. 1, за оцінкою таких показників, як площа під ROC-кривою, відношення

шансів та вірогідність, вміст ІЛ-18, TNF- α та ІЛ-10 не відповідають вимогам значущих діагностичних моделей. Водночас при визначенні у хворого рівня ІЛ-8 понад 14,4 пг/мл у 13 разів збільшується ризик діагностування в пацієнта структурних змін передракової спрямованості (чутливість — 80,0 %, специфічність — 78,3 %). Ще одним значущим діагностичним критерієм формування групи ризику виявлення дисплазії СОШ визначено рівень VEGF, підвищення якого понад 341,4 мОд/мл збільшує у 30 разів вірогідність структурних змін шлунка (чутливість — 90,0 %, специфічність — 77,2 %). Вміст ІЛ-18 та VEGF залежно від наявності диспластичних змін у шлунку подано на рис. 7.

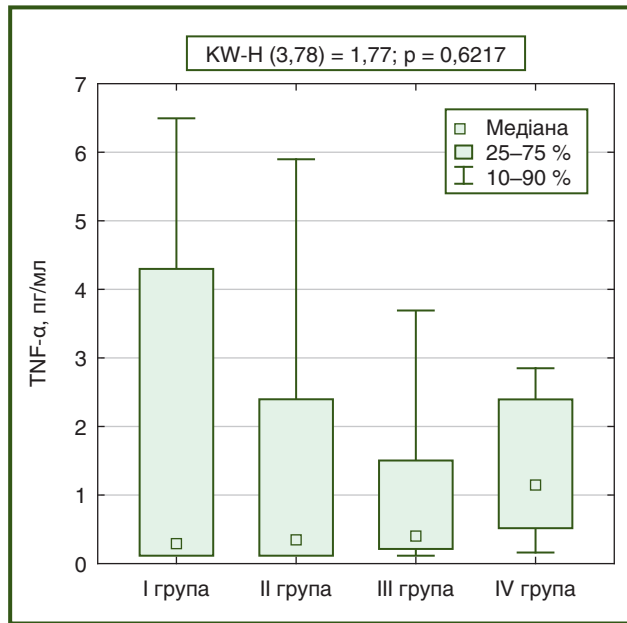


Рисунок 3 — Рівень TNF- α у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит

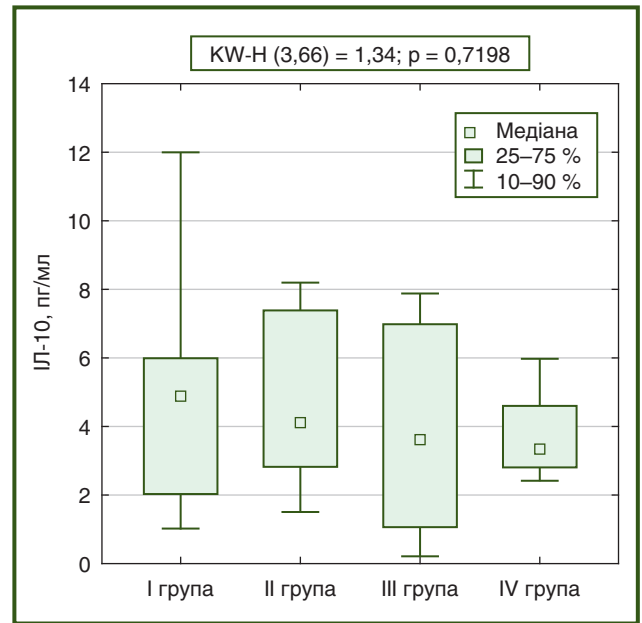


Рисунок 4 — Рівень ІЛ-10 у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит

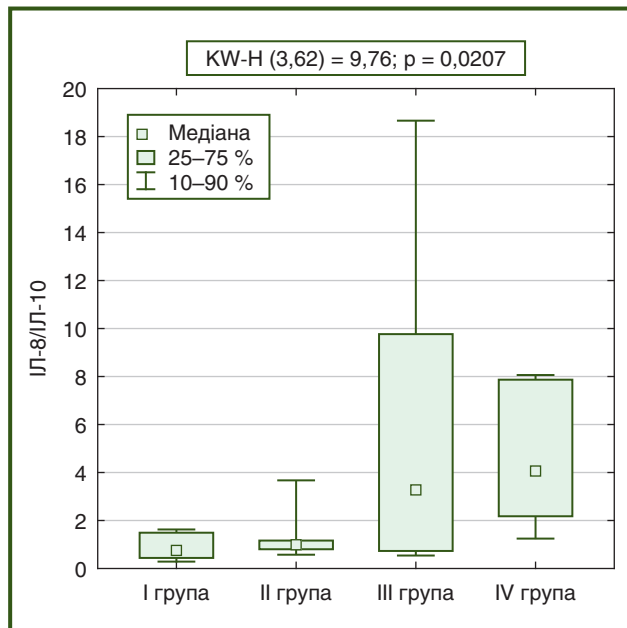


Рисунок 5 — Рівень співвідношення ІЛ-8/ІЛ-10 у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит

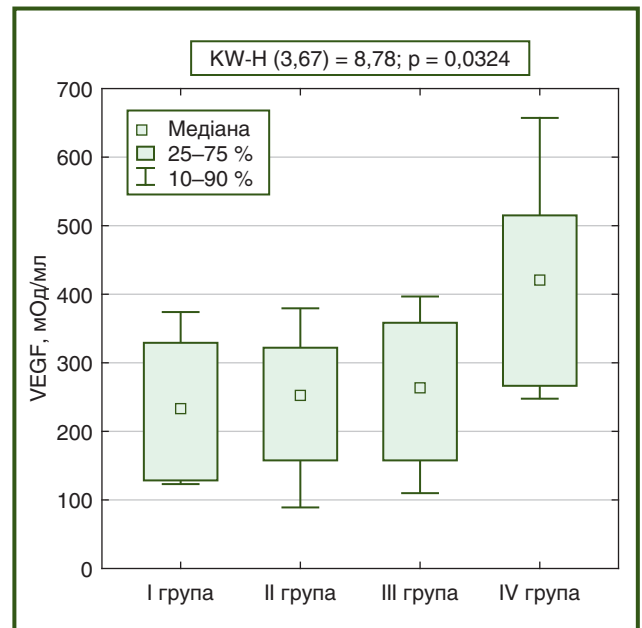


Рисунок 6 — Рівень VEGF у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит

Обговорення

Відомо, що за рівнем прозапальних цитокінів можливо судити про активність запального процесу в гастродуоденальній зоні [13]. В нашому дослідженні було встановлено збільшення вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-18 та TNF-α) при прогресуванні структурних змін СОШ у хворих на атрофічний гастрит, а саме максимальний їх рівень був у групі хворих на дисплазію СОШ та вірогідно перевищував значення в групах хворих без дисплазії СОШ, що збігається з даними інших дослідників [10, 14].

В наш час доведено, що цитокіни беруть участь у регуляції активності, диференціювання, росту та загибелі клітин, імунних реакціях, репаративних процесах, запаленні та ангіогенезі [20]. ІЛ-18 зрушує баланс цитокінів на користь клітинного імунітету, стимулюючи продукцію IFN-γ, TNF-α, GM-CSF, ІЛ-2 і деяких інших; регулює перфорин-залежну цитотоксичність і Fas-ligand-опосередкований апоптоз; стимулює продукцію молекул адгезії, які беруть участь у механізмах клітинної міграції, що має значення як при формуванні імунної відповіді, так і в патогенезі деяких захворювань [16]. Аналіз отриманих результатів дозволив встановити кореляційний зв'язок рівня ІЛ-18 з частотою виявлення КМ в антральному відділі шлунка ($r = 0,30$; $p < 0,05$) та рівнем TNF-α ($r = 0,36$; $p < 0,05$).

Важливими є отримані нами дані про те, що у пацієнтів із дисплазією СОШ рівень VEGF був вірогідно вищим в 1,8 раза ($p < 0,05$), 1,7 раза ($p < 0,05$) та в 1,6 раза ($p < 0,05$) проти рівня у групі хворих на атрофію СОШ без КМ, у групі хворих на атрофію СОШ із КМ, у групі хворих із дифузною КМ на фоні атрофії СОШ відповідно. Є дані, що рівень VEGF асоціюється з тяжким ступенем передракового ураження шлунка та пухлин шлунка [18], з атрофією та ступенем кишкової метаплазії [14]. В результаті проведеного нами кореляційного аналізу виявлено позитивні вірогідні зв'язки між рівнем VEGF та частотою поширення КМ одночасно в тілі, антрумі та куті шлунка.

За результатами ROC-аналізу у нашому дослідженні визначено діагностичні критерії формування групи ризику розвитку диспластичних змін слизової оболонки шлунка. Так, рівень VEGF понад 341,4 мОд/мл [OR = 30,46 (3,52–263,26)] та рівень ІЛ-8 понад 14,4 пг/мл [OR = 13,43 (2,55–70,66)] збільшує ризик прогресування структурних змін СОШ передракової спрямованості.

Отже, у хворих на атрофічний гастрит прогресування структурних змін слизової оболонки шлунка асоціюється зі зростанням рівня ІЛ-8, ІЛ-18, TNF-α та VEGF. З метою раннього виявлення диспластичних змін СОШ у хворих на атрофічний гастрит доцільно проводити скринінг вмісту ІЛ-8 та VEGF у сироватці крові.

Таблиця 1 — Характеристика вмісту цитокінів як діагностичних критеріїв формування групи ризику розвитку диспластичних змін слизової оболонки шлунка

Показник	Відношення шансів (OR)	Чутливість, %	Специфічність, %	Площа під ROC-кривою	Вірогідність, p
ІЛ-8 понад 14,4 пг/мл	13,43 (2,55–70,66)	80,0 (44,4–97,5)	78,3 (64,5–86,8)	0,766 (0,650–0,858)	< 0,0001
ІЛ-18 понад 122,1 пг/мл	3,11 (0,61–15,82)	80,0 (44,4–97,5)	43,8 (31,4–56,7)	0,575 (0,455–0,689)	0,3355
VEGF понад 341,4 мОд/мл	30,46 (3,52–263,26)	90,0 (55,5–99,7)	77,2 (64,2–87,3)	0,881 (0,778–0,947)	< 0,0001
TNF-α понад 0,4 пг/мл	4,77 (0,94–24,16)	80,0 (44,4–97,5)	54,4 (41,9–66,5)	0,629 (0,513–0,736)	0,1167
ІЛ-10 менше 3,5 пг/мл	1,9 (0,49–7,46)	60,0 (26,2–87,8)	55,9 (42,4–68,8)	0,513 (0,389–0,635)	0,8518

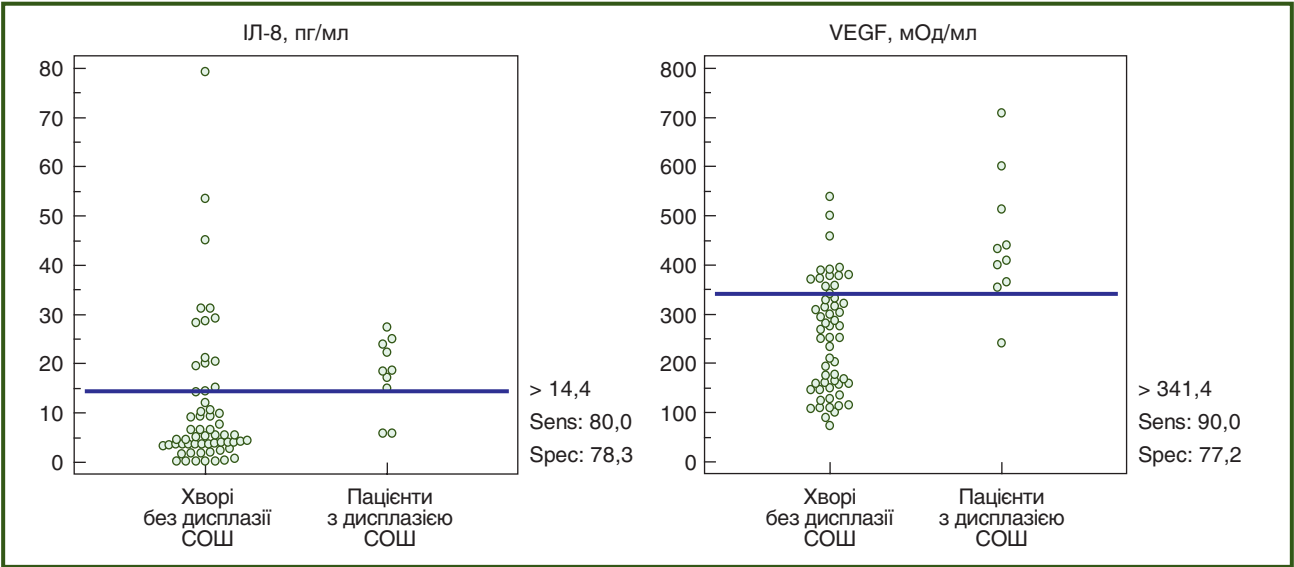


Рисунок 7 — Вміст ІЛ-8 та VEGF залежно від наявності диспластичних змін у шлунку

Висновки

При прогресуванні структурних змін СОШ у хворих на атрофічний гастрит встановлено підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-18 та TNF- α) у сироватці крові, яке не індукує секрецію протизапальних цитокінів (ІЛ-10), що може сприяти прогресуванню запальних процесів.

Рівень VEGF у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит із дисплазією СОШ вірогідно підвищений проти рівня у хворих на атрофію СОШ без КМ (в 1,8 раза; $p < 0,05$), у хворих на атрофію СОШ із КМ (1,7 раза; $p < 0,05$) та у хворих із дифузною КМ на фоні атрофії СОШ (1,6 раза; $p < 0,05$).

Діагностичними критеріями формування групи ризику виявлення диспластичних змін слизової оболонки шлунка є рівень VEGF понад 341,4 мОд/мл (чутливість — 90,0 %, специфічність — 77,2 %) та рівень ІЛ-8 понад 14,4 пг/мл (чутливість — 80,0 %, специфічність — 78,3 %).

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 Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити особливості коморбідного статусу та цитокінового балансу у хворих із передраковими станами шлунка та обґрунтувати нові підходи до діагностично-лікувальної тактики» (номер держреєстрації 0117U000579). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів: Мосійчук Л.М. — концепція та дизайн дослідження; Татарчук О.М. — проведення імунологічних досліджень та їх аналіз, оформлення статті; Сімонова О.В. — проведення ендоскопічного дослідження, відбір пацієнтів; Петішко О.П. — створення електронної бази даних, статистична обробка матеріалу, редагування статті.

Список літератури

- 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.
- Botezatu A., Bodrug N. Chronic atrophic gastritis: an update on diagnosis. *Med. Pharm. Rep.* 2021. Vol. 94(1). P. 7-14.
- Koulis A., Buckle A., Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2019. № 11. P. 665-678.
- Sugano K. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015. Vol. 64(9). P. 1353-1367.
- Lahner E. et al. Chronic atrophic gastritis: natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists (AIGO), the Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED), the Italian Society of Gastroenterology (SIGE), and the Italian Society of Internal Medicine (SIMI). *Dig. Liver Dis.* 2019. № 51. P. 1621-1632.

- Pimentel-Nunes P. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019. Vol. 51(4). P. 365-388.

- Bang C.S., Lee J.J., Baik G.H. Diagnostic performance of serum pepsinogen assay for the prediction of atrophic gastritis and gastric neoplasms: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019. № 98. P. e14240.

- Kutluana U., Kilciler A.G., Mizrak S., Dilli U. Can neopterin be a useful immune biomarker for differentiating gastric intestinal metaplasia and gastric atrophy from non-atrophic non-metaplastic chronic gastritis? *Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 42(5). P. 289-295.

- Wiwanitkit V. Genetic polymorphisms in TLR1, TLR2, TLR4, and TLR10 of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in Thai population. *Eur. J. Cancer. Prev.* 2019. Vol. 28(2). P. 142-143.

- Navegantes K.C. et al. Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity. *J. Transl. Med.* 2017. Vol. 15(1). P. 36.

- Dutta N., Lillehoj P.B., Estrela P., Dutta G. Electrochemical biosensors for cytokine profiling: recent advancements and possibilities in the near future. *Biosensors (Basel).* 2021. Vol. 11(3). P. 94.

- Джандоян З.Т., Баблюмян А.Ю., Гуносян К.В., Шекоян С.В. Корреляционные связи между показателями интерлейкина-10 и интерлейкина-6 у больных периодической болезнью. *Терапевтический архив.* 2018. Т. 90. № 3. С. 38-41.

- Ashizawa T. et al. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) in the spread of gastric cancer: Role of IL-6 as a prognostic factor. *Gastric. Cancer.* 2005. № 8. P. 124-131.

- Siregar G.A., Halim S., Sitepu V.R. Serum TNF- α , IL-8, VEGF levels in *Helicobacter pylori* infection and their association with degree of gastritis. *Acta Med. Indones.* 2015. Vol. 47(2). P. 120-126.

- Esmailbeig M., Ghaderi A. Interleukin-18: a regulator of cancer and autoimmune diseases. *Eur. Cytokine Netw.* 2017. Vol. 28(4). P. 127-140.

- Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20(3). P. 649.

- Liu D., He Q., Liu C. Correlations among *Helicobacter pylori* infection and the expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in gastric mucosa with intestinal metaplasia or dysplasia. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 25(4). P. 795-799.

- Aksoy E.K. et al. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor, pigment epithelium-derived factor, tumor necrosis factor alpha, and progranulin levels in patients with gastric cancer and gastric precancerous lesions. *J. Gastrointest Cancer.* 2019. Vol. 50(3). P. 537-542.

- Rajendran P. et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2013. Vol. 9(10). P. 1057-1069.

- Патішвілі Т.М. Оцінка особливостей змін та діагностичної інформативності цитокінового профілю в осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, яка перебігає на тлі аутоімунного запалення. *Сучасна гастроентерологія.* 2019. № 2(106). С. 16-21.

Отримано/Received 07.04.2021

Рецензовано/Revised 20.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.05.2021 ■

Information about authors

L.M. Mosyichuk, MD, PhD, head of the department of gastrointestinal and duodenal diseases, dietetics and medical 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. 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; <https://orcid.org/0000-0002-0672-972x>

O.V. Simonova, PhD, senior researcher of the department of mini-invasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: olenasim@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7954-1333>

O.P. Petishko, researcher of the 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>

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial Support. 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" within the framework of the research work "To study the features of comorbid status and cytokine balance in patients with precancerous gastric conditions and to substantiate new approaches to diagnostic and treatment tactics" (state registration number 0117U000579). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Contribution of authors: *Mosyichuk L.M.* — concept and design of research; *Tatarchuk O.M.* — conducting immunological tests and their analysis, writing an article; *Simonova O.V.* — conducting endoscopic examination, selection of patients; *Petishko O.P.* — creation of an electronic database, statistical processing of material, editing of the article.

L.M. Mosyichuk, O.M. Tatarchuk, O.V. Simonova, O.P. Petishko

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

Features of cytokine balance with the progression of structural changes in the gastric mucosa in patients with atrophic gastritis

Abstract. Background. Until now, the issue of the correlation between the cytokine balance and the progression of structural changes in the gastric mucosa remain completely uncertain. At the same time, the determination of the role of cytokine balance as a component of gastric carcinogenesis will make it possible to substantiate new approaches to managing patients with atrophic gastritis. The purpose was to assess the level of pro- and anti-inflammatory cytokines, vascular endothelial growth factor (VEGF) at the stages of progression of structural changes in the gastric mucosa of patients with atrophic gastritis. **Materials and methods.** The study included 79 individuals with atrophic gastritis who underwent narrow band imaging endoscopic examination. The patients were divided into groups taking into account the revealed structural changes in the gastric mucosa: group I — 7 people with gastric mucosal atrophy without intestinal metaplasia (IM); group II — 16 individuals with gastric mucosal atrophy with IM limited by the antrum; group III — 45 people with diffuse IM against the background of gastric mucosal atrophy; group IV — 10 individuals with gastric mucosal dysplasia. In all patients, we assessed the level of interleukins (IL-8, IL-10, IL-18), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), VEGF. **Results.** In patients of group IV, the concentration of IL-8 in the blood serum was 18.6 (11.3; 23.9) pg/ml that was significantly higher than in group I (by 5.0

times, $p < 0.05$), group II (by 3.6 times, $p < 0.05$) and group III (by 3.4 times, $p < 0.05$). According to the results of the Kruskal-Wallis test, the probability of a difference in the IL-8 level between the groups was 0.0260. The level of VEGF in the blood serum of patients with gastric mucosal dysplasia was significantly increased compared to that in people with gastric mucosal atrophy without IM (by 1.8 times, $p < 0.05$) and those with gastric mucosal atrophy with IM (by 1.7 times, $p < 0.05$). Changes in the cytokine balance towards proinflammatory cytokines were most pronounced in patients of groups III and IV; according to the results of the Kruskal-Wallis test, the probability of a difference in the IL-8/IL-10 ratio between the groups was 0.0207. **Conclusions.** With the progression of structural changes in the gastric mucosa of patients with atrophic gastritis, an increase in the level of proinflammatory cytokines (IL-8, IL-18 and TNF-) in the blood serum does not induce the secretion of anti-inflammatory cytokines (IL-10). According to the results of the ROC analysis, the diagnostic criteria for the formation of the risk group for detecting dysplastic changes in the gastric mucosa are VEGF level of more than 341.4 mU/ml (sensitivity — 90.0 %, specificity — 77.2 %) and the level of IL-8 above 14.4 pg/ml (sensitivity — 80.0 %, specificity — 78.3 %).

Keywords: atrophic gastritis; cytokine balance; intestinal metaplasia; dysplasia; diagnostic criteria

Осьодло Г.В.¹, Котик Ю.Я.¹, Калашніков М.А.², Осьодло В.В.¹

¹ Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

² Національний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ», м. Київ, Україна

Поширеність, клінічний перебіг та лікування хронічного гастриту на сучасному етапі

Резюме. Актуальність. Важливість проблеми хронічного гастриту (ХГ) визначається його високою питомою вагою в структурі гастроентерологічної патології, зниженням якості життя пацієнтів та можливими ускладненнями. **Мета дослідження:** вивчення захворюваності та особливостей клінічного перебігу ХГ у військовослужбовців на сучасному етапі та фармакоекономічної ефективності вісмутвмісної й потрійної антигелікобактерної терапії (АГБТ) при *H.pylori*-асоційованому (НР-асоційованому) ерозивному гастриті із застосуванням препаратів вітчизняного виробника. **Матеріали та методи.** На першому етапі аналізували показники госпітальної захворюваності військовослужбовців із ХГ та особливості ендоскопічної картини слизової оболонки шлунка. На другому етапі досліджували особливості клінічного перебігу та проводили фармакоекономічний аналіз схем вісмутвмісної терапії та потрійної АГБТ у військовослужбовців із НР-асоційованим ерозивним гастритом із використанням інгібіторів протонної помпи різних поколінь та вісмуту трикалію дицитрату вітчизняного виробника. **Результати.** Проведений епідеміологічний, клінічний та фармакоекономічний аналіз ХГ у військовослужбовців на сучасному етапі. Обґрунтована доцільність лікування військовослужбовців при НР-асоційованому ерозивному гастриті вітчизняними препаратами із застосуванням вісмутвмісної антигелікобактерної терапії, що сприятиме підвищенню ефективності та якості лікування й дозволить уникнути невиправданих бюджетних витрат. **Висновки.** Серед військовослужбовців Збройних сил України з 2013 року спостерігається тенденція до почастищення ерозивних ушкоджень гастродуоденальної зони з переважним ураженням антрального відділу шлунка. Фармакоекономічний аналіз лікування НР-асоційованого ерозивного гастриту засвідчив доцільність переходу на вісмутвмісну АГБТ із застосуванням вітчизняного рабепразолу та вісмуту трикалію дицитрату. Це обґрунтовується вищою антигелікобактерною активністю в 1,2 раза (на 20 %), кращою в 1,6 раза (на 60 %) витратною ефективністю та вищою в 1,4 раза (на 40 %) корисністю витрат.

Ключові слова: хронічний гастрит; антигелікобактерна терапія; омепразол; рабепразол; вісмуту трикалію дицитрат; фармакоекономічний аналіз; військовослужбовці

Вступ

Велика соціальна значущість хронічного гастриту (ХГ) визначається його високою питомою вагою (23,3 %) у структурі гастроентерологічної патології цивільного населення України [7], а серед військовослужбовців показник досягає 33,9 % [3]. Зростання захворюваності на ХГ є прогнозованим, оскільки залежить

від поширеності *H.pylori*-інфекції (НР-інфекції), соціальних умов проживання, особливостей харчування, шкідливих звичок тощо.

Сьогодні не викликає сумніву визначальна етіопатогенетична роль *H.pylori* у розвитку хронічного гастриту, а НР-асоційований гастрит становить 85–90 % усіх ХГ [6]. НР може персистувати в слизовій оболонці

шлунка (СОШ) багато років, спричиняючи специфічний запальний процес, на тлі якого знижується резистентність слизової оболонки до агресивних чинників. Основними мішенями для НР у СОШ є епітеліоцити, нейроендокринні клітини, лейкоцити, лімфоцити. У більшості пацієнтів із часом інфекція з антрального відділу поширюється в тіло шлунка, зумовлюючи розвиток хронічного пангастриту, що при прогресуванні може призвести до атрофії, кишкової метаплазії та раку шлунка.

Ефективність лікування ХГ в першу чергу пов'язують із раціональним вибором схем антигелікобактерної терапії (АГБТ), які у зв'язку зі зростанням резистентності НР-інфекції удосконалюються, що відображено в матеріалах Кіотського (2015) та Маастрихтського консенсусів (2016). Обґрунтований вибір схем лікування у межах затверджених стандартів з урахуванням регіональних особливостей, клінічних та економічних показників на підставі фармакологічного аналізу дозволить удосконалити формулярні переліки лікарських засобів.

Глобальний Кіотський консенсус (2015) встановив орієнтири щодо питань, що стосуються ХГ і місця НР-інфекції в його розвитку [8]. НР-асоційований гастрит визначають як інфекційне захворювання незалежно від наявності/відсутності симптомів і ускладнень, таких як виразка шлунка та дванадцятипалої кишки і рак шлунка (рівень рекомендації: сильний, рівень доведеності: високий, рівень узгодженості: 100 %). Причому оскільки збудник відомий, це захворювання вважають таким, що можнавилікувати (завдяки проведенню АГБТ) і запобігти тяжким ускладненням. Вважають, що ерадикація НР-інфекції сприяє відновленню СОШ, зменшенню вираженості/усуненню диспептичних симптомів і зазвичай загоєнню виразки. Це положення підтверджено і в Маастрихтському консенсусі V [4].

За даними глобального Кіотського та Маастрихтського консенсусів, ерадикація *H.pylori* є терапією першої лінії НР-асоційованого хронічного гастриту (рівень рекомендації: сильний, рівень доведеності: високий, рівень узгодженості: 94,7 %) [4, 8].

У дослідженнях вітчизняних учених установлена недостатня ефективність потрібної терапії та субоптимальна ефективність 10- та 14-денних схем АГБТ в Україні без призначення препаратів вісмуту трикалію дицитрату (ВТД). А додавання ВТД до схем лікування забезпечує підвищення ефективності ерадикації (понад 90 %) та сприяє позитивним мікроструктурним змінам СОШ, тому цей спосіб оптимізації АГБТ є актуальним для нашої країни [6, 10].

Крім вибору схеми АГБТ велике значення надається диференційованому застосуванню інгібіторів протонної помпи (ІПП). Так, у метааналізі A.G. McNichol et al. (2012), що включав 35 досліджень за участю 5998 пацієнтів, показано вищі показники ерадикації для езомепразолу і рабепразолу, ніж для омепразолу й лансопразолу. При цьому рабепразол показав кращі результати, ніж ІПП першого покоління: 80,5 проти 76,2 %; OR 1,21 (1,02–1,42), NNT 23 [11].

Наданням ефективної медичної допомоги й медикаментозному забезпеченню хворих на хронічний гастрит і дуоденіт приділялась увага в дослідженнях вітчизняних учених [1, 5]. Однак комплексних клініко-економічних досліджень, присвячених оптимізації медикаментозного забезпечення хворих на ХГ військовослужбовців із застосуванням вісмутвмісної схеми із включенням вітчизняного рабепразолу та ВТД в Україні не проводилось.

Мета дослідження: вивчення захворюваності та особливостей клінічного перебігу ХГ у військовослужбовців на сучасному етапі та фармакологічної ефективності вісмутвмісної й потрібної АГБТ при НР-асоційованому ерозивному гастриті із застосуванням препаратів вітчизняного виробника.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети застосовували бібліографічний метод — для дослідження стану забезпечення військовослужбовців сучасними засобами для лікування ХГ, місця й ролі фармакологічного аналізу в системі медичної служби Збройних сил України (ЗСУ); математико-статистичний — для дослідження динаміки захворюваності військовослужбовців; методи фармакологічного аналізу «витратна вартість», «вартість — ефективність» і «вартість — корисність» — для вибору оптимальних схем АГБТ за клініко-економічними показниками.

На першому етапі аналізували показники захворюваності військовослужбовців із ХГ, госпіталізованих до Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (НВМКЦ «ГВКГ», м. Київ) у 2010–2018 рр., та особливості ендоскопічної картини СОШ у хворих на ХГ на сучасному етапі з аналізом 19 532 ендоскопічних висновків.

На другому етапі досліджували особливості клінічного перебігу й лікування та проводили фармакологічний аналіз схем потрібної та вісмутвмісної АГБТ із використанням інгібіторів протонної помпи різних поколінь та вісмуту трикалію дицитрату вітчизняного виробництва в 40 військовослужбовців із НР-асоційованим ерозивним гастритом.

Результати та обговорення

Нами проаналізовані звітні документи НВМКЦ «ГВКГ» за період 2010–2018 рр. із дослідженням захворюваності на гастрити та дуоденіти серед військовослужбовців. Додатково проводився аналіз звітності щодо езофагогастроудоденоскопічних (ЕФГДС) обстежень за вказаний період. Критерії включення в дослідження: діючі військовослужбовці постійного складу (офіцери та військовослужбовці за контрактом), діючі військовослужбовці строкової служби. Критерії виключення: військовослужбовці інших військових формувань, пенсіонери Міністерства оборони України, пацієнти за оплату.

У результаті аналізу звітної документації отримані дані щодо епідеміології ерозивних уражень гастроудоденальної зони серед військовослужбовців. Прове-

дений аналіз захворюваності на ерозивні ураження гастродуоденальної зони серед військовослужбовців постійного складу (військовослужбовців за контрактом та офіцерів) і серед строковиків (військовослужбовців строкової служби), а також узагальнені дані щодо всіх військовослужбовців.

Установлено, що за звітний період (із 2010 по 2018 р.) загальна кількість захворювань серед військовослужбовців, які перебували на лікуванні у НВМКЦ «ГВКГ», становила 85 196 випадків. За вказаний період були зареєстровані 1728 випадків захворювань на гастрити та дуоденіти, із яких 571 випадок (6,7 ‰) — серед військовослужбовців строкової служби та 1157 випадків (13,6 ‰) — серед військовослужбовців постійного складу.

Отримані дані свідчать, що за звітний період спостерігається загальна тенденція до зниження захворюваності на гастрити та дуоденіти серед військовослужбовців. Так, у 2010 р. захворюваність на гастрити та дуоденіти становила 21,7 ‰ і зменшувалась до 2018 р. (14,3 ‰), із мінімальним значенням 13,5 ‰ у 2015 р. та підйомом до 20,0 ‰ у 2016 р. (рис. 1).

Аналіз захворюваності по категоріях військовослужбовців свідчить про те, що показник значно вищий серед військовослужбовців постійного складу порівняно зі строковиками (рис. 2).

Для детального аналізу захворюваності на гастрити та дуоденіти в окремих категоріях військовослужбовців визначали співвідношення кількісних показників захворюваності у військовослужбовців постійного скла-

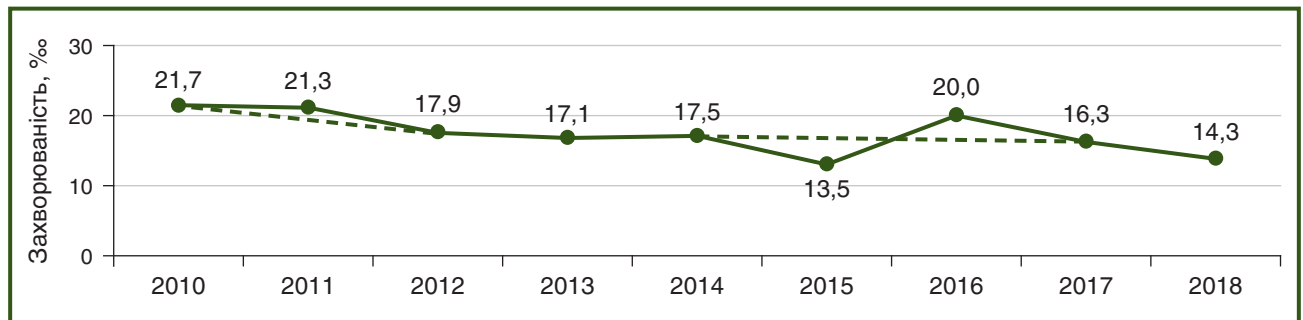


Рисунок 1 — Захворюваність на гастрити та дуоденіти серед військовослужбовців, які перебували на лікуванні у НВМКЦ (м. Київ) у період 2010–2018 рр.

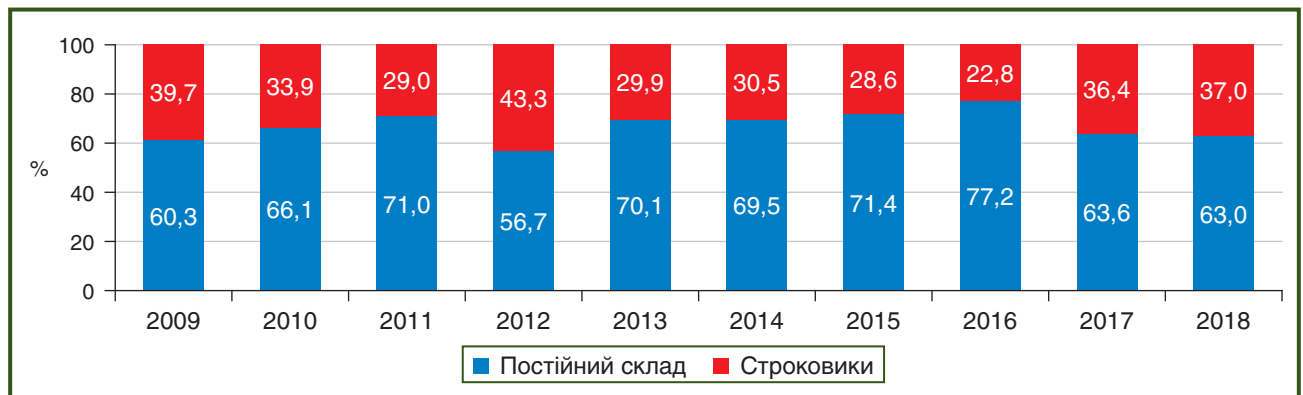


Рисунок 2 — Структура захворюваності на гастрити та дуоденіти серед окремих категорій військовослужбовців, які перебували на лікуванні у НВМКЦ (м. Київ) у період 2010–2018 рр.

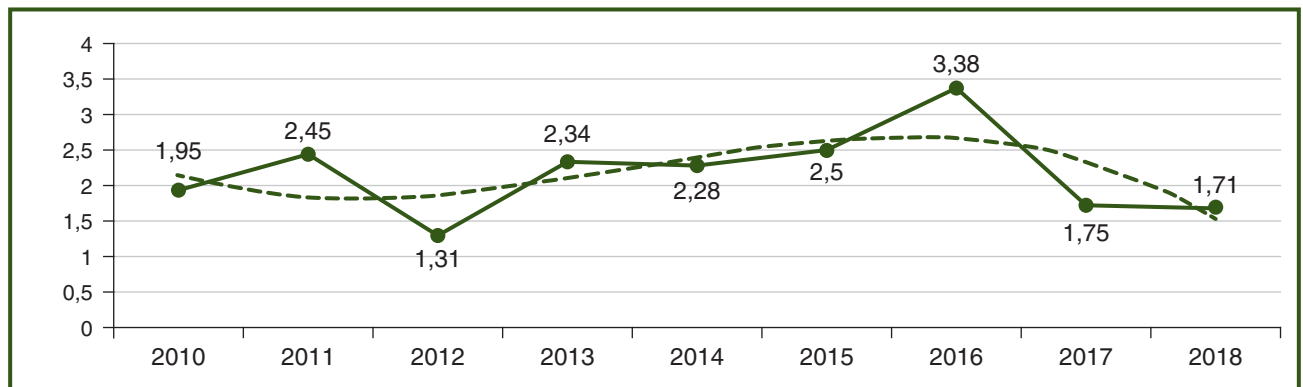


Рисунок 3 — Співвідношення захворюваності на гастрити та дуоденіти серед окремих категорій військовослужбовців, які перебували на лікуванні у НВМКЦ (м. Київ) у період 2010–2018 рр.

ду та строковиків. Цей показник коливався в межах 1,31–1,95 у 2010–2012 рр. та мав тенденцію до зростання у період 2013–2016 рр. із 2,34 до 3,38 (рис. 3).

Отримані дані свідчать про те, що з 2013 року серед військовослужбовців постійного складу частіше реєструвалися запальні невиразкові пошкодження гастродуоденальної зони, що могло бути пов'язане з нестабільною суспільно-політичною ситуацією в м. Києві та з активним періодом бойових дій на Сході України.

За даними ЕФГДС, у звітний період середня частота ерозивних уражень шлунка у військовослужбовців становила 17,3 %, мінімальний показник (11,2 %) був у 2016 р., максимальні: 21,3 % — у 2014 р., 23 % — у 2017 р., 21,7 % — у 2018 р. Динаміку ерозивних уражень шлунка відображено на рис. 4.

Серед ерозивних уражень шлунка найчастіше зустрічалися ураження антрального та фундального його відділів. Спостерігається чітка тенденція зростання частоти уражень антрального відділу шлунка, особливо в період із 2014 року. Це може бути пов'язане зі стресовим фактором (бойові дії на Сході України), а також із можливим зростанням інфікування *H.pylori*. Динаміку уражень окремих відділів шлунка за період 2010–2018 рр. подано на рис. 5.

На другому етапі обстежені 40 хворих на НР-асоційований ерозивний гастрит, діагноз підтверджений клінічним, ендоскопічним та, частково, гістомор-

фологічним дослідженням. Критеріями включення хворих у дослідження виступали ерозивні ураження слизової оболонки шлунка, асоційовані з НР. Із дослідження виключалися хворі з ерозивними ураженнями, спричиненими хімічними, термічними й променевими факторами агресії. Усім пацієнтам проводили клінічне обстеження, що складалось зі збору скарг хворих за основними шлунковими симптомами (епігастральний біль, нудота, тяжкість в епігастрії, здуття живота, відчуття переповнення і швидкого насичення в епігастрії), збору анамнезу хвороби, визначення факторів ризику, уточнення хронології попередньої терапії та фізикального обстеження хворих.

Діагностичні обстеження включали ЕФГДС, загальноклінічні дослідження, ультрасонографічне обстеження органів черевної порожнини, індикацію НР за допомогою швидкого тесту для визначення антигену НР у фекаліях чи дихального уреазного тесту на початку лікування. Контроль ерадикації здійснювали з використанням швидкого тесту для визначення антигену НР у фекаліях через 4 тижні після закінчення АГБТ. Дослідження якості життя (ЯЖ) здійснювалося з використанням опитувальника «SF-36 Health Status Survey».

Для проведення фармакоекономічного аналізу порівнювали показники клінічної ефективності та вартості лікування в групах порівняння:

— I група — 20 хворих, які отримували рабепразол по 20 мг 2 рази на добу упродовж 2 тижнів, вісмуту три-

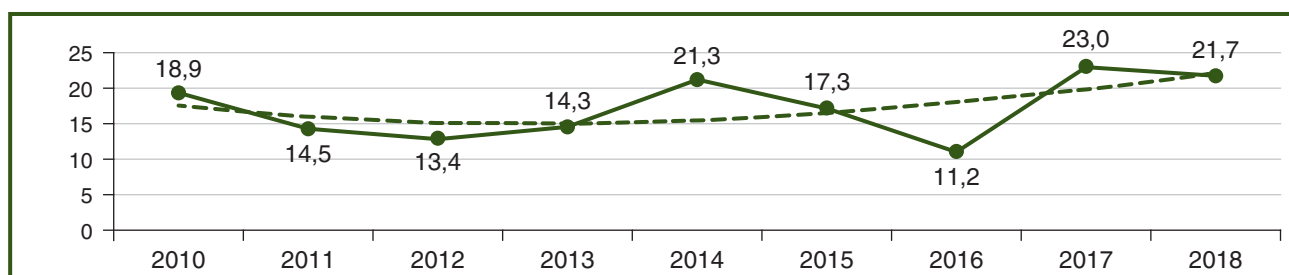


Рисунок 4 — Динаміка захворюваності на ерозивний гастрит серед військовослужбовців, які перебували на лікуванні у НВМКЦ (м. Київ) у період 2010–2018 рр.

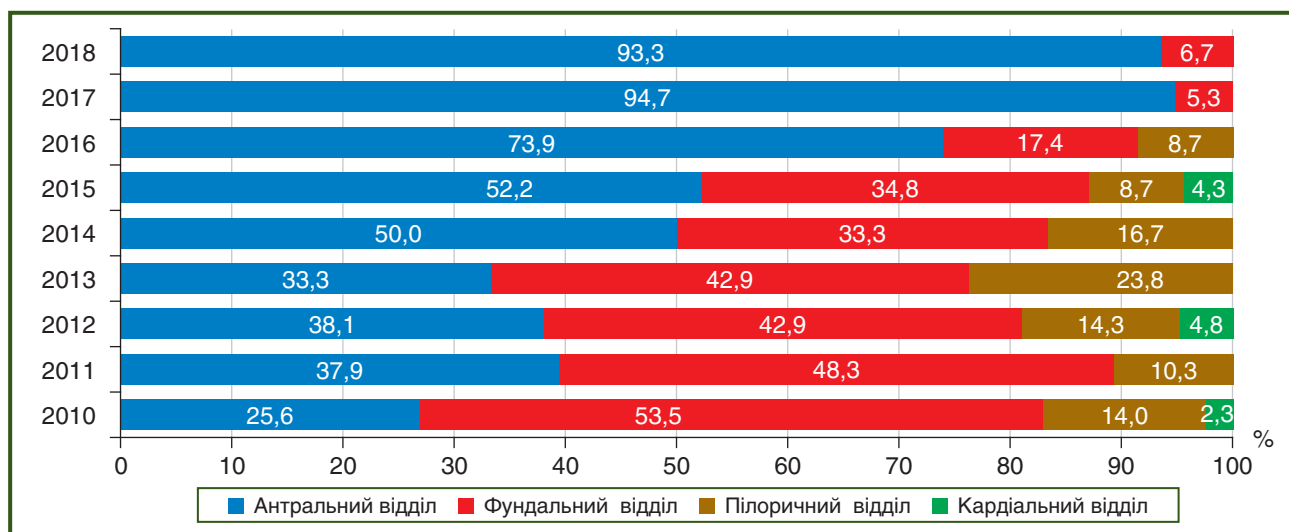


Рисунок 5 — Локалізація ерозивних уражень шлунка у військовослужбовців, які перебували на лікуванні у НВМКЦ (м. Київ) у період 2010–2018 рр.

калію дицитрат 120 мг 4 рази на добу 14 днів, амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу 10 днів, кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу 10 днів;

— II група — 20 хворих, які отримували омепразол по 20 мг 2 рази на добу упродовж 2 тижнів, кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу 10 днів, амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу 10 днів.

Основними критеріями ефективності терапії виступали епітелізація ерозій та ерадикація НР. Інтегральний показник ефективності лікування, що комплексно враховує динаміку клінічних проявів (епігастрального, диспептичного та, рідше, еметичного синдромів) і якості життя, обчислювали за формулою А.П. Градова, В.Б. Гриневича [2]:

$$E = \text{клінічна ефективність (бали)} \times 0,7 + \Delta ЯЖ \times 0,3,$$

де $\Delta ЯЖ$ — приріст якості життя обстежених у балах.

Клінічну ефективність вираховували за формулою:

$$K_1 \times X_{e_1} + K_2 \times X_{e_2},$$

де X_{e_1} — показник ефективності (від 1 до 7 балів), обернений до терміну загоєння ерозій; X_{e_2} — показник ефективності (від 1 до 7 балів), прямо пропорційний до частоти ерадикації; K_1 та K_2 — відповідні коефіцієнти значущості ($K_1 = 0,3$, $K_2 = 0,7$).

Вартість препаратів в аптечній мережі на момент проведення дослідження становила для пацієнтів I клінічної групи: для рабепразолу (20 мг, № 20) — 94,76 грн, для вісмуту трикалію дицитрату (120 мг, № 112) — 224,40 грн, для амоксициліну (500 мг, № 20) — 68,56 грн,

для кларитроміцину (500 мг, № 14) — 127,25 грн. Витратна вартість курсу лікування для пацієнта цієї групи становила 563,72 грн.

Вартість препаратів для пацієнтів II клінічної групи становила: для омепразолу (20 мг, № 30) — 56,28 грн, для кларитроміцину та амоксициліну була аналогічною з групою порівняння. Витратна вартість курсу лікування для пацієнта цієї групи — 371,64 грн.

Витратна вартість для проведення другої лінії АГБТ становила: для вісмуту трикалію дицитрату (120 мг, № 112) — 224,40 грн, для метронідазолу (500 мг, № 10) — 29,65 грн, для тетрацикліну (100 мг, № 20) — 16,50 грн, для рабепразолу була аналогічною з групою I та становила загалом 367,02 грн.

Вартість ендоскопічного обстеження — 600 грн. Вартість консультації гастроентеролога — 350 грн. Вартість тесту для визначення антигену НР у фекаліях — 300 грн.

Вартість додаткової одиниці корисності витрат на 1 пацієнта обчислювали за формулою [9]:

$$\Delta KB = KB_1 - KB_2/n,$$

де n — кількість пацієнтів.

На тлі вісмутвмісної АГБТ на основі рабепразолу у хворих I групи клінічної ремісії (вагоме зменшення болювого, диспептичного й еметичного синдромів) досягнуто на $(4,7 \pm 1,2)$ добу, у хворих II групи на тлі стандартної АГБТ на основі омепразолу — на $(5,1 \pm 1,5)$ добу від початку лікування. Ерадикація, підтверджена через 4 тижні після закінчення АГБТ, відбулася у 18

Таблиця 1 — Витратна вартість медичного забезпечення військовослужбовців при різних варіантах АГБТ та антисекреторної терапії ХГ

Показник	I група, $n_1 = 20$	II група, $n_2 = 20$
Вартість курсу лікування (на 1 пацієнта), грн Загальна вартість ($n_1 = 20$; $n_2 = 20$), грн	563,74 11 274,8	371,64 7432,8
Додатково (АГБТ II лінії) (на 1 пацієнта), грн Загальна вартість ($n_1 = 2$; $n_2 = 6$), грн	367,02 734,04	367,02 2202,12
Додатково (ЕФГДС) (на 1 пацієнта), грн Загальна вартість ($n_1 = 2$; $n_2 = 6$), грн	600 1200	600 3600
Додатково (контроль ерадикації) (на 1 пацієнта), грн Загальна вартість ($n_1 = 2$; $n_2 = 6$), грн	300 600	300 1800
Додаткова консультація гастроентеролога (на 1 пацієнта), грн Загальна вартість ($n_1 = 2$; $n_2 = 6$), грн	350 700	350 3100
Разом, грн	14 508,84	18 134,92

Таблиця 2 — Вартісна ефективність медичного забезпечення військовослужбовців при різних варіантах АГБТ та антисекреторної терапії ХГ

Показник	I група, $n = 20$	II група, $n = 20$
Загальні витрати, грн	14 508,84	18 134,92
Індекс клінічної ефективності, бали	5,9	4,7
Витратна ефективність, грн/бал	2459,1	3858,5
Відношення витратної ефективності вісмутвмісної та потрійної АГБТ		1,6

Таблиця 3 — Корисність витрат медичного забезпечення військовослужбовців при різних варіантах АГБТ та антисекреторної терапії ХГ

Показник	I група, n = 20	II група, n = 20
Загальні витрати, грн	14 508,84	18 134,92
Індекс клінічної ефективності, бали	5,9	4,7
Приріст якості життя, бали	4,3	4,1
Інтегральний показник ефективності лікування	5,1	4,4
Корисність витрат, грн/бал	2844,9	4121,6
Вартість додаткової одиниці корисності витрат МЗВ на 1 пацієнта, грн/бал		63,8
Відношення корисності витрат вісмутвмісної та потрійної АГБТ	1,4	

(90,0 %) пацієнтів I групи та у 14 (70,0 %) пацієнтів II групи. Отже, як видно з табл. 1, витратна вартість курсу лікарських засобів для II групи із застосуванням потрійної стандартної АГБТ була на 34 % нижчою за витратну вартість курсу для I групи. При врахуванні додаткових затрат на лікування пацієнтів II групи, зумовлених насамперед низькою ефективністю стандартної потрійної АГБТ, порівняно з вісмутвмісною схемою I групи, із необхідністю проведення АГБТ II лінії, ЕФГДС, контролю ерадикації, додаткових консультацій, витратна вартість лікування у групі II виявилася вищою в 1,2 раза (на 20 %).

Загальна клінічна ефективність (швидкість зменшення больового, диспептичного, еметичного синдромів, загоєння ерозій і частота ерадикації НР) у хворих на ХГ групи I становила 5,9 бала, у хворих групи II — 4,7 бала. Інтегральний показник ефективності лікування, у якому враховані клінічна ефективність та приріст якості життя на тлі лікування, у групі I досягнув 5,1 бала, а в групі II — 4,4 бала.

При аналізі ефективності різних режимів фармакотерапії щодо перебігу ХГ установлено позитивний вплив лікувальних комплексів на клінічні прояви захворювання зі зростанням ЯЖ у групі пацієнтів, які отримували рабепразол, ВТД, амоксицилін і кларитроміцин, на 4,3 бала, а в групі омепразолу, кларитроміцину та амоксициліну — на 4,1 бала.

При аналізі витрат на різні варіанти антигелікобактерної, кислотосупресивної та цитопротективної терапії ХГ констатовано перевищення вартості лікування у I групі хворих (на 34 %) порівняно з II (табл. 1). При аналізі інших фармакоекономічних показників з'ясувалося, що витратна ефективність при курсовому лікуванні рабепразолом, вісмуту трикалію дицитратом, амоксициліном і кларитроміцином в 1,6 раза (на 60 %) є кращою (табл. 2), а корисність витрат в 1,4 раза (на 40 %) вищою, ніж при лікуванні омепразолом, кларитроміцином та амоксициліном (табл. 3). При цьому антигелікобактерна активність другого лікувального комплексу не досягала значень, рекомендованих міжнародними угодами, і сприяла ерадикації НР-інфекції та загоєнню ерозій через 2 тижні в 70 % пацієнтів.

Висновки

Серед військовослужбовців ЗСУ постійного складу з 2013 року спостерігається тенденція до почастішання запальних та ерозивних ушкоджень гастродуоденальної зони. При цьому має місце чітке зростання частоти уражень антрального відділу шлунка, особливо в період із 2014 року.

Фармакоекономічний аналіз сучасного лікування НР-асоційованого ерозивного гастриту антигелікобактерними, антисекреторними та цитопротективними лікувальними засобами засвідчив доцільність переходу на вісмутвмісну АГБТ із застосуванням вітчизняного рабепразолу та ВТД. Це обґрунтовується вищою в 1,2 раза (на 20 %) антигелікобактерною активністю, кращою в 1,6 раза (на 60 %) витратною ефективністю та вищою в 1,4 раза (на 40 %) корисністю витрат.

Застосування у військовослужбовців із НР-асоційованим ХГ вісмутвмісної антигелікобактерної, антисекреторної та цитопротективної терапії на основі рабепразолу та колоїдного вісмуту вітчизняного виробника, оптимальної з точки зору фармакоекономічного аналізу, сприятиме підвищенню ефективності та якості лікування й уникненню невиправданих бюджетних витрат на лікування.

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

Джерела фінансування. Робота виконана за рахунок утримання в рамках комплексної науково-дослідної роботи Української військово-медичної академії «Епідеміологічні, терапевтичні та фармакоекономічні особливості актуальної терапевтичної патології військовослужбовців та працівників Збройних Сил України в умовах проведення Операції об'єднаних сил» — шифр «Виднокрай».

Інформація про внесок кожного автора. *Осьодло Г.В.* — концепція та дизайн дослідження, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті, *Котик Ю.Я.* — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, *Калашніков М.А.* — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, *Осьодло В.В.* — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

Список літератури

1. Герасимова О.О., Овсієнко Є.В. Результати VEN/часотного аналізу фармакотерапії пацієнтів із хронічним гастродуоденітом у закладі охорони здоров'я м. Харкова. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2018. Т. 4. № 2. С. 70-75. doi: 10.24959/sphhscj.18.112.
2. Градов А.П., Гриневич В.Б. Концептуальные основы определения медико-экономической эффективности лечебных процессов. Гедеон Рихтер в СНГ. 2000. Вып. 3. С. 5-9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29891330>
3. Осьодло Г.В., Гончаров Я.П., Бесага В.В. та співавтори. Клініко-епідеміологічний аналіз гастроентерологічної патології в учасників АТО. Військова медицина України. 2015. Т. 15. № 1. С. 41-45. Режим доступу: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&_S21P03=FILA=&_S21STR=vmuk_2015_15_1_11
4. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht V. Florence Consensus Report. Gut. 2017. № 66(1). P. 6-30.
5. Ольхова І.В., Трохимчук В.В. Фармакоеконімічні аспекти хронічного гастриту і дуоденіту у дітей. Український медичний альманах. 2014. Т. 17. № 1. С. 97.
6. Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М. Роль вісмуту в лікуванні гастродуоденальної патології (огляд літератури та власні дослідження). Гастроентерологія. 2016. № 3(61). С. 9-17. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.3.61.2016.79151>
7. Степанов Ю.М. Хвороби органів травлення та гастроентерологічна допомога населенню України: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення. Здоров'я України. 2014. № 3. С. 10-11.
8. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015. № 64(9). P. 1353-1367.
9. Фармакоеконіміка: навч. посібник [для студентів]; за ред. Л.В. Яковлевої. Вінниця: Нова книга, 2009. 208 с.
10. Фадеєнко Г.Д., Нікіфорова Я.В., Черелюк Н.І. Як проводять антигелікобактерну терапію в Україні. Здоров'я України. 2018. № 4. С. 27-28. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2018-5-37>
11. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P., Calvet X., Gisbert J.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. Aliment. Pharmacol. Ther. 2012 Sep. Vol. 36(5). P. 414-25. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x. Epub 2012 Jul 15. PMID: 22803691.

Отримано/Received 23.04.2021

Рецензовано/Revised 05.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 11.05.2021 ■

Information about authors

G.V. Osyodlo, MD, PhD, Professor, Semi-colonel of Medical Service, Head of the department of military therapy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: gala-med@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3866-8917>; <https://publons.com/researcher/2940624/galina-osyodlo>
Y.Y. Kotyk, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: scarmonk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8779-3394>
M.A. Kalashnikov, PhD, Associate Professor, Head of the Endoscopic Office of the Gastroenterology Clinic, National Military Medical Clinical Center "GVKG", Kyiv, Ukraine
V.V. Osyodlo, lecturer at the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3885-2570>

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 was performed due to the content within the complex research work of the Ukrainian Military Medical Academy "Epidemiological, therapeutic and pharmacoeconomic features of topical therapeutic pathology of servicemen and employees of the Armed Forces of Ukraine in the context of Operation Joint Forces" — code "Vidnokraty".

Contribution of each author. Osyodlo G.V. — concept and design of research, writing an article, editing an article, final approval of the article, Kotik Y.Y. — data collection, analysis and interpretation of data, writing an article, Kalashnikov M.A. — data collection, analysis and interpretation of data, Osyodlo V.V. — data collection, analysis and interpretation of data, writing an article.

G.V. Osyodlo¹, Y.Y. Kotyk¹, M.A. Kalashnikov², V.V. Osyodlo¹

¹ Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

² National Military Medical Clinical Center "GVKG", Kyiv, Ukraine

Prevalence, clinical course and treatment of chronic gastritis at the present stage

Abstract. Background. The importance of the problem of chronic gastritis (CG) is determined by its high proportion in the structure of gastrointestinal pathology, reduced quality of life of patients, and possible complications. The study aimed at the investigation of the incidence and features of the clinical course of CG in servicemen at the present stage and pharmacoeconomic efficacy of bismuth and triple anti-helicobacter therapy (AHBT) in H. pylori (HP) — associated erosive gastritis with the use of domestic drugs. **Materials and methods.** At the first stage, the indicators of the admission rate of servicemen with CG and the peculiarities of the endoscopic picture of the gastric mucosa were analyzed. At the second stage, the features of the clinical course were studied and a pharmacoeconomic analysis of treatment regimens in servicemen with HP-associated erosive gastritis with proton pump inhibitors of different generations and domestic bismuth subcitrate, used in triple and bismuth-containing regimens, was performed. **Results.** An epidemiological, clinical, and pharmacoeconomic analysis of HP-associated CG in

servicemen at the present stage has been conducted. It is reasonable to treat servicemen with HP-associated erosive gastritis with domestic drugs using bismuth-containing anti-helicobacter therapy, which will improve the efficiency and quality of treatment and avoid unjustified budget costs. **Conclusions.** Among the servicemen of the Armed Forces of Ukraine, starting from 2013, there is a tendency to increase the number of erosive gastroduodenal lesions with a predominant lesion of the antrum of the stomach. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of HP-associated erosive gastritis showed the feasibility of switching to bismuth-containing AHBT with the use of domestic rabeprazole and bismuth subcitrate. This is justified by a higher anti-Helicobacter activity by 1.2 times (20 %), 1.6 times better (60 %) cost-effectiveness, and 1.4 times higher (40 %) cost-utility.

Keywords: chronic gastritis; antihelicobacter therapy; omeprazole; rabeprazole; bismuth subcitrate; pharmacoeconomic analysis; servicemen

Esomeprazole
ЕЗОНЕКСА®



Живи некисло!

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського препарату ЕЗОНЕКСА®

Склад: діюча речовина: езомепразол; 1 таблетка містить езомепразолу магнію дигідрату 21,75 мг, що еквівалентно езомепразолу 20 мг; або езомепразолу магнію дигідрату 43,5 мг, що еквівалентно езомепразолу 40 мг. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Код АТХ А02В С05. **Показання.** Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), у комбінації з відповідними антибактеріальними лікувальними засобами для ерадикації *Helicobacter pylori*; пацієнти, які потребують тривалого застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП); тривале лікування після внутрішньовенного застосування препарату для профілактики рецидиву кровотечі з пептичних виразок, лікування синдрому Золлінгера-Еллісона. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Езонекса®

20 мг: по 7 таблеток у блістерах. По 2 або 4 блістери у паці (виробництво з пакування in bulk фірми-виробника «Балканфарма Дупниця АТ», Болгарія). Езонекса® 40 мг: по 7 таблеток у блістерах. По 1, 2 або 4 блістери в паці (виробництво з пакування in bulk фірми-виробника «Балканфарма Дупниця АТ», Болгарія). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». Р.П. МОЗ України: № UA/16607/01/01, № UA/16607/01/02, Наказ № 450 від 06.03.2018.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування лікарського засобу ЕЗОНЕКСА®. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

УКР/ПРОМО/06/2021/ЕЗО/ДМ/001

Виробник: АТ «Фармак» | 04080 | м. Київ | вул. Кирилівська, 63
тел.: +38 (044) 496 87 87 | e-mail: info@farmak.ua | веб-сайт: www.farmak.ua



УДК 613.3-008-07-053.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.2.2021.233628>

Палій І.Г.¹, Заїка С.В.¹, Чернова І.В.¹, Євтодій І.М.², Палій Д.В.¹

¹ Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

² КНП «Хмельницький ЦПМСД», м. Хмельник, Україна

Гастроінтестинальні порушення в пацієнтів, які перехворіли на COVID-19: як діагностувати й лікувати в умовах пандемії

Резюме. Актуальність. Пандемія, викликана коронавірусним захворюванням 2019 року (COVID-19), — тема, що зараз перебуває в центрі уваги світової спільноти. Використання значною кількістю пацієнтів в умовах пандемії COVID-19 нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у комбінації з новими пероральними антикоагулянтами (дабігатран, ривароксабан, апіксабан тощо) та ацетилсаліциловою кислотою (АСК) ставить питання про безпеку щодо впливу кожного з цих препаратів на ризик виникнення ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту. **Мета роботи:** за допомогою опитувальника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) вивчити наявність гастроінтестинальних розладів у реконвалесцентів після COVID-19 та оцінити ефективність езомепразолу щодо корекції таких порушень. **Матеріали та методи.** Нами були проанкетовані 92 особи (48 чоловіків і 44 жінки), які є реконвалесцентами після COVID-19. Середній вік пацієнтів становив $(49,2 \pm 2,0)$ року. Для проведення опитування хворих, які перенесли COVID-19, нами була розроблена анкета, у якій зазначались паспортні дані пацієнта, вік, стать. Крім того, пацієнти зазначали, яким методом був діагностований COVID-19, які фармакопрепарати вони приймали під час лікування і чи була в них потреба в кисневій терапії. Надалі реконвалесценти після COVID-19 відповідали на запитання GSRS. За результатами опитувальника GSRS хворим призначався езомепразол (Езонека) у дозі 20 мг 1 раз на добу за 30 хв до їди на 30 днів. Під час контрольного опитування на 30 добу прийому езомепразолу пацієнти повторно відповідали на запитання GSRS. **Результати.** Езомепразол у дозі 20 мг 1 раз на добу виявився однаково ефективним ($p > 0,05$) відносно динаміки вираженості синдромів як у хворих, які приймали парацетамол + 1 НПЗП, так і у хворих, які отримували парацетамол і 2 НПЗП. Зокрема, у пацієнтів, які отримували парацетамол + 1 НПЗП, на тлі прийому езомепразолу вираженість рефлюксного, абдомінального больового, диспептичного, діарейного і констипаційного синдрому становила $(2,4 \pm 0,1)$ бала, $(4,3 \pm 0,2)$ бала, $(5,8 \pm 0,3)$ бала, $(4,1 \pm 0,3)$ бала, $(3,1 \pm 0,1)$ бала, а у хворих, які приймали парацетамол + 2 НПЗП, — $(2,1 \pm 0,2)$ бала, $(4,5 \pm 0,4)$ бала, $(6,7 \pm 0,7)$ бала, $(4,4 \pm 0,7)$ бала, $(3,0 \pm 0,1)$ бала відповідно. **Висновки.** Езомепразол (Езонека) ефективно зменшує ($p < 0,001$) вираженість рефлюксного, абдомінального больового й диспептичного синдромів у реконвалесцентів після COVID-19. Застосування езомепразолу (Езонека) демонструє однакову ефективність ($p > 0,05$) як у чоловіків, так і в жінок при прийомі пацієнтами як АСК, так і ривароксабану і при лікуванні як парацетамолом + 1 НПЗП, так і парацетомолом + 2 НПЗП.

Ключові слова: COVID-19; GSRS; нестероїдні протизапальні препарати; ривароксабан; ацетилсаліцилова кислота; езомепразол (Езонека)

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

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

Для кореспонденції: Палій Ірина Гордіївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри внутрішньої та сімейної медицини, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: prof.iryana@gmail.com; контактний тел.: +38067 9008786

For correspondence: I. Paliy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of internal and family medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: prof.iryana@gmail.com; contact phone: +38067 9008786

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

Вступ

Пандемія, викликана коронавірусним захворюванням 2019 року (COVID-19), — тема, що зараз перебуває в центрі уваги світової спільноти.

Так, 14 березня 2020 року французький уряд повідомив про «серйозні побічні ефекти», що виникають при використанні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у хворих на COVID-19, а незабаром після цього міністр охорони здоров'я Франції Olivier Veran у твітері написав, що використання протизапальних засобів (ібупрофен, кортизон) може погіршувати перебіг COVID-19. Він рекомендував відмовитися від застосування ібупрофену для лікування лихоманки, пов'язаної з цією інфекцією, і використовувати замість нього парацетамол [1, 2].

Оскільки нестероїдні протизапальні препарати є найважливішою групою лікарських засобів для патогенетичного впливу на біль, запалення й лихоманку, що широко використовуються в різних галузях медицини, а останнім часом, у зв'язку з пандемією COVID-19, ще й широко застосовуються комбінації НПЗП з антикоагулянтами й антитромбоцитарними препаратами, питання безпеки такої терапії стають дуже актуальними.

І хоча Європейське медичне агентство (EMA) заявило, що в даний час «немає наукових доказів факту, що нестероїдні протизапальні засоби, такі як ібупрофен, можуть погіршити перебіг інфекції COVID-19» [1, 2], при використанні НПЗП у пацієнтів з COVID-19 слід пам'ятати про можливість розвитку клас-специфічних ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту, кардіоваскулярної системи й нирок.

НПЗП-індуковане ураження шлунково-кишкового тракту асоціюється з появою різних неприємних відчуттів з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (біль, відчуття тяжкості, нудота). Диспепсія відзначається в 10–40 % хворих, які регулярно приймають НПЗП. Близько 10 % пацієнтів припиняють прийом НПЗП через розвиток неприємних симптомів з боку шлунково-кишкового тракту.

Диспепсію здатні викликати всі НПЗП, включно з аспірином у низьких дозах [3]. Це ускладнення частіше реєструється в осіб з виразковим анамнезом, тих, які приймають високі дози НПЗП або комбіновану терапію кількома препаратами одночасно.

Клініка диспепсії характеризується неприємними відчуттями з боку шлунково-кишкового тракту, що виникають при прийомі НПЗП і мають неспецифічний характер. Найбільш часто відзначаються біль, відчуття тяжкості в епігастральній ділянці й печія, поява яких чітко асоціюється із застосуванням НПЗП [4].

У той же час слід зазначити, що в 50 % хворих, які приймають нестероїдні протизапальні засоби, розвиваються ерозії шлунка й дванадцятипалої кишки, у 25 % — гастродуоденальної зони [5].

Вірогідно встановлено, що приблизно 50 % гострих шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) індуковані прийомом НПЗП [6]. Ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка й дванадцятипалої кишки й кровотечі з них щорічно стають підставою для госпіталізації 100–200 тисяч пацієнтів і є причиною 10–20 тисяч смертей [7, 8].

Ризик розвитку ШКК зростає при комбінованій антитромботичній терапії. Частота великих ШКК при застосуванні низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (АСК, аспірин) становить від 1,8 до 3,7 %, а при застосуванні двокомпонентної антитромботичної терапії (АСК і клопидогрель) — від 3 до 4,9 % залежно від дози АСК (75–325 мг) [9].

А за даними J. Hallas і співавт., на тлі комбінації клопидогрелю й АСК ризик розвитку ШКК збільшується в 7 разів порівняно з таким при монотерапії АСК [10].

При комбінованому прийомі варфарину і АСК ризик розвитку ШКК зростає в 6,48 раза (співвідношення шансів (СШ) 6,48 при 95% довірчому інтервалі від 4,25 до 9,87) порівняно з монотерапією варфарином (СШ 1,94) і АСК (СШ 1,39) [11].

У той же час у великій кількості рандомізованих контрольованих досліджень (RE-LY, RE-COVER, ROCKET AF, ENGAGE AFTIMI 48) було показано, що дабігатран, ривароксабан, а також ендоксабан у максимальних дозах є більш безпечними щодо розвитку серйозних ШКК, ніж варфарин [12–17].

Використання значною кількістю пацієнтів в умовах пандемії COVID-19 НПЗП у комбінації з новими пероральними антикоагулянтами (дабігатран, ривароксабан, апіксабан тощо) та АСК ставить питання про безпеку щодо впливу кожного з цих препаратів на ризик виникнення ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту.

Розробка алгоритмів профілактичної терапії з метою запобігання пошкодженням слизової оболонки ШКТ на тлі зазначених лікарських засобів стає першочерговим завданням.

Клінічні особливості НПЗП-індукованих уражень шлунково-кишкового тракту, а саме клінічна картина з мінімальною кількістю скарг, частіше диспептичного характеру, невираженість або повна відсутність сигнального больового синдрому за рахунок анагетичної дії НПЗП, наявність медикаментозного навантаження, пов'язаного з лікуванням основного захворювання, змушують лікаря більш ретельно вибирати як профілактичні, так і лікувальні засоби при виникненні диспепсії або ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту.

З урахуванням результатів досліджень останніх років усім цим вимогам відповідають інгібітори протонної помпи (ІПП) [18].

Однак останнім часом були опубліковані роботи, що вказують на можливу асоціацію між прийомом ІПП і негативним прогнозом у пацієнтів з COVID-19. Можливим механізмом негативного впливу ІПП на перебіг COVID-19 називали зниження кислотності шлункового соку, унаслідок чого він гірше нейтралізує віруси SARS-CoV-2 [19, 20].

Однак отримані на даний час відомості, що свідчать про підвищений ризик зараження COVID-19 на тлі прийому ІПП або асоційований з ними ризик ускладнень у пацієнтів, які заразилися, мають характер окремих клінічних спостережень, експериментальних досліджень або викликають численні зауваження щодо методики проведення досліджень [21].

Ще однією особливістю ведення пацієнтів із НПЗП-індукованими ураженнями шлунково-кишкового тракту в умовах пандемії COVID-19 є максимальне використання амбулаторно-поліклінічного етапу й дистанційних засобів комунікації. Усі додаткові лабораторно-інструментальні дослідження (у тому числі рН-метрія, рН-імпедансометрія, манометрія стравоходу, діагностика *H.pylori*) у пацієнтів з низьким ризиком розвитку ускладнень і онкопатології, як правило, відкладаються на постпандемічний період [22].

З урахуванням викладеного вище **метою дослідження** було: за допомогою опитувальника GSRS визначити наявність гастроінтестинальних розладів у реконвалесцентів після COVID-19 та оцінити ефективність езопрасолу щодо корекції таких порушень.

Матеріали та методи

На базі Центру первинної медико-санітарної допомоги № 2 м. Вінниці та Комунального некомерційного підприємства «Хмельницький центр первинної медико-санітарної допомоги» Хмельницької міської ради нами були проанкетовані 92 особи (48 чоловіків і 44 жінки), які є реконвалесцентами після COVID-19.

Середній вік пацієнтів становив ($49,2 \pm 2,0$) року. Середній вік чоловіків становив ($46,4 \pm 2,7$) року, жінок — ($51,3 \pm 2,9$) року.

За віковим складом пацієнти були нами поділені на такі групи: до 30 років — 8 осіб (8,7 %), 31–40 років — 18 (19,5 %), 41–50 років — 26 (28,3 %), 51–60 років — 26 (28,3%) і старші від 61 року — 14 (15,2 %).

Для проведення опитування хворих, які перенесли COVID-19, нами була розроблена анкета, у якій зазна-

ПРОТОКОЛ ОБСТЕЖЕННЯ №

ДАТА ЗАПОВНЕННЯ

ПІБ

ДАТА НАРОДЖЕННЯ

АДРЕСА

НОМЕР МЕДИЧНОЇ КАРТИ АМБУЛАТОРНОГО ХВОРОГО

ДІАГНОЗ

СУПУТНИЙ ДІАГНОЗ

№	ПИТАННЯ	ВІДПОВІДЬ
1	Як тривало Ви хворіли на COVID-19?	Вкажіть дати: _____
2	Яким діагностичним методом підтверджено діагноз?	☐ ПЛР ☐ ІФА IgG ☐ ІФА IgM ☐ Клінічно
3	Ви лікувались дома чи були госпіталізовані?	☐ Стаціонар ☐ Дома Яке відділення? _____
4	Чи отримували Ви оксигенотерапію?	☐ Так ☐ Ні
5	Які препарати приймали ?	Перерахуйте: _____
6	Як довго тривала гіпертермія?	☐ 1–3 дні ☐ Тиждень ☐ Понад тиждень
7	Чи приймали Ви жарознижуючі препарати (ібупрофен (нурофен, ібуфен), парацетамол (Panadol, Thylenol, ефералган), грипостад, анальгін, аспірин, диклофенак, індометацин, терафлю, бутадіон, німесил, метиндол, фармацитрон та ін.)?	☐ Так ☐ Ні Вкажіть препарат, дози і тривалість: _____
8	Чи приймали ви антикоагулянти (фраксипарин, ксарелто, клексан, фленокс)?	☐ Так ☐ Ні Вкажіть препарат, дози і тривалість: _____
9	Чи отримувати Ви глюкокортикостероїди (ГКС) (преднізолон, дексаметазон)?	☐ Так ☐ Ні Вкажіть препарат, дози і тривалість: _____
10	Чи приймаєте Ви на постійній основі препарат аспірину (лоспірин, кардіомагніл, полокард, акард, аспірин кардіо)?	☐ Так ☐ Ні Вкажіть препарат, дози і тривалість: _____
11	Чи приймали Ви одночасно жарознижуючі з препаратами аспірину і/або ГКС?	☐ Так ☐ Ні Вкажіть препарат, дози і тривалість: _____
12	Тривалість прийому цих препаратів чи їх комбінацій?	☐ Кілька днів ☐ Тиждень ☐ Кілька тижнів ☐ Кілька місяців ☐ 1 рік ☐ Понад 1 рік
13	Чи з'явились у Вас скарги з боку шлунково-кишкового тракту на тлі прийому цих препаратів?	☐ Так ☐ Ні Підкресліть: присмак кислоти чи гіркоти в роті; печія; відрижка; біль у животі; порушення випорожнень
14	Чи приймати Ви ліки для захисту ШКТ?	☐ Так ☐ Ні Вкажіть препарат, дози і тривалість: _____
15	Чи знаєте Ви про необхідність прийому препаратів для захисту ШКТ, якщо так, то хто повідомив?	☐ Лікар ☐ Знайомі ☐ ЗМІ

Рисунок 1 — Анкета для реконвалесцентів після COVID-19

чались паспортні дані пацієнта, вік, стать. Крім того, пацієнти зазначали, яким методом був діагностований COVID-19, які фармакопрепарати вони приймали під час лікування і чи була в них потреба в кисневій терапії (рис. 1).

У подальшому пацієнти відповідали на запитання анкети-опитувальника GSRS для оцінки вираженості диспептичних проявів, що заповнювали самостійно (рис. 2) [23, 24].

Цей опитувальник може застосовуватися на амбулаторному етапі сімейним лікарем та терапевтом для раннього виявлення та лікування перших проявів ураження шлунково-кишкового тракту внаслідок вживання НПЗП. Російськомовна версія розроблена Міжнародним центром дослідження якості життя в Санкт-Петербурзі [23, 24].

Опитувальник складається з 15 запитань, що об'єднані в 5 шкал: абдомінальний больовий синдром,

Анкета-опитувальник GSRS		
1. Чи турбував вас БІЛЬ АБО ДИСКОМФОРТ У ВЕРХНІЙ ЧАСТИНІ ЖИВОТА АБО ДІЛЯНЦІ ШЛУНКА минулого тижня? ☐ Не турбував ☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт
2. Чи турбувала вас ПЕЧІЯ (неприємне пекуче відчуття в ділянці грудної клітки) минулого тижня? ☐ Не турбувала ☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	
3. Чи турбував вас КИСЛОТНИЙ РЕФЛЮКС (відчуття зригування невеликих кількостей кислоти або затікання кислої або гіркої рідини зі шлунка в горло) минулого тижня? ☐ Не турбував ☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	
4. Чи турбував вас ГОЛОДНИЙ БІЛЬ у животі (відчуття порожнечі в шлунку, пов'язане з потребою перекусити між прийомом їжі) минулого тижня? ☐ Не турбував ☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	
5. Чи турбували вас НАПАДИ НУДОТИ (неприємне відчуття, яке може спровокувати блювання) минулого тижня? ☐ Не турбували ☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	
6. Чи турбувало вас ВУРКОТАННЯ в животі («вібрація» або неприємні звуки в животі) минулого тижня? ☐ Не турбувало	☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт	
7. Чи турбувало вас ЗДУТТЯ живота (відчуття газів або повітря в животі, що часто супроводжується збільшенням живота в об'ємі) минулого тижня? ☐ Не турбувало ☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	
8. Чи турбувала вас ВІДРИЖКА (вихід повітря зі шлунка через рот, що супроводжується послабленням відчуття здуття) минулого тижня? ☐ Не турбувала ☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	
9. Чи турбував вас МЕТЕОРИЗМ (звільнення кишечника від повітря чи газів) минулого тижня? ☐ Не турбував ☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	
10. Чи турбував вас ЗАПОР (зниження здатності до випорожнення кишечника) минулого тижня? ☐ Не турбував ☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	
11. Чи турбувала вас ДІАРЕЯ (дуже часте випорожнення кишечника) минулого тижня? ☐ Не турбувала ☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт	☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт	
12. Чи турбували вас РІДКІ ВИПОРОЖНЕННЯ минулого тижня? (У випадку чергування рідкого та твердого випорожнення відмітьте ступінь дискомфорту при переважанні рідкого випорожнення) ☐ Не турбували ☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	
13. Чи турбувати вас ТВЕРДІ ВИПОРОЖНЕННЯ минулого тижня? (У випадку чергування рідких і твердих випорожнень відмітити ступінь дискомфорту при переважанні твердих випорожнень) ☐ Не турбували ☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	
14. Чи були ви стурбовані РАПТОВОЮ ПОТРЕБОЮ ВИПОРОЖНИТИ КИШЕЧНИК (термінова потреба йти в туалет при неможливості повністю контролювати ситуацію) протягом минулого тижня? ☐ Ні ☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	
15. Чи виникало у вас ВІДЧУТТЯ НЕ ПОВНІСТЮ ВИПОРОЖНЕНОГО КИШЕЧНИКА при відвідуванні туалету (відчуття незавершеної дефекації/випорожнення попри те, що ви вже були в туалеті) минулого тижня? ☐ Не виникало ☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	☐ Незначний дискомфорт ☐ Помірний дискомфорт ☐ Середній дискомфорт ☐ Відносно сильний (але терпимий) дискомфорт ☐ Сильний дискомфорт ☐ Дуже сильний дискомфорт	
ДЯКУЄМО ЗА СПІВПРАЦЮ!		

Рисунок 2 — Опитувальник GSRS

рефлюксний синдром, диспептичний синдром, діарейний синдром, синдром запору. Шкали складаються з переліку запитань про самопочуття протягом останнього тижня та допомагають визначити, виділити та віддиференціювати основні гастроентерологічні синдроми, з'ясувати ступінь їх впливу на якість життя пацієнта [23].

Кожне запитання передбачає кілька варіантів відповідей. Пацієнтам пропонувалося вибрати й відзначити ту відповідь, яка найбільше відповідала його стану.

Аналіз результатів опитувальника проводився по-синдромно на основі 5 шкал, кожен синдром включає декілька запитань:

- діарейний синдром (запитання 11, 12, 14);
- диспептичний синдром (запитання 6, 7, 8, 9);
- констипаційний синдром (запор) (запитання 10, 13, 15);
- синдром абдомінального болю (запитання 1, 4);
- рефлюксний синдром (запитання 2, 3, 5).

Для кожного запитання є сім варіантів відповіді, що оцінюються в балах від 1 до 7, при цьому більш високий бал відповідає більшій вираженості синдрому. Вираховується середнє значення для кожної шкали, а висновок робиться за провідним синдромом, що набрав найбільшу кількість балів.

У кожного хворого нами проводилася оцінка шкали синдромів шляхом розрахунку суми балів відповідей на запитання, які відносились до того чи іншого синдрому. У подальшому для кожної групи хворих розраховувалася середня арифметична та її стандартна похибка за кожним синдромом опитувальника GSRS.

За результатами аналізу результатів опитувальника GSRS хворим призначався езомепразол (Езонека) в дозі 20 мг 1 раз на добу за 30 хвилин до їди на 30 днів. Під час контрольного опитування на 30 добу прийому езомепразолу пацієнти повторно відповідали на запитання GSRS.

Анкетування й заповнення опитувальників проводилось шляхом телефонного опитування. Усі опитані пацієнти надали згоду щодо оприлюднення отриманих результатів.

Діагноз COVID-19 у реконвалесцентів, які взяли участь у дослідженні, був верифікований у 74 (80,4 %) пацієнтів за допомогою ПЛІР-тестування з визначенням РНК SARS-CoV-2, у 10 (10,9 %) хворих була проведена діагностика на антиген SARS-CoV-2, і у 8 (8,7 %) обстежених виявлено антитіла IgM до SARS-CoV-2. Серед 92 проанкетованих хворих 8 (8,7 %) отримували кисневу терапію і 84 (91,3 %) не потребували такої терапії.

З метою зниження температури всі 92 пацієнти отримували парацетамол. Однак у низці випадків поряд з парацетамолом їм призначались додатково 1 або 2 НПЗП: 16 (17,4 %) пацієнтів отримували виключно парацетамол, 50 (54,3 %) хворих отримували парацетамол + 1 НПЗП і 26 (28,3 %) отримували парацетамол + 2 НПЗП.

З метою антиагрегантної терапії 50 (54,3 %) пацієнтів отримували ацетилсаліцилову кислоту 75 мг 1 раз на добу, 36 (39,1 %) приймали антикоагулянт ривароксабан у дозі 10 мг 1 раз на добу, і тільки 6 (6,6 %) не отримували жодних препаратів для антитромботичної терапії.

Крім того, під час лікування COVID-19 40 (43,5 %) пацієнтів отримували антибактеріальну терапію і 52 (56,5 %) хворі такої терапії не отримували. Глюкокортикостероїди призначались 12 (13 %) із числа проанкетованих хворих.

На першому етапі дослідження з метою оцінки впливу різних факторів лікування COVID-19 на прояви гастроінтестинальних розладів ми провели порівняльну оцінку результатів опитувальника GSRS у реконвалесцентів після COVID-19:

- залежно від статі;
- вікових категорій;
- кількості призначених НПЗП;
- прийому антиагрегантів і антикоагулянтів;
- прийому антибіотиків.

Таблиця 1 — Гастроінтестинальні синдроми в реконвалесцентів після COVID-19 залежно від віку

Вікові групи (роки)	Гастроінтестинальні синдроми				
	Рефлюксний	Абдомінальний больовий	Диспептичний	Діарейний	Констипаційний
До 30	4,3 ± 0,9	8,5 ± 1,2	8,5 ± 1,9	3,0 ± 0,1	3,0 ± 0,1
31–40	5,2 ± 0,7	9,1 ± 0,8	8,8 ± 1,2	4,3 ± 0,6	3,6 ± 0,7
41–50	4,2 ± 0,6	8,5 ± 0,6	7,4 ± 1,0	3,6 ± 0,4	3,3 ± 0,2
51–60	4,3 ± 0,6	9,9 ± 0,7	8,9 ± 1,0	4,3 ± 0,9	3,0 ± 0,1
≥ 61	3,4 ± 1,1	11,0 ± 1,2	10,2 ± 2,5	5,1 ± 1,6	4,1 ± 0,8
P1, P2	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
P3, P4	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
P5, P6	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05
P7, P8	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
P9, P10	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примітки: P1 — порівняння до 30 і 31–40 років; P2 — порівняння до 30 і 41–50 років; P3 — порівняння до 30 і 51–60 років; P4 — порівняння до 30 і ≥ 61 року; P5 — порівняння 31–40 і 41–50 років; P6 — порівняння 31–40 і 51–60 років; P7 — порівняння 31–40 і ≥ 61 року; P8 — порівняння 41–50 і 51–60 років; P9 — порівняння 41–50 і ≥ 61 року; P10 — порівняння 51–60 і ≥ 61 року.

На другому етапі дослідження з метою оцінки ефективності езомепразолу (Езонекса) через 30 днів від початку його прийому нами було проведене повторне опитування за допомогою GSRS та аналіз отриманих результатів у реконвалесцентів після COVID-19:

- залежно від статі;
- кількості призначених НПЗП;
- прийому антиагрегантів та антикоагулянтів;
- прийому антибіотиків.

При статистичній обробці отриманих результатів нами використані загальноприйняті формули: середньоарифметична й стандартна похибка середньоарифметичної. Розрахунок статистичної вірогідності різниці між двома вибірками середньої арифметичної та її стандартної похибки виконувалось за t-критерієм Стюдента з використанням спеціальних таблиць [25].

Результати та обговорення

Під час аналізу результатів опитувальника GSRS у 92 реконвалесцентів після COVID-19 нами встановлено, що в них вірогідно переважали ($p < 0,01$) симптоми абдомінального болю й диспепсії порівняно із симптомами рефлюксного, діарейного й констипаційного синдромів, їх бальна оцінка становила $(9,3 \pm 0,4)$ бала і $(8,6 \pm 0,6)$ бала проти $(4,3 \pm 0,3)$ бала, $(4,1 \pm 0,3)$ бала і $(3,4 \pm 0,4)$ бала відповідно.

Нами не було встановлено вірогідних відмінностей ($p > 0,05$) між чоловіками й жінками за рефлюксним, абдомінальним болем, диспептичним, діарейним і констипаційним синдромами: $(4,6 \pm 0,5)$ бала, $(9,6 \pm 0,5)$ бала, $(8,8 \pm 0,9)$ бала, $(4,1 \pm 0,4)$ бала, $(3,2 \pm 0,2)$ бала в чоловіків проти $(4,0 \pm 0,4)$ бала, $(9,2 \pm 0,6)$ бала, $(8,5 \pm 0,9)$ бала, $(4,2 \pm 0,5)$ бала, $(3,5 \pm 0,3)$ бала в жінок.

У той же час нами не було встановлено вірогідних ($p > 0,05$) відмінностей між віковими групами за рефлюксним, абдомінальним больовим, диспептичним, діарейним і констипаційним синдромами (табл. 1).

Порівнюючи результати опитування за допомогою опитувальника GSRS у групах хворих, які приймали парацетамол, парацетамол + 1 НПЗП і парацетамол + 2 НПЗП, ми встановили, що в групі прийому парацетамолу вірогідно меншими ($p < 0,01$) були прояви синдрому абдомінального болю й диспептичного синдрому, які становили $(7,5 \pm 0,4)$ бала проти $(9,5 \pm 0,5)$ бала, $(10,3 \pm 0,7)$ бала для абдомінального болю і $(6,9 \pm 0,8)$ бала проти $(8,3 \pm 0,5)$ бала, $(10,3 \pm 1,2)$ бала для диспептичного синдрому відповідно. Тоді як прояви рефлюксного, діарейного й констипаційного синдромів між групами парацетамолу, парацетамол + 1 НПЗП і парацетамол + 2 НПЗП вірогідно не відрізнялись ($p > 0,05$) і становили $(3,6 \pm 0,6)$ бала проти $(4,4 \pm 0,5)$ бала, $(4,5 \pm 0,6)$ бала для рефлюксного, $(3,6 \pm 0,5)$ бала проти $(4,2 \pm 0,4)$ бала, $(4,2 \pm 0,9)$ бала для діарейного і $(3,1 \pm 0,1)$ бала проти $(3,4 \pm 0,2)$ бала, $(3,5 \pm 0,5)$ бала для констипаційного синдрому відповідно.

Порівняння результатів опитування за допомогою опитувальника GSRS у групах хворих, які приймали парацетамол + 1 НПЗП і парацетамол + 2 НПЗП, не виявило вірогідних відмінностей ($p > 0,05$) між даними групами за проявами рефлюксного, абдомінального болю, диспептичного, діарейного й констипаційного синдромів: $(4,4 \pm 0,5)$ бала, $(9,5 \pm 0,5)$ бала, $(8,3 \pm 0,5)$ бала, $(4,2 \pm 0,4)$ бала, $(3,4 \pm 0,2)$ бала проти $(4,5 \pm 0,6)$ бала, $(10,3 \pm 0,7)$ бала, $(10,3 \pm 1,2)$ бала, $(4,2 \pm 0,9)$ бала, $(3,5 \pm 0,5)$ бала відповідно.

З метою оцінки впливу антиагрегантної та антикоагулянтної терапії на гастроінтестинальні прояви у реконвалесцентів після COVID-19 ми провели порівняльний аналіз результатів опитувальника GSRS між групами хворих, які приймали АСК і ривароксабан. Було встановлено, що в групі ривароксабану вірогідно ($p < 0,05$) більшими були прояви диспептичного й діарейного синдромів: $(10,7 \pm 1,0)$ бала, $(5,2 \pm 0,7)$ бала для групи ривароксабану проти $(7,5 \pm 0,7)$ бала, $(3,5 \pm 0,3)$ бала для групи АСК. За рештою синдромів

Таблиця 2 — Динаміка вираженості синдромів згідно з опитувальником GSRS після лікування езомепразолом у чоловіків і жінок — реконвалесцентів після COVID-19

Синдроми	До лікування	Після лікування	P
Чоловіки			
Рефлюксний	$4,6 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,1$	$< 0,001$
Абдомінальний больовий	$9,6 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,2$	$< 0,001$
Диспептичний	$8,8 \pm 0,9$	$5,7 \pm 0,3$	$< 0,001$
Діарейний	$4,1 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,3$	$> 0,05$
Констипаційний	$3,2 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,1$	$> 0,05$
Жінки			
Рефлюксний	$4,0 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,1$	$< 0,001$
Абдомінальний больовий	$9,2 \pm 0,6$	$4,2 \pm 0,2$	$< 0,001$
Диспептичний	$8,5 \pm 0,9$	$6,0 \pm 0,4$	$< 0,001$
Діарейний	$4,2 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,4$	$> 0,05$
Констипаційний	$3,5 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,1$	$> 0,05$

(рефлюксний, абдомінального болю, констипаційний) між групами ривароксабану та АСК вірогідних відмінностей встановлено не було ($p > 0,05$), а результати опитувальника GSRS становили ($4,4 \pm 0,5$) бала, ($9,8 \pm 0,6$) бала, ($3,4 \pm 0,3$) бала проти ($4,3 \pm 0,5$) бала, ($9,3 \pm 0,5$) бала, ($3,4 \pm 0,2$) бала відповідно.

Крім того, нами проведено оцінку рефлюксного, абдомінального больового, диспептичного, діарейного й констипаційного синдромів залежно від прийому антибіотиків. Було встановлено, що в групі хворих, які приймали антибіотики, вірогідно частіше ($p < 0,05$) спостерігались прояви диспептичного й діарейного синдромів: ($10,0 \pm 1,1$) бала, ($5,2 \pm 0,6$) бала проти ($7,6 \pm 0,4$) бала, ($3,3 \pm 0,2$) бала. Тоді як за іншими синдромами (рефлюксний, абдомінальний біль і констипаційний) вірогідних відмінностей не виявлено ($p > 0,05$) між групою прийому антибіотиків і групою без прийому антибіотиків, і результати опитувальника GSRS становили ($4,2 \pm 0,5$) бала, ($9,8 \pm 0,6$) бала, ($3,2 \pm 0,1$) бала проти ($4,4 \pm 0,4$) бала, ($9,1 \pm 0,4$) бала, ($3,6 \pm 0,2$) бала відповідно.

Отже, нами встановлено, що в реконвалесцентів після COVID-19 **поява гастроінтестинальних синдромів не залежить від статі й віку** обстежених. Однак **на вираженість симптомів епігастрального болю й диспептичного синдрому впливає прийом НІЗП, а на вираженість проявів диспептичного й діарейного синдромів впливає прийом ривароксабану й антибіотиків.**

Під час аналізу контрольних результатів опитування за GSRS через 30 днів від початку прийому езомепразолу (Езонека) в дозі 20 мг 1 раз на добу нами була встановлена позитивна динаміка відносно вираженості гастроінтестинальних синдромів.

Зокрема, після прийому езомепразолу в дозі 20 мг 1 раз на добу в 92 реконвалесцентів після COVID-19 встановлено вірогідне зменшення ($p < 0,001$) проявів рефлюксного, абдомінального больового й диспептичного синдромів порівняно з результатами до початку лікування: ($2,3 \pm 0,1$) бала, ($4,3 \pm 0,2$) бала і ($5,7 \pm 0,3$)

бала проти ($4,3 \pm 0,3$) бала, ($9,3 \pm 0,4$) бала і ($8,6 \pm 0,6$) бала відповідно.

Водночас прийом езомепразолу не впливав на результати діарейного й констипаційного синдромів, які становили ($4,0 \pm 0,2$) бала і ($3,0 \pm 0,1$) бала проти ($4,1 \pm 0,3$) бала і ($3,4 \pm 0,4$) бала відповідно.

Нами не встановлено вірогідних відмінностей ($p > 0,05$) щодо ефективності впливу езомепразолу на вираженість синдромів згідно з опитувальником GSRS між чоловіками й жінками (табл. 2). Зокрема, у чоловіків на тлі прийому езомепразолу вираженість рефлюксного, абдомінального больового, диспептичного, діарейного й констипаційного синдромів становила ($2,3 \pm 0,1$) бала, ($4,3 \pm 0,2$) бала, ($5,7 \pm 0,3$) бала, ($3,9 \pm 0,3$) бала, ($3,0 \pm 0,1$) бала, а в жінок — ($2,4 \pm 0,1$) бала, ($4,2 \pm 0,2$) бала, ($6,0 \pm 0,4$) бала, ($4,0 \pm 0,4$) бала, ($3,1 \pm 0,1$) бала відповідно.

Езомепразол (Езонека) у дозі 20 мг 1 раз на добу вірогідно ($p < 0,001$) зменшував прояви рефлюксного, абдомінального больового й диспептичного синдромів, але не впливав на діарейний і констипаційний синдроми як у пацієнтів, які отримували АСК, так і в осіб, які приймали ривароксабан (табл. 3).

Нами не встановлено вірогідних відмінностей ($p > 0,05$) щодо ефективності впливу езомепразолу на вираженість синдромів згідно з опитувальником GSRS між пацієнтами, які отримували АСК, і хворими, які лікувались ривароксабаном.

Зокрема, у пацієнтів, які отримували АСК на тлі прийому езомепразолу, вираженість рефлюксного, абдомінального больового, диспептичного, діарейного й констипаційного синдрому становила ($2,5 \pm 0,2$) бала, ($4,2 \pm 0,2$) бала, ($5,6 \pm 0,2$) бала, ($3,9 \pm 0,4$) бала, ($3,1 \pm 0,1$) бала, а в осіб, які приймали ривароксабан, — ($2,2 \pm 0,1$) бала, ($4,4 \pm 0,3$) бала, ($6,4 \pm 0,6$) бала, ($4,2 \pm 0,4$) бала, ($3,0 \pm 0,1$) бала відповідно.

Езомепразол (Езонека) у дозі 20 мг 1 раз на добу вірогідно ($p < 0,001$) зменшував прояви рефлюксного,

Таблиця 3 — Динаміка вираженості синдромів за опитувальником GSRS після лікування езомепразолом у реконвалесцентів після COVID-19, які отримували АСК і ривароксабан

Синдроми	До лікування	Після лікування	P
АСК			
Рефлюксний	$4,3 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,2$	$< 0,001$
Абдомінальний больовий	$9,3 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,2$	$< 0,001$
Диспептичний	$7,5 \pm 0,7$	$5,6 \pm 0,2$	$< 0,001$
Діарейний	$3,5 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,4$	$> 0,05$
Констипаційний	$3,4 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,1$	$> 0,05$
Ривароксабан			
Рефлюксний	$4,4 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,1$	$< 0,001$
Абдомінальний больовий	$9,8 \pm 0,6$	$4,4 \pm 0,3$	$< 0,001$
Диспептичний	$10,7 \pm 1,0$	$6,4 \pm 0,6$	$< 0,001$
Діарейний	$5,2 \pm 0,7$	$4,2 \pm 0,4$	$> 0,05$
Констипаційний	$3,4 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,1$	$> 0,05$

Таблиця 4 — Динаміка вираженості синдромів згідно з опитувальником GSRS після лікування езомепразолом у реконвалесцентів після COVID-19, які отримували антибіотики й лікувались без антибіотиків

Синдроми	До лікування	Після лікування	P
Прийом антибіотиків			
Рефлюксний	4,2 ± 0,5	2,3 ± 0,2	< 0,001
Абдомінальний больовий	9,8 ± 0,6	4,3 ± 0,3	< 0,001
Диспептичний	10,0 ± 1,1	6,8 ± 0,5	< 0,001
Діарейний	5,2 ± 0,6	4,7 ± 0,5	> 0,05
Констипаційний	3,2 ± 0,1	3,1 ± 0,1	> 0,05
Без антибіотиків			
Рефлюксний	4,4 ± 0,4	2,4 ± 0,1	< 0,001
Абдомінальний больовий	9,1 ± 0,4	4,3 ± 0,1	< 0,001
Диспептичний	7,6 ± 0,4	5,2 ± 0,1	< 0,001
Діарейний	3,3 ± 0,2	3,5 ± 0,1	> 0,05
Констипаційний	3,6 ± 0,2	3,0 ± 0,3	> 0,05

абдомінального больового й диспептичного синдромів, але не впливав на діарейний і констипаційний синдроми як у пацієнтів, які отримували антибіотики, так і у хворих, які не отримували антибіотики (табл. 4).

Слід зазначити, що на тлі лікування езомепразолом у групі прийому антибіотиків порівняно з групою без прийому антибіотиків вірогідно вираженими ($p < 0,01$) були прояви диспептичного й діарейного синдромів ((6,8 ± 0,5) бала, (4,7 ± 0,5) бала проти (5,2 ± 0,1) бала, (3,5 ± 0,1) бала), що було характерно для даних груп ще до початку призначення езомепразолу. За іншими синдромами (рефлюксний, абдомінальний больовий і констипаційний) вірогідних відмінностей ($p > 0,05$) встановлено не було між групою прийому антибіотиків і групою без антибіотиків на тлі лікування езомепразолом: (2,3 ± 0,2) бала, (4,3 ± 0,3) бала, (3,1 ± 0,1) бала проти (2,4 ± 0,1) бала, (4,3 ± 0,1) бала, (3,0 ± 0,3) бала відповідно.

Езомепразол (Езонека) у дозі 20 мг 1 раз на добу виявився однаково ефективним ($p > 0,05$) відносно динаміки вираженості синдромів згідно з опитувальником GSRS як у хворих, які приймали парацетамол + 1 НПЗП, так і у хворих, які отримували парацетамол + 2 НПЗП.

Зокрема, у пацієнтів, які отримували парацетамол + 1 НПЗП на тлі прийому езомепразолу, вираженість рефлюксного, абдомінального больового, диспептичного, діарейного й констипаційного синдромів становила (2,4 ± 0,1) бала, (4,3 ± 0,2) бала, (5,8 ± 0,3) бала, (4,1 ± 0,3) бала, (3,1 ± 0,1) бала, а у хворих, які приймали парацетамол + 2 НПЗП, — (2,1 ± 0,2) бала, (4,5 ± 0,4) бала, (6,7 ± 0,7) бала, (4,4 ± 0,7) бала, (3,0 ± 0,1) бала відповідно.

Отже, нами встановлено, що призначення езомепразолу (Езонека) в дозі 20 мг 1 раз на добу позитивно впливає на динаміку вираженості синдромів згідно з опитувальником GSRS у реконвалесцентів після COVID-19 у вигляді вірогідного зниження ($p < 0,001$)

бальної оцінки рефлюксного, абдомінального больового й диспептичного синдромів.

Езомепразол виявився однаково ефективним як при лікуванні чоловіків, так і жінок — реконвалесцентів після COVID-19, і його ефективність не залежала від кількості призначених НПЗП, АСК або ривароксабану.

Висновки

1. За результатами опитування за GSRS у реконвалесцентів після COVID-19 вірогідно ($p < 0,01$) вираженими є абдомінальний больовий і диспептичний синдроми, що може бути проявом НПЗП-індукованого ураження шлунково-кишкового тракту.

2. Прояви рефлюксного, абдомінального больового, диспептичного, діарейного й констипаційного синдромів у реконвалесцентів після COVID-19 не залежать від статі й віку пацієнтів ($p > 0,05$).

3. Призначення НПЗП на додаток до парацетамолу вірогідно ($p < 0,01$) збільшує вираженість абдомінального больового й диспептичного синдромів порівняно з прийомом лише парацетамолу в реконвалесцентів після COVID-19, що може свідчити про зростання ризику розвитку НПЗП-індукованого ураження шлунково-кишкового тракту на тлі комбінованої НПЗП-терапії.

4. Призначення ривароксабану порівняно із АСК вірогідно ($p < 0,01$) збільшує вираженість диспептичного й діарейного синдромів у реконвалесцентів після COVID-19.

5. Прийом антибактеріальних препаратів під час лікування хворих на COVID-19 вірогідно збільшує вираженість диспептичного й діарейного синдромів ($p < 0,01$) у цих пацієнтів у період реконвалесценції.

6. Езомепразол (Езонека) ефективно зменшує ($p < 0,001$) вираженість рефлюксного, абдомінального больового й диспептичного синдромів у реконвалесцентів після COVID-19.

7. Застосування Езомепразолу (Езонекаса) демонструє однакову ефективність ($p > 0,05$) як у чоловіків, так і в жінок при прийомі пацієнтами як АСК, так і ривароксабану та при лікуванні як парацетамолом + 1 НПЗП, так і парацетамолом + 2 НПЗП.

Список літератури

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Лула А.М. Вызывают ли нестероидные противовоспалительные препараты специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19? Научно-практическая ревматология. 2020. № 58(3). С. 340-343. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-340-343>.
2. Melville N.A., Nainggolan L. Are Warnings Against NSAIDs in COVID-19 Warranted? Medscape. 2020. March 17. <https://www.medscape.com/viewarticle/926940>.
3. Палій І.Г., Заїка С.В., Янковецька А.Г. Ураження шлунково-кишкового тракту у хворих із патологією серцево-судинної системи, які приймають ацетилсаліцилову кислоту: синдромальна діагностика та можливі шляхи корекції. Сучасна гастроентерологія. 2018. № 1(99). С. 29-38.
4. Бенца Т.М. Поражение пищеварительной системы нестероидными противовоспалительными препаратами. Рациональна фармакотерапія. 2007. № 4(5). <https://rphit.com.ua/ru/archive/2007/4%285%29/article-67/porazhenie-pishchevaritelnoy-sistemy-nesteroidnymi-protivovospalitelnyimi-preparatami>.
5. Lanau A. A review of the gastrointestinal safety data — a gastroenterologist's perspective. Rheumatology (Oxford). 2010. № 49. Suppl. 2. P. ii3-10. PMID: 20407138. doi: 10.1093/rheumatology/keq058.
6. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 6. С. 89-94.
7. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: часть 1. Клин. мед. 2000. № 3. С. 4-10.
8. Rodriguez L., Hernandez-Diaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am. J. Epidemiol. 2004. № 159(1). P. 23-31. doi: 10.1093/aje/kwh005. PMID: 14693656.
9. Peters R., Mehta S., Fox K. et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation. 2003. № 108(14). P. 682-1687. doi:10.1161/01.CIR.0000091201.39590.CB.
10. Hallas J., Dall M., Andries A. et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. BMJ. 2006. № 333. P. 726. doi:10.1136/bmj.38947.697558.AE.
11. Delaney J.A., Opatrny L., Brophy J.M., Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. CMAJ. 2007. № 177. P. 347-351. doi: 10.1503/cmaj.070186.
12. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J. et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial.

Circulation. 2011. № 23(21). P. 2363-2372. PMID: 21576658. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.

13. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2009. № 361(24). P. 2342-2352. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598.

14. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2011. № 365(10). P. 883-891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638.

15. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2013. № 369(22). P. 2093-2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907.

16. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2011. № 365(11). P. 981-992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.

17. Miller C.S., Dorreen A., Martel M. et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2017. № 15(11). P. 1674-1683. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.031.

18. Карасева Г.А. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения. Медицинские новости. 2012. № 8. С. 21-26.

19. Zhou J., Wang X., Lee S. et al. Proton pump inhibitor or famotidine use and severe COVID-19 disease: a propensity score-matched territory-wide study. Gut. 2020. Dec 4. <https://gut.bmj.com/content/early/2020/12/08/gutjnl-2020-323668>. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323668. PMID: 33277346.

20. Almario C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. Am. J. Gastroenterol. 2020. № 115(10). P. 1707-1715. doi: 10.14309/ajg.0000000000000798. PMID: 32852340.

21. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. № 19(4). С. 2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.

22. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Консенсус экспертов Межрегиональной общественной организации «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний и Профильной комиссии по терапии и общей врачебной практике Минздрава России: Временные методические рекомендации. Профилактическая медицина. 2020. Т. 23. № 3 (Приложение). С. 120-152.

23. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание; под. ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. 320 с.

24. Redkin A.N., Chukardin A.V., Brykalina J.V., Fontes-Carvalho R. Validation questionnaire GSRS for studying quality of a life at the patients who have transferred abdominal surgical interventions. Rev. Port. Cardiol. 2010. Vol. 29(10). P. 1555-1567.

25. Колде Я.К. Практикум по теории вероятностей и математической статистике. М.: Медицина, 1991. 157 с.

Отримано/Received 05.05.2021

Рецензовано/Revised 17.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.05.2021 ■

Information about authors

Iryna Paliy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of internal and family medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: prof.iryana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9464-4928>

Serhii Zaika, MD, PhD, Associate Professor at the Department of internal and family medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: serhijdoc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3954-4537>

Inna Chernova, PhD, Associate Professor at the Department of internal and family medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: 001ukr@ukr.net Dmytro Palii, PhD, Assistant at the Department of internal and family medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: dimapaliy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6537-6912>
Irina Yevtodii, Deputy Director for Medical Affairs, Municipal non-profit enterprise "Khmilnitsky center of primary medical care", Khmilnyk, Ukraine; evtodijirina@gmail.com

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.

I.G. Paliy¹, S.V. Zaika¹, I.V. Chernova¹, I.M. Yevtodii², D.V. Palii¹

¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

² Municipal Non-Profit Enterprise "Khmilnitsky Center of Primary Medical Care" of Khmilnitsky City Council, Khmilnyk, Ukraine

Gastrointestinal disorders in patients with COVID-19: diagnoses and treatment during the pandemic

Abstract. Background. The pandemic caused by the coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a topic that is currently in the spotlight of the world community. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in combination with new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, etc.) and acetylsalicylic acid by the significant number of patients during the pandemic, caused by COVID-19, raises the question about the safety of the influence of each drug on the occurrence of gastrointestinal complications. The development of algorithms to prevent damage to the gastrointestinal mucosa on the background of these drugs is becoming a priority. The purpose was to examine the presence of gastrointestinal disorders using the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) in convalescents after COVID-19 and to evaluate the effectiveness of esomeprazole for correction of these disorders. **Materials and methods.** We surveyed 92 (48 men and 44 women) convalescents after COVID-19. The mean age of individuals was (49.2 ± 2.0) years. To conduct a survey of patients who had COVID-19, we developed a questionnaire which included patient's passport data, age, gender. In addition, patients reported how COVID-19 was diagnosed, what drugs they were taking during treatment, and whether they needed oxygen therapy. Subsequently, convalescents after COVID-19 answered questions from the GSRS. Information was collected and the questionnaire was completed by telephone survey. Depending on the data of GSRS, esomeprazole (Ezonexa) was prescribed to patients at a dose of 20 mg 1 time per day, 30 minutes before meals, for 30 days. During the follow-up survey on day 30 of esomeprazole intake, patients re-answered the GSRS questions. **Results.** Thirty days after starting esomeprazole intake at a dose of 20 mg 1 time per day, 92 convalescents after COVID-19 showed a significant reduction ($p < 0.001$) in the manifestations of reflux, abdominal pain and dyspeptic syndromes compared to the results before

treatment ((2.3 ± 0.1) , (4.3 ± 0.2) , (5.7 ± 0.3) versus (4.3 ± 0.3) , (9.3 ± 0.4) , (8.6 ± 0.6) , respectively). Esomeprazole was equally effective ($p > 0.05$) in influencing the severity of reflux, abdominal pain, dyspeptic, diarrheal and constipation syndromes in both men and women: (2.3 ± 0.1) , (4.3 ± 0.2) , (5.7 ± 0.3) , (3.9 ± 0.3) , (3.0 ± 0.1) versus (2.4 ± 0.1) , (4.2 ± 0.2) , (6.0 ± 0.4) , (4.0 ± 0.4) , (3.1 ± 0.1) , respectively. Esomeprazole was also equally effective ($p > 0.05$) in the impact on the severity of reflux, abdominal pain, dyspeptic, diarrheal and constipation syndromes among patients receiving acetylsalicylic acid and those treated with rivaroxaban: (2.5 ± 0.2) , (4.2 ± 0.2) , (5.6 ± 0.2) , (3.9 ± 0.4) , (3.1 ± 0.1) versus (2.2 ± 0.1) , (4.4 ± 0.3) , (6.4 ± 0.6) , (4.2 ± 0.4) , (3.0 ± 0.1) , respectively. Esomeprazole at a dose of 20 mg 1 time per day was equally effective ($p > 0.05$) in relation to the dynamics of the severity of syndromes in patients receiving paracetamol and one NSAID and in those receiving paracetamol and 2 NSAIDs. In particular, in people receiving paracetamol and one NSAID, on the background of esomeprazole administration, the severity of reflux, abdominal pain, dyspeptic, diarrheal and constipation syndromes were (2.4 ± 0.1) , (4.3 ± 0.2) , (5.8 ± 0.3) , (4.1 ± 0.3) , (3.1 ± 0.1) and in patients taking paracetamol and 2 NSAIDs — (2.1 ± 0.2) , (4.5 ± 0.4) , (6.7 ± 0.7) , (4.4 ± 0.7) , (3.0 ± 0.1) , respectively. **Conclusions.** Esomeprazole (Ezonexa) effectively reduces ($p < 0.001$) the severity of reflux, abdominal pain and dyspeptic syndromes in convalescents after COVID-19. The use of Esomeprazole (Ezonexa) demonstrates the same efficacy ($p > 0.05$) in men and women when receiving both ASA and rivaroxaban and during the treatment with both paracetamol and one NSAID and paracetamol and 2 NSAIDs. **Keywords:** COVID-19; Gastrointestinal Symptom Rating Scale; non-steroidal anti-inflammatory drugs; rivaroxaban; acetylsalicylic acid; esomeprazole (Ezonexa)

Маркери прогресування фіброзних змін печінки в пацієнтів із хронічним токсичним гепатитом медикаментозного генезу

Резюме. Актуальність. Останнім часом внаслідок зростаючої експансії фармацевтичного ринку спостерігається чітка тенденція до збільшення кількості випадків захворюваності на хронічний токсичний гепатит медикаментозного генезу (ТГМ). Появу фіброзу вважають найважливішою гістологічною зміною, що визначає подальший перебіг захворювання. Тому актуальним питанням у клінічній практиці залишається пошук неінвазивних або малоінвазивних маркерів оцінки фіброзних змін печінки. **Мета дослідження:** визначити діагностичну цінність імунологічних показників для стратифікації вираженості фіброзу печінки в пацієнтів із ТГМ. **Матеріали та методи.** У дослідження включені пацієнти з ТГМ ($n = 41$), які були розподілені на три групи: I групу становили 12 хворих без фіброзу печінки (F0), II групу — 22 хворі з помірним фіброзом (F1–F2), III групу — 7 пацієнтів із вираженим фіброзом печінки (F3–F4). Зсувнохвильову еластографію (SWE) проводили на апараті Soneus P7 (Україна, Швейцарія). Усім хворим здійснено біохімічне дослідження крові з визначенням аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ). Оцінювали субпопуляційний склад лімфоцитів, циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), рівень інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-10) та фактора некрозу пухлини α . **Результати.** Прогресування фіброзу печінки супроводжується зростанням цитолітичного синдрому: у хворих із вираженим фіброзом спостерігається збільшення вмісту АЛТ у 3,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з контролем та у 2,1 раза ($p > 0,05$) порівняно з рівнем у хворих із помірним фіброзом. Рівень АСТ вірогідно вище в 4,6 раза ($p = 0,023$) у пацієнтів із вираженим фіброзом, ніж у хворих із помірним фіброзом. При прогресуванні фіброзу печінки спостерігаються вірогідне зниження клітинного імунітету, збільшення рівня ЦІК та прозапальних цитокінів з одночасним зменшенням вмісту протизапальних цитокінів, що підтверджується кореляційними зв'язками показника жорсткості печінки, за даними SWE, із рівнем Т-хелперів ($r = -0,466$; $p = 0,03$), ІЛ-6 ($r = 0,364$; $p = 0,01$), ІЛ-10 ($r = -0,331$; $p = 0,039$) та ЦІК ($r = 0,381$; $p = 0,017$). **Висновки.** Маркерами діагностики вираженого фіброзу печінки у хворих на ТГМ є такі показники, як коефіцієнт співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 вище 0,83 (чутливість — 81,8 %, специфічність — 78,9 %), рівень ЦІК понад 4,3 од.опт.щ. (чутливість — 77,3 %, специфічність — 72,2 %), коефіцієнт співвідношення Т-хелпери/Т-супресори нижче або дорівнює 1,6 (чутливість — 72,7 %, специфічність — 57,9 %). **Ключові слова:** хронічний токсичний гепатит медикаментозного генезу; фіброз печінки; діагностичні маркери

Вступ

Хронічні дифузні захворювання печінки набувають усе більшого поширення у світі, а тому питання гальмування запальних і фібротичних процесів, профілактика розвитку ускладнень не втрачають актуальності та потребують продовження вивчення [10]. До етіологічних факторів захворювань печінки відносять хронічний

вірусний гепатит, захворювання біліарного тракту, зловживання алкоголем, токсичні фактори, у тому числі вживання лікарських засобів [8, 11].

Хоча лікарське ураження печінки становить близько 10 % від усіх побічних реакцій, обумовлених застосуванням фармакологічних препаратів, воно сприяє значній захворюваності і смертності.

Широкий спектр клінічних проявів, відсутність односторонніх методів діагностики, нерідко поганий прогноз роблять лікарське ураження печінки однією з найскладніших проблем у клінічній практиці. Останнім часом унаслідок зростаючої експансії фармацевтичного ринку спостерігається чітка тенденція до збільшення кількості випадків захворюваності на хронічний токсичний гепатит медикаментозного генезу (ТГМ). Одним із найбільш поширених побічних ефектів, пов'язаних із прийомом лікарських засобів, є гепатотоксичність [1, 14].

Пряма гепатотоксичність виникає на тлі гепатотоксичного агента, що призводить до загибелі клітин у результаті некрозу або апоптозу. Більшість препаратів, що викликають токсичне ураження, є ліпофільними і метаболізуються в печінці. Тривала дія препаратів може призводити до дисфункції гепатоцитів і/або загибелі клітин. Однак механізм токсичного ураження включає складний процес за участю препарату, його метаболітів та імунної системи хазяїна [12].

Існує думка, що ТГМ виникає в результаті активації імунних Т-клітин, що призводить до секреції цитокінів Т-хелперами CD4 та інфільтрації Т-клітин CD8 [1]. Нещодавні дані показали, що молекулярні медіатори імунної відповіді, такі як фактор некрозу пухлини α (TNF- α), інтерлейкін-1 (IL-1 β) й інтерлейкін-6 (IL-6), викликають гостре і хронічне ушкодження печінки [6, 7]. Ці цитокіни вивільняються в кровоток як із печінки, так і з дистальних ділянок під час токсичного ураження печінки. Більше того, зменшення пошкодження печінки супроводжувалося значним зниженням рівнів прозапальних цитокінів печінки (TNF- α , IL-1 β і IL-18), NF- κ B, NLRP3, каспаз-1 і проапоптотичного білка Вах [4].

Лікарські препарати можуть взаємодіяти з цитокінами, що призводить до клітинного стресу та пошкодження печінки [3]. У дослідженні *in vitro* була встановлена синергія між цитокінами і ліками, що викликають загибель клітин печінки. Багато препаратів, пов'язаних з ТГМ, не вбивають гепатоцити *in vitro* в клінічно значущих концентраціях, проте вони стають цитотоксичними за наявності нетоксичних концентрацій TNF- α і/або інтерферону- γ [3, 5].

На сьогодні появу фіброзу вважають найважливішою гістологічною зміною, що визначає подальший перебіг захворювання. Протягом останніх 30 років було досягнуто значного прогресу у вивченні та лікуванні патології печінки, проте на сьогодні кількість хворих із фіброзом печінки у Європі не тільки не зменшується, але й невпинно зростає. Крім того, діагностика стадії фіброзу — один із шляхів запобігання розвитку необоротних, небезпечних ускладнень хронічних дифузних захворювань печінки [13].

Пошкодження печінки розпізнається за біохімічними показниками печінки та супроводжується клінічними симптомами або без них. До цих показників належить аланінамінотрансфераза (АЛТ), що перевищує верхню межу норми в 5 разів, і/або лужна фосфатаза, що перевищує верхню межу норми у 2 рази при пошкодженні печінки [2].

Сьогодні актуальним питанням у клінічній практиці залишається визначення неінвазивних або малоінвазивних маркерів для оцінки фіброзних змін печінки у хворих на ТГМ.

Мета роботи: визначити діагностичну цінність імунологічних показників для стратифікації вираженості фіброзу печінки в пацієнтів із хронічним токсичним гепатитом медикаментозного генезу.

Матеріали та методи

Обстежений 41 пацієнт із ТГМ віком від 22 до 58 років, середній показник становив $(43,9 \pm 4,7)$ року, серед яких 31 (75,6 %) — жінки та 10 (24,4 %) — чоловіки, які перебували на лікуванні у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Подані для публікації матеріали не заперечують положенням біоетики.

Усі хворі були розподілені на три групи залежно від значень зсувнохвильової еластографії (SWE): I групу становили 12 хворих на ТГМ без фіброзу печінки (F0), II групу — 22 хворі з помірним фіброзом (F1–F2) та III групу — 7 пацієнтів із вираженим фіброзом печінки (F3–F4). SWE проводили на апараті Soneus P7 (Україна, Швейцарія). Для оцінки стадії фіброзу використовували порогові значення G. Ferraioli [15].

Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. Усім хворим проведено біохімічне дослідження крові з визначенням АЛТ, аспартатамінотрансферази (АСТ). Оцінювали субпопуляційний склад лімфоцитів за допомогою моноклональних антитіл до молекул CD3, CD22, CD4, CD8, CD16; циркулюючі імунні комплекси (ЦІК). Крім того, визначали рівень IL-6, IL-10, TNF- α в сироватці крові імуноферментним методом за принципом ELISA. Дослідження проводили відповідно до інструкцій набору реактивів фірми «Вектор-Бест» (Росія).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1. Порівняння кількісних показників, що представлені медіаною (Me) та квартилями (Q_{25} ; Q_{75}), здійснювали за допомогою U-критерію Манна — Уїтні. Статистичну значимість різниці оцінювали на рівні не нижче 95,0 %. Для з'ясування характеру зв'язку між досліджуваними показниками використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r). Визначення діагностичної цінності показників проводили за допомогою ROC-аналізу.

Результати

Серед обстежених хворих на ТГМ за результатами SWE у 12 осіб фіброз печінки був відсутній, медіана модуля Юнга становила 4,4 (4,0; 4,8) кПа, у 22 пацієнтів діагностований помірний фіброз печінки — 6,7 (5,9; 7,4) кПа, і в 7 хворих спостерігався виражений фіброз печінки — 12,1 (11,4; 14,2) кПа (рис. 1).

Жорсткість паренхіми печінки, за даними SWE, у хворих на ТГМ із вираженим фіброзом вірогідно перевищувала у 2,8 раза ($p < 0,05$) медіану значення в групі пацієнтів без фіброзу та в 1,8 раза ($p < 0,05$) — у хворих із помірним фіброзом печінки.

Прогресування фіброзу печінки супроводжується зростанням цитолітичного синдрому (табл. 1). Так, у пацієнтів без фіброзу та з помірним фіброзом відмічалось підвищення активності АЛТ у 2,1 раза ($p > 0,05$) та в 1,6 раза ($p > 0,05$) відповідно. У хворих із вираженим фіброзом спостерігалась помірна та виражена активність запального процесу зі зростанням вмісту АЛТ у 3,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з контролем та у 2,1 раза ($p > 0,05$) порівняно з рівнем у хворих із помірним фіброзом. Медіана вмісту АСТ була підвищеною порівняно з контрольною групою в 1,7 раза ($p > 0,05$) у хворих без фіброзу, в 1,3 раза ($p > 0,05$) у хворих із помірним фіброзом та в 6,1 раза ($p < 0,05$) у хворих із вираженим фіброзом печінки. Слід відмітити, що рівень АСТ був вірогідно вищим (у 4,6 раза; $p = 0,023$) у пацієнтів із вираженим фіброзом порівняно з його рівнем у хворих із помірним фіброзом.

Установлений кореляційний зв'язок між рівнем АСТ та CD16+-лімфоцитами ($r = 0,385$; $p = 0,043$), рівнем ІЛ-10 ($r = -0,419$; $p = 0,026$).

Аналіз показників імунного статусу показав, що у хворих із вираженим фіброзом встановлено вірогідне збільшення рівня лейкоцитів відносно контролю (в 1,4 раза; $p < 0,05$), хворих без фіброзу (в 1,3 раза; $p < 0,05$) та з помірним фіброзом (в 1,3 раза; $p < 0,05$) (табл. 2). Для хворих із помірним фіброзом було характерне вірогідне зниження відносного вмісту CD3+-лімфоцитів

(в 1,3 раза; $p < 0,05$), CD4+ (в 1,3 раза; $p < 0,05$) та підвищення CD22+-лімфоцитів (в 1,3 раза; $p < 0,05$). Тоді як при вираженому фіброзі встановлено вірогідне зниження медіани відносного вмісту Т-хелперів (в 1,6 раза; $p < 0,05$), NK-кілерів (в 1,7 раза; $p < 0,05$), підвищення В-лімфоцитів (в 1,4 раза; $p < 0,05$) та Т-супресорів (в 1,5 раза; $p < 0,05$). Крім того, у хворих на ТГМ із вираженим фіброзом рівень Т-хелперів був вірогідно нижчим, Т-супресорів та В-лімфоцитів вірогідно вищим порівняно з хворими з помірним фіброзом печінки. Імунна система може бути пригнічена внаслідок інтоксикації організму, а саме токсичне ураження ($r = -0,339$; $p < 0,05$) сприяє зниженню рівня Т-лімфоцитів в обстежених хворих.

Велике значення має індекс імунорегуляції CD4+/CD8+ (Тх/Тс), що у хворих на ТГМ із помірним та вираженим фіброзом був вірогідно знижений порівняно зі значенням у групі контролю (рис. 2).

Виявлене в результаті дослідження зниження відносних показників CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ свідчить про недостатність клітинного імунітету у хворих на ТМГ, що, можливо, сприяє формуванню фіброзу в даних хворих.

Найбільший вміст ЦІК було встановлено у хворих із вираженим фіброзом (рис. 3). Слід відмітити, що його рівень був вірогідно вищим порівняно з хворими без фіброзу (в 1,6 раза, $p < 0,05$) та з помірним фіброзом (в 1,3 раза, $p < 0,05$). Установлений кореляційний

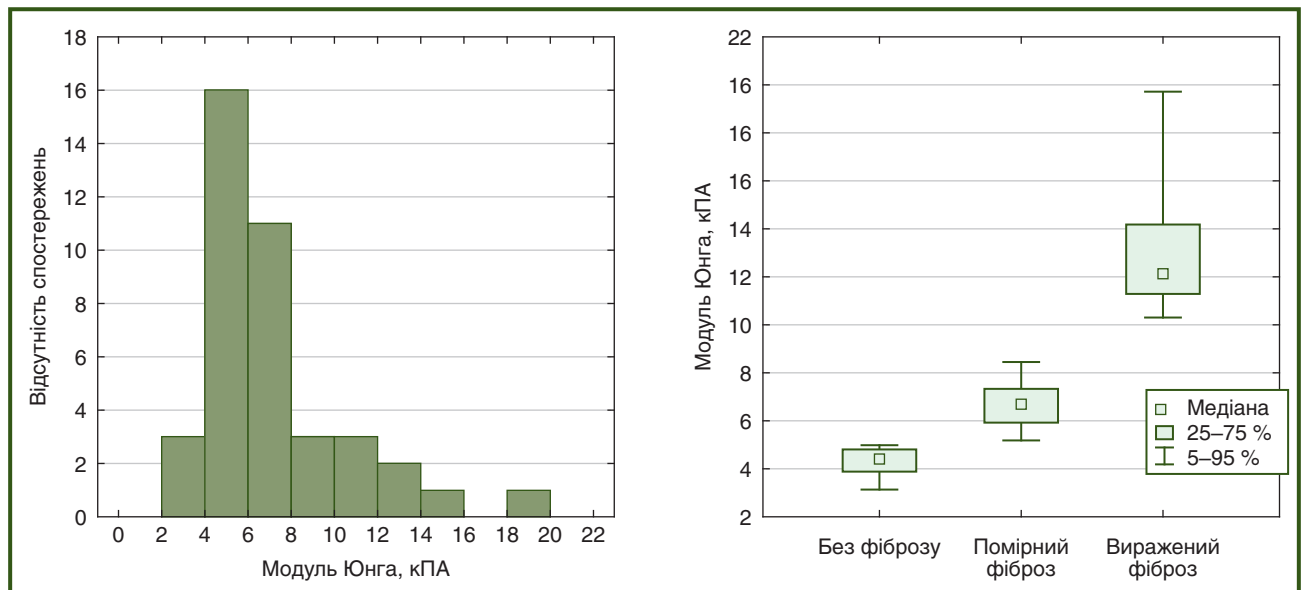


Рисунок 1 — Показник жорсткості печінки за результатами SWE при фіброзній трансформації у хворих на ТГМ

Таблиця 1 — Рівень АЛТ та АСТ у хворих на ТГМ залежно від прогресування фіброзних змін печінки, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник	Контрольна група, n = 20	Без фіброзу, n = 12	Помірний фіброз, n = 22	Виразений фіброз, n = 7
АЛТ, Од/л	29,8 (20,7; 38,1)	59,7 (20,8; 70,0)	46,3 (27,1; 100,9)	96,6* (39,3; 152,0)
АСТ, Од/л	23,4 (18,5; 29,1)	39,2 (20,2; 42,1)	30,9 (27,2; 53,0)	141,9* ^{§, #} (63,6; 317,9)

Примітки: тут і в табл. 2, 3: * — $p < 0,05$ — вірогідна різниця порівняно з контрольною групою; [§] — $p < 0,05$ — вірогідна різниця порівняно з групою без фіброзу; [#] — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників хворих із помірним та вираженим фіброзом.

зв'язок між жорсткістю паренхіми печінки та відносним рівнем CD4+-лімфоцитів ($r = -0,466$; $p = 0,03$) та рівнем ЦІК ($r = 0,381$; $p = 0,017$).

Викликає інтерес вивчення стану прозапальних цитокінів при патології гепатобіліарної системи. Так, медіана значення рівня ІЛ-6 у сироватці крові хворих без фіброзу вірогідно не відрізнялась від контрольних значень (табл. 3). У хворих на ТГМ із помірним та вираженим фіброзом вміст даного цитокіну був вірогідно

підвищений в 1,4 раза ($p < 0,05$) та у 2,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Крім того, концентрація ІЛ-6 була вище в 3,1 раза ($p < 0,05$) у хворих із помірним фіброзом та 5,1 раза ($p < 0,05$) — із вираженим відносно хворих без фіброзу.

У хворих рівень TNF- α вірогідно не відрізнявся від контролю. При цьому медіана вмісту протизапального ІЛ-10 була вірогідно зниженою відносно рівня в контролі.

Таблиця 2 — Показники імунного статусу у хворих на ТГМ залежно від прогресування фіброзних змін печінки, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник	Контрольна група, n = 20	Без фіброзу, n = 12	Помірний фіброз, n = 22	Виражений фіброз, n = 7
Лейкоцити, $\times 10^9$ кл/л	5,30 (4,25; 6,15)	5,40 (4,55; 6,55)	5,60 (4,33; 6,48)	7,25*, \$, # (6,30; 7,68)
Лімфоцити, %	28,0 (25,0; 33,0)	32,5 (30,5; 37,0)	36,0* (29,8; 40,5)	29,0 (27,3; 30,0)
Лімфоцити, $\times 10^9$ кл/л	1,59 (1,32; 1,81)	1,85 (1,50; 2,85)	1,85 (1,55; 2,43)	2,10* (1,85; 2,73)
Т-лімфоцити, %	51,0 (47,0; 54,0)	44,5 (39,0; 50,0)	40,0* (38,0; 49,0)	48,0 (44,3; 51,0)
CD3+, $\times 10^9$ кл/л	0,75 (0,57; 0,87)	0,89 (0,77; 1,31)	0,69* (0,63; 1,06)	0,94 (0,85; 1,16)
Т-хелпери, %	38,0 (35,0; 41,0)	32,0 (25,8; 37,5)	29,0* (23,0; 32,0)	24,0*, \$, # (21,5; 28,8)
CD4+, $\times 10^9$ кл/л	0,49 (0,43; 0,64)	0,63* (0,53; 0,78)	0,52 (0,39; 0,74)	0,56 (0,47; 0,72)
Т-супресори, %	18,0 (15,5; 21,0)	17,5 (13,0; 21,0)	17,0 (14,0; 22,0)	27,0*, \$, # (21,3; 29,8)
CD8+, $\times 10^9$ кл/л	0,28 (0,24; 0,37)	0,37 (0,23; 0,40)	0,32 (0,22; 0,44)	0,49*, \$, # (0,37; 0,80)
В-лімфоцити, %	14,0 (12,0; 17,0)	20,0* (16,0; 24,0)	18,0* (13,0; 21,0)	19,5*, # (14,8; 22,0)
CD22+, $\times 10^9$ кл/л	0,24 (0,20; 0,31)	0,34* (0,26; 0,48)	0,31* (0,23; 0,43)	0,46*, # (0,34; 0,50)
NK-кілери, %	20,0 (14,0; 24,0)	13,0* (9,8; 21,3)	16,0 (10,0; 18,0)	12,0* (8,3; 13,5)
CD16+, $\times 10^9$ кл/л	0,30 (0,20; 0,42)	0,35 (0,28; 0,41)	0,28 (0,18; 0,36)	0,26* (0,20; 0,32)

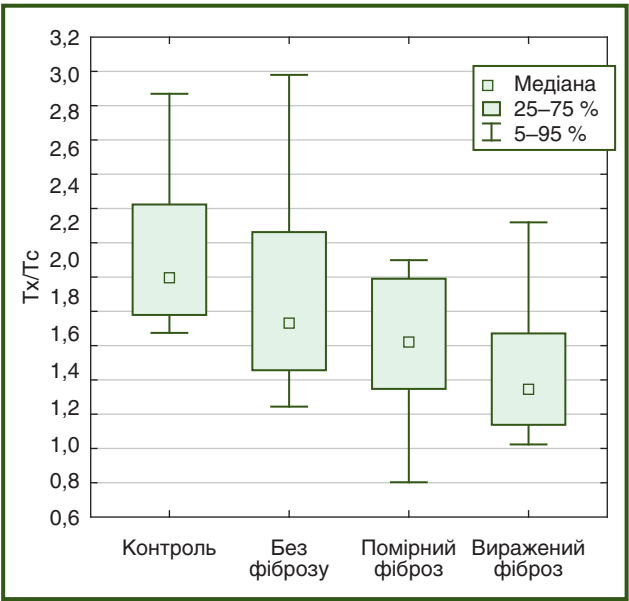


Рисунок 2 — Рівень CD4+/CD8+ у хворих на ТГМ залежно від прогресування фіброзних змін печінки

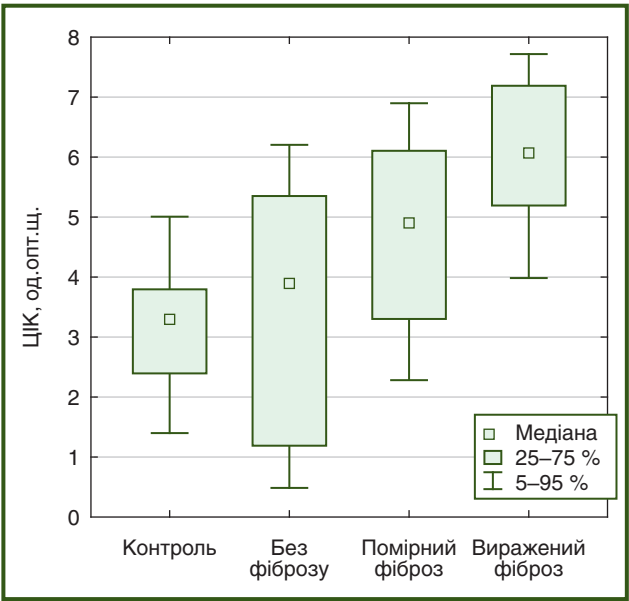


Рисунок 3 — Вміст ЦІК у хворих на ТГМ залежно від прогресування фіброзних змін печінки

Таблиця 3 — Показники цитокінового статусу у хворих на ТГМ залежно від прогресування фіброзних змін печінки, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показники	Контрольна група, n = 20	Без фіброзу, n = 12	Помірний фіброз, n = 22	Виражений фіброз, n = 7
ІЛ-6, пг/мл	2,40 (0,20; 4,20)	1,05 (0,55; 2,23)	3,25 (1,83; 5,00)*, \$	5,30 (4,45; 6,55)*, \$
ІЛ-10, пг/мл	7,60 (4,30; 13,90)	4,25 (3,68; 5,85)*	3,20 (1,98; 5,70)*	2,45 (1,68; 2,93)*, \$
TNF- α , пг/мл	0,50 (0,10; 1,50)	0,60 (0,25; 1,02)	0,55 (0,18; 1,35)	0,63 (0,24; 1,12)
ІЛ-6/ІЛ-10	0,29 (0,05; 0,38)	0,22 (0,10; 0,47)	1,08 (0,32; 1,77)*, \$	2,45 (1,82; 4,05)*, \$, #

У результаті визначення співвідношення рівня прозапальних та протизапальних цитокінів (ІЛ-6/ІЛ-10) були встановлені зміни їх балансу в бік прозапальних цитокінів у хворих на ТМГ порівняно з групою контролю. Дані зміни найбільш виражені у хворих із помірним та вираженим фіброзом, а саме збільшення в 3,7 раза ($p < 0,05$) та 8,5 раза ($p < 0,05$) відповідно. Крім того, у хворих на ТМГ із вираженим фіброзом ІЛ-6/ІЛ-10 було вірогідно вищим в 11,1 та 2,3 раза ($p < 0,05$) порівняно зі значенням у хворих без фіброзу та з помірним фіброзом. За даними SWE, установлений кореляційний зв'язок коефіцієнта співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 із жорсткістю печінки ($r = 0,417$, $p < 0,01$) (рис. 4).

Визначені кореляційні зв'язки у хворих на ТМГ спонукали нас на проведення регресійного аналізу і визначення показників та їх значень для діагностики вираженості фіброзу печінки. Проведення ROC-аналізу та побудова відповідних графіків (рис. 5) дозволили встановити високу якість діагностичної моделі для оцінки вираженого фіброзу печінки при ТМГ для коефіцієнта співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 та показника ЦІК, оскільки $AUC = 0,804$ (95% ДІ 0,650–0,911; $p < 0,0001$) та $AUC = 0,790$ (95% ДІ 0,633–0,903; $p < 0,0001$), а також добру якість для коефіцієнта співвідношення Тх/Тс — площа під ROC-кривою становила 0,678 (95% ДІ 0,514–0,815; $p = 0,033$).

Обговорення

Наукові дослідження останнього часу виявили тісний зв'язок порушень в імунній системі і формування патології гепатобіліарної системи [8, 16]. Було показано, що недостатність клітинної ланки імунітету сприяє формуванню структурних змін печінки. Отримані нами результати також показують, що у хворих на ТМГ прогресування фіброзних змін печінки супроводжується зниженням Т-хелперів, індексу імунорегуляції та CD16+–лімфоцитів, збільшенням CD8+–лімфоцитів та рівня ЦІК.

Відомо, що розвиток запалення відбувається при порушенні цитокінового статусу. Прозапальні цитокіни викликають гостре і хронічне ушкодження печінки

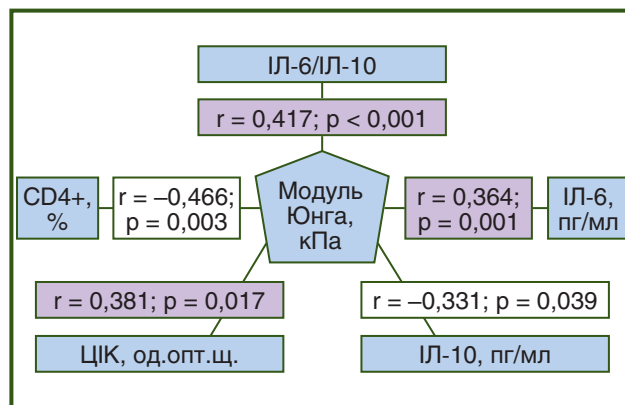


Рисунок 4 — Вірогідні кореляційні зв'язки показників клітинного імунітету та цитокінового профілю з жорсткістю печінки, за даними SWE, у хворих на ТМГ

[6, 7]. У нашій роботі було встановлено, що підвищення рівня ІЛ-6 у сироватці крові вказує на прогресування запальних процесів та сприяє розвитку фіброзу у хворих на ТМГ. У результаті визначення співвідношення рівня прозапальних та протизапальних цитокінів (ІЛ-6/ІЛ-10) були встановлені максимальні зміни їх балансу в бік прозапальних цитокінів у хворих на ТМГ із вираженим фіброзом. Установлений кореляційний зв'язок жорсткості печінки, за даними SWE, із коефіцієнтом співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 ($r = 0,417$; $p < 0,01$), відносним рівнем CD4+–лімфоцитів ($r = -0,466$; $p = 0,03$), рівнем ЦІК ($r = 0,381$; $p = 0,017$).

У нашому дослідженні були встановлені діагностичні маркери вираженого фіброзу у хворих на ТМГ: рівень ІЛ-6/ІЛ-10 вище 0,83 (чутливість — 81,8 %, специфічність — 78,9 %), ЦІК понад 4,3 од.опт.щ. (чутливість — 77,3 %, специфічність — 72,2 %), коефіцієнт співвідношення Тх/Тс нижче або дорівнює 1,6 (чутливість — 72,7 %, специфічність — 57,9 %).

Отже, підвищений рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-6) у крові хворих на ТМГ не індукує секрецію протизапальних цитокінів (ІЛ-10), що призводить до надмірної активації макрофагів, підтримки запального процесу та прогресування фіброзу печінки.

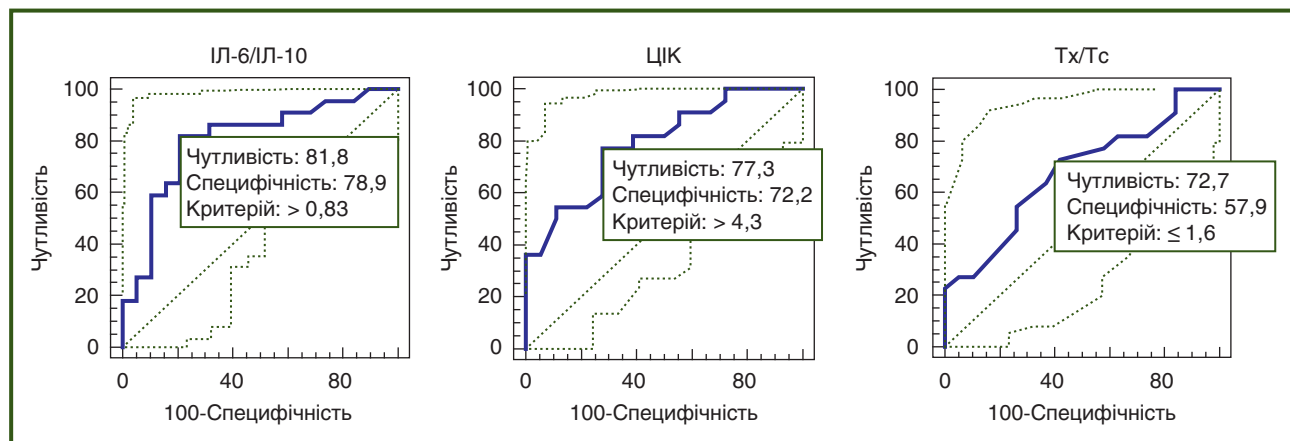


Рисунок 5 — ROC-криві коефіцієнтів співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 та Тх/Тс, а також показника ЦІК для діагностики фіброзу печінки у хворих на ТМГ

Висновки

1. У хворих на хронічний токсичний гепатит медикаментозного генезу з вираженим фіброзом спостерігається підвищення вмісту АЛТ у 2,1 раза ($p > 0,05$) та АСТ — у 4,6 раза ($p = 0,023$) порівняно з рівнем даних показників у хворих із помірним фіброзом.

2. При прогресуванні фіброзу печінки при медикаментозному її ураженні відмічаються вірогідне зниження клітинного імунітету, збільшення рівня циркулюючих імунних комплексів та рівня прозапальних цитокінів з одночасним зменшенням рівня протизапальних цитокінів.

3. Маркерами діагностики вираженого фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит медикаментозного генезу є рівень ІІ-6/ІІ-10 вище 0,83 (чутливість — 81,8 %, специфічність — 78,9 %), ЦІК понад 4,3 од.опт.ш. (чутливість — 77,3 %, специфічність — 72,2 %), коефіцієнт співвідношення Тх/Тс нижче або дорівнює 1,6 (чутливість — 72,7 %, специфічність — 57,9 %).

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

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити клініко-біохімічні та структурні особливості формування стеатозу та фіброзу у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки» (номер держреєстрації 0118U001834). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів: Діденко В.І. — концепція та дизайн дослідження; Татарчук О.М. — проведення імунологічних досліджень та їх аналіз, оформлення статті; Петішко О.П. — створення електронної бази даних, статистична обробка матеріалу, редагування статті; Коненко І.С. — проведення зсувнохвильової еластографії та аналіз отриманих даних; Меланіч С.Л. — відбір пацієнтів, аналіз біохімічних показників.

Список літератури

1. Sandhu N., Navarro V. Drug-induced liver injury in GI practice. *Hepatology*. 2020. Vol. 4(5). P. 631-645.
2. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. № 17. P. 14.
3. Hastings K.L. et al. Beyond metabolism: role of the immune system in hepatic toxicity. *Int. J. Toxicol.* 2020. Vol. 39(2). P. 151-164.

4. Ibrahim E.A., Moawad F.S.M., Moustafa E.M. Suppression of inflammatory cascades via novel cinnamic acid nanoparticles in acute hepatitis rat model. *Arch. Biochem. Biophys.* 2020. № 696. 108658.

5. Maiuri A.R. et al. Synergistic cytotoxicity from drugs and cytokines in vitro as an approach to classify drugs according to their potential to cause idiosyncratic hepatotoxicity: a proof-of-concept study. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2017. Vol. 362(3). P. 459-473.

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

7. Caballeria L. et al. High prevalence of liver fibrosis among European adults with unknown liver disease: a population-based study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 16(7). P. 1138-1145.e5.

8. Діденко В.І., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Петішко О.П. Зв'язок імунологічних та біохімічних показників у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіологічних факторів розвитку стеатозу і фіброзу печінки. *Гастроентерологія*. 2019. Т. 53. № 2. С. 115-122.

9. Niederreiter L., Til H. Cytokines and fatty liver diseases. *Liver Research*. 2018. Vol. 2(1). P. 14-20.

10. Srivastava A. et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2019. Vol. 71(2). P. 371-378.

11. Діденко В.І., Татарчук О.М., Меланіч С.Л., Петішко О.П. Особливості показників функціонального стану печінки, імунної ланки, цитокінової регуляції та вуглеводного обміну у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки токсичного генезу. *Гастроентерологія*. 2020. Т. 54. № 2. С. 88-95.

12. European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J. Hepatol.* 2019. № 70. P. 1222-1261.

13. Діденко В.І. та ін. Діагностичні маркери прогресування фіброзних змін печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання алкогольного генезу. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020. № 3(5). С. 47-52.

14. Ивашкин В.Т. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019. Т. 29. № 1. С. 101-131.

15. Thiele M. et al. Transient and 2-dimensional shear-wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. № 1. P. 123-133.

16. Boutari C., Perakakis N., Mantzoros C.S. Association of adipokines with development and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 33(1). P. 33-43.

Отримано/Received 15.04.2021

Рецензовано/Revised 27.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.05.2021 ■

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; <https://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; <https://orcid.org/0000-0002-0672-972x>.

O.P. Petishko, researcher of the 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>.

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

S.L. Melanich, PhD, Senior Researcher of liver and pancreas diseases department, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: svmelanich@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3756-8882>.

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.

Financial Support. 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" within the framework of the research work "To study the clinical, biochemical and structural features of the formation of steatosis and fibrosis in patients with chronic diffuse liver diseases" (state registration number 0118U001834). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Contribution of authors: *Didenko V.I.* — concept and design of research; *Tatarchuk O.M.* — conducting immunological tests and their analysis, writing an article; *Petishko O.P.* — creation of an electronic database, statistical processing of material, editing of the article; *Konenko I.S.* — carrying out shear wave elastography and analysis of the obtained data; *Melanich S.L.* — selection of patients, analysis of biochemical parameters.

V.I. Didenko, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko, I.S. Konenko, S.L. Melanich

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

Markers of progression of liver fibrotic changes in patients with chronic toxic drug-induced hepatitis

Abstract. Background. In recent years, as a result of the growing expansion of the pharmaceutical market, there has been a clear trend towards an increase in the incidence of chronic toxic drug-induced hepatitis of drug genesis (TDIH). The appearance of fibrosis is considered the most important histological change that determines the further course of the disease. Therefore, the search for non-invasive or minimally invasive markers for assessing fibrotic changes in the liver remains an urgent issue in clinical practice. The purpose was to determine the diagnostic value of immunological parameters for stratification of the severity of liver fibrosis in patients with TDIH. **Materials and methods.** The study included 41 patients with TDIH, who were divided into three groups: group I consisted of 12 people without liver fibrosis (F0), group II — 22 patients with moderate fibrosis (F1-F2), group III — 7 individuals with severe liver fibrosis (F3-F4). Shear wave elastography was performed using a Soneus P7 system (Ukraine-Switzerland). All patients underwent a biochemical blood test with the determination of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST). The subpopulation composition of lymphocytes, circulating immune complexes (CIC), the level of interleukins (IL-6, IL-10) and tumor necrosis factor α were assessed. **Results.** The

progression of liver fibrosis is accompanied by an increase in cytolytic syndrome: patients with severe fibrosis have a 3.3-fold increase in the ALT ($p < 0.05$) compared to the controls and a 2.1-fold ($p < 0.05$) compared to that in patients with moderate fibrosis. The AST level is significantly higher — by 4.6 times ($p = 0.023$) in patients with severe fibrosis than in those with moderate fibrosis. With the progression of liver fibrosis, there is a significant decrease in cellular immunity, an increase in the level of CIC and pro-inflammatory cytokines with a simultaneous decrease in the content of anti-inflammatory cytokines, which is confirmed by correlations between the liver stiffness index according to shear wave elastography data and the level of T-helpers ($r = -0.466$; $p = 0.03$), IL-6 ($r = 0.364$; $p = 0.01$), IL-10 ($r = -0.331$; $p = 0.039$) and CIC ($r = 0.381$; $p = 0.017$). **Conclusions.** Markers of the diagnosis of severe liver fibrosis in patients with TDIH are indicators such as the ratio of IL-6/IL-10 higher than 0.83 (sensitivity 81.8 %, specificity 78.9 %), CIC level more than 4.3 optical density units (sensitivity 77.3 %, specificity 72.2 %), the ratio of T-helpers/T-suppressors is less than or equal to 1.6 (sensitivity 72.7 %, specificity 57.9 %).

Keywords: chronic toxic drug-induced hepatitis; liver fibrosis; diagnostic markers

Колонзак™

Запорука легкої роботи кишківника



- Сприяє усуненню дискомфорту в животі¹
- Допомагає 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 10⁸ КУО, Bifidobacterium lactis BI-04 ATCC SD5219 0,9 x 10⁸ КУО. Не є лікарським засобом. **Спосіб споживання та рекомендована добова доза:** дорослим по 1-2 капсули на добу після прийому їжі. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально. Колонзак™ може використовуватись при: станах організму, що супроводжуються порушеннями роботи 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

УДК 616.345-002.44-008.8-06-07-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.2.2021.233631>

Стойкевич М.В., Федорова Н.С., Недзвецька Н.В., Кленіна І.А., Татарчук О.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Оцінка стану кишкової мікробіоти та концентрації коротколанцюгових жирних кислот у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника

Резюме. Актуальність. Патогенез хронічних запальних захворювань кишечника (ХЗЗК) досі залишається до кінця не вивченим. Відомо, що порушення мікробіоти кишечника призводять до підвищеної проникності кишечника, порушення продукції та кишкового всмоктування коротколанцюгових жирних кислот (КЖК), співвідношення яких є важливим показником цілісності мікробної спільноти кишечника. Таким чином, вивчення складу мікробіоти кишечника і концентрацій фекальних КЖК є дуже перспективним підходом до розширення розуміння патогенезу ХЗЗК. **Метою дослідження** було визначити особливості продукції фекальних КЖК та складу мікробіоти товстої кишки у хворих на ХЗЗК. **Матеріали та методи.** У дослідження, що проводилось у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», були залучені 74 пацієнти з ХЗЗК, які були розподілені на 2 групи: I група — хворі на неспецифічний виразковий коліт (НВК) ($n = 66$), II — хворі на хворобу Крона (ХК) ($n = 8$). Діагнози ХК та НВК були встановлені згідно із загальноприйнятими стандартами діагностики в гастроентерології. Проведене визначення фекальних КЖК, дослідження видового та кількісного складу мікрофлори вмісту кишечника. **Результати.** У хворих на ХЗЗК виявлені значні зміни в спектрі КЖК, які були аналогічними як при НВК, так і при ХК: зменшення вмісту оцтової кислоти в групі НВК у 5,7 разів і в групі ХК у 10,5 разів ($p < 0,05$), масляної кислоти — у групі НВК у 1,6 разів і в групі ХК у 1,5 разів ($p < 0,05$) та підвищення пропіонової кислоти в групі НВК у 4 рази і в групі ХК в 3,3 рази ($p < 0,05$), порівняно з групою контролю. Також спостерігалось значне підвищення анаеробного індексу в пацієнтів із ХЗЗК. Мікробіологічне дослідження калу показало значне зниження *Lactobacillus*, що спостерігалось у всіх хворих на ХЗЗК, а також зниження *Bifidobacterium* у 19,7 % хворих на НВК та у 37,5 % хворих на ХК. У меншому ступені спостерігалось зниження інших представників нормальної мікрофлори: *Enterococcus* (у 15,2 % у групі НВК та у 25 % у групі ХК) та *Escherichia coli* (у 15,2 % у групі НВК та 12,5 % у групі ХК). Також було виявлене надмірне зростання умовно-патогенної флори: *Nonpathogenic Escherichia coli* була підвищена в 19,7 % хворих із НВК та 12,5 % хворих на ХК; *Proteus* виявлений у 12,1 % хворих на НВК та 37,5 % хворих на ХК. Підвищений вміст дріжджоподібних грибів роду *Candida* спостерігався в 43,9 % хворих на НВК та 87,5 % хворих на ХК. **Висновки.** Кількісні та якісні відхилення мікробіоти кишечника, такі як зменшення кількості основних симбіонтів та збільшення кількості умовно-патогенної мікрофлори, спостерігались у всіх досліджених хворих із ХЗЗК. Отримані результати показали, що зміни концентрацій КЖК при обох нозологіях ХЗЗК суттєво відрізнялись від показників групи контролю, що в поєднанні з іншими патогенетичними факторами може призводити до погіршення перебігу та прогнозу ХЗЗК. Оцінка співвідношення фракцій КЖК із розрахунком анаеробного індексу може бути корисною для діагностики дисбактеріозу кишечника у хворих із ХЗЗК.

Ключові слова: коротколанцюгові жирні кислоти; мікробіота товстої кишки; неспецифічний виразковий коліт; хвороба Крона

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Федорова Н.С., ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; контактний тел.: +38 (056) 756-44-40

For correspondence: Fedorova N.S., SI «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Slobozhanskii ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; contact phone: +38 (056) 756-44-40

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

Вступ

Незважаючи на стрімкий розвиток гастроентерології останнім часом, хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗК) залишаються однією з провідних проблем гастроентерології. Це обумовлено поширеністю даної патології в усьому світі, тенденцією до збільшення кількості випадків захворювань серед як дорослого населення, так і дітей, відсутністю чітких уявлень про етіологію та патогенез, тяжкістю і різноманітністю клінічних проявів, часто малоефективним лікуванням. Це призводить до розвитку низки небезпечних ускладнень, формування резистентних форм захворювань, втрати працездатності особами молодого віку, а іноді — смерті пацієнтів. До ХЗК відносять дві нозологічні форми — хворобу Крона (ХК) і неспецифічний виразковий коліт (НВК), які характеризуються повторюваними епізодами запалення шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та диференціюються за місцем розташування та глибиною ураження стінки кишечника. Для НВК притаманне дифузне запалення слизової оболонки товстої кишки, що найчастіше вражає пряму кишку (проктит), але запальний процес може поширюватися на всю товсту кишку з розвитком панколіту. ХК характеризується ураженням будь-якої частини ШКТ, яка найчастіше вражає термінальний відділ клубової кишки і товсту кишку та може мати сегментарний характер [1, 2]. Хоча в більшості пацієнтів ці захворювання можна відрізнити, в 10 % пацієнтів ознаки настільки подібні, що неможливо спочатку диференціювати обидві патології. Ці нозології мають хронічний прогресуючий перебіг та підвищують ризик розвитку колоректально-го раку.

ХЗК називають хворобами розвинених країн, оскільки вони частіше зустрічаються в Америці і Європі порівняно з Азією та країнами Африки. ХЗК досить рідко спостерігаються в країнах, що розвиваються, але рівень захворюваності в цих країнах підвищується паралельно зі зростанням промисловості та рівня життя населення. Частота ХЗК у Північній Америці коливається від 2,2 до 19,2 випадку на 100 000 населення при НВК та від 3,1 до 20,2 випадку на 100 000 населення при ХК. Поширеність НВК та ХК у США в дорослих становила 238 на 100 000 населення та 201 на 100 000 населення відповідно, за даними великомасштабного дослідження, заснованого на страхових відшкодуваннях [3].

Етіологія ХЗК до кінця не вивчена. Найбільш домінуюча гіпотеза свідчить про те, що ХЗК виникає внаслідок збільшеної імунної відповіді, спричиненої факторами навколишнього середовища (мікробіота, соціальна поведінка, включаючи куріння і харчові звички). У всьому світі ретельно вивчається питання впливу кишкової мікрофлори та її змін на розвиток та перебіг ХЗК у генетично схильного хазяїна [4, 5]. Зміни мікробіоти кишечника при патології ХЗК загально визнані, однак не зрозуміло, чи є така зміна причиною запалення кишечника і як саме ці бактерії впливають на патогенез ХЗК [6]. Уточнення цих питань було б важливим етапом у розробці ефективної терапії та профілактики ХЗК.

Незважаючи на значний вплив на стан здоров'я людини, розвиток або прогресування захворювань, лише в останні 20 років кишкова мікробіота стала предметом інтенсивних досліджень. Мікробна флора кишечника людини — це динамічне та різноманітне співвідношення бактерій, грибів та вірусів. Більшу частину цього розмаїття становлять бактерії, яких налічується понад 1000 різних видів [7–9]. Мікробіота кишечника становить собою гомеостатичний орган, що бере участь у ферментації складних неперетравлених полісахаридних полімерів, виробленні коротколанцюгових жирних кислот (КЖК), синтезі деяких вітамінів, продукції енергії, підтримці цілісності слизової оболонки кишечника й елімінації патогенних мікробів [10–12]. Крім того, повідомляється, що деякі члени симбіотичної мікробіоти кишечника чітко та специфічно впливають на імунну систему хазяїна і вважаються ключовими для імунного гомеостазу [11].

За даними наукових досліджень, у пацієнтів із НВК спостерігаються зниження *Faecalibacterium*, значуще переважання *Proteobacteria* і надлишкова контамінація товстої кишки видом *Fusobacterium*, а також *Escherichia coli*. У пацієнтів з ілеоцекальною локалізацією ХК недостатньо представлені такі підвиди, як *Faecalibacterium* і *Roseburia*, при цьому зростає кількість *Enterobacter*, зокрема кишкової палички і штамів *Ruminococcus gnavus*. Відзначено, що пацієнти з НВК та ХК уразливі до інфекції, асоційованої з *Clostridium difficile*. За результатами обстеження пацієнтів із ХЗК було виявлено, що у 28 % пацієнтів за рік спостереження хоча б один раз виявляли ознаки кишкової інфекції, викликані *Clostridium difficile*, яка ще більш ускладнювала перебіг захворювання, вимагала госпіталізації і призводила до підвищення летальності [13, 14].

Одним із важливих механізмів взаємодії між макроорганізмом та мікрофлорою кишечника є КЖК. Зазвичай їжа не служить джерелом КЖК, вони продукуються мікробіотою товстої кишки в результаті ферментації полісахаридів та інших неперетравлених у тонкій кишці речовин [15]. Особливо важливими вважаються види бактерій, які живляться незасвоюваними харчовими волокнами та виробляють метаболіти, що чинять позитивний вплив на слизову оболонку кишечника. Це переважно власні анаеробні бактерії товстого кишечника. Протягом доби вони синтезують більше 300 ммоль/л КЖК, основними з яких вважаються оцтова, пропіонова, масляна кислоти та їх солі. Концентрація КЖК у товстій кишці досягає 70–140 ммоль/л у проксимальних відділах і приблизно 20–70 ммоль/л у дистальній частині. Співвідношення концентрації оцтової, пропіонової та масляної кислот у товстій кишці дорівнює приблизно 60 : 25 : 15 [15, 16].

КЖК є основним джерелом енергії для колоноцитів, особливо масляна кислота, що також чинить протизапальну дію [17]. На клітинному рівні КЖК можуть чинити прямий або опосередкований вплив на такі процеси, як клітинна проліферація, диференціація та експресія генів.

Кишечник є основним місцем, де КЖК опосередковує свій вплив на цілісність епітелію та імунні реакції слизової оболонки [18]. Протизапальна дія КЖК

на слизову оболонку кишечника реалізується за рахунок таких механізмів: активації G-протеїн-парних рецепторів (GPCRs), гальмування гістон-деацетилази (HDACs), а також регулювання деяких функцій лейкоцитів, включаючи продукцію цитокінів (TNF- α , IL-2, IL-6, IL-10). Але, за даними літератури, КЖК можуть також викликати й прозапальний ефект. За наявності анаеробної бактеріальної флори та порушення цілісності кишкового епітелію підвищені концентрації КЖК можуть призвести до підвищеної міграції нейтрофілів у слизову і посилення запального процесу [19].

Таким чином, з урахуванням важливості питань щодо стану кишкової мікробіоти та продукції КЖК у хворих на ХЗЖК актуальним є дослідження характеру змін цих показників у калі даної групи пацієнтів.

Мета дослідження: визначити особливості продукції фекальних КЖК та складу мікробіоти товстої кишки у хворих на ХЗЖК.

Матеріали та методи

Дослідження було проведено у ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» у відділенні захворювань кишечника. Було залучено 74 пацієнти з ХЗЖК, вік яких у середньому становив $(43,2 \pm 1,8)$ року. Серед них були 37 чоловіків та 37 жінок. Усі хворі були розподілені на 2 групи: I ($n = 66$) — хворі на НВК, серед яких 49 були із середнім ступенем тяжкості хвороби, 17 — з тяжким ступенем; II ($n = 8$) — хворі на ХК, з яких 3 особи мали середній ступень тяжкості, 5 — тяжкий ступінь. Діагнози ХК та НВК були встановлені згідно із загальноприйнятими стандартами діагностики в гастроентерології. Ступінь тяжкості захворювання визначали з огляду на клінічні дані, результати лабораторного, рентгенологічного, ендоскопічного досліджень та морфологічного обстеження біоптатів слизової оболонки кишечника.

У всіх хворих, залучених до дослідження, були визначені концентрації КЖК у калі та встановлений ступінь дисбактеріозу товстого кишечника.

Визначення КЖК здійснювалось методом хроматографічного дослідження з використанням апаратно-програмного комплексу для медичних досліджень на базі газового хроматографа «Хроматек-Кристал 5000» за методикою Guohua Zhao [20]. Кількісну ідентифікацію фракцій КЖК, калібрування колонки та розрахунок хроматограм проводили за методом нормування площ піків та їх частки згідно зі стандартами кислот фірми Sigma-Aldrich (США).

Референтними показниками КЖК у калі прийняті такі: оцтова кислота — $0,013\text{--}0,028$ мкг/мл, пропіонова — $0,0043\text{--}0,0057$ мкг/мл, масляна — $0,00068\text{--}0,0008$ мкг/мл (контрольну групу становили 7 відносно здорових осіб).

Також оцінювали анаеробний індекс (АІ) — відношення суми пропіонової і масляної кислоти до оцтової кислоти.

Дослідження видового та кількісного складу мікрофлори вмісту кишечника проводили методом серійних десятикратних розведень на стандартному наборі елективних та диференціально-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів [21].

Статистичний аналіз результатів опитування проводився з використанням Excel Microsoft Office 2010 та SPSS 9.0 для Windows. Порівняння середніх значень змінних проводили за допомогою U-критерію Манна — Уїтні. Статистична значущість різниці оцінювалася щонайменше як 95,0 % (ймовірність помилки $p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

Метод газової хроматографії з визначення абсолютного та відносного вмісту КЖК у копрофільтраті дозволяє досить швидко та неінвазивно оцінити структурні зміни та метаболічну активність мікрофлори кишечника.

Як у групі з ХЗЖК, так і в групах із НВК та ХК спостерігались різнонаправлені зміни метаболічної активності мікрофлори, що проявлялось змінами як сумарного загального вмісту, так і показників окремих КЖК відносно групи контролю.

Проведена оцінка вмісту КЖК у калі в обох групах досліджених хворих. Концентрації оцтової кислоти у хворих на ХЗЖК коливались у межах $0\text{--}0,275$ мкг/мл, середнє значення становило $(0,032 \pm 0,006)$ мкг/мл, що вірогідно нижче від нормальних показників ($p < 0,05$) (рис. 1). Оцтова кислота є метаболітом облигатної мікрофлори, і зменшення її частки свідчить про зниження активності і чисельності молочнокислих мікроорганізмів (біфідо- і лактобактерій).

Вміст пропіонової кислоти в обстежених хворих був суттєво підвищеним і відзначався на рівні $0\text{--}0,157$ мкг/мл, середнє значення становило $(0,017 \pm 0,003)$ мкг/мл, що було вірогідно вище від нормальних показників ($p < 0,05$) (рис. 2). Виявлений обернений кореляційний зв'язок між рівнем пропіо-

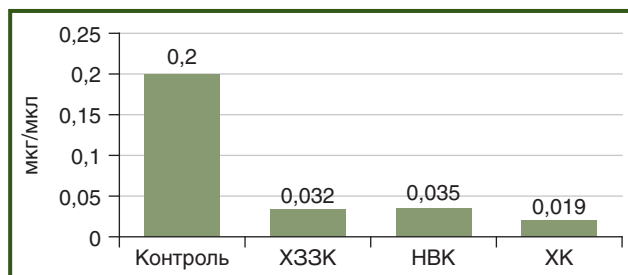


Рисунок 1 — Вміст оцтової кислоти в калі хворих досліджених груп

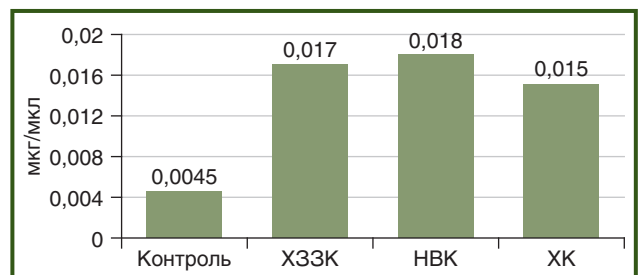


Рисунок 2 — Вміст пропіонової кислоти в калі хворих досліджених груп

нової кислоти та наявністю дріжджоподібних грибів роду *Candida* ($r = -0,35$, $p < 0,05$). Підвищення рівня пропіонової кислоти може вказувати на порушення мікроциркуляції в слизовій кишечника й уповільнення метаболічних процесів (пропіонова жирна кислота — регулятор метаболічних процесів і ліпідного обміну в печінці).

Вміст масляної кислоти у хворих на ХЗЖК визначався в діапазоні 0–0,0322 мкг/мл, середнє значення становило $(0,051 \pm 0,007)$ мкг/мл, що було вірогідно нижчим за показники групи контролю (рис. 3).

Масляна кислота є найважливішою з коротколанцюгових жирних кислот. Зниження концентрації масляної кислоти в товстому кишечнику спостерігається при багатьох захворюваннях (синдром подразненого кишечника, ХЗЖК, діарея на тлі прийому антибіотиків, новоутворення товстої кишки і багатьох інших) і часто супроводжується запальними, атрофічними процесами і порушенням цілісності слизової оболонки, дисрегуляцією водно-електролітного балансу і/або порушенням моторики кишечника і його функцій. За даними численних досліджень, її дефіцит є чинником, що сприяє розвитку виразкового коліту і раку товстої кишки. Тому відновлення достатньої кількості масляної кислоти в товстій кишці розглядається як ефективний спосіб профілактики й елемент комплексної терапії захворювань кишечника. Ця кислота стимулює зростання ворсинок на поверхні стінок ШКТ, а також виробництво муцину — гелеподібної речовини, що покриває стінки кишечника [22].

У І групі хворі продемонстрували тенденцію до зменшення вмісту в калі оцтової та масляної кислоти (середній вміст оцтової кислоти становив $(0,035 \pm 0,007)$ мкг/мл, масляної кислоти — $(0,051 \pm 0,008)$ мкг/мл) та збільшення пропіонової кислоти $((0,018 \pm 0,003)$ мкг/мл) порівняно з групою контролю.

Аналогічні зміни концентрацій КЖК спостерігались і в групі хворих із ЖК. Середній вміст оцтової кислоти становив $(0,019 \pm 0,005)$ мкг/мл, пропіонової — $(0,015 \pm 0,004)$ мкг/мл, масляної — $(0,055 \pm 0,017)$ мкг/мл. Тобто виявлені однонаправлені зміни концентрацій КЖК, які були дещо більш виражені в групі хворих на ЖК.

Отримані результати показали, що зміни концентрацій КЖК при обох нозологіях відрізнялись від показників групи контролю. Подібні зміни можуть свідчити про зниження кількості та активності в товстому кишечнику таких представників мікрофлори, як грампозитивні анаеробні бактерії роду *Bifidobacterium*, гетероферментативні види роду *Lactobacillus*, роду *Ruminococcus*, і збільшення факультативних та залишкових анаеробних бактерій. Ці дані, а також дані літератури свідчать про те, що порушення метаболізму КЖК у поєднанні з первинними генетичними дефектами бар'єрної функції епітелію та порушенням його регенеративної здатності можуть призводити до погіршення перебігу та прогнозу ХЗЖК [10, 15, 23].

Проаналізовано АІ (рис. 4). Загалом у групі ХЗЖК АІ був вище в 11,2 раза, ніж у групі контролю. Але у хворих на НВК перевищення над контрольними показниками було суттєво більшим, ніж у хворих із ЖК (в 11,8 та 6,03

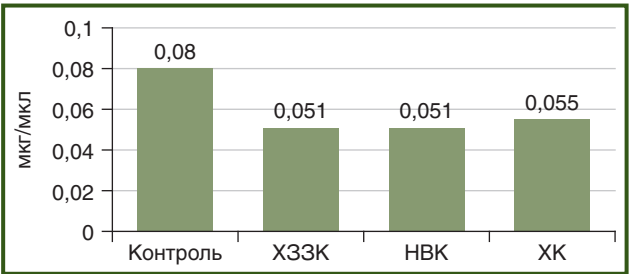


Рисунок 3 — Вміст масляної кислоти в калі хворих досліджених груп

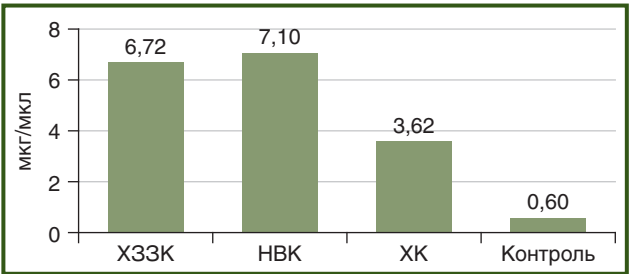


Рисунок 4 — Анаеробний індекс хворих на ХЗЖК

Таблиця 1 — Відхилення в складі мікрофлори товстої кишки у хворих на ХЗЖК залежно від нозології, n (%)

Мікроорганізми (показники концентрації)	ХЗЖК, n = 74	НВК, n = 66	ЖК, n = 8
<i>Bifidobacterium</i> (< lg 8,0 КУО/г)	16 (21,6)	13 (19,7)	3 (37,5)
<i>Lactobacillus</i> (< lg 6,0 КУО/г)	74 (100)	66 (100)	8 (100)
<i>Enterococcus</i> (< lg 6,0 КУО/г)	12 (16,2)	10 (15,2)	2 (25)
<i>Escherichia coli</i> (< lg 6,0 КУО/г)	11 (14,9)	10 (15,2)	1 (12,5)
Hemolytic <i>Escherichia coli</i> ($\geq$ lg 4,0 КУО/г)	14 (18,9)	13 (19,7)	1 (12,5)
<i>Proteus</i> ($\geq$ lg 4,0 КУО/г)	11 (14,9)	8 (12,1)	3 (37,5)*
Non-patogenic <i>Staphylococcus</i> ($\geq$ lg 4,0 КУО/г)	21 (28,4)	19 (28,8)	2 (25)
<i>Candida</i> ($\geq$ lg 4,0 КУО/г)	36 (48,6)	29 (43,9)	7 (87,5)*

Примітка. * — $p < 0,05$ — вірогідність змін порівняно з групою пацієнтів із НВК.

раза відповідно). Це вказувало на виражене пригнічення продуцентів цього метаболіту (більшість анаеробних популяцій *E.coli*), можливо, за рахунок дисбіозу кишечника в даних хворих.

Мікробіологічні дослідження вмісту товстої кишки в обстежених хворих показали зміни якісного та кількісного складу мікрофлори (табл. 1).

Мікробіологічне дослідження калу показало значне зниження *Lactobacillus*, що спостерігалось у всіх хворих на ХЗЗК, а також зниження *Bifidobacterium* у 19,7 % хворих на НВК та 37,5 % — на ХК. У меншому ступені спостерігалось зниження інших представників нормальної мікрофлори: *Enterococcus* (у 15,2 % у групі НВК та 25 % у групі ХК) та *Escherichia coli* (у 15,2 % у групі НВК та 12,5 % у групі ХК).

Також було виявлене надмірне зростання умовно-патогенної флори: *Nemolytic Escherichia coli* була підвищена в 19,7 % хворих із НВК та 12,5 % — на ХК; *Proteus* виявлений у 12,1 % хворих на НВК та 37,5 % — на ХК. Підвищений вміст дріжджоподібних грибів роду *Candida* був виявлений у 43,9 % хворих на НВК та 87,5 % — на ХК.

Висновки

1. Кількісні та якісні відхилення мікробіоти кишечника, такі як зменшення кількості основних симбіонтів та збільшення кількості умовно-патогенної мікрофлори, спостерігались у всіх досліджених хворих із ХЗЗК.

2. Отримані результати показали, що зміни концентрацій КЖК при обох нозологіях ХЗЗК суттєво відрізнялись від показників групи контролю, що в поєднанні з іншими патогенетичними факторами може призводити до погіршення перебігу та прогнозу ХЗЗК.

3. Оцінка співвідношення фракцій КЖК із розрахунком анаеробного індексу може бути корисною для діагностики дисбактеріозу кишечника у хворих із ХЗЗК.

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 захворювань кишечника Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів: Стойкевич М.В. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту; Федорова Н.С., Недзвецька Н.В. — відбір пацієнтів, обробка клінічних та статистичних даних, написання статті; Кленіна І.А. — збір та обробка матеріалу, статистична обробка, виконання досліджень вмісту КЖК; Татарчук О.М. — збір та проведення мікробіологічних досліджень, статистична обробка й аналіз отриманих результатів.

Список літератури

1. Maaser C., Sturm A., Vavricka S.R. et al. Guideline for Diagnostic Assessment in IBD. Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J. Crohns Colitis*. 2019. Vol. 13. № 2. P. 144-164.

2. Dmochowska N., Wardill H.R., Hughes P.A. Advances in Imaging Specific Mediators of Inflammatory Bowel Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. № 9. P. 2471. doi: 10.3390/ijms19092471.

3. Su H.J., Chiu Y.T., Chiu C.T. et al. Inflammatory bowel disease and its treatment in 2018: Global and Taiwanese status updates. *J. Formos Med. Assoc.* 2019. Vol. 118. № 7. P. 1083-1092.

4. Foster A., Jacobson K. Changing incidence of inflammatory bowel disease: Environmental influences and lessons learnt from the South Asian population. *Front. Pediatr.* 2013. Vol. 34. № 1. P. 1-7. doi: 10.3389/fped.2013.00034.

5. De Souza H.S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. № 13. P. 13-27. doi: 10.1038/nrgastro.2015.186.

6. Rosen C.E., Palm N.W. Navigating the Microbiota Seas: Triangulation Finds a Way Forward. *Cell. Host Microbe*. 2018. № 23. P. 1-3. doi: 10.1016/j.chom.2017.12.015.

7. Taskalová-Hogenová H., Štěpánková R., Kozáková H. et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: Contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell. Mol. Immunol.* 2011. № 8. P. 110-120. doi: 10.1038/cmi.2010.67.

8. Hoffmann C., Dollive S., Grunberg S. et al. Archaea and fungi of the human gut microbiome: Correlations with diet and bacterial residents. *PLoS ONE*. 2013. № 8. P. 1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0066019.

9. Clemente J.C., Ursell L.K., Parfrey L.W., Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell*. 2012. Vol. 148. P. 1258-1270. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035.

10. Shreiner A.B., Kao J.Y., Young V.B. The gut microbiome in health and in disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2015. № 31. P. 69-75. doi: 10.1097/MOG.0000000000000139.

11. Wu W., Chen F., Liu Z., Cong Y. Microbiota-specific Th17 cells: Yin and Yang in regulation of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016. Vol. 22. P. 1473-1482. doi: 10.1097/MIB.0000000000000775.

12. Bäuml A.J., Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*. 2016. № 535. P. 85-93. doi: 10.1038/nature18849.

13. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D. et al Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. № 24. P. 2978-2990. doi: 10.3748/wjg.v16.i24.2978.

14. Степанов Ю.М., Федорова Н.С. Ефективність рифаксиміну у корекції синдрому надлишкового бактеріального росту при хронічних запальних та функціональних захворюваннях кишечника. *Гастроентерологія*. 2019. Т. 54. № 1. С. 49-54. doi: 10.22141/2308-2097.53.4.2019.182740.

15. Gijs den Besten, Karen van Eunen, Albert K. Groen, Koen Venema, Dirk-Jan Reijngoud, Barbara M. Bakker. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res.* 2013. Vol. 54. № 9. P. 2325-40. doi: 10.1194/jlr.R036012.

16. Haenen D., Zhang J., Souza da Silva C. et al. Hooiveld GJA diet high in resistant starch modulates microbiota composition, SCFA concentrations, and gene expression in pig intestine. *J. Nutr.* 2013. Vol. 143. № 3. P. 274-83.

17. Sun M., Wu W., Liu Z., Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 52. № 1. P. 1-8. doi: 10.1007/s00535-016-1242-9.

18. Tan J., McKenzie C., Potamitis M., Thorburn A.N., MacKay C.R., Macia L. *The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease. Advances in Immunology.* 2014. Vol. 121. P. 91-119. doi: 10.1016/b978-0-12-800100-4.00003-9.

19. Vinolo M.A., Rodrigues H.G., Nachbar R.T., Curi R. *Regulation of inflammation by Short Chain Fatty Acids. Nutrients.* 2011. Vol. 3. P. 858-876. doi: 10.3390/nu3100858.

20. Guohua Zhao. *Rapid determination of short-chain fatty acids in colonic contents and faeces of humans and rats by acidified water-extraction and direct injection gas chromatography. Biomedical chromatography.* 2006. Vol. 20. № 8. P. 675-682.

21. Alyoshkin V.A., Selkova E.P., Zatevalov A.M., Mironov A.Yu., Volchetsky A.L., Gudova N.V. *Determination of dysbio-*

tic changes in the gastrointestinal tract by markers of intestinal contents — Federal clinical guidelines. N. Novgorod: Publishing House Remedium Volga Region, 2016. 40 p.

22. Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки. *Сучасна гастроентерологія.* 2011. № 4(60). С. 124-134.

23. Per G. Farup, Knut Rudi, Knut Hestad. *Faecal short-chain fatty acids — a diagnostic biomarker for irritable bowel syndrome? BMC Gastroenterology.* 2016. Vol. 16. 51 p.

Отримано/Received 01.02.2021

Рецензовано/Revised 11.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 14.02.2021 ■

Information about authors

M.V. Stoykevych, PhD, Head of the Department of intestinal diseases, SI "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>.

N.S. Fedorova, PhD, Senior researcher, Department of intestinal diseases, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: art-gaudi@i.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3915-1976>.

N.V. Nedzvetskaya, PhD, Senior researcher, Department of intestinal diseases, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: knopochkanv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8378-9427>.

I.A. Klenina, PhD, Heads of the research sector, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5878-179X>.

O.M. Tatarchuk, PhD, Senior researcher of the research sector, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0672-972X>.

M.V. Stoykevich, N.S. Fedorova, N.V. Nedzvetskaya, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk

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

Evaluation of the intestinal microbiota and short-chain fatty acids content in patients with chronic inflammatory bowel diseases

Abstract. Background. The pathogenesis of chronic inflammatory bowel disease (IBD) is still not fully clarified. It is known that disorders of the intestinal microbiota lead to an increased intestinal permeability, activation of mucous and adaptive immunity, impaired production and intestinal absorption of short-chain fatty acids (SCFA). The ratio of acetic, propionic, butyric acids is an important indicator of the integrity of the intestinal microbial community. Thus, the study of the composition of the intestinal microbiota and the concentrations of fecal SCFA is a very promising approach to broadening the understanding of IBD pathogenesis. The purpose of our study was to determine the features of the production of fecal SCFA and the composition of colon microbiota in patients with IBD. **Materials and methods.** The study, which was carried out at the Department of Intestinal Diseases of the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, involved 74 patients with IBD with an average age of (43.2 ± 1.8) years, who according to nosology were divided into 2 groups: group I — those with ulcerative colitis (UC) ($n = 66$), group II — individuals with Crohn's disease (CD) ($n = 8$). The diagnoses of CD and UC were established according to generally accepted diagnostic standards in gastroenterology. Determination of fecal SCFA was carried out by chromatographic method with the use of hardware-software complex for medical researches on the basis of the gas chromatographer Chromatec Crystal 5000. The intestinal microflora was evaluated using a microbiological study of the colon content. **Results.** Patients with IBD had significant changes in the spectrum of SCFA, which were similar in both UC and CD: a decrease in acetic acid in the UC group by 5.7 times, in the CD group by 10.5 times ($p < 0.05$), butyric acid in the UC group by 1.6 times, in

the CD group by 1.5 times ($p < 0.05$), and an increase in propionic acid in the UC group by 4 times and in the CD group by 3.3 times ($p < 0.05$) compared with the control group. There was also a significant increase in the anaerobic index in patients with IBD. Microbiological study of feces showed a significant decrease in *Lactobacillus*, which was observed in all patients with IBD, as well as a decrease in *Bifidobacterium* in 19.7 % of those with UC and in 37.5 % with CD. There was a decrease of other representatives of the normal microflora: *Enterococci* (in 15.2 % in the UC group and 25 % in the CD group) and *Escherichia coli* (in 15.2 % in the UC group and 12.5 % in the CD group). Excessive growth of opportunistic flora was also detected: hemolytic *Escherichia coli* was increased in 19.7 % of patients with UC and in 12.5 % of those with CD; *Proteus* was detected in 12.1 % of people with UC and in 37.5 % with CD. The excessive growth of *Candida* was found in 43.9 % of patients in the UC group and in 87.5 % of individuals with CD. **Conclusions.** Quantitative and qualitative deviations of the intestinal microbiota, such as a decrease in the number of major symbionts and an increase in the number of opportunistic pathogens, were observed in all examined patients with IBD. The obtained results showed that changes in SCFA concentrations in both nosologies of IBD differed significantly from those in the control group, which in combination with primary genetic defects of the barrier function of the epithelium and its regenerative ability can lead to deterioration in the course and prognosis of IBD. Evaluation of the ratio of SCFA fractions with the calculation of the anaerobic index may be useful for the diagnosis of intestinal dysbiosis in patients with IBD.

Keywords: short-chain fatty acids; colon microbiota; ulcerative colitis; Crohn's disease

UDC 616.36-004:616-089.168

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.2.2021.233634>

S.D. Khimich¹, F.T. Muraviov²

¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

² Zhytomyr Regional Clinical Hospital, Zhytomyr, Ukraine

A rational approach to the prevention of thromboembolic complications in the surgical treatment of complicated forms of cholelithiasis in patients with liver cirrhosis

Abstract. Background. It is known from scientific sources that a significant proportion of complications of liver cirrhosis is associated with negative impact of this pathology on the coagulation system. According to many scientists, liver cirrhosis in most cases poses a risk of developing both thrombotic and hemorrhagic complications. **Objective:** to identify a rational approach to the prevention of thromboembolic complications in the surgical treatment of complicated forms of cholelithiasis in patients with cirrhosis. **Materials and methods.** We retrospectively analyzed the hospital records of 62 patients who were treated for complicated forms of cholelithiasis with verified liver cirrhosis for the period from 2005 to 2018. The distribution of patients by nosology was as follows: acute calculous cholecystitis — 48 patients, Mirizzi syndrome — 7, choledocholithiasis — 7. **Results.** Based on a comparative analysis of two groups, the risk of intraoperative bleeding in patients with preoperative prophylaxis was higher (3 cases — 8.1 %), with a blood loss of more than 400 ml. Hematomas of postoperative wounds were observed in 5 cases in group 1 and in one case in group 2. In the group of preoperative prophylaxis, portal vein thrombosis ($n = 1$), thrombosis of small branches of the pulmonary artery ($n = 1$), and deep vein thrombosis of the leg ($n = 1$) developed. No such complications were observed in the group with postoperative prophylaxis. **Conclusions.** The decision on the prevention of thromboembolic complications in this category of patients should be balanced and include an assessment of the risks of developing both hemorrhagic disorders and complications associated with thrombosis.

Keywords: gallstone disease; liver cirrhosis; coagulopathy

Introduction

Over the past decades, the development of minimally invasive surgical interventions has made it possible to significantly reduce the incidence of complications during the surgical treatment of complicated forms of cholelithiasis. Despite this, in most cases, the presence of concomitant liver cirrhosis leads to a significant increase in perioperative complications. According to many authors, the risk of postoperative complications in patients with concomitant liver cirrhosis can vary and reach 23–25 % [1–3]. A significant

proportion of complications is associated precisely with the negative impact of cirrhosis on the coagulation system. According to the data of many scientists, liver cirrhosis in most cases poses a risk of developing both thrombotic and hemorrhagic complications. In the compensated stage of liver cirrhosis, the coagulation system is in a state of balance, which can be disturbed in the presence of an infectious agent and complicated forms of cholelithiasis. Despite the increased risk of hemorrhagic complications during surgical interventions against the background of liver cirrhosis, many authors

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

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

Для кореспонденції: Муравіов Федір Тадеушович, лікар-хірург відділення мініінвазивної хірургії, Комунальне некомерційне підприємство «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради, вул. Червоного Хреста, 3, м. Житомир, Україна, 10002, e-mail: corvizar@gmail.com; тел.: +38(067) 936-30-16.

For correspondence: Muraviov Fedir Tadeushovich, Department of Minimally Invasive Surgery, Zhytomyr Regional Clinical Hospital, Chervonoho Khresta str., 3, Zhytomyr, Ukraine, 10002; e-mail: corvizar@gmail.com, tel.: +38(067) 936-30-16.

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

note an increased risk of venous thromboembolism [4–8]. And yet, some scientists are not sure about the thromboprophylaxis for liver cirrhosis [9]. Thus, to date, there are no clear guidelines for the prevention of thromboembolic complications in the treatment of this category of patients.

Materials and methods

We retrospectively analyzed the hospital records of 62 patients who were treated for complicated forms of cholelithiasis with verified liver cirrhosis for the period from 2005 to 2018. In order to analyze and minimize the receipt of unreliable data, at the stage of planning the study, we have formed the criteria for selecting patients for this study. The selection criteria were as follows: the presence of complicated forms of cholelithiasis (acute calculous cholecystitis, choledocholithiasis and Mirizzi syndrome), mandatory surgery, and liver cirrhosis. Patients with a history of cancer and acute biliary pancreatitis were excluded from the study. In all cases, the class of liver cirrhosis was determined using the Child-Turcotte-Pugh score. Additionally, the assessment was carried out using the model for end-stage liver disease. The general condition of patients was assessed by means of the APACHE II score. In all cases, at the stage of diagnosis verification, standard laboratory and instrumental methods of examination were used, they necessarily included ultrasound examination of the abdominal organs, esophagofibrogastroduodenoscopy with mandatory assessment of the presence of varicose veins. Multislice computed tomography and magnetic resonance (MR) cholangiopancreatography were performed as indicated. Laboratory studies in all cases focused on the assessment of the coagulation system.

The distribution of patients depending on the class of cirrhosis:

- A — 34 (54.8 %);
- B — 26 (41.9 %);
- C — 2 (3.3 %).

The diagnosis of liver cirrhosis and the preoperative stage was verified in 51 (82.2 %) of 62 patients; in the rest of the cases, cirrhotic transformation of the liver was detected intraoperatively, and the diagnosis was finally established during liver biopsy.

The distribution of patients by age, sex and body mass index is presented in Table 1.

The distribution of patients by nosology was as follows: acute calculous cholecystitis — 48 cases, Mirizzi syndrome — 7, choledocholithiasis — 7. In the group of acute calculous cholecystitis, 2 patients had catarrhal form of gallbladder inflammation, 32 — acute phlegmonous cholecys-

Table 1 — Distribution of patients by age, sex and body mass index

Parameter	Value
Gender: — male; — female	38 24
Age, years	34–89 (Me 62)
Body mass index, kg/m²	16.1–38 (Me 26.2)

titis, and phlegmonous-gangrenous changes were observed in 14 patients. In 23 cases, along with phlegmonous and phlegmonous-gangrenous forms, patients had complications such as gallbladder empyema (18), paravesical abscess (4), liver abscess (1). The diagnosis of Mirizzi syndrome was established at the preoperative stage in 6 of 7 patients. For disease staging, Csendes and Beltran classification was used. Type I Mirizzi syndrome was diagnosed in 4 patients, type II — in 1, type III — in 1, type V — in 1 (the presence of a cholecystocolonic fistula). In 7 patients with a clinical picture of obstructive jaundice, calculi in the extrahepatic biliary tract were diagnosed using MR cholangiography. In one case, the diagnosis of choledocholithiasis was established during an ultrasound study, and MR cholangiography or endoscopic retrograde cholangiopancreatography was impossible due to the serious condition of the patient. These nosologies are compared with the class of liver cirrhosis in each case (Table 2).

At the stage of follow-up examination, all patients underwent mandatory standard instrumental examinations, which included electrocardiography, echocardiography, and chest X-ray. When choosing treatment and options for additional examination, a multidisciplinary approach was used with the involvement of surgeons, cardiologists, anesthesiologists, gastroenterologists and neuropathologists. Among the concomitant diseases identified, the prevailing ones were: chronic ischemic heart disease — 30, hypertension — 12, type 2 diabetes — 2, obesity — 5.

Based on the data of laboratory studies, coagulation disorders were detected in 45 patients (72.58 %). All patients underwent a comprehensive examination with an assessment of both coagulation and anticoagulation systems. The following indicators were analyzed without fail: fibrinogen level, prothrombin index, international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, soluble fibrin monomer complexes, as well as the platelet hemostasis. D-dimer studies were carried out selectively (Table 3).

Table 2 — Comparison of nosology and class of liver cirrhosis

Diagnosis Cirrhosis class	Acute cholecystitis			Mirizzi syndrome				Choledocholithiasis
	Catarrhal	Phlegmonous	Phlegmonous-gangrenous	Type I	Type II	Type III	Type V	
A	—	14	11	2	1	1	1	5
B	1	18	3	2	—	—	—	1
C	1	—	—	—	—	—	—	1
Total	2	32	14	4	1	1	1	7

Results and discussion

In all cases, since 2013, patients have been managed according to the Tokyo Guidelines. The main aspects of therapy were detoxification, antibacterial, hepatoprotective components. The nutritional component was prescribed by indications after determining the index according to G.P. Buzby or depending on the data of the point scale developed by the European Society for Medical Oncology. After conservative treatment, all patients underwent surgical interventions. The range of operations performed is presented in Table 4.

In all cases, we used a rational approach to the prevention of thromboembolic complications. Whenever possible, the strategy of fast track surgery was used in all patients in order to minimize the development of thromboembolic complications in the postoperative period. Prevention of thromboembolic complications was used in patients with

a high and moderate risk of developing thromboembolic complications, with the exception of people at high risk of bleeding. Thus, the prevention of thromboembolic complications was carried out according to two schemes, the first of which was the standard preoperative administration of low molecular weight heparins (37 patients), and the second one included the early postoperative start of prophylaxis, 6 hours after completing the surgery (25 individuals). We have carried out a comparative analysis of 2 schemes for the surgical treatment of this category of patients. The main complications that arose as a result of coagulation disorders are presented in Table 5.

Based on the assessment of the two comparison groups, the risk of intraoperative bleeding in the group of patients with preoperative prophylaxis was higher (3 cases — 8.1 %), with a blood loss of more than 400 ml. Hematomas of postoperative wounds were detected in 5 cas-

Table 3 — The results of laboratory studies

Cirrhosis class Indicators	A		B		C
	Min-max	Me	Min-max	Me	
Fibrinogen, g/l	1.0–7.9	4.0	1.85–9.0	4.1	1–1.5 2–2.0
Prothrombin time, %	76–100	85	61–93	71.5	1–60 2–58
Soluble fibrin monomer complexes, g/100 ml	2.2–4.7	3.0	2.8–5.0	4.8	1.3 1.5
Activated thromboplastine time, s	25–38	33	32–41	37	42 42

Table 4 — The range of surgical interventions

Operation type	Cirrhosis class		
	A	B	C
Laparoscopic cholecystectomy	28	23	–
Conversion cholecystectomy	–	2	–
Laparotomy, cholecystectomy, choledocholithoextraction, choledochoscopy, external drainage of the choledochus	1	–	–
Endoscopic papillosphincterotomy + lithoextraction, laparoscopic cholecystectomy	3	1	–
Laparoscopic choledocholithotomy with intraoperative choledochoscopy and external drainage of the choledochus	1	–	–
Conversion cholecystectomy with suturing of cholecystocholedocheal fistula with external frame drainage	2	–	–
Diagnostic laparoscopy	–	–	1
Percutaneous cholecystostomy	–	–	1

Table 5 — The main complications that arose as a result of coagulation disorders, n (%)

Complications	Preoperative prophylaxis	Early postoperative prophylaxis
Intraoperative bleeding	3 (8.1)	1 (4)
Hematoma of postoperative wounds	5 (13.5)	1 (4)
Deep vein thrombosis	1 (2.7)	–
Pulmonary artery thrombosis	1 (2.7)	–
Portal vein thrombosis	1 (2.7)	–

es in group 1 and in one case in group 2. In the group of preoperative prophylaxis, portal vein thrombosis ($n = 1$), thrombosis of small branches of the pulmonary artery ($n = 1$), and deep vein thrombosis of the leg developed. No such complications were observed in patients with postoperative prophylaxis.

Conclusions

Despite the small sample, it is possible to conclude that prophylaxis of thromboembolic complications in the early postoperative period can be used in selected categories of patients with a high risk of developing hemorrhagic complications. Fast track surgery strategy should be applied to every patient. The decision on the prevention of thromboembolic complications in this cohort should be balanced and include an assessment of the risks of developing both hemorrhagic disorders and complications associated with thrombosis.

References

1. Lledó J.B., Ibañez J.C., Mayor L.G. et al. Laparoscopic cholecystectomy and liver cirrhosis. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2011. 21. 391-5.
2. Pinheiro R., Waisberg D., Lai Q., Andraus W., Nacif L., Rocha-Santos V., D'Albuquerque L. Laparoscopic cholecystectomy and cirrhosis: patient selection and technical considerations. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*. 2017. 2(3). doi: 10.21037/3784.

3. Strömberg J., Hammarqvist F., Sadr-Azodi O., Sandblom G. Cholecystectomy in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015. 2015. 783823. doi: 10.1155/2015/783823.
4. Abbas N., Makker J., Abbas H., Balar B. Perioperative care of patients with liver cirrhosis: a review. *Health Services Insights*. 2017 Jan. doi: 10.1177/1178632917691270.
5. Buresi M., Hull R., Coffin C.S. Venous thromboembolism in cirrhosis: a review of the literature. *Can. J. Gastroenterol.* 2012. 26(12). 905-908. doi: 10.1155/2012/175849.
6. García-Fuster M.J., Abdilla N., Fabiá M.J., Fernández C., Oliver V., Forner M.J. Enfermedad tromboembólica venosa y cirrosis hepática [Venous thromboembolism and liver cirrhosis]. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2008 May. 100(5). 259-62. (in Spanish). doi: 10.4321/s1130-01082008000500002. PMID: 18662076.
7. Khoury T., Ayman A.R., Cohen J., Daher S., Shmuel C., Mizrahi M. The complex role of anticoagulation in cirrhosis: an updated review of where we are and where we are going. *Digestion*. 2016. 93. 149-159. doi: 10.1159/000442877.
8. O'Leary J.G., Greenberg C.S., Patton H.M., Caldwell S.H. AGA clinical practice update: coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019 Jul. 157(1). 34-43.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.070. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30986390.
9. Senzolo M., Sartori M.T., Lisman T. Should we give thromboprophylaxis to patients with liver cirrhosis and coagulopathy? *HPB (Oxford)*. 2009. 11(6). 459-464. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00079.x.

Received 26.04.2021

Revised 12.05.2021

Accepted 19.05.2021 ■

Information about authors

Sergii Khimich, MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-8643-2140>
Fedir Muraviov, MD, Surgeon at the Department of Minimally Invasive Surgery, Zhytomyr Regional Clinical Hospital, Zhytomyr, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-1008-8996>

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. There was no financial support during this investigation.

Contribution of authors: S.D. Khimich — concept and design of the study, writing the article, text editing; F.T. Muraviov — writing the article, collection and processing of material, statistical processing.

Хіміч С.Д.¹, Муравйов Ф.Т.²

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

² Комунальне некомерційне підприємство «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради, м. Житомир, Україна

Рациональний підхід до профілактики тромбоемболічних ускладнень при хірургічному лікуванні ускладнених форм холелітазу у хворих із цирозом печінки

Резюме. Актуальність. З літератури відомо, що значна частка ускладнень цирозу печінки пов'язана з негативним впливом цієї патології на систему згортання крові. За даними багатьох вчених, у більшості випадків при цирозі печінки існує ризик розвитку як тромботичних, так і геморагічних ускладнень. **Мета дослідження:** виявити рациональний підхід до профілактики тромбоемболічних ускладнень при хірургічному лікуванні ускладнених форм холелітазу у хворих із цирозом печінки. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 62 пацієнтів, які лікувалися з приводу ускладнених форм жовчнокам'яної хвороби та верифікованого цирозу печінки. Розподіл пацієнтів за нозологією був таким: гострий калькульозний холецистит — 48 осіб, синдром Мірізі — 7 та холедохолітаз — 7. **Результати.** На основі порівняльної оцінки двох

груп ризик інтраопераційної кровотечі в пацієнтів із передопераційною профілактикою був вищий (3 випадки — 8,1 %) при крововтраті понад 400 мл. Гематоми післяопераційних ран спостерігалися в 5 випадках у першій групі та в одному — у другій. У групі передопераційної профілактики розвинулися тромбоз ворітної вени ($n = 1$), тромбоз дрібних гілок легеневої артерії ($n = 1$) і тромбоз глибоких вен гомілки ($n = 1$). У групі післяопераційної профілактики таких ускладнень не спостерігалось. **Висновки.** Рішення щодо профілактики тромбоемболічних ускладнень у цієї категорії пацієнтів має бути зваженим і включати оцінку ризиків розвитку як геморагічних розладів, так і ускладнень, пов'язаних із тромбозом.

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба; цироз печінки; коагулопатії

УДК 616.314-008.6-092-018.73

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.2.2021.233635>

Степанов Ю.М.¹, Будзак І.Я.², Гайдар Ю.А.¹

¹ ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

² Днепропетровский государственный медицинский университет, г. Днепр, Украина

Морфологические проявления синдрома раздраженного кишечника

Резюме. В статье представлены современные данные о морфологических изменениях в слизистой оболочке кишечника у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Проанализированы исследования разных лет, изучающие морфологические проявления синдрома раздраженного кишечника. Показано, что при данной патологии имеет место необычное воспаление низкой степени. Важную роль в этих воспалительных процессах играют тучные клетки, которые имеют влияние на дисмоторные нарушения, висцеральную гиперчувствительность и другие патогенетические факторы синдрома раздраженного кишечника. Отдельно проанализированы нарушения межклеточных плотных контактов у данной категории пациентов. Охарактеризована роль белков, участвующих в межклеточных контактах (окклюдин, клаудин, zonula occludens). Проведен анализ исследований, изучавших эти нарушения. В статье приведены примеры анализа биоптатов у больных с синдромом раздраженного кишечника при использовании разных методик их оценки.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника; морфологическая диагностика; воспаление низкой степени; тучные клетки; плотные контакты

Синдром раздраженного кишечника (СРК) остается одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Данное заболевание встречается у 10–15 % взрослого населения. Неприятной особенностью СРК является его значительное влияние на качество жизни пациентов, а также часто рецидивирующий характер [1].

Долгое время СРК считался только функциональным заболеванием, морфологической картине не уделялось должного внимания.

В течение нескольких десятилетий СРК рассматривался как сугубо психосоматическая патология, и многие врачи ставили знак равенства между СРК и астеноневротическим синдромом. Действительно, у части пациентов психоэмоциональные нарушения вносят весомый вклад в развитие СРК. В частности, в недавнем исследовании, проведенном в Саудовской Аравии, было показано, что стресс, связанный с пандемией COVID-19, усиливает симптомы и ухудшает качество жизни у части больных с СРК [2]. Однако у некоторых

больных с типичными проявлениями СРК психоэмоциональных отклонений не наблюдается, поэтому очевидно, что функциональные нарушения нервной системы — это частая, но далеко не единственная причина развития СРК. Многочисленные исследования показали ряд других факторов, которые участвуют в патогенезе СРК. В настоящее время установлен вклад в развитие СРК воспаления слизистой кишечника низкой степени (включая постинфекционное), генетических и иммунологических факторов, нарушения кишечной микробиоты, нарушения кишечной проницаемости, диетических и нейроэндокринных факторов [3].

Воспаление играет важную роль в появлении, развитии и исходах различных заболеваний кишечника, включая СРК [4].

Хотелось бы отдельно остановиться на морфологических изменениях у пациентов с СРК.

Обычно рутинное гистологическое обследование не выявляет значимых нарушений слизистой оболочки кишечника у пациентов с СРК, однако недавние

количественные гистологические, гистохимические, ультраструктурные морфологические исследования обнаружили невыраженные морфологические изменения, которые вносят вклад в развитие СРК [5].

Какие же морфологические изменения присутствуют в слизистой кишечника у больных с СРК?

Прежде всего отмечается увеличение содержания мастоцитов (тучных клеток) в слизистой кишечника. Тучные клетки в большом количестве присутствуют в кишечнике и рассматриваются как «привратники» («сторожа») на границе между просветом кишечника и внутренней средой под кишечным эпителием. Тучные клетки — это клетки иммунной системы, которые принимают участие в защите слизистой от патогенов, а также в аллергических реакциях. Активация их функции состоит в процессе дегрануляции и высвобождении биологически активных веществ (гистамин, триптаза, химаза) [6]. Тучные клетки коммуницируют с эпителиальными, нервными и другими иммунными клетками путем выделения медиаторов при своей активации [7]. Активируются тучные клетки из-за различных факторов, среди них — прием определенной пищи и психологический стресс, которые, как давно известно, могут быть триггерами СРК [8].

Еще в 1962 г. Hiatt и Katz обнаружили и описали повышенное содержание тучных клеток у 4 пациентов со спастическим колитом (старое название СРК) [9]. O'Sullivan и соавт. в 2000 г. в исследовании проанализировали содержание плазмоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов у больных СРК и здоровых лиц. Оказалось, что в отношении остальных клеток существенной разницы не обнаружено, а содержание тучных клеток было существенно увеличено в слизистой слепой кишки у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми лицами [10]. Подобные результаты были получены в исследовании Piche и соавт.: не было обнаружено существенной разницы в количестве интраэпителиальных лимфоцитов, плазмоцитов, эозинофилов, нейтрофилов в слизистой кишечника у больных с СРК и здоровых, но количество тучных клеток было значительно выше у пациентов с СРК в сравнении с контролем ($9,3$ vs $4,0$; $P = 0,001$) [11].

В многочисленных исследованиях повышенное содержание мастоцитов было обнаружено у больных СРК в различных отделах желудочно-кишечного тракта: прямой кишке, ректосигмоидном отделе, нисходящей кишке, восходящей кишке, слепой кишке, терминальном отделе подвздошной кишки, тощей кишке, двенадцатиперстной кишке [5]. В дальнейших исследованиях было обнаружено, что не только количество тучных клеток повышается при СРК, но и их активность [12]. В настоящее время имеются данные, что в генезе СРК ключевую роль играет не абсолютное количество тучных клеток, а число функционально активных (выделяющих гистамин и триптазу) мастоцитов [5].

Очень важные и интересные результаты были опубликованы в 2004 году в исследовании G. Barbara и соавт. У пациентов с СРК по сравнению с контролем область эпителия, оккупированная тучными клетками, была

достоверно больше ($(9,2 \pm 2,5)$ % против $(3,3 \pm 0,8)$ % соответственно; $P < 0,001$), отмечалось 150% увеличение количества дегранулированных тучных клеток ($(4,76 \pm 3,18)$ в поле зрения vs $(2,42 \pm 2,26)$ в поле зрения соответственно; $P = 0,026$), значительно большим было выделение триптазы ($(3,22 \pm 3,48)$ пмоль/мин/мг против $(0,87 \pm 0,65)$ пмоль/мин/мг соответственно; $P = 0,015$) и гистамина ($(339,7 \pm 59,0)$ нг/г против $(169,3 \pm 130,6)$ нг/г соответственно; $P = 0,015$). И самое интересное: при помощи электронного микроскопа при СРК было обнаружено (по сравнению с контролем) более близкое расположение тучных клеток к нервным окончаниям — количество тучных клеток ближе 5 микрон к нервным волокнам было $(7,14 \pm 3,87)$ в поле зрения против $(2,27 \pm 1,63)$ в поле зрения в контроле ($P < 0,001$). Также было обнаружено, что близкое расположение мастоцитов к нервным окончаниям значительно коррелировало с тяжестью ($P < 0,001$) и частотой ($P = 0,003$) абдоминальной боли или дискомфорта [13].

Тучные клетки влияют на висцеральную гиперчувствительность: медиаторы, выделяемые ими, индуцируют гиперчувствительность в нервных окончаниях афферентных нейронов, воспринимающих боль [14]. Тучные клетки также влияют и на кишечную дисмоторику: в одном из исследований медиаторы, выделенные из тучных клеток пациентов с СРК, вызывали сокращение мышц кишечника у гвинейских свинок после введения им [15]. Мастоциты вносят вклад в развитие у пациентов с СРК повышенной секреции и кишечной проницаемости, что было показано как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях [16]. В частности, обнаружена сниженная экспрессия белков плотных соединений в слизистой тонкой кишки при повышении концентрации тучных клеток [17]. Отмечается также влияние активированных тучных клеток на каскад процессов нейроиммунных механизмов, связанных с серотонином. Данные 2020 года показали, что в процессе активации тучных клеток важную роль может играть кальцитонин-ген-зависимый пептид [18].

В исследованиях были получены данные, что стресс и определенные продукты (например, острые приправы) могут влиять на активацию тучных клеток [19, 20]. И самое главное, в многочисленных клинических исследованиях обнаружена корреляция между повышенным количеством тучных клеток и выделяемыми ими медиаторами и клиническими симптомами (боль в кишечнике, нарушения стула) у больных с СРК [21, 22].

Были проведены исследования, изучавшие содержание лимфоцитов в слизистой оболочке кишечника при СРК, которые получили противоречивые результаты. Часть исследований показала повышение плотности Т-лимфоцитов в различных отделах толстой и тонкой кишки при СРК, однако другие исследования не обнаружили разницы между больными СРК и здоровыми лицами [23, 24]. Возможно, это может быть связано с методиками проведения гистологических исследований [5].

Изучается содержание энтероэндокринных клеток в слизистой пациентов с СРК, которые могут вносить свой вклад в развитие дисмоторики кишечника и висцеральной гиперчувствительности.

Интересными являются результаты недавнего исследования М. Singh с соавт., в котором изучалась взаимосвязь между плотностью воспалительных клеток (мастоцитов и эозинофилов) в слизистой кишечника и нарушениями психоэмоционального фона (тревогой и депрессией) при СРК. У пациентов с СРК плотность этих клеток имела связь с кишечными симптомами и психоэмоциональными нарушениями. В нисходящей кишке и ректосигмоидном отделе при СРК плотность указанных клеток была достоверно выше, чем в контрольной группе. Плотность тучных клеток в ректосигмоидном отделе была выше у тех пациентов, которые ощущали облегчение кишечной боли после дефекации. Плотность эозинофилов в ректосигмоидном отделе коррелировала со степенью депрессии и тревоги, плотность эозинофилов и тучных клеток в нисходящей кишке коррелировала со степенью депрессии [25]. Таким образом, наличие воспалительных изменений в слизистой кишечника при СРК может влиять на симптоматику и эмоциональный статус пациентов.

По мнению Е. Sinagra и соавт., на сегодняшний день СРК рассматривается как микроорганическое заболевание с повышенным количеством иммунных клеток в слизистой оболочке (тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов). Под влиянием ряда сопутствующих факторов (нарушение микрофлоры, повышенная кишечная проницаемость, мальабсорбция желчных кислот, пищевая аллергия и др.) может развиваться воспалительный процесс. Но величина этого воспалительного ответа при СРК в несколько раз слабее, чем при воспалительных заболеваниях кишечника. Перспективными были бы разработка и включение в лечебный комплекс СРК противовоспалительных препаратов [26].

В настоящее время все больший интерес при изучении патогенеза СРК вызывает нарушение кишечного барьера в виде повышенной проницаемости. Исследование кишечной проницаемости путем измерения выделения с мочой веществ, принятых перорально, показало повышение проницаемости как тонкого, так и толстого кишечника у больных с СРК [27, 28]. В исследованиях было показано, что повышение количества тучных клеток в слизистой кишечника может быть связано с изменением кишечной проницаемости [29]. Кроме того, повышение проницаемости кишечника ассоциируется у пациентов с СРК со снижением экспрессии протеинов плотных контактов [30].

Эпителиальный барьер кишечника выполняет важные задачи: с одной стороны, он должен обеспечить беспрепятственное всасывание воды и питательных нутриентов, с другой стороны, он должен создавать защиту от вредного воздействия бактериальных и небактериальных внешних факторов, находящихся в полости кишечника. Таким образом, он является важным

фактором кишечного гомеостаза и первой линией защиты кишечника от внешних факторов (микроорганизмов, пищевых антигенов и т.д.). Для выполнения этой важной функции в организме предусмотрены и согласованно действуют иммунные (эпителиальные и иммунные клетки) и неиммунные (кишечная моторика, слой слизи на поверхности эпителия, секреция воды) факторы [31].

Какие же морфологические структуры обеспечивают указанный кишечный барьер? Целый ряд клеток кишечника (энтероциты, слизьпродуцирующие бокаловидные клетки, энтероэндокринные и другие клетки) входит в структуру интестинального эпителиального барьера. Но, по мнению многих специалистов, ключевое значение в этой защите имеет апикальный соединительный комплекс на границе между эпителиоцитами и полостью кишечника. Этот комплекс формирует плотность контактов между клетками кишечного эпителия. По современным представлениям, ключевым компонентом этого комплекса являются tight junction (TJ) — плотные соединения. Плотные соединения состоят из трансмембранных белков (клаудин, окклюдин, соединительно-адгезивные молекулы, joint adhesive molecules (JAM)), которые взаимодействуют в околклеточных промежутках с протеинами смежных клеток (zonula occludens (ZO)), которые соединяются с филаментами актомиозинового комплекса клеток [31].

Безусловно, слаженная работа компонентов интестинального барьера очень важна. Если наступает нарушение межклеточной интеграции, создаются условия для активации местного иммунного ответа, который может иметь влияние на развитие СРК [31–33].

Многочисленные исследования подтверждают взаимосвязь между повышенной кишечной проницаемостью и СРК. Одно из первых исследований по этому поводу было опубликовано еще в 2000 г. известным специалистом R.C. Spiller с соавт. Было обнаружено повышение кишечной проницаемости у больных с постинфекционной формой СРК, вызванной предшествующей инфекцией *Campylobacter enteritis* [34].

В целом ряде более поздних исследований более подробно и глубоко изучен данный вопрос. В 2009 г. в исследовании Q. Zhou с соавт. у 39 % больных с диарейной формой СРК была отмечена повышенная проницаемость кишечного эпителия. При этом имела взаимосвязь между повышенной кишечной проницаемостью и степенью выраженности кишечных симптомов. Так, индекс FBDSI у пациентов с СРК и повышенной проницаемостью составил $(100,8 \pm 5,4)$, у пациентов с СРК и нормальной проницаемостью — $(51,6 \pm 12,7)$, в контроле — $(6,1 \pm 5,6)$. Был сделан вывод, что повышенная кишечная проницаемость усиливает висцеральную гиперчувствительность у пациентов с СРК [35].

В исследовании N. Bertiaux-Vandaële с соавт. были изучены все основные компоненты плотных соединений у 55 больных различными формами СРК. В результате экспрессия ZO-1 и окклюдина была достоверно

снижена у больных СРК, по экспрессии клаудина-1 зафиксирована тенденция к снижению. При исследовании этих показателей в случае различных форм СРК установлено, что экспрессия окклюдина и клаудина-1 была снижена при СРК с диареей и не снижена при СРК с запором и смешанной формы. Экспрессия окклюдина и клаудина-1 коррелировала с длительностью симптомов СРК у пациентов. Также в этом исследовании подтверждена взаимосвязь между состоянием плотных контактов и выраженностью клинической симптоматики при СРК [30].

В исследовании С. Martínez с соавт. была проанализирована экспрессия ZO-1 в биоптатах пациентов с диарейной формой СРК. Установлено, что экспрессия ZO-1 была достоверно пониженной у этих больных. Также установлена значительная корреляция между ZO-протеином, активностью тучных клеток и клиническими симптомами у пациентов с СРК [36].

В исследовании Р. Cheng с соавт. были оценены молекулярные и клеточные механизмы плотных соединений у больных с помощью электронной микроскопии и определено содержание клаудина-1 в кишечном эпителии с использованием иммуногистохимического исследования, вестерн-блоттинга и флуоресцентной количественной полимеразной цепной реакции. Экспрессия клаудина-1 оказалась сниженной при диарейной форме СРК и повышенной при СРК с запором [37].

Изучаются и рассматриваются новые показатели, отражающие состояние интестинального барьера. В китайском исследовании М. Zhang и соавт. 2020 г. проведена оценка белков Е-кадгерина и бета-катенина, а также клаудина-2 в эпителии кишечника. Было обнаружено, что у пациентов с диарейной формой СРК по сравнению со здоровыми людьми было отмечено достоверное снижение экспрессии Е-кадгерина и бета-катенина при повышении экспрессии клаудина-2 в эпителии слепой кишки. Снижение

экспрессии Е-кадгерина и бета-катенина коррелировало с более высоким индексом абдоминальной боли ($r = -0,463$; $P = 0,017$ и $r = -0,407$; $P = 0,039$), большей длительностью симптомов ($r = -0,458$; $P = 0,019$), более выраженной висцеральной гиперчувствительностью ($r = -0,639$; $P = 0,047$ и $r = -0,888$; $P = 0,001$). Таким образом, экспрессия Е-кадгерина и бета-катенина может играть важную роль в висцеральной гиперчувствительности и дисфункции интестинального барьера [38].

Хотелось бы поделиться собственными данными по морфологическим изменениям при СРК. Для этого рассмотрим образцы биоптатов у больных с СРК, оцененных разными способами. Биоптаты были получены при эндоскопическом исследовании и последующей морфологической оценке в ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины».

На рис. 1 и 2 показаны фотографии биоптатов больных с СРК, оцененных обычным морфологическим исследованием.

При исследовании биоптатов с увеличением в 400 раз (рис. 1) отмечается накопление малых межэпителиальных лимфоцитов в покровном эпителии слизистой оболочки толстой кишки. Кроме того, отмечается накопление в субэпителиальном слое стромы мононуклеарных клеток. Эти данные отображают «минимальное воспаление» слизистой оболочки кишечника у больных с СРК.

В то же время при рассмотрении другого биоптата с увеличением уже в 1000 раз (рис. 2) хорошо заметным является скопление тучных клеток в межкриптном слое стромы слизистой оболочки толстой кишки.

На рис. 3 и 4 показаны фотографии иммуногистохимических исследований при СРК и в контроле (у здоровых). Была проведена оценка содержания в биоптатах окклюдина — белка, который, как было сказано выше, играет важную роль в функционировании плотных контактов.

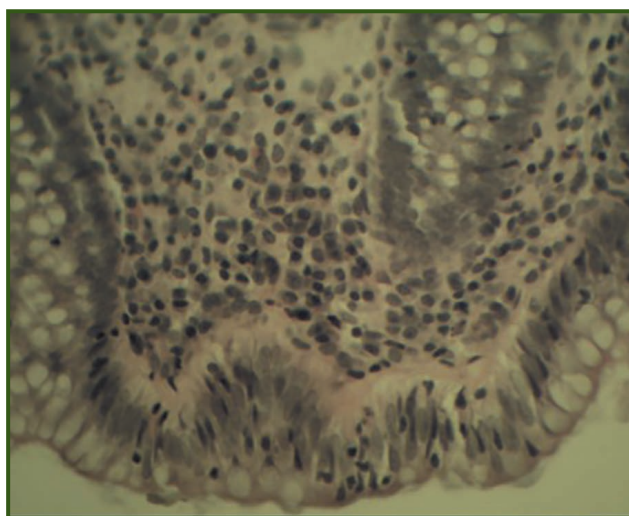


Рисунок 1 — Биоптат слизистой оболочки кишечника пациента с СРК. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

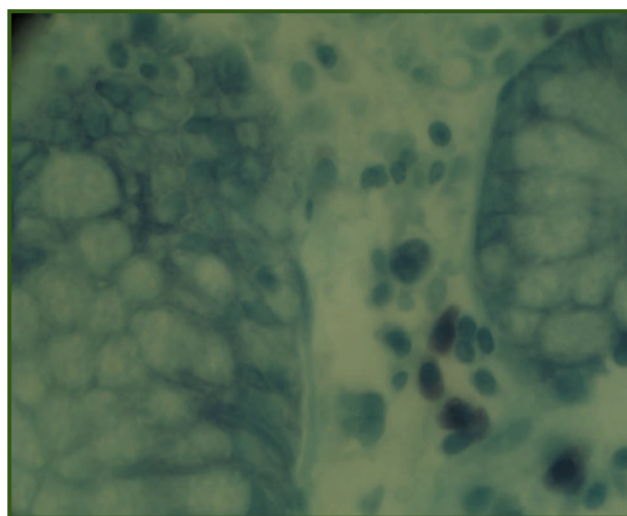


Рисунок 2 — Биоптат слизистой оболочки кишечника пациента с СРК. Окраска гематоксилином и эозином. Окраска 1% толуидиновым синим. Ув. $\times 1000$

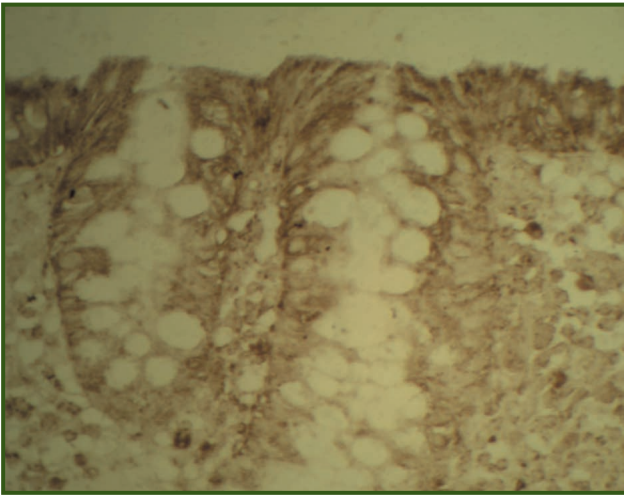


Рисунок 3 — Биоптат слизистой оболочки кишечника здорового человека. Непрямая иммунопероксидазная реакция. Ув. ×400

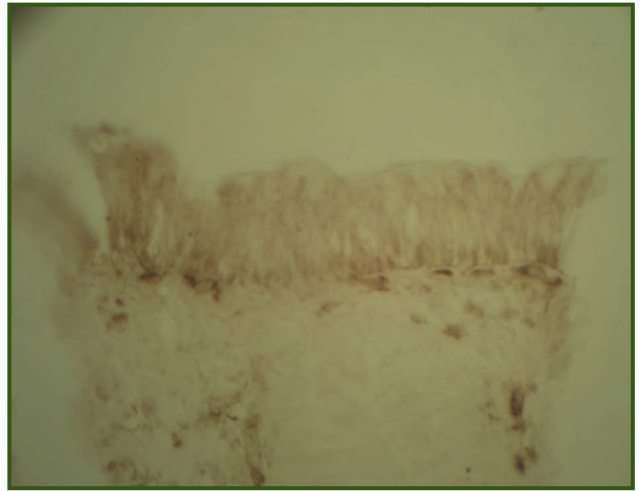


Рисунок 4 — Биоптат слизистой оболочки кишечника больного СРК. Непрямая иммунопероксидазная реакция. Ув. ×500

Исследование было проведено с помощью иммуногистохимической реакции. Как первичные антитела были использованы поликлональные кроличьи антитела к окклюдину (Genetex, США — Тайвань) в разведении 1 : 50. В качестве вторичных антител была использована система Master Polymer Plus Detectable System (пероксидаза), включая DAB Chromogen (Master Diagnostics, Испания). При иммуногистохимической реакции окклюдин окрашивался в коричневый цвет. Чем более коричневыми были структуры изображения, тем больше окклюдина содержали биоптаты.

На рис. 3 показана иммуногистохимическая оценка у здорового лица. Отмечается нормальное строение слизистой оболочки толстой кишки. Антитела к окклюдину позволяют избирательно выявлять плотные контакты, на этом снимке окклюдин содержится в достаточном количестве в плотных контактах (структуры окрашены коричневым). В то же время на рис. 4 (у больного с СРК) заметно слабое иммуноокрашивание плотных межклеточных контактов (сниженное содержание окклюдина — менее коричневый цвет), свидетельствующее об ослаблении замыкательной функции плотных контактов.

И наконец, наилучшее изображение плотных контактов можно получить при электронной микроскопии. На рис. 5 показан биоптат слизистой кишечника здорового человека при использовании электронной микроскопии из архива Института гастроэнтерологии, на котором выявляется нормальное строение слизистой оболочки кишечника с хорошо заметными плотными межклеточными контактами. В данном случае использовано увеличение в 50 000 раз.

Таким образом, накопленные знания о патогенезе СРК позволяют утверждать, что при СРК присутствуют не только функциональные изменения. Морфологические исследования выявляют воспаление низкой степени с важным участием в этом процессе тучных клеток. Иммуногистохимические и другие исследова-

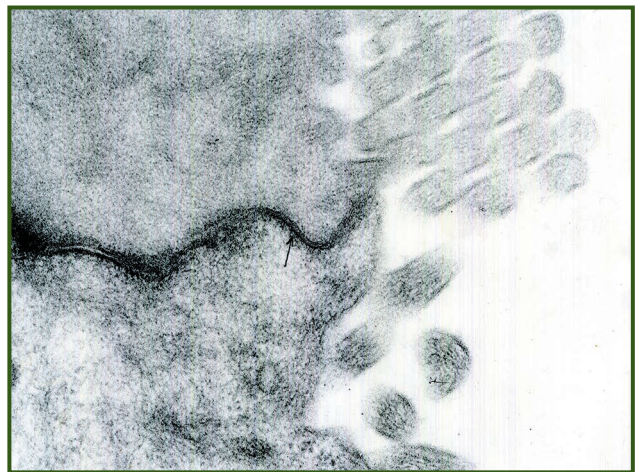


Рисунок 5 — Биоптат слизистой оболочки кишечника здорового человека. Электронная микроскопия. Ув. ×50 000

ния выявляют снижение плотных контактов, то есть повышение проницаемости кишечного эпителия, у больных с СРК. Более углубленное изучение этих явлений имеет перспективы в плане разработки более точных диагностических и лечебных направлений в ведении больных с СРК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Информация о финансировании. Работа выполняется в соответствии с планом научных исследований отдела заболеваний кишечника Государственного учреждения «Институт гастроэнтерологии АМН Украины».

Вклад авторов: Степанов Ю.М. — концепция и дизайн исследования; Будзак И.Я. — анализ литературных источников, обзор литературы, редактирование статьи; Гайдар Ю.А. — выполнение морфологических исследований.

Список литературы

1. Lacy B.E., Pimentel M., Brenner D.M., Chey W.D., Keefer L.A., Long M.D., Moshiree B. ACG Clinical Guideline. Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2021 Jan. 116 (1). 17-44.
2. Alzahrani M.A., Alshamrani A.S., Ahmasani I.M., Alahmari F.S., Asiri A.H., Alshehri A.M., Alsamghan A.S., Awadalla N.J. Coronavirus disease 2019 pandemic stress and its effects on irritable bowel syndrome patients in Saudi Arabia. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec. 18. 99 (51). e23711.
3. Lee Y.J., Park K.S. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J. Gastroenterol.* 2014. 20. 2456-2469.
4. Nasef N.A., Mehta S. Role of Inflammation in Pathophysiology of Colonic Disease. An Update. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Jul. 3. 21 (13). 4748.
5. Sinagra E., Pompei G., Tomasello G. et al. Inflammation in irritable bowel syndrome. Myth or new treatment target? *World J. Gastroenterol.* 2016. 22 (7). 2242-2255.
6. Matricon J., Meleine M., Gelot A., Piche T., Dapoigny M., Muller E., Ardid D. Review article. Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. 36. 1009-1031.
7. Lee K.N., Lee O.Y. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016. 2016. 2031480.
8. Gué M., Del Rio-Lacheze C., Eutamene H., Théodorou V., Fioramonti J., Bueno L. Stress-induced visceral hypersensitivity to rectal distension in rats. role of CRF and mast cells. *Neurogastroenterology and Motility.* 1997. 9 (4). 271-279.
9. Hiatt R.B., Katz L. Mast cells in inflammatory conditions of the gastrointestinal tract. *Am. J. Gastroenterol.* 1962. 37. 541-545.
10. O'Sullivan M., Clayton N., Breslin N.P., Harman I., Bountra C., McLaren A., O'Morain C.A. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2000. 12. 449-457.
11. Piche T., Saint-Paul M.C., Dainese R., Marine-Barjoan E., Iannelli A., Montoya M.L., Peyron J.F., Czerucka D., Cherikh F., Filippi J. et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut.* 2008. 57. 468-473.
12. Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M. et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *The American Journal of Gastroenterology.* 2009. 104 (2). 392-400.
13. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R., Cremon C., Cottrell G.S., Santini D., Pasquinelli G., Morselli-Labate A.M., Grady E.F., Bunnett N.W., Collins S.M., Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004 Mar. 126 (3). 693-702.
14. Buhner S., Li Q., Vignali S. et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009. 137 (4). 1425-1434.
15. Balestra B., Vicini R., Cremon C., Zecchi L., Dothel G., Vassina V., De Giorgio R., Paccapelo A., Pastoris O., Stanghellini V., Corinaldesi R., De Ponti F., Tonini M., Barbara G. Colonic mucosal mediators from patients with irritable bowel syndrome excite enteric cholinergic motor neurons. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012 Dec. 24 (12). 1118-e570.
16. Groschwitz K.R., Ahrens R., Osterfeld H., Gurish M.F., Han X., Abrink M., Finkelman F.D., Pejler G., Hogan S.P. Mast cells regulate homeostatic intestinal epithelial migration and barrier function by a chymase/Mcpt4-dependent mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2009 Dec. 29. 106 (52). 22381-6.
17. Martínez C., Vicario M., Ramos L., Lobo B., Mosquera J.L., Alonso C., Sánchez A., Guilarte M., Antolín M., de Torres I., González-Castro A.M., Pigrau M., Saperas E., Azpiroz F., Santos J. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am. J. Gastroenterol.* 2012 May. 107 (5). 736-46.
18. Sun H., Ma Y., An S., Wang Z. Altered gene expression signatures by calcitonin gene-related peptide promoted mast cell activity in the colon of stress-induced visceral hyperalgesia mice. *Neurogastroenterol. Motil.* 2020 Dec. 31. e14073.
19. Alonso C., Guilarte M., Vicario M., Ramos L., Rezzi S., Martínez C., Lobo B., Martín F.P., Pigrau M., González-Castro A.M., Gallart M., Malagelada J.R., Azpiroz F., Kochhar S., Santos J. Acute experimental stress evokes a differential gender-determined increase in human intestinal macromolecular permeability. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012 Aug. 24 (8). 740-6, e348-9.
20. Akbar A., Yiangou Y., Facer P., Walters J.R., Anand P., Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut.* 2008 Jul. 57 (7). 923-9.
21. Di Nardo G., Barbara G., Cucchiara S. et al. Neuroimmune interactions at different intestinal sites are related to abdominal pain symptoms in children with IBS. *Neurogastroenterology and Motility.* 2014. 26 (2). 196-204.
22. Cremon C., Carini G., Wang B. et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology.* 2011. 106 (7). 1290-1298.
23. Ohman L., Isaksson S., Lindmark A.C., Posserud I., Stotzer P.O., Strid H., Sjövall H., Simrén M. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2009. 104. 1205-1212.
24. Lee K.J., Kim Y.B., Kim J.H., Kwon H.C., Kim D.K., Cho S.W. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. 23. 1689-1694.
25. Singh M., Singh V., Schurman J.V., Colombo J.M., Friesen C.A. The relationship between mucosal inflammatory cells, specific symptoms, and psychological functioning in youth with irritable bowel syndrome. *Sci Rep.* 2020 Jul. 20. 10 (1). 11988.
26. Sinagra E., Morreale G.C., Mohammadian G., Fusco G., Guarotta V., Tomasello G., Cappello F., Rossi F., Amvrosiadis G., Raimondo D. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome. Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J. Gastroenterol.* 2017 Sep 28. 23 (36). 6593-6627.
27. Piche T., Barbara G., Aubert P., Bruley des Varannes S., Dainese R., Nano J.L., Cremon C., Stanghellini V., De Giorgio R., Galmiche J.P. et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome. involvement of soluble mediators. *Gut.* 2009. 58. 196-201.
28. Zhou Q., Zhang B., Verne G.N. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain.* 2009. 146. 41-46.
29. Santos J., Yang P.C., Söderholm J.D., Benjamin M., Perdue M.H. Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut.* 2001. 48. 630-636.
30. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L., Lecleire S., Antonietti M., Gourcerol G., Leroi A.M., Déchelotte P., Ménard J.F., Ducrotte P. et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syn-

drome patients with differences according to the disease subtype. *Am. J. Gastroenterol.* 2011. 106. 2165-2173.

31. Martínez C., González-Castro A., Vicario M., Santos J. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Gut. Liver.* 2012 Jul. 6 (3). 305-15.

32. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2009. 9. 799-809.

33. Garrett W.S., Gordon J.L., Glimcher L.H. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell.* 2010. 140. 859-870.

34. Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P. et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut.* 2000. 47. 804-811.

35. Zhou Q., Zhang B., Verne G.N. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain.* 2009. 146. 41-46.

36. Martínez C., Vicario M., Ramos L. et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am. J. Gastroenterol.* 2012 May. 107 (5). 736-46.

37. Cheng P., Yao J., Wang C., Zhang L., Kong W. Molecular and cellular mechanisms of tight junction dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Mol. Med. Rep.* 2015. 12 (3). 3257-3264.

38. Zhang M., Chen C.Y., Hu Y., Lyu B. The relationship between adherens junction and tight junction and clinical symptoms in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020 Jan. 1. 59 (1). 40-46.

Получено/Received 05.05.2021

Рецензовано/Revised 16.05.2021

Принято в печать/Accepted 21.05.2021 ■

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>.

I.Y. Budzak, MD, PhD, Associate professor, Department of therapy, cardiology and family medicine, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: igor.budzak@outlook.com; phone: +38 (067) 7238868; <https://orcid.org/0000-0001-5370-8414>

Y.A. Gaidar, MD, PhD, Professor, Head of Pathomorphology Laboratory, State Institution "Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: yuriigaidar14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8284-0908>

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 carried in accordance with the scientific research plan of the Department of Intestinal Diseases of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

Contribution of authors: Stepanov Y.M. — concept and design of article, Budzak I.Y. — analysis of sources, literature review, editing of article, Gaidar Y.A. — morphological examination.

Yu.M. Stepanov¹, I.Ya. Budzak², Yu.A. Gaidar¹

¹ State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Morphological manifestations of irritable bowel syndrome

Abstract. The article presents modern data on morphological changes in the intestinal mucosa in patients with irritable bowel syndrome. There were analyzed the studies of different years on the morphological manifestations of irritable bowel syndrome. It has been shown that this pathology has an unusual low-grade inflammation. Mast cells play an important role in these inflammatory disorders, they have an effect on motility disorders, visceral hypersensitivity and other pathogenetic factors of irritable bowel syndrome. Disor-

ders of intercellular tight junctions in this category of patients were also analyzed. The role of proteins involved in intercellular contacts (occludin, claudin, ZO) has been characterized. An analysis of the studies investigating these disorders has been carried out. The article provides examples of the analysis of biopsies in patients with irritable bowel syndrome using various methods of their assessment.

Keywords: irritable bowel syndrome; morphological diagnosis; low-grade inflammation; mast cells; tight junctions

Степанов Ю.М.¹, Будзак І.Я.², Гайдар Ю.А.¹

¹ ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Морфологічні прояви синдрому подразненого кишечника

Резюме. У статті наведені сучасні дані про морфологічні зміни у слизовій оболонці кишечника в пацієнтів із синдромом подразненого кишечника. Проаналізовано дослідження різних років, що вивчають морфологічні прояви синдрому подразненого кишечника. Показано, що при даній патології має місце незвичайне запалення низького ступеня. Важливу роль у цих запальних процесах відіграють тучні клітини, що мають вплив на дисмоторні порушення, вісцеральну гіперчутливість та інші патогенетичні фактори синдрому подразненого кишечника. Окремо проаналізовано порушення

міжклітинних щільних контактів у даної категорії пацієнтів. Охарактеризована роль білків, що беруть участь у міжклітинних контактах (оклюдин, клаудин, zonula occludens). Проведено аналіз досліджень, що вивчали ці порушення. У статті наведені приклади аналізу біоптатів у хворих із синдромом подразненого кишечника при використанні різних методик їх оцінки.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника; морфологічна діагностика; запалення низького ступеня; тучні клітини; щільні контакти

Урсофальк

Урсодезоксихолева кислота

Оригінальний препарат УДХК
з доведеною ефективністю та безпекою

Дозування та тривалість терапії Урсофальком

При захворюваннях біліарного тракту¹⁻⁶:



Дискінезія жовчного міхура

- 5–7 мг/кг маси тіла на добу
- курсами по 1-3 місяці



Хронічний безкам'яний холецистит

- 5–7 мг/кг маси тіла на добу
- курсами по 1-3 місяці



Біліарний сладж

- 8–10 мг/кг маси тіла на добу
- курсами по 3-6 місяців



Холестероз жовчного міхура

- 10–15 мг/кг маси тіла на добу
- 6–12 місяців та більше



ЖКХ (жовчнокам'яна хвороба)

- 10–15 мг/кг маси тіла на добу
- 6–18 місяців



Постхолецистектомічний синдром

- 5–7 мг/кг маси тіла на добу
- курсами по 1-3 місяці



Біліарний рефлюкс

- по 1 капсулі 250 мг на ніч
- від 10–14 днів до 2 місяців



Профілактика колоректального раку

- 8–15 мг/кг на день
- безперервно на довгий час

При захворюваннях печінки¹⁻⁶:



Первинний біліарний цироз

- 13–15 мг/кг маси тіла на добу
- постійно



Первинний склерозуючий холангіт

- 15–25 мг/кг маси тіла на добу
- постійно



Алкогольна хвороба печінки

- 13–15 мг/кг маси тіла на добу
- 6 місяців



Вірусний гепатит

- 10 мг/кг маси тіла на добу
- 6–12 місяців та більше



Неалкогольний стеатогепатит

- 13–15 мг/кг маси тіла на добу
- 12 місяців та більше



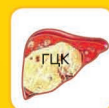
Ураження печінки при муковісцидозі

- 20–40 мг/кг маси тіла на добу
- постійно



Внутрішньопечінковий холестаз вагітних

- 5–20 мг/кг маси тіла на добу, на 1-3 прийоми
- три тижні



Профілактика гепатоцелюлярної карциноми

- 250–750 мг на день
- безперервно на довгий час

- Зменшує симптоматику¹⁻³
- Сповільнює прогресування¹
- Захищає від ускладнень²
- Збільшує тривалість життя³

¹Shi J et al. Am J Gastroenterol. 2006; 101(7):1529-38; ²Lindor KD et al. Mayo Clinic Proc 1997; 72:1137-40; ³Parés A et al. Gastroenterology. 2006;130(3): 715-20; ⁴Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirokawa S, et al. Ursodeoxycholic acid is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(1):164–9; ⁵Itoh S, Kono M, Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. Clin Exp Dermatol. 2007;32(4):398–400; ⁶Kegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. Hepatol Res. 2008;38(2):123–31; ⁷Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2006;26(3):350–2; ⁸Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(9):783–8.

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування в професійній діяльності. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Зберігати у недоступному для дітей місці. Має протипоказання та побічні реакції. Урсофальк суспензія, РП № UA/3746/01/01 від 02.10.2015. Урсофальк капсули, РП № UA/3746/02/01 від 09.10.2015. Урсофальк таблетки, РП № UA/3746/03/01 від 18.12.2015. Ексклюзивний дистриб'ютор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пуща-Водиця, 04075, телефон: (044) 401-81-03. Якщо ви хочете повідомити про виникнення побічних реакцій і/або маєте запитання стосовно медичної інформації і/або скарги на якість лікарського засобу Урсофальк, будь ласка, надсилайте листа на електронну адресу: pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com.



Виробник:
Dr. Falk Pharma GmbH (Німеччина)
www.dr.falkpharma.de

Постачальник:
Альпен Фарма АГ (Швейцарія)
www.alpenpharma.com



Степанов Ю.М.¹, Саленко А.В.²

¹ ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Плейотропні ефекти урсодезоксихолевої кислоти

Резюме. У статті узагальнено літературні дані щодо розширення спектра застосування урсодезоксихолевої кислоти завдяки різноманітним механізмам її дії. Майже 50-річна історія вивчення її властивостей довела холеретичну, літолітичну, антиапоптичну, протизапальну, імуномодуючу, цитопротективну, антифібротичну й гіпохолестеринемічну дії. Крім добре відомих функцій жовчних кислот показана їх роль як сигнальних, ендокринних молекул, що регулюють глюкозу, ліпіди й енергетичний метаболізм через шляхи, які опосередковуються активацією ядерного фарнезоїдного X-рецептора і рецептора G-білка клітинної поверхні TGR5. Обґрунтовано різноманітність нозологічних форм, при яких дана речовина може успішно використовуватися.

Ключові слова: урсодезоксихолева кислота; властивості; механізм дії; фарнезоїдний X-рецептор; TGR5

Жовчні кислоти (ЖК) є основними складовими жовчі, вони поділяються на первинні ЖК — холева кислота (ХК) і хенодезоксихолева кислота (ХДХК), вторинні ЖК — дезоксихолева кислота (ДХК) і літохолева кислота (ЛХК) і третинні ЖК — урсодезоксихолева кислота (УДХК) [1].

Первинні ЖК синтезуються в печінці з холестерину й накопичуються в жовчному міхурі. Після прийому їжі ЖК із жовчного міхура виділяються у дванадцятипалу кишку, де, у свою чергу, відбувається синтез вторинних ЖК (кишкова мікробіота модифікує первинні ЖК під час реакцій 7 α -дегідроксилювання, декон'югації, окиснення, епімеризації гідроксильних груп) [2].

Вторинні ЖК утворюються в процесі дегідроксилювання ХК і ХДХК відповідно. Епімеризація гідроксильних груп ХДХК під впливом гідроксистероїд-дегідрогенази приводить до утворення третинної ЖК — УДХК (рис. 1).

Далі в результаті її кон'югації з таурином утворюється тауроурсодезоксихолева кислота. Потім ЖК перенаправляються в печінку через ворітну вену (ентерогепатична циркуляція), 95 % некон'югованих ЖК реабсорбуються ентероцитами в процесі пасивної ди-

фузії в порожній і товстій кишці, а кон'юговані ЖК завдяки активній дифузії поглинаються в клубовій кишці за допомогою специфічних ЖК натрійзалежних транспортних білків. 5 % некон'югованих ЖК виводяться з фекаліями. Більшість ЖК, адсорбованих ентероцитами й секретованих у ворітну вену, надходять до печінки для рециркуляції. 10 % ЖК потрапляють у системну циркуляцію [2, 4].

Особливу увагу клініцистів і вчених привертає УДХК. Її хімічну структуру було визначено японським хіміком Т. Iwasaki в 1936 р. У 1954 р. японський вчений Т. Kanazawa і співавт. вперше синтезували УДХК і описали метод її синтезу [5].

Застосування УДХК у медицині почалося у другій половині ХХ століття, коли в 1957 р. компанія Токуо Tanabe (Японія) зареєструвала її під торговою назвою Urso, що стало поштовхом для вивчення й відкриття цілющих властивостей УДХК, які тривають і донині.

За сучасними уявленнями, УДХК має холеретичну, літолітичну, антиапоптичну, протизапальну, імуномодуючу, цитопротективну, антифібротичну й гіпохолестеринемічну дію, що можуть відбуватися одночасно за декількома різними механізмами [2, 5, 6].

Механізми дії УДХК:

— **холеретичний**: досягається витісненням пулу токсичних гідрофобних ЖК за рахунок конкурентного захвату в клубовій кишці; індукцією бікарбонатного холерезу, що приводить до посилення виведення гідрофобних ЖК у кишечник; стимуляцією екзоцитозу в гепатоцитах шляхом активації Ca^{2+} -залежної α -протеїнкінази, що веде до зменшення концентрації гідрофобних ЖК;

— **літолітичний**: зменшення вмісту холестерину в жовчі із зниженням її літогенності; стимуляція виходу холестерину з конкрементів у жовч; модуляція структури і складу змішаних міцел у жовчі з великим вмістом фосфоліпідів; зменшення кишкової абсорбції холестерину; зниження синтезу холестерину в печінці; збільшення постпрандіальної скоротливості жовчного міхура;

— **антиапоптичний**: зниження концентрації іонізованого кальцію в клітинах; активація рецепторів епідермального фактора росту, що запобігає вивільненню мітохондріального цитохрому С з блокадою активації каспаз і апоптозу гепатоцитів і холангіоцитів; інгібування пошкодження клітин, що викликається токсичними жовчними кислотами/алкоголем/вірусами; перешкоджання збільшенню експресії фактора некрозу пухлини α ; регуляція проникності мітохондріальної мембрани; інгібування перекисного окиснення ліпідів і стимуляція антиоксидантної активності; зміна метаболізму простагландинів і жирних кислот; пряме зв'язування УДХК з глюкокорти-

коїдними рецепторами й транслокація зазначеного комплексу в ядро клітини;

— **протизапальний**: помірно пригнічує експресію HLA-антигенів I класу на гепатоцитах і продукцію прозапальних цитокінів, фагоцитоз, реакції перекисного окиснення. УДХК покращує показники клітинного імунітету в м'язовій оболонці жовчного міхура у пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою. Інгібування активації NF- κ B УДХК зумовлює пригнічення синтезу ключових прозапальних цитокінів;

— **імуномодуючий**: виявляється в зниженні експресії молекул HLA I класу на гепатоцитах і HLA II класу на холангіоцитах, а також в зменшенні продукції Th1- і Th2-цитокінів (фактор некрозу пухлини, γ -інтерферон, інтерлейкіни-1, -2, -4 і -6) і синтезу імунoglobulinів;

— **цитопротективний**: утворення подвійних молекул, що вбудовуються в клітинну мембрану, з підвищенням стійкості до токсичного впливу; зменшення концентрації токсичних ЖК; утворення змішаних міцел з токсичними ЖК (ХДХК, ЛХК, ДХК);

— **антифібротичний**: зменшення вивільнення мітохондріального цитохрому С, лужної фосфатази й лактатдегідрогенази; інгібування проліферативної активності фібробластів, зменшення функціональної активності зірчастих клітин, безпосереднє пригнічення перисинусоїдального колагеноутворення;

— **гіпохолестеринемічний**: полягає в зменшенні всмоктування холестерину в кишечнику, зниженні його синтезу в печінці й екскреції в жовч.

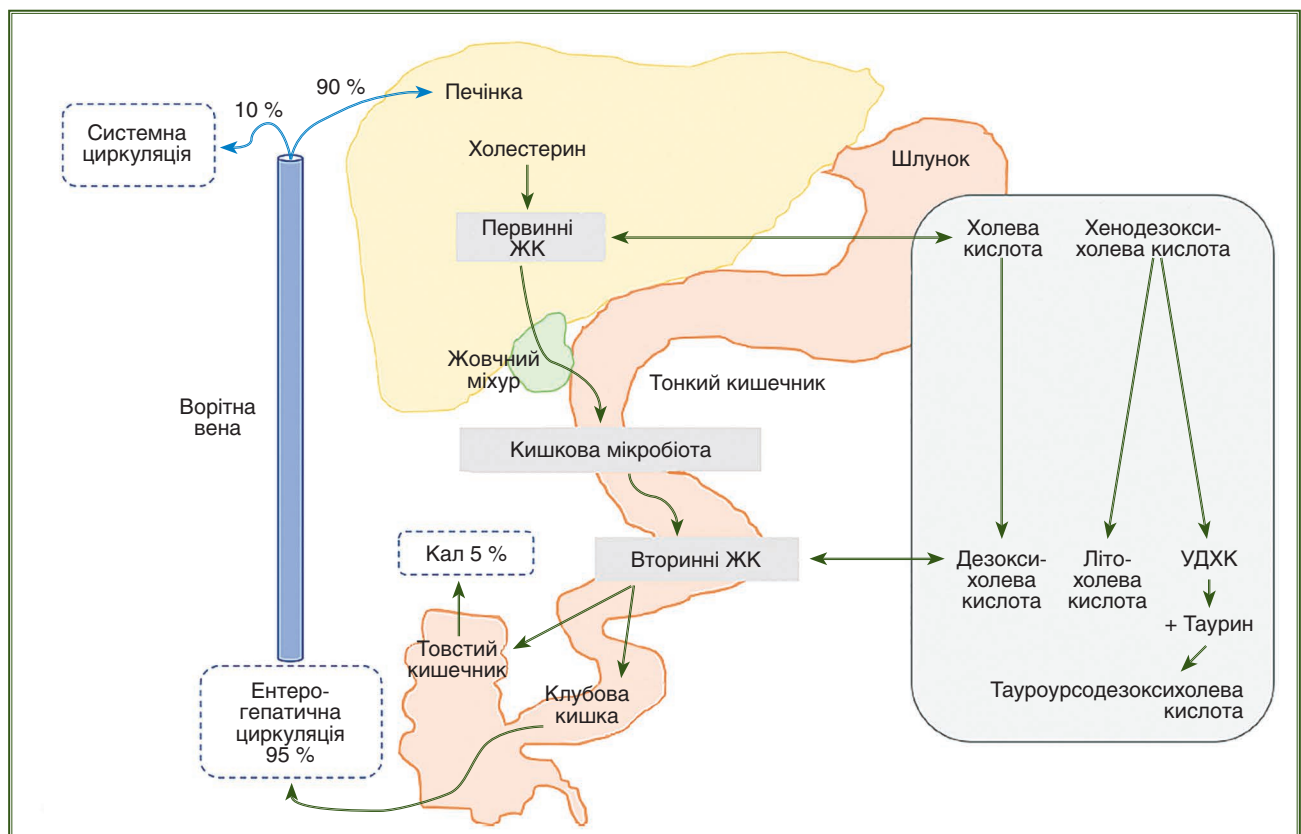


Рисунок 1 — Синтез і циркуляція жовчних кислот [3]

Хоча основні ефекти УДХК відомі й обґрунтовуються численними, у тому числі експериментальними, дослідженнями [4–8], механізми її дії досі вивчаються, особливо на субклітинному рівні. У цьому аспекті привертає увагу теорія біліарної гідрокарбонатної «парасольки».

Згідно з цією теорією холангіоцити захищають свою апікальну поверхню від неполярних гідрофобних мономерів ЖК, солі яких індукують їх апоптоз [9].

Головною у цьому процесі є секреція HCO_3^- у кількостях досить високих, щоб сформувати «парасольку» HCO_3^- на зовнішній поверхні апікальної мембрани. Тобто біліарна «парасолька» забезпечує захисний бар'єр холангіоцитів проти ЖК і запобігає накопиченню токсичних ЖК у клітинах.

Порушення нормальної експресії специфічних поверхневих рецепторів холангіоцитів (TRG5, P2Y), що беруть участь в утворенні HCO_3^- , може послабити біліарну «парасольку» й сприяти розвитку фіброзуючого або склерозуючого холангіту [10].

Доведено, що терапевтичні агенти, такі як УДХК або нор-УДХК, стабілізують біліарну «парасольку» HCO_3^- . Крім того, показано, що біліарна «парасолька» має здатність посилювати потік жовчі, що знижує токсичність за рахунок зменшення часу проходження жовчі [8, 9].

Останніми роками увагу дослідників привертають гіпохолестеринемічний і гіполіпідемічний ефекти

УДХК. Відомо, що ЖК є сигнальними молекулами, що здатні активувати спеціальні рецептори, які впливають на метаболізм ЖК і ліпідів [11, 12]. Найбільш вивченими є фарнезоїдний X-рецептор (FXR) (бере участь у регуляції біосинтезу й транспорту ЖК) і мембранний рецептор Такеда-G-білка 5 (TGR5), що зумовлює появу системних сигнальних ефектів за межами ентеро-гепатичних тканин.

FXR — ядерний рецептор, ендogenousним лігандом якого є ЖК. Зв'язуючись з ЖК у цитоплазмі, FXR транспортується в ядро, де активує експресію безлічі генів. Так, активація FXR позитивно впливає на гомеостаз ліпідів, ЖК і глюкози, приводить до зниження рівня запалення в пошкодженій печінці й прискорює її регенерацію [13, 14].

G-білковий рецептор TGR5 був описаний через три роки після відкриття FXR, він також активується за допомогою ЖК. У людини ген TGR5 локалізується на хромосомі 2q35. Рецептор включає сім трансмембранних спіралей, три позаклітинні петлі, які сприяють зв'язуванню ліганда, і три внутрішньоклітинні петлі, які беруть участь в опосередкованій передачі сигналу всередину клітини за течією сигнальних молекул [15]. Був доведений широкий розподіл рецепторів у тканинах тварин і людини, у тому числі у вісцеральних органах, головному й спинному мозку, клітинах ендокринних залоз, адипоцитах, а також імунних органах, таких як селезінка й лімфатичні вузли [16, 17].

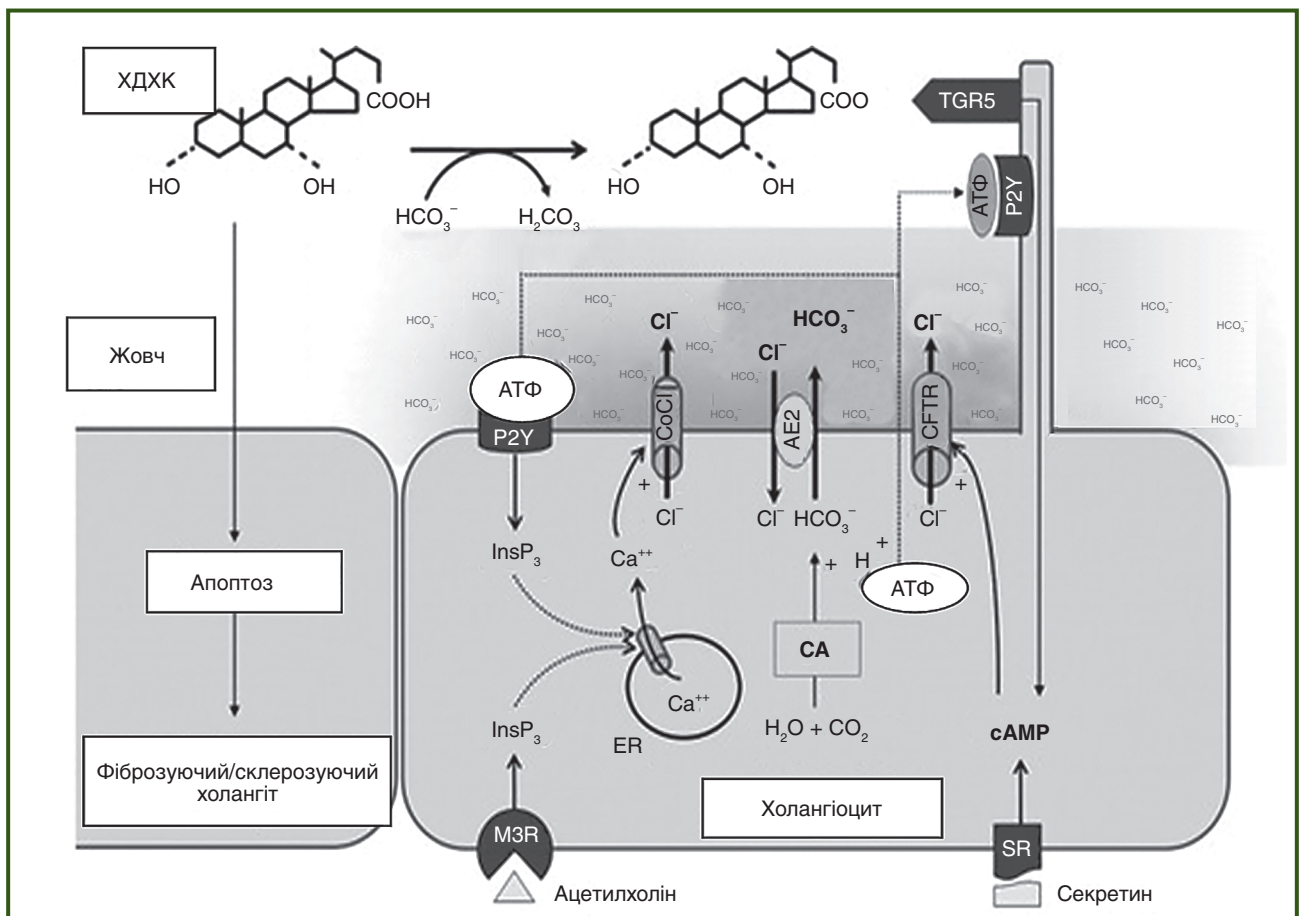


Рисунок 2 — Біліарна гідрокарбонатна «парасолька» [9]

Так, активація FXR і TGR5 під дією ЖК призводить до інгібування глюконеогенезу й сприяє синтезу глікогену в печінці, глюкозоопосередкованому вивільненню інсуліну в підшлунковій залозі, збільшенню витрати енергії, особливо в скелетній мускулатурі й коричневій жировій тканині. У головному мозку під дією ЖК TGR5-опосередкованого сигнального шляху з'являється відчуття ситості (рис. 3).

Основна робота з вивчення ролі FXR у цих процесах була проведена на мишачих моделях.

В експерименті на мишах доведено, що стимуляція FXR зменшує тригліцеридемію і рівень тригліцеридів у печінці за допомогою зниження експресії ліпогенних генів і їх регуляторів, включаючи стерол-регулюючий білок-1c (SREBP1c), синтазу жирних кислот (FASN), і навпаки, дефіцит FXR у мишей призводить до значної гіпертригліцеридемії [18]. Отже, ЖК, зв'язуючись із FXR, відіграють роль метаболічних інтеграторів у контролі рівня жирів і глюкози, а також регулюють енергетичний метаболізм, модулюючи експресію генів.

Так, в експерименті цілеспрямоване руйнування TGR5 не призводить до порушення органогенезу й зниження фертильності. У той же час у печінці збільшується експресія цитохромів і білків, залучених до синтезу й транспорту ЖК, проте концентрація ЖК у крові не підвищується. З іншого боку, TGR5-негативні миші мають порушення архітекtonіки епітеліоцитів кишечника, що призводить до значного збільшення

кишкової проникності, пов'язаної з надлишковою клітинною експресією основних білків в епітеліальних клітинах ободової кишки [19].

Також отримані дані про гендерні відмінності, пов'язані з регулюванням метаболічних процесів через TGR5. Доведено значне підвищення маси тіла при дієті з високим вмістом жирів у TGR5-негативних особин жіночої статі [19].

Антиатеросклеротична дія активації TGR5 проявляється зменшенням розміру атеросклеротичних бляшок і зниженням активності запального процесу всередині самої атеросклеротичної бляшки. Так, більш виражений вплив на процес формування атеросклеротичних змін при активації TGR5 відзначається у TGR5-позитивних мишей, тоді як у TGR5-негативних особин цей ефект менш помітний. Крім того, в експериментальних дослідженнях на ендотеліальних клітинах активація TGR5 збільшує вироблення оксиду азоту (NO), що є однією з ключових антиатерогенних молекул [20].

Привертають увагу дані експериментальних досліджень щодо відмінностей профілю ЖК у сироватці крові у хворих з коронарним атеросклерозом і без нього. Виявлено, що при атеросклеротичному ураженні відзначається вірогідне зниження концентрації ЛХК — одного з найбільш потужних активаторів TGR5 [21]. Можливо, нестача ЛХК може зменшувати проти-запальну TGR5-сигналізацію на макрофаги. Однак ця ідея вимагає подальшого вивчення.

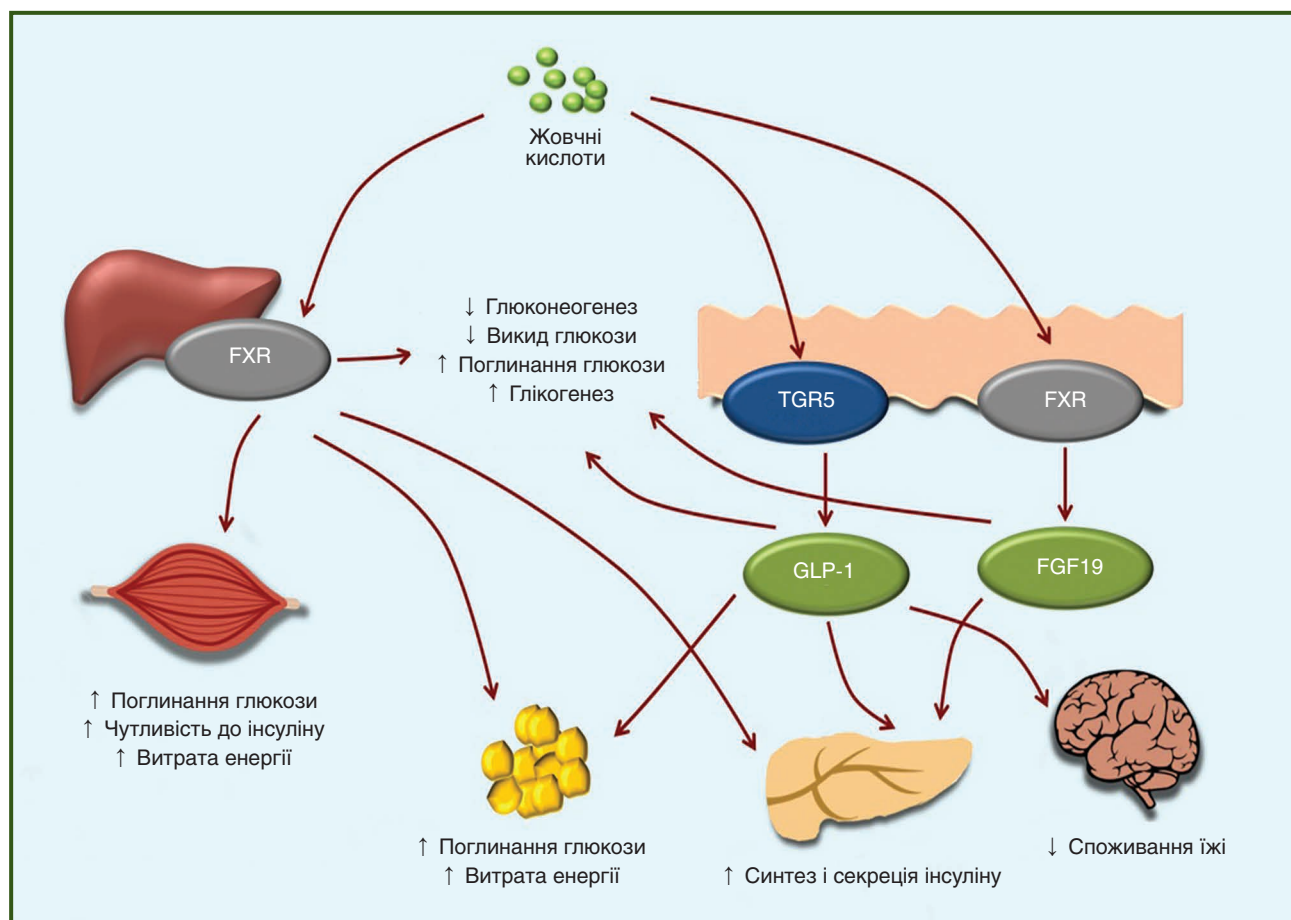


Рисунок 3 — Сигнальні шляхи метаболізму глюкози, обумовлені ЖК [17]

В інших експериментальних дослідженнях показано, що стимуляція TGR5 індукує секрецію глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) ентерохромафінними клітинами кишечника, у відповідь на що підвищується синтез інсуліну бета-клітинами підшлункової залози. Отримані результати дозволяють розглядати стимуляцію TGR5 як мішень у лікуванні цукрового діабету. Це підтверджено в клінічному дослідженні на здорових добровольцях, яким у формі ректальних клізм вводили таурохолат натрію (агоніст TGR5), що призводило до швидкого збільшення концентрації циркулюючого ГПП-1 [22].

У даний час велика кількість досліджень присвячена вивченню терапевтичних ефектів УДХК як у моно-, так і комбінованій терапії.

У клінічному дослідженні Л.А. Звенигородської і співавт. доведена необхідність одночасного застосування препаратів УДХК при призначенні статинів хворим з атерогенною дисліпідемією і вираженим цитолітичним синдромом [23]. Ця комбінація приводить до нормалізації біохімічних проб печінки і позитивної динаміки в структурі печінки. Так, за даними морфології, на початку в пацієнтів при біопсії печінки індекс гістологічної активності (ІГА) становив 8 (1-3-3-1), за висновком з дослідження біоптату мав місце хронічний портальний і лобулярний гепатит низького ступеня активності. Після лікування препаратом УДХК у дозі 1 г/добу і симвастатином 10 мг/добу упродовж 5 місяців при повторному дослідженні рівень ІГА становив 2 (0-0-1-1), а за висновком з дослідження біоптату мав місце хронічний вогнищевий портальний гепатит мінімального ступеня активності. Отже, на тлі комбінованої терапії статинами і УДХК відзначена позитивна динаміка, яка полягає в переході дисліпідемії ІІб ступеня у менш атерогенну — ІІа ступеня. Також за даними контрольної біопсії печінки відзначені зменшення ІГА, нормалізація діаметра портальних трактів, зменшення їх фіброзу й інфільтрації лімфоцитами, відсутність перипортальних некрозів, гіперплазії ретикуло-ендотеліальної системи, зменшення ознак холестази.

В іспанському дослідженні R. Caberas Gelabert показано, що при призначенні комбінованої терапії симвастатином (20 мг/добу) і УДХК (300 мг/добу) протягом 4 міс. порівняно з монотерапією симвастатином (40 мг/добу) було досягнуто більш виражене зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності ($p = 0,0034$). Аналогічний результат був отриманий в цьому ж дослідженні у групі хворих, які приймали аторвастатин (20 мг/добу) і УДХК (300 мг/добу) 4 міс., порівняно з монотерапією аторвастатином в дозі 40 мг/добу ($p = 0,0037$). Це дає змогу дійти висновку, що ефективність комбінації УДХК і малих доз статинів вища, ніж при використанні їх подвійної дози [5].

Французькими вченими також вивчалися гіполіпідемічні властивості УДХК у пацієнтів із синдромом короткого кишечника, які перебували на парентеральному харчуванні й отримували УДХК (20 мг/кг/добу) протягом 4 місяців [24]. Доведено, що синдром короткого кишечника асоційований з вираженою

дисліпідемією (обумовленою зниженням концентрації ЖК/мальабсорбцією) і патологією печінки, індукованою недостатністю кишечника. Проаналізувавши отримані результати, автори дійшли висновку, що прийом УДХК сприяв вірогідному ($p < 0,05$) зниженню синтезу холестерину, зменшенню фракційної швидкості синтезу холестерину й тригліцеридів, що дало змогу рекомендувати призначати УДХК пацієнтам із синдромом короткого кишечника для корекції дисліпідемії [24].

Вивчення специфічних властивостей ЖК, їх внутрішньої активності й селективності щодо певних рецепторів спонукало до розробки нових модуляторів цих рецепторів з покращеними фармакокінетичними й фармакодинамічними профілями. Це привело до синтезу декількох напівсинтетичних похідних ЖК.

Особливий інтерес становлять нові препарати, які перебувають у ІІІ фазі клінічних досліджень.

Обетихолева кислота — напівсинтетичне похідне ХДХК, функціонує як агоніст фарнезоїдного Х-рецептора. Зареєстрована в США і схвалена Європейським медичним агентством для лікування первинного біліарного холангіту в дорослих пацієнтів у комбінації з УДХК у тих випадках, коли є адекватна відповідь на монотерапію УДХК [8, 25]. Монотерапія обетихолевою кислотою призначається, коли пацієнти не можуть отримувати лікування УДХК. На сьогодні даний препарат вивчається в клінічному дослідженні ІІІ фази під назвою REGENERATE, тривалість дослідження — 6 років.

Ще один препарат, який перебуває в ІІІ фазі клінічних досліджень, це елафібранор. Він служить подвійним (α -, δ -) агоністом PPAR-рецепторів. Ефективність і безпеку елафібранору вивчали в подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому міжнародному дослідженні ІІб фази GOLDEN-505. Елафібранор вірогідно знижував рівні загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, підвищував концентрацію ліпопротеїдів високої щільності, сприяв нормалізації глюкози в осіб із цукровим діабетом. Отримані дані і далі вивчаються в дослідженні ІІІ фази під назвою RESOLVE-IT [25].

Новий актуальний напрямок — дослідження нейропротективних властивостей УДХК. В експерименті УДХК істотно покращує функції і морфологію мітохондрій, на що вказує підвищення АТФ, падіння рівня фактора некрозу пухлини, зниження активності каспаз 8, 9 і 3, позитивно впливає на функціонування дофамінергічних нейронів, покращуючи вироблення дофаміну в смугастому тілі, у зв'язку з антиапоптичною і протизапальною дією знижує нейротоксичність. Вищезазначене може бути перспективним для лікування хвороби Паркінсона, Хантінгтона та інших нейродегенеративних захворювань [26].

Іншою цікавою властивістю УДХК, що вивчається в аспекті нейродегенеративних захворювань, є здатність впливати на утворення/перетворення пріонів. Пріони — особливий клас інфекційних агентів, білки з аномальною тривимірною структурою. Використовуючи функції живих клітин, вони здатні згортати в ано-

мальні структури нормально укладені білки. При цьому запускається ланцюгова реакція, що призводить до утворення амілоїдів. Захворювання, що викликаються пріонами (куру, хвороба Крейтцфельда — Якоба), у даний час вважаються невиліковними, оскільки пріони мають надзвичайно високу стабільність. На моделях культур клітин мозку мишей, гостро й хронічно інфікованих пріонами, вдалося показати, що в присутності УДХК істотно знижується перетворення пріонних білків в аномальні. УДХК забезпечувала зменшення астроцитозу й вірогідно збільшувала виживання пріон-інфікованих мишей. Отже, УДХК може вважатися перспективним препаратом для лікування пріонних захворювань, діючи як на конверсію пріонних білків, так і нейропротективно [27].

Плейотропні ефекти УДХК у довгостроковій перспективі приводять до уповільнення прогресування захворювання, істотного збільшення тривалості життя, покращання суб'єктивного статусу і якості життя. А з такою кількістю ефектів пов'язана різноманітність нозологічних форм, при яких дана речовина може успішно використовуватися.

Оптимальним лікарським препаратом урсодезоксихолевої кислоти є Урсофальк. Урсофальк виробляється в Німеччині з 1979 р. на заводі Losan Pharma з якісної субстанції та із застосуванням найсучасніших технологій. Це дозволяє забезпечити більш високу стабільність діючої речовини порівняно з іншими препаратами УДХК. Відповідно більш висока стабільність діючої речовини забезпечує більш високу клінічну ефективність препарату Урсофальк, надійний і тривалий клінічний ефект. Практично всі дослідження з клінічної ефективності УДХК проводилися із застосуванням оригінального німецького препарату Урсофальк починаючи з 1979 року. На сьогодні опубліковано більше ніж 4 тисячі наукових робіт з Урсофальком. Це підтверджує високу якість препарату, і саме Урсофальк застосовується в більшості країн Євросоюзу.

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

Інформація про фінансування. Під час написання даної роботи не було якогось фінансування.

Внесок авторів: Степанов Ю.М. — концепція і дизайн дослідження; Саленко А.В. — аналіз літературних джерел, огляд літератури, редагування статті.

Список літератури

1. Monte M., Marin J., Antelo A. et al. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15. P. 804–816.
2. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Гончаренко А.Ю. и др. Практика и перспективы клинического применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018. № 3. С. 45–52.
3. Daruich A., Picard E., Boatright J. et al. Review: The bile acids urso- and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease. *Molecular Vision.* 2019. Vol. 25. P. 610–624. <http://www.molvis.org/molvis/v25/610>.
4. Mertens K., Kalsbeek A., Soeters M. et al. Bile Acid Signaling Pathways from the Enterohepatic Circulation to the Central Nervous System. *Front. Neurosci.* 2017. Vol. 11. P. 617.
5. Дранкина О.М., Буеверова Е.Л. Урсодезоксихолевая кислота: терапевтическая ниша в практике интерниста. *Терапевтический архив.* 2015. № 4. С. 84–90.
6. Минушкин О.Н., Фролова А.А., Шиндина Т.С. и др. Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологической практике. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018. № 1. С. 1–9.
7. Zhang Y., Zheng X., Huang F. et al. Ursodeoxycholic Acid Alters Bile Acid and Fatty Acid Profiles in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. P. 842. doi: 10.3389/fphar.2019.00842.
8. Винницкая Е.В., Абсандзе К.Г., Архипова Е.В. и др. Первичный билиарный холангит в эпоху урсодезоксихолевой кислоты: достижения и проблемы терапии. *Гастроэнтерология.* 2019. № 3. С. 33–39.
9. Beuers U., Hohenester S., de Buy Wenniger L.J. et al. The biliary HCO₃⁻-umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology.* 2010. Vol. 52(4). P. 1489–1496. doi: 10.1002/hep.23810.
10. Клабуков И.Д., Красильникова О.А., Люндун А.В. Иммунологическая природа желчекаменной болезни гипотеза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018. № 6. P. 134–142.
11. Copple B., Li T. Pharmacology of bile acid receptors: Evolution of bile acids from simple detergents to complex signaling molecules. *Pharmacol. Res.* 2016. Vol. 104. P. 9–21.
12. Mueller M., Thorell A., Claudel T. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *Journal of Hepatology.* 2015. Vol. 62. P. 1398–1404.
13. Боголюбова А.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е. и др. Фарнезоидный рецептор (FXR) как потенциальная терапевтическая мишень при неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных заболеваниях. *Сахарный диабет.* 2017. Т. 20. № 6. С. 449–453.
14. Mosinska P., Szczepaniak A., Fichna J. Bile acids and FXR in functional gastrointestinal disorders. *Dig. Liver Dis.* 2018. Vol. 50(8). P. 795–803. doi: 10.1016/j.dld.2018.05.016.
15. Arab J., Karpen S., Dawson P. et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Journal of Hepatology.* 2017. Vol. 65. P. 350–362. <https://doi.org/10.1002/hep.28709>.
16. Ichikawa R., Takayama T., Yoneno K. et al. Bile acids induce monocyte differentiation toward interleukin-12 hypo-producing dendritic cells via a TGR5-dependent pathway. *Immunology.* 2012. Vol. 136. P. 153–162.
17. Đanić M., Stanimirov B., Pavlović N. et al. Pharmacological Applications of Bile Acids and Their Derivatives in the Treatment of Metabolic Syndrome. *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 1382. doi: 10.3389/fphar.2018.01382.
18. Hu J., Hong W., Yao K. et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in LO2 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25(12). P. 1492–1501. doi: 10.3748/wjg.v25.i12.1492.
19. Cipriani S., Mencarelli A., Chini M.G. et al. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis. *PLoS ONE.* 2011. Vol. 6. P. 256.

20. Kida T., Tsubosaka Y., Hori M. et al. Bile acid receptor TGR5 agonism induces NO production and reduces monocyte adhesion in vascular endothelial cells Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular. Biology. 2013. Vol. 33. P. 1663-1669.

21. Duboc H., Aelion H., Rainteau D. et al. Crosstalk between the hepatologist and the cardiologist: a future place for the lithocholic acid as a coronary atheroma risk factor? Hepatology. 2012. Vol. 56. P. 24-26.

22. Thomas C., Gioiello A., Noriega L. et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. Cell. Metabolism. 2009. Vol. 10. P. 167-177.

23. Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов. Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2009. № 1. С. 32-36.

24. Mouillot T., Beylot M., Drai J. et al. Effect of bile acid supplementation on endogenous lipid synthesis in patients with short bo-

wel syndrome: A pilot study. Clinical Nutrition. 2019. Article in press. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.03.037>.

25. Маевская М.В. Особенности терапии неалкогольной жировой болезни печени у коморбидных пациентов. Медицинский совет. 2020. № 21. С. 136-143.

26. Abdelkader N.F., Safar M.M., Salem H.A. Ursodeoxycholic acid ameliorates apoptotic cascade in the rotenone model of Parkinson's disease: modulation of mitochondrial perturbations. Molecular neurobiology. 2016. Vol. 53(2). P. 810-817.

27. Cortez L.M., Campeau J., Norman G. et al. Bile acids reduce prion conversion, reduce neuronal loss, and prolong male survival in models of prion disease. Journal of virology. 2015. Vol. 89(15). P. 7660-7672.

Отримано/Received 10.05.2021

Рецензовано/Revised 17.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.05.2021 ■

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>.

A. Salenko, CM, Department of therapy, cardiology and family medicine, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine;; e-mail: albina77@3g.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7692-7118>.

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. There was no financial support during this investigation.

Contribution of authors: Stepanov Y.M. — concept and design of article; Salenko A.V. — analysis of sources, literature review, editing of article.

Yu.M. Stepanov¹, A.V. Salenko²

¹ State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

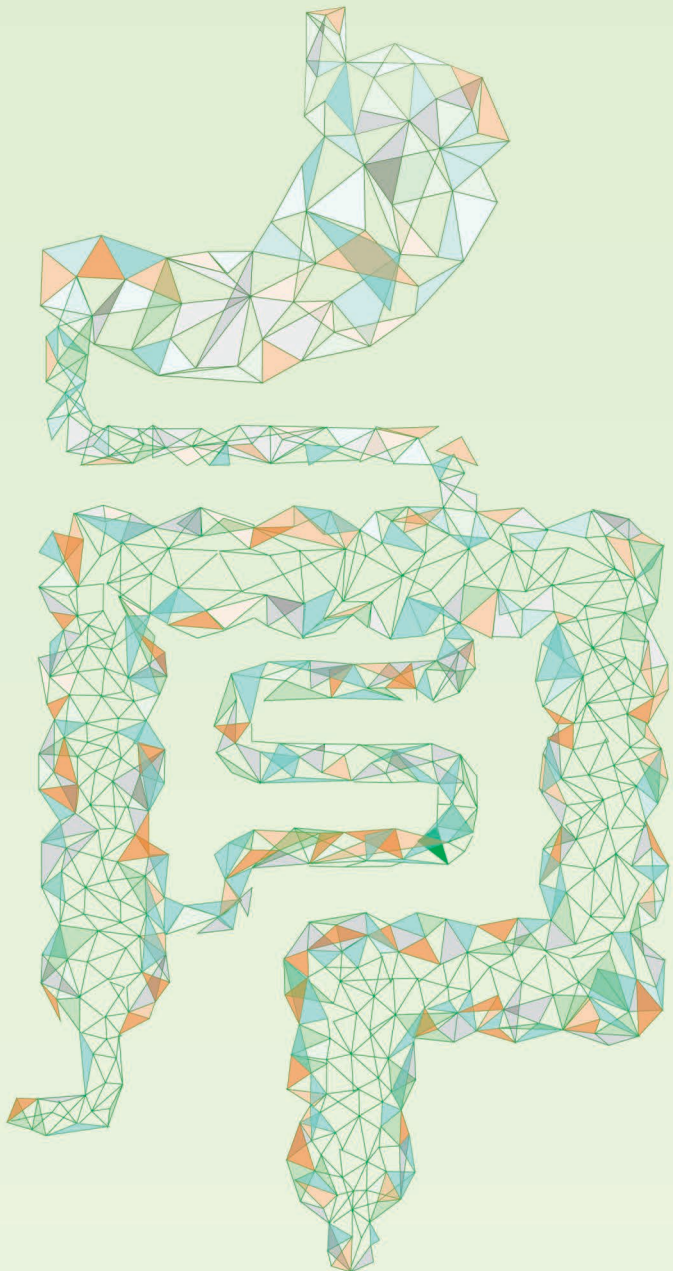
Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid

Abstract. The article summarizes the literature data on the expansion of the range of application of ursodeoxycholic acid due to its various mechanisms of action. Almost 50-year history of the study of its properties has proven choleretic, litholytic, antiapoptotic, anti-inflammatory, immunomodulatory, cytoprotective, antifibrotic and hypocholesterolemic effects. In addition to the well-known functions of bile acids, their role has been shown as signa-

ling, endocrine molecules that regulate glucose, lipids, and energy metabolism through pathways mediated by the activation of the nuclear receptor of the farnesoid X receptor and the cell surface G protein-coupled receptor, TGR5. The variety of nosological forms in which this substance can be successfully used is substantiated.

Keywords: ursodeoxycholic acid; properties; mechanism of action; farnesoid X receptor; TGR5

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 blister, по 5 або 10 blisterів у картонній коробці.
РП № UA/4990/01/01. Супозиторії ректальні. 1 супозиторій містить месалазину 1000 мг; по 7 супозиторіїв у blister, по 4 blisterи 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: коліки 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 легеневиими 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. Інколи 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 °C у захищеному від світла місці.
Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник. Ferring Інтернешнл Центр СА, Швейцарія / Ferring International SA, Switzerland, Ferring ГмбХ, Німеччина / Ferring GmbH, Germany, Ferring-Лечва, 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.drlez.com.ua/>. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Мультидисциплінарний підхід у тактиці ведення запальних захворювань кишечника: хірургічні ускладнення — як не пропустити терапевту

Резюме. Стаття присвячена складним для діагностичного пошуку захворюванням — запальним захворюванням кишечника (ЗЗК). Часте ускладнення ЗЗК гострими хірургічними проявами, можливість їх дебюту з хірургічних уражень обумовлює практичну необхідність обізнаності лікарів у питаннях менеджменту ЗЗК з ускладненою патологією. У статті наведено клінічний випадок — ускладнення неспецифічного виразкового коліту множинними перфораціями товстої кишки, що не були розпізнані своєчасно. Проведений діагностичний пошук дозволив інтраопераційно з'ясувати причини розвитку гострих хірургічних проявів, діагностувати ускладнення, а призначене адекватне постопераційне лікування стабілізувало стан хворої.

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт; перфорація; ускладнення

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) є багатифакторними захворюваннями неясної етіології з доведеним впливом навколишнього середовища на генетичну схильність [1]. Виявлені генетичні асоціації ЗЗК, нетипова реакція імунної системи організму на певні види мікроорганізмів кишечника, тригерна роль вірусної інфекції, стресів, етнічна приналежність, куріння, особливості харчування, що впливають на розвиток ЗЗК, є предметом пильного вивчення. Сьогодні більшість дослідників розуміють, що вплив на один або декілька цих компонентів складного механізму ЗЗК не може задовольнити потреби лікаря й пацієнта в лікуванні захворювання.

Безсумнівно, можливості сучасних фармакологічних препаратів значно покращують якість життя пацієнтів, навіть змінюють природний перебіг хвороби, однак цілком очевидно, що потрібні подальші серйозні розробки для ефективного контролю перебігу ЗЗК.

Поширеність виразкового коліту (ВК) у світі становить 21,0–505,0 випадку на 100 тис. населення, хвороби Крона (ХК) — 9,0–322,0 випадку на 100 тис. населення. Захворюваність на ВК реєструється в діапазоні 0–24,3 випадку, а на ХК — 0–20,2 випадку на 100 тис. населення залежно від географічного розташування [2, 3].

Лікувальні заходи при ЗЗК включають призначення лікарських препаратів, хірургічне лікування, психосоціальну підтримку й дієтичні рекомендації. Вибір виду консервативного або хірургічного лікування визначається тяжкістю атаки, протяжністю ураження товстої кишки, наявністю позакишкових проявів, тривалістю анамнезу, ефективністю й безпекою проведеної раніше терапії, а також ризиком розвитку ускладнень ЗЗК [3].

Щорічне зростання запальних захворювань кишечника, агресивний перебіг виразкового коліту і хвороби Крона призводять до розвитку тяжких хірургічних

ускладнень основного патологічного процесу. Залежно від тяжкості й тривалості 33К хірургічний етап лікування необхідний 14–80 % пацієнтів. Показаннями до хірургічного етапу лікування є ускладнення 33К: кишкова кровотеча, явища кишкової непрохідності, стриктури кишечника, неефективність консервативної терапії [4].

Зазвичай хворі на 33К привертають увагу хірурга, коли їх стан починає прогресивно погіршуватися. Виникає слабкість, підвищується температура тіла до високих цифр, з'являються болі в животі, пронос, спостерігається велика кількість крові в калі, виникають часті ректальні кровотечі. При ректороманоскопії виявляється набрякла гіперемована слизова з вираженою контактною кровоточивістю, на її стінках наявні слиз, фібрин, виразки, ерозії. На жаль, обмеження діагностичних можливостей або пізня діагностика 33К можуть призводити до серйозних ускладнень. Відомі випадки, коли хворі неодноразово піддавалися лапаротомії протягом одного-двох років з приводу так званого гострого живота. Але при ревізії органів черевної порожнини виявляли невелику кількість ексудату, ін'єктовані судини серозної оболонки товстої кишки. Операційне втручання завершувалося дренажуванням і ушиванням черевної порожнини з призначенням антибактеріальної, корегуючої інфузійної терапії в післяопераційному періоді. Тому важливу роль відіграє рання діагностика 33К. Пролонгація діагностики 33К зустрічається в 20–25 % випадків [5, 6].

Існує й економічна сторона проблеми: пік захворюваності на 33К припадає на 20–40 років, страждають найбільш працездатні й соціально активні члени суспільства [5, 6].

Як лікарям нехірургічного профілю вчасно орієнтуватись щодо потреби втручання мультидисциплінарної команди, як не витратити час для кваліфікованої хірургічної допомоги? Хірургічні ускладнення при неспецифічному виразковому коліті й хворобі Крона становлять від 1,5 до 25 % від усіх ускладнень. До них відносять:

- перфорацію стінки кишки з розвитком внутрішньочеревних абсцесів, перитоніту, стриктур, спайок очеревини, внутрішніх і зовнішніх свищів;
- хронічне запалення з розвитком рубцевої тканини, що призводить до звуження просвіту кишки й кишкової непрохідності;
- виразки слизової, що призводять до пошкодження судин і кровотечі в просвіт кишечника;
- свищеві ходи, які проникають у сечовий міхур, матку, що призводить до розвитку інфекції, виділення повітря й калу через сечовий міхур і піхву;
- псевдополіпоз усього або частини товстого кишечника;
- токсичний мегаколон.

Треба пам'ятати, що показання до операції при 33К можуть бути як абсолютними, так і відносними. Такі ускладнення захворювання, як перфорація, профузна кишкова кровотеча, гостра токсична дилатація товстої кишки, кишкова непрохідність, вважаються абсолютними показаннями. При цих ускладненнях застосо-

вується хірургічний метод, спрямований виключно на усунення ускладнень, що не приводить до остаточного одужання [4, 6].

Перфорація товстої кишки — найбільш грізне ускладнення виразкового коліту з майже 50% смертністю. Необхідно своєчасно виявити загрозливі симптоми:

- перитонеальні симптоми;
- вільний газ у черевній порожнині за даними оглядової рентгенографії.

У 20 % випадків неспецифічний виразковий коліт приймають за гострий апендицит або гострий апендицит є першим проявом 33К. Так, Sloan зі співавт. ще в 1998 році описав перфорацію товстої кишки у 2 % із 2000 пацієнтів з тяжкою формою захворювання, а Van Prohaske і Siderins у групі з 88 осіб виявили це ускладнення в 14 %. Майже в половині випадків перфорація відбувалася у вільну черевну порожнину, у половині — була прикритою [1].

У хворих на 33К, особливо у хворих із ВК, зазначалася незвичайна клініка перитоніту. Була відсутня класична картина з розвитком напруження передньої черевної стінки, симптомів подразнення очеревини, пошвавлення перистальтики на ранніх етапах тощо. У хворих із 33К симптоми перитоніту розвивалися на тлі парезу кишечника, який переходив у динамічну кишкову непрохідність. Живіт може бути помірно роздутий, при пальпації досить м'який, вираженість симптомів подразнення очеревини мінімальна або відсутня, хоча можуть зустрічатися ознаки перитонізму. У половини цих хворих допущена пролонгація з релапаротомією у зв'язку з характером перебігу перитоніту і, з іншого боку (на перших етапах), страхом релапаротомії, яка в таких випадках різко погіршує прогноз захворювання [6].

Незважаючи на відсутність єдиної думки щодо обсягу операції при перфорації [6, 7], погані результати при простому ушиванні дефекту ураженого відділу кишки свідчать про необхідність її резекції, тому що існує реальна небезпека виникнення повторних перфорацій [7].

Масивні кровотечі при 33К призводять до госпіталізації близько 0,1 % пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом і 1,6 % — із хворобою Крона [8, 9]. У половині випадків розвивається спонтанний гемостаз, проте в більше ніж 35 % можливий рецидив [10]. Кровотеча є основним показанням у 3,4 % усіх операцій, виконуваних з приводу запальних захворювань товстої кишки [11]. Кишкову кровотечу констатують при втраті понад 100 мл крові/добу (за даними об'єктивних лабораторних методів — сцинтиграфія, визначення гемоглобіну в калових масах гемоглобінціанідним методом) або при об'ємі калових мас з домішкою крові, що визначається візуально, понад 800 мл/добу. Опосередковано про кишкову кровотечу свідчить прогресуюче зниження рівня гемоглобіну на тлі адекватної терапії, проте чіткі порогові показники для зниження його рівня, що безумовно свідчать про наявність кишкової кровотечі, не визначені. За наявності даного ускладнення показане оперативне лікування [12, 13].

Токсична дилатація ободової кишки (токсичний мегаколон) — це не пов'язане з обструкцією розширення ободової кишки до 6 см і більше з явищами інтоксикації. Факторами ризику розвитку токсичної дилатації є гіпокаліємія, гіпомагніємія, підготовка кишки до ендоскопії за допомогою осмотичних проносних і прийом антидиарейних препаратів. Розвиток токсичної дилатації слід запідозрити при появі таких симптомів:

- раптове скорочення частоти випорожнень на тлі наявної діареї;
- здуття живота;
- раптове зменшення або зникнення больового синдрому;
- наростання симптомів інтоксикації (прогресування тахікардії, зниження артеріального тиску).

Немає єдиної думки і з приводу лікування гострої токсичної дилатації товстої кишки. Існують роботи, які свідчать про можливість застосування в цієї категорії хворих консервативного лікування [14, 15], однак більшість авторів наполягають тільки на оперативному й пропонують різний обсяг операції при такому ускладненні: резекція товстої кишки з ілеостомією або одномоментна колектомія. Крім цього, можуть бути виконані етапні оперативні втручання: спочатку двоствольна ілеостомія, а потім колпроктомія або ілеостомія/колостомія, а потім колектомія. Така тактика застосовується при розвитку токсичної дилатації на тлі інтенсивної терапії. Якщо токсична дилатація виявляється в пацієнта, який раніше не отримував повноцінної медикаментозної терапії, можливо консервативне лікування: глюкокортикостероїди в/в у дозі, еквівалентній 75 мг преднізолону/добу, інфузійна терапія (корекція електролітних порушень), метронідазол 1,5 г/добу в/в. За відсутності позитивної динаміки (нормалізація діаметра кишки) протягом доби показане оперативне лікування.

Обсяг операції при **кишковій непрохідності** вибирається індивідуально. Причиною виникнення кишкової непрохідності при ВК і ХК може бути стриктура тонкої або товстої кишки або розвиток пухлини. Ризик розвитку раку товстої кишки при ВК і ХК у 7–8 разів вищий, ніж у загальній популяції [2, 3, 6]. На жаль, відомості про результати лікування раку товстої кишки, асоційованого з ВК і БК, у вітчизняній літературі досить мізерні [5]. Наявність малігнізації у хворих на ЗЗК є абсолютним показанням до операції, а її обсяг залежить від низки причин: загального стану хворого, поширеності процесу, наявності ускладнень тощо. Частота колоректального раку при 5-річному анамнезі ЗЗК становить 2–3 %, при 10-літньому — 12 %, при 20-літньому — 23 %, а при тривалості хвороби понад 25 років — 42 % [4–6].

Клініка раку товстої кишки на тлі ЗЗК істотно відрізняється від звичайного перебігу захворювання. Це пов'язано з тим, що нерідко ЗЗК маскують клініку раку товстої кишки або, що трапляється рідше, раку товстої кишки затінює клініку ЗЗК. 21,4 % пацієнтів, які раніше перенесли великі резекції товстої кишки

з приводу ЗЗК, потім були оперовані з приводу раку товстої кишки, що виник у строки від 2 до 16 років після першої операції [16].

Відносні показання до оперативного лікування ЗЗК відзначаються великою різноманітністю. Багато хто вважає за доцільне оперативне лікування при гострій або швидкопрогресуючих формах ВК, коли консервативні заходи виявляються малоефективними. Досить повно відносні показання сформульовані в роботі М.П. Захараша і співавт. [4], до них відносять:

- хронічні рецидивуючі форми ВК при тотальному ураженні товстої кишки, зі стійкою рефрактерністю до консервативного лікування;
- хронічні безперервні форми ЗЗК протягом понад 10 років з тотальним ураженням товстої кишки без вираженої тенденції до нормалізації морфологічного стану її слизової оболонки;
- стероїдозалежні, стероїдорезистентні форми захворювання;
- виражену активність запального процесу за наявності виразкового поля й запальних псевдополіпів (III ступінь активності);
- наявність високого ступеня дисплазії слизової оболонки товстої кишки;
- затримку росту й розвитку дітей і підлітків.

Деякі автори до відносних показань відносять і розвиток позакишкових проявів і ускладнень.

Переконлива щодо цього точка зору, згідно з якою при вирішенні питання про застосування хірургічної тактики у хворих на тяжкі форми ЗЗК необхідно брати до уваги не тільки тяжкість загального стану, але й можливість подальшої соціальної і медичної реабілітації. За останні 4–5 років вдалося істотно обмежити число операцій у хворих на ВК, у тому числі при тотальних колітах з тяжкими проявами захворювання. Основним препаратом для лікування хворих на ВК залишається месалазин у різних офіційних формах [17, 18].

Отже, багатогранність клінічної картини, складність діагностики, відсутність настороженості лікарів терапевтичного напрямку щодо можливих проявів ускладнень ЗЗК призводять до діагностичних помилок і, отже, до втрати дорогоцінного часу для визначення адекватної тактики лікування [19], тому для клініцистів важливо пам'ятати ознаки «хірургічних» за тактикою ускладнень і своєчасно залучати до міждисциплінарної роботи хірургічну команду. Це демонструють і наші спостереження.

Клінічний випадок

Пацієнтка Г., 1984 р.н., звернулась у клініку у вересні 2016 року зі скаргами на нападоподібні, тягучі болі внизу живота, сухість у роті, нудоту.

З анамнезу відомо, що понад 5 років спостерігається з діагнозом «неспецифічний виразковий коліт, середньотяжкий перебіг, А3 Е2 S2; залізодефіцитна анемія».

У серпні 2016 року оперована з приводу гострого флегмонозного апендициту, верифікованого гістологічним дослідженням видаленого відростка. Після-

операційний період, за даними медичної документації, перебігав задовільно. Однак через тиждень після виписки з хірургічного відділення з'явилися озноб, слабкість, через добу приєдналися різкі болі в животі нижче від пупка з іррадіацією в пряму кишку, оформлені випорожнення. Після огляду хірурга спрямована в гінекологічне відділення, де відразу було скликано консиліум для визначення тактики ведення пацієнтки. При надходженні — стан середньої тяжкості. Харчування зниженого, індекс маси тіла 17,4 кг/м². Шкірні покриви бліді. Язик сухуватий, обкладений білим нальотом. Температура тіла 37,4 °С. Над легеньми ясний легеневиий звук, везикулярне дихання, частота дихальних рухів 18 на хвилину. Межі відносної серцевої тупості не змішені, діяльність серця ритмічна, тони звучні, частота серцевих скорочень 82 на хвилину, артеріальний тиск 106/72 мм рт.ст. Живіт роздутий, бере участь в акті дихання, чутливий в усіх відділах, визначається помірна болючість правої і лівої клубових ділянок. Симптомів подразнення очеревини немає. Печінка біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Гази відходять. За даними лабораторних досліджень виявлена залізодефіцитна анемія (гемоглобін 110 г/л; еритроцити 3,9 Т/л; колірний показник 0,80, лейкоцити 7,8 Г/л), швидкість осідання еритроцитів 35 мм/год. О 19:00 з'явилися ознаки подразнення очеревини. Виконана пункція заднього склепіння — отримано гній жовто-зеленого кольору. Виконана екстрена нижньосередина лапаротомія, евакуація гнійного вмісту — 1350 мл. Оглянутий купол сліпої кишки — без патології. Виявлено перфоративні отвори: по задній стінці сліпої кишки — 1,3 × 0,9 см, по внутрішній поверхні — 1,4 × 1,2 см і 0,6 × 0,8 см, по медіальній поверхні висхідної ободової кишки — 1,4 × 1,5 см, на поперечно-ободовій кишці — 1,8 × 1,8 см і 1,0 × 1,0 см. З огляду на тяжкість стану пацієнтки, нестабільну гемодинаміку під час оперативного втручання множинні перфоративні дефекти були вшиті, накладена цекостома, виконано санацію і дренування черевної порожнини. Пацієнтка отримувала антибактеріальну, дезінтоксикаційну, протизапальну терапію. Виписана в задовільному стані. Продовжила терапію месалазином (Пентаса) 4,0 г на добу. Через 3 місяці цекостома була закрита. Пацієнтка регулярно спостерігається в клініці, зберігається ремісія.

Складно не погодитися з тим, що 33К — захворювання з непередбачуваним перебігом [14]. До цього часу не можна вважати вирішеною проблему диференціальної діагностики 33К і їх ускладнень з гострою хірургічною патологією. Незважаючи на численні спроби дослідників і експертів знайти рішення даної проблеми, тактика лікаря при зверненні таких пацієнтів в ургентному порядку залишається недостатньо освітленою [20]. Це ускладнює лікування пацієнта, віддає час постановки діагнозу й дозволяє патологічному процесу дійти до точки неповернення. В основному це відбувається в результаті відсутності в практикуючих фахівців настороженості щодо неспецифічних запальних захворювань кишечника [21]. Необхідно розвивати практику мультидисциплінарного відповідального на-

гляду за хворими на 33К, що дозволить знизити число ускладнень, онкозахворювань, підтримувати тривалу ремісію захворювань шляхом профілактичної проти-рецидивної терапії.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Плотникова Е.Ю., Чашкова Е.Ю. Некоторые аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника. *Лечащий врач*. 2019. 8. 14-21. <https://doi.org/10.26295/OS.2019.62.53.002>.
2. Дорофеев А.Е., Швець О.В. Епидемиология и факторы риска запальных заболеваний кишечника. *Лікарська справа*. 2014. Т. 11. С. 22-29. PMID: 25528829.
3. Ткач С.М., Дорофеев С.М., Харченко Н.В. та ін. Клінічні рекомендації Української гастроентерологічної асоціації з ведення пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом легкого і середнього ступеня тяжкості. Київ, 2019. 18 с.
4. Захараш М.П., Пойда А.И., Мельник В.М. Современная хирургическая тактика при неспецифическом язвенном колите. *Харківська хірургічна школа*. 2009. Т. 2. С. 31-34.
5. Полунин Г.Е., Гюльмамедов Ф.И., Седаков И.Е. Хирургическое лечение неспецифического язвенного колита и болезни Крона. *Новини медицини і фармації. Гастроентерологія*. 2012. 407.
6. Tiao D.K., Chan W., Jeganathan J., Chan J.T., Perry J., Selinger C.P., Leong R.W. Inflammatory Bowel Disease Pharmacist Adherence Counseling Improves Medication Adherence in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017 Aug. 23(8). 1257-1261. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001194>.
7. Lenti M.V., Selinger C.P. Medication non-adherence in adult patients affected by inflammatory bowel disease: a critical review and update of the determining factors, consequences and possible interventions. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017 Mar. 11(3). 215-226. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017>.
8. Barnert J., Messmann H. Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. 6. 637-46. doi: 10.1038/nrgastro.2009.167.
9. Barreiro de Acosta M., Seijo Rios S., Dominguez Munoz J.E. Hemorragia digestiva baja masiva en pacientes con enfermedad de Crohn. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2007. 99. 388-391.
10. Gallego F.J., Salas J., Fernandez R., Blas J., Porcel A., Diez F. Tratamiento quirurgico de la hemorragia digestiva baja grave en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol. Hepatol.* 2001. 24. 514.
11. Adegboyega T., Rivadeneira D., Lower G.I. Bleeding: An Update on Incidences and Causes. *Clin. Colon Rectal Surg.* 2020 Jan. 33(1). 28-34. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1695035>.
12. Barnert J., Messmann H. Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009 Nov. 6(11). 637-46. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.167>.
13. Shah A.R., Jala V., Arshad H., Bilal M. Evaluation and management of lower gastrointestinal bleeding. *Dis. Mon.* 2018 Jul. 64(7). 321-332. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2018.02.002>.
14. Пойда А.И., Мельник В.М. Новые методы хирургической реабилитации после колэктомии, колэктомии и резекции прямой кишки, колэктомии и экстирпации прямой кишки. *Харківська хірургічна школа*. 2009. Т. 2. С. 73-76.

15. Gan S.I., Beck P.L. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am. J. Gastroenterol.* 2003. 98. 2363-2372. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07696>.

16. Полушин Г.Е., Гольмамедов Г.Е., Коктышев И.В. Оценка результатов лечения рака толстой кишки, ассоциированного с язвенным колитом и болезнью Крона. *Новообразования.* 2009. 3. 4. 183-185. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.051>.

17. Ford A.C., Achkar J.P., Khan K.J., Kane S.V., Talley N.J., Marshall J.K. et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2011. 106. 601-16. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.67>.

18. Randall J.S.B., Warren B.F., Travis S.P., Mortensen N.J., George B.D. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br. J. Surg.* 2010. 97. 404-9. <https://doi.org/10.1002/bjs.6874>.

19. Bruining D.H., Zimmermann E.M., Loftus E.V. Jr, Sandborn W.J., Sauer C.G., Strong S.A. et al. Consensus recommendations

for evaluation, interpretation, and utilization of computed tomography and magnetic resonance enterography in patients with small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2018. 154(4). 1172-1194. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.274>.

20. Roumegue P., Bouchard D., Pigot F., Castinel A., Juguet F., Gaye D. et al. Combined approach with infliximab, surgery, and methotrexate in severe fistulizing anorectal Crohn's disease: results from a prospective study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011. 17(1). 69-76. <https://doi.org/10.1002/ibd.21405>.

21. Nguyen G.C., Loftus E.V., Hirano I., Falck-Ytter Y., Singh S., Sultan S. et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology.* 2017. 152(1). 271-275. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.038>.

Отримано/Received 06.05.2021

Рецензовано/Revised 18.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 27.05.2021 ■

Information about author

Tetyana Nechypurenko, PhD, Associate Professor at the Department of internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.nechypurenko@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. Nechypurenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

A multidisciplinary approach to the management of inflammatory bowel diseases: surgical complications — how not to miss by therapist

Abstract. The article deals with a condition that is complex for diagnostic search — inflammatory bowel diseases (IBD). Frequent complication of IBD by acute surgical manifestations, the possibility of the onset of diseases from surgical lesions determines the practical need for physicians to be aware of the management of IBD with complicated pathology. The article presents a clinical case —

the complication of ulcerative colitis by multiple colonic perforations, which were not detected in time. The diagnostic search allowed us to find out intraoperatively the causes of acute surgical manifestations, to diagnose complications, and the prescribed adequate postoperative treatment stabilized the patient's state.

Keywords: ulcerative colitis; perforation; complication

Лів.52®

Всесвітньо визнаний експерт
з охорони здоров'я печінки та жовчного міхура¹



- Досвід застосування - більше 65 років⁵
- Кожну секунду в світі продається 1 уп.⁶
- Зареєстрований приблизно у 65 країнах світу⁸
- Проведено більше 300 клінічних досліджень¹
- Включений до ABC (Американська ботанічна рада)¹
- 1 день лікування - 11 грн⁷

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ:
<https://liv52.ua>

¹ <https://www.favorifinesse.com/hhiv52.shtml>

² Інструкція для застосування безрецептурного лікарського засобу Лів.52, табл. фл. №100.

³ Вікіпедія: <http://sur1.livbkt>

⁴ Вікіпедія: <http://sur1.livbkt>

⁵ <https://himalayawellness.in/collections/general-health/products/liv-52>

⁶ Документ створений відповідно до закону №2 1996 р. з обмеженою відповідальністю. 30 травня 2019. Звертаємо вашу увагу, що в 2018 році наша компанія продала 49,95 мільйона упаковок препарату Лів.52 на ринках різних країн. Підраховано, що в світовому масштабі це складає близько однієї упаковки кожну секунду.

⁷ Середня роздрібна ціна за 6 таблеток Лів.52 на день, згідно з даними <http://pharmexplorer.com.ua/> за січень-лютий 2021.

⁸ Chandra Sekar, Marketing Manager The Himalaya Drug Company FZCO. TO WHOMSOEVER IT MAY CONCERN OF 20.05.2021. Cystone and Liv.52 were launched in the year 1943 and 1955 respectively and registered or allowed for sales in about 65 countries in the world.

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування в професійній діяльності. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для застосування.

Лів.52. Наказ МОЗ №2109 від 17.10.2019. РП № UA22920101.

Витяг з інструкції для застосування лікарського засобу Лів.52. Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить порошки: корені калерції трав'янистої; насіння цикорію дикого; пасльону чорного; коші західної; кори терміналі аржуні; тамарису каласького; насіння деревця звичайного; заліза оксиду. Фармакологічна група. Засоби, що застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів. Показання. Комплексне лікування та профілактика хронічних дисфункцій захворювань печінки, алкогольного ураження печінки, радіоактивних та хімотерапевтичних уражень печінки. Холестеоангіохоліти та дискінезії жовчовивідних шляхів. Протипоказання.

Гострі запальні захворювання шлунка та кишечника. Підвищене згортання крові, схильність до тромбоутворення.

Представництво «Medena International AG», Київ, вул. Майданогороща, 1. Адреса для листування: 02002, Київ, вул. Ованеса Туманяна, 15а, корпус В. Тел. (044) 585-13-66. Виробник: Хіمالая Дрег Компані.

УДК 616.34-085-615.322

Фітотерапія в лікуванні захворювань печінки та жовчного міхура: чому це сьогодні актуально?

На сьогодні COVID-19 розглядається як системне захворювання з порушенням функції імунної системи, ураженням в першу чергу легенів, а також серця, нирок, кишечника і печінки. Встановлено, що в пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки (ХЗП) спостерігається підвищений ризик виникнення більш тяжкої форми COVID-19. Зокрема, пацієнти з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) більш сприйнятливі до пошкодження печінки внаслідок SARS-CoV-2 і мають більш тяжкий перебіг коронавірусної інфекції. Прийом лікарських препаратів при COVID-19 може викликати медикаментозно-індуковане ураження печінки і посилювати вже наявну НАЖХП та інші хронічні захворювання печінки.

З огляду на це важливе місце в лікуванні захворювань печінки, особливо в умовах пандемії COVID-19, повинні займати препарати, що мають гепатотропну активність, поліпшують функції печінки та відновлюють гепатоцити. Серед цих препаратів привертає увагу фітопрепарат Лів.52®, до складу якого входять деревій, цикорій, касія західна, паслін чорний, каперці колючі, терміналія аржуна, тамарикс гальський і оксид заліза. Завдяки комплексному складу Лів.52® реалізує гепатотропну, антиоксидантну, протизапальну, жовчогінну, антиоксидантну, антианорексичну дію, що дозволяє значно поліпшити стан пацієнтів, які страждають на ХЗП, зменшити ризик тяжкого перебігу COVID-19 і відновити стан печінки після медикаментозного лікування коронавірусної інфекції.

19–20 травня в Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Первинна медична допомога — основна складова охорони здоров'я України (до Всесвітнього дня сімейного лікаря)», в рамках якої розглядалися найважливіші питання надання первинної медичної допомоги в Україні, діагностика та лікування неінфекційних захворювань, інфекцій сечовивідних шляхів і захворювань печінки.

З доповіддю «Фітотерапія в лікуванні захворювань печінки та жовчного міхура: чому це сьогодні актуально?» виступила начальниц кафедри військової терапії Укра-

їнської військово-медичної академії, доктор медичних наук, професор Галина Василівна Осьодло.

На початку свого виступу професор зазначила, що захворювання гепатобіліарної системи — це актуальна проблема сучасної медичної практики. Це зумовлено значним поширенням хронічної дифузної патології печінки та викликами сьогодення, пов'язаними з COVID-19. Також вона повідомила про можливі ланки патогенезу ураження печінки при COVID-19. SARS-CoV-2 може чинити пряму цитотоксичну шкідливу дію на гепатоцити, що пов'язано з наявністю в них ангіотензинперетворюючого рецептора 2, який вірус SARS-CoV-2 використовує для проникнення у клітину. Крім того, одним із механізмів пошкодження печінки може бути системна запальна реакція, обумовлена надмірною імунною відповіддю, викликаною вірусом. Гіпоксія й ішемія внаслідок таких ускладнень, як респіраторний дистрес-синдром, синдром системної запальної відповіді та поліорганна недостатність, також можуть викликати ішемічне ураження печінки. Важливу роль у пошкодженні печінки відіграє і тривалий прийом лікарських препаратів, що викликають медикаментозно-індуковане пошкодження гепатоцитів.

Далі професор перейшла до гепатобіліарних розладів і звернула увагу на те, які печінкові прояви мають місце при COVID-19. Пошкодження печінки у пацієнтів з коронавірусною інфекцією проявляється підвищенням білірубіну, печінкових ферментів (АлАТ, АСТ, лужної фосфатази), подовженням протромбінового часу. Серед гастроінтестинальних розладів поруч з еметичним синдромом у вигляді нудоти, блювання досить часто в пацієнтів як у ковідний, так і в постковідний період має місце відсутність апетиту — анорексія. Це підтверджується результатами клінічних досліджень, у 18 з яких повідомлялося про втрату апетиту у пацієнтів, які перенесли COVID-19, в 32 — про нудоту/блювання, в 58 — про діарею і в 12 — про біль у животі. Поширеність в дослідженнях нудоти/блювання становила 10,2 %, діареї — 12,5 %, болю/дискомfortу в животі —

9,2 %. Поширеність анорексії становила 26,8 %, а в деяких дослідженнях досягала 41 %. Тому це актуальна проблема сьогодення.

У дослідженні COVOCA доведений вплив хронічної хвороби печінки на внутрішньолікарняну смертність при COVID-19. Фонові ХЗП, особливо в середньотяжкій стадії, значно погіршують прогноз захворювання госпіталізованих пацієнтів. Це пояснюється ключовою роллю печінки в біосинтезі молекул, що беруть участь в коагуляційному балансі та в запальній реакції.

Ожиріння та неалкогольний стеатогепатит є ще однією пандемією третього тисячоліття в розвинених країнах, населення яких віддає перевагу високожировій дієті. Неалкогольний стеатогепатит також збільшує ризик тяжкого перебігу COVID-19. У метааналізі 2020 року, що включав 8 досліджень, був показаний взаємозв'язок неалкогольної жирової хвороби печінки і тяжкої форми COVID-19 незалежно від ожиріння. При цьому ризик тяжкого перебігу коронавірусної інфекції підвищувався в 2,4 раза.

Далі доповідач підкреслила, що печінка і жовчовивідні шляхи — це єдина гепатобіліарна система. Печінка знешкоджує чужорідні речовини, регулює метаболічні процеси, задовольняє енергетичні потреби організму, бере участь в процесі кровотворення. Жовч виконує видільні функції печінки, регулює процеси травлення. Захворювання печінки часто супроводжуються порушенням роботи жовчовивідних шляхів. Для відновлення функції печінки та жовчовивідних шляхів, запобігання тяжкому перебігу COVID-19 необхідне застосування препаратів, які впливають на гепатобіліарну систему, печінку і жовчовивідні шляхи. Серед них доведену ефективність і безпечність має фітопрепарат Лів.52® — всесвітньо визнаний експерт з охорони здоров'я печінки та жовчного міхура.

Лів.52® — препарат рослинного походження, що має унікальний багатокомпонентний склад. До його складу входять: *Capparis spinosa* (каперці колючі) — 65 мг, *Cichorium intybus* (цикорій звичайний) — 65 мг, *Mandur shasma* (заліза оксид) — 33 мг, *Solanum nigrum* (паслін чорний) — 32 мг, *Terminalia arjuna* (терміналія аржуна) — 32 мг, *Cassia occidentalis* (касія західна) — 16 мг, *Achillea millefolium* (деревій звичайний) — 16 мг, *Tamarix gallica* (тамарикс гальський) — 16 мг. Кожен із компонентів потенціює та доповнює дію іншого, забезпечуючи комплексну дію препарату. В сукупності всі компоненти Лів.52® нормалізують роботу печінки, чинять гепатотропну і протизапальну дію, покращують видільну функцію, викликаючи жовчогінний і діуретичний ефект. Завдяки спазмолітичній, вітрогінній та аналгетичній дії Лів.52® може використовуватися як симптоматична терапія, за рахунок реалізації антитоксичного й антисептичного ефекту — запобігати можливим ускладненням.

Основними показаннями до призначення препарату Лів.52® є хронічні гепатити, цироз печінки в компенсованій і субкомпенсованій стадіях, запалення жовчовивідних шляхів, порушення виділення жовчі і жирового обміну, зловживання алкоголем, тривале застосування ліків, прискорення одужання після тяжких

захворювань і операцій. Професор звернула увагу на анорексію, оскільки не всі препарати гепатотропного ряду мають таке показання. А з огляду на те, що 40 % пацієнтів у ковідний період страждають від відсутності апетиту, ця інформація є дуже корисною. Курс лікування залежить від характеру та перебігу захворювання. Рекомендована доза Лів.52® пацієнтам від 14 років становить 2 таблетки 3 рази на добу, у віці від 6 до 14 років — 1 таблетку 3 рази на добу. Лів.52® — це фармакоекономічно вигідний препарат: 1 день лікування коштує 11 грн.

Лів.52® був створений у 1955 році і вже протягом 65 років застосовується приблизно в 65 країнах світу. За цей час було проведено понад 300 клінічних досліджень, які підтвердили ефективність і безпечність Лів.52®. Лів.52® — перший мультикомпонентний рослинний препарат з гепатотропними властивостями, визнаний регуляторними органами як лікарський засіб. Він зареєстрований як безпечний і ефективний препарат Intercantonal Office for the Control of Medicines в Швейцарії. Американська ботанічна рада включила Лів.52® як один із 13 фітопрепаратів до свого керівництва. У 2013 році Лів.52® був включений в Книгу рекордів LIMCA як рослинний препарат, що найбільш часто продається в Індії.

Лів.52® чинить багатогранну дію на печінку та жовчовивідні шляхи. Для печінки Лів.52® сприяє відновленню гепатоцитів, зменшує дегенеративні, жирові та фіброзні зміни, підсилює внутрішньоклітинний обмін, регулює рівень плазмових білків крові, зменшуючи прояви дисліпідемії, знижує показники білірубіну та лужної фосфатази. Для жовчного міхура Лів.52® покращує колоїдні властивості жовчі, запобігає утворенню жовчних каменів, покращує скоротливу функцію жовчного міхура, поліпшує процеси травлення та засвоєння їжі. При цьому Лів.52® не чинить естрогеноподібну дію, не пригнічує ферментну систему P450, сприяє виведенню ацетальдегіду з організму. Лів.52® має антивірусний ефект.

У 2004 році S.A. Kolhapure et al. був проведений метааналіз LIMAS, який включав 50 клінічних досліджень (фаза III), що оцінювали ефективність і безпечність застосування Лів.52® при інфекційному гепатиті А. Ці дослідження були проведені протягом 30 років із середньою тривалістю застосування фітокомплексу 6,62 місяця. У зазначених дослідженнях взяли участь 4490 пацієнтів, із них 233 дитини.

За результатами цього мета-аналізу, на тлі застосування препарату значно поліпшувалися біохімічні показники (білірубін, АСТ, АлАТ, лужна фосфатаза) порівняно з групою осіб, які отримували плацебо. Крім того, у групі пацієнтів, які приймали Лів.52®, порівняно з групою осіб, які отримували плацебо, відзначалося скорочення періоду захворювання гепатитом А на 68 %.

Кумулятивний аналіз даних в LIMAS показав, що Лів.52® є безпечним і ефективним засобом для лікування гепатиту А. Його прийом супроводжувався поліпшенням клінічних і біохімічних параметрів, а також високозначущим скороченням тривалості захворюван-

ня. У жодному з 50 досліджень, включених до метааналізу, не виявлялося вираженої побічної дії Лів.52®. Всі пацієнти ретельно дотримувалися рекомендацій лікаря, що свідчило про їх прихильність до лікування. Препарат добре переносився.

У порівняльному дослідженні S.G. Maty (2015 р.) оцінювалася ефективність Лів.52® та урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) при неалкогольній жировій хворобі печінки. У дослідженні взяли участь 35 пацієнтів віком від 18 до 65 років. Клінічні обстеження стану пацієнтів повторювалися кожні 4 тижні протягом 12 тижнів, біохімічні дослідження — через 12 тижнів. Пацієнти приймали Лів.52® по 2 таблетки 3 рази на день, УДХК — по 600 мг 3 рази на день. Курс лікування становив 12 тижнів.

Результати дослідження продемонстрували переважачу ефективність препарату Лів.52® порівняно з УДХК щодо усунення еметичного синдрому: зменшення нудоти і блювання становило 100 і 75 % відповідно. Така ж тенденція відзначалася щодо зменшення гепатомегалії — 38 і 24 %, загального поліпшення симптоматики — 100 і 88 % відповідно. Завдяки лікуванню відзначалося також поліпшення біохімічних та ультрасонографічних показників в обох групах лікування.

Професор зазначила, що при COVID-19 можливе медикаментозне ураження печінки. Потенційно гепатотоксичними є гідроксихлорохін, антибіотики, протівірусні препарати та парацетамол. У звіті з Бразилії, який підготували M.B. Falcão et al. (2020), описана пацієнтка з пневмонією, викликану SARS-CoV. Після прийому двох доз (800 мг) гідроксихлорохіну було відзначено 10-кратне збільшення активності амінотрансфераз та її зниження до нормального рівня після припинення прийому препарату. Автори припустили, що застосування більш високих доз гідроксихлорохіну може призводити до лікарського пошкодження печінки при COVID-19. І хоча сьогодні в стандартах ліку-

вання хворих на COVID-19 гідроксихлорохін відсутній, необхідно пам'ятати про інші гепатотоксичні сполуки.

Завдяки гепатотропній дії Лів.52® забезпечує зниження гепатотоксичності, викликаній прийомом лікарських препаратів. Так, в дослідженні K.S. Kulkarni було показано, що застосування парацетамолу у щурів протягом 4 тижнів викликає виражене посилення активності АлАТ і зниження активності Na⁺-K⁺-АТФ-ази в печінці, що свідчить про пошкодження гепатоцитів і підтверджується дистрофічними та некротичними змінами при гістоморфологічному дослідженні. Зазначені зміни отримали зворотний розвиток в результаті одночасного введення парацетамолу і Лів.52® в дозі 750 мг/кг маси тіла протягом 28 днів. Відновлення рівня Na⁺-K⁺-АТФ-ази і АлАТ, а також обмеження поширення пошкоджень печінки у тварин, які отримували Лів.52®, підтверджують гепатотропну дію препарату. Ймовірно, саме за рахунок нормалізації Na⁺-K⁺-АТФ-ази здійснюється регенерація гепатоцитів і стабілізація клітинних мембран.

Таким чином, фітотерапія захворювань гепатобіліарної системи сьогодні є актуальною, оскільки фонові захворювання печінки погіршують прогноз при COVID-19, а неалкогольна жирова хвороба є передвісником тяжкого ступеня коронавірусної хвороби. У період пандемії значно підвищується ризик медикаментозно-індукованого ураження гепатоцитів, обумовленого прийомом пацієнтами значної кількості гепатотоксичних ліків, а фітокомплекс Лів.52® чинить підтверджений захисний вплив. Слід відзначити високу частоту анорексії та еметичного синдрому під час COVID-19 і в постковідному періоді, що можуть корегуватися за допомогою Лів.52®. При цьому супутні захворювання жовчовивідних шляхів, які часто супроводжують хронічні хвороби печінки, також піддаються корисному впливу фітокомплексу.

Підготувала Тетяна Чистик ■

**Тези науково-практичної конференції
з міжнародною участю
«ІХ наукова сесія
Інституту гастроентерології НАМН України.
Новітні технології в теоретичній
та клінічній гастроентерології»
(17–18 червня 2021 р., м. Дніпро, Україна)**

N.O. Gevkaliuk

*Horbachevsky Ternopil National Medical University,
Ternopil, Ukraine*

**Dental Status of Young Adults
with Chronic Diseases
of the Gastrointestinal Tract**

The purpose of the study was to assess the prevalence of dental diseases in adolescents with chronic pathology of the gastrointestinal tract (GIT).

Materials and methods. The clinical examination was performed to determine the prevalence of dental caries in accordance with WHO recommendations (1989), periodontal disease in 645 young adults aged 14–15 years. To objectively assess the condition of the periodontal tissues, periodontal indices (gingival bleeding, PMA, Stallard) were calculated according to generally accepted methods. The statistical analysis was held to determine the reliability of the data.

Results and discussion. The prevalence of dental caries was (46.3 ± 2.4) ($p < 0.05$) in young adults with chronic gastritis (in almost healthy individuals without gastrointestinal pathology — (44.20 ± 2.29 %)). The prevalence of dental caries in patients with duodenitis and peptic ulcer disease was (50.2 ± 2.6) ($p < 0.05$) and (51.90 ± 2.69) ($p < 0.05$) respectively. The highest prevalence of the teeth hard tissues damages was found in young adults with malabsorption syndrome, in which this parameter was almost one and a half times higher and amounted to (65.10 ± 3.37 %) ($p < 0.05$). An objective assessment of periodontal tissues showed that in all subjects with chronic gastritis, duodenitis, peptic ulcer disease and malabsorption syndrome were revealed signs of

inflammatory damage of periodontal tissues. The analysis of digital values of the studied indicators showed that the number of young adults with healthy periodontal tissues was approximately the same regardless of the pathology of the gastrointestinal tract and varied from 18 % to 20 %. The analysis of digital values of PMA index showed that changes in the color and relief of the gums with bleeding phenomena were registered in young adults with chronic gastritis: the average rate of inflammatory hyperemia was (30.07 ± 1.56 %). Gingival bleeding index was (1.520 ± 0.079) points in them, Stallard index — 1.200 ± 0.062 points. Mineralized dental plaque was observed in young adults with chronic gastritis and duodenitis (33.20 ± 1.72 and 35.60 ± 1.85 , respectively) and peptic ulcer disease and malabsorption syndrome (34.7 ± 1.8 and 34.7 ± 1.8 , respectively).

Conclusions. Thus, the oral cavity is the initial part of the digestive system, changes in dental status due to their morphological and functional integration are the reflection of GIT pathological processes, which dictates the need for etiological and pathogenic therapy corrections.

*I.E. Dovganiuk, K.V. Gyrenko,
O.Ya. Dovganiuk*

*Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical
University, Vinnitsia, Ukraine*

**Predictors of Metabolic Disorders
and Ways of Their Correction in Terms
of Woman's Life Period**

The purpose of the study: to establish common pathogenetic component of metabolic disorders and to propose the model of their prevention.

Materials and methods. The study involved 100 primary care female physicians from one region. The subjects were divided into two groups (50 individuals in each group). Women of childbearing (reproductive) age with no sex hormone dysfunctions were included in group 1. Group 2 consisted of premenopausal women with initial dysfunction of sex hormones (estrogen deficiency) and menstrual irregularities. Baseline parameters were determined: in group 1, average age was 33.5 years, body mass index (BMI) — 22.9 kg/m², waist circumference (WC) — 75.96 cm. In group 2, average age was 48.2 years (hereditary pattern studied showed the average age of menopause in their mothers to be 50.8 years) ($p < 0.05$), BMI — 28.26 kg/m², WC — 87.2 cm. Complex laboratory method, methods of systemic analysis and observation methods were used in the study.

Results. BMI in all study female physicians averaged 25.58 kg/m², being lower than that in female population. In group 1, anthropometric, laboratory indices of lipid and carbohydrate metabolism were within normal limits. In group 2, impaired lipid metabolism was detected being manifested as statistically significant moderate increase in lipids of atherogenic fractions (low-density lipoproteins — 3.3 mmol/l, very low-density lipoproteins — 1.2 mmol/l), mild increase in cholesterol — 5.8 mmol/l and triglycerides — 2.55 mmol/l. No significant disorders of carbohydrate metabolism were found. Metabolic disorders in group 2 were caused by decrease in the level of hormone panel (age range between two groups — 15.3 years), more prolonged effect of professional social and psychological factors, which negatively affected the intestinal metabolism as well. There were correlations between disturbances in intestinal microbiota and severity of metabolic disorders. BMI and WC values, being indicative of obesity, inversely correlated with estrogen deficiency of sex hormones. Thus, predictors of metabolic disorders proved to be common pathogenetic component mediated by lipid metabolism, less commonly by carbohydrate metabolism, impaired hormone panel and intestinal microbiota.

Conclusions. Prophylaxis model of metabolic disorders in women, those in premenopausal stage in particular, should involve prevention of disturbances in lipid metabolism, dysbiosis, lifestyle regulation, proper nutrition and intake of prebiotics and probiotics. Optimized prophylaxis of metabolic disturbances will improve quality of life of primary care female physicians as well as afford opportunity to prevent metabolic disorders in population.

V.V. Kernychnyi, B.E. Li

Faculty of Postgraduate Education, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Khmelnytskyi, Ukraine

Acute Toxic Megacolon as a Complication of Pseudomembranous Colitis

The purpose of the study: demonstration of a clinical case of acute toxic dilation of the colon as a complication of the fulminant form of pseudomembranous colitis.

Materials and methods. Analysis of the medical records of patient P., who was treated in the proctology department of the Khmelnytskyi Regional Hospital.

Results. Patient P., 63 years old, hospitalized in serious condition with confused consciousness, disoriented. From the anamnesis — became acutely ill, on the eve he had been having an increase in body temperature to 37.3 °C for 2 days. Based on the data of physical and instrumental examination, the diagnosis was made: bilateral polysegmental pneumonia, moderate hydrothorax. PCR testing for SARS-CoV-2 virus RNA was performed twice — results were negative. Intensive infusion and antibacterial therapy were started, after which the patient's condition improved. On the 8th day there was a sharp deterioration of the patient's condition — severe abdominal pain, bloating, diarrhea up to 12 times a day. After additional examination, pseudomembranous colitis was diagnosed and complex conservative therapy was started. Despite conservative treatment, the patient's condition gradually deteriorated — increased general intoxication, defecation up to 20 times a day, no peristalsis, weakly positive signs of peritoneal irritation. An X-ray of the abdominal organs was performed, and a sharply pancolonic dilatation (up to 12–15 cm) was found. The diagnosis of acute toxic dilatation of the colon secondary to pseudomembranous colitis was made and the decision was to perform emergency surgery. Obstructive subtotal colectomy with a Brooke ileostomy was performed. Intraoperative picture and histopathological conclusion confirmed the diagnosis. On day 3 after surgery, antibacterial therapy was canceled and enteral nutrition was initiated. On postoperative day 8, the patient was discharged from the hospital in satisfactory condition.

Conclusions. Pseudomembranous colitis associated with *Clostridium difficile* is a severe consequence of using antibiotics. Over the past decade, there has been a rise of the incidence of pseudomembranous colitis. Toxic megacolon is a rare and extremely severe, irreversible, disabling complication of pseudomembranous colitis, which requires emergency surgical intervention, delay with which leads to severe systemic intoxication, exhaustion of the patient and fatal outcomes. Obstructive total/subtotal colectomy is the only recommended surgical intervention that associated with positive prognosis for the patient's life.

V.A. Moroz, Yu.V. Timchenko, E.F. Grintsov
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Adherence of Physicians to Preventive Prescription of Probiotics in Treatment of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Background. In recent decades, the problem of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is gaining more and more medical and social importance. Statistics record this pathology in 4–8 % of the population of developed countries. According to experts, COPD ranks fifth among the causes of persistent disability and mortality. At the same

time, the widespread use of antibiotics in exacerbations of COPD, often in combination with glucocorticosteroids, contributes to the occurrence of intestinal dysbiosis, which is recorded in 35–75.8 % of such patients. According to the international recommendations of the WHO expert committee, in most cases, the need for the simultaneous use of probiotics to prevent and correct the existing intestinal dysbiosis is recognized.

The purpose of the work was to study the frequency of joint prescriptions of probiotics by attending physicians together with antibiotics in patients with COPD according to the data of the pharmacy dispensing of preparations.

Materials and methods. The assortment of dispensing of one of the pharmacies in Kharkiv for patients with COPD has been analyzed. 244 cases of dispensing antibiotics and probiotics were taken into account, both according to the prescription and taking into account the over-the-counter dispensing. In general, the range of prescribed antibiotics was following the existing international recommendations. Beta-lactams were most often prescribed (58.1 %). And protected aminopenicillins made up a fourth of this group. At the same time, beta-lactams had the lowest frequency of accompanying probiotics (from 6 % to 9.4 % in different subgroups). And this is even though it was this group of preparations that had the greatest potential for the development of intestinal dysbiosis. Macrolides and fluoroquinolones were combined with more balanced probiotic delivery in 16 % and 18 % of cases, respectively. Among the former, azithromycin (18 %) and clarithromycin (17 %) had the highest frequency of co-administration. Among the individual fluoroquinolones, probiotic accompaniment ranged from 7 % to 26 %. The overall incidence of co-administration of probiotics for antibiotic treatment of exacerbations of COPD was 11.5 %.

Conclusions. A low frequency of prescribing probiotics to patients with exacerbations of COPD was revealed, which is incompatible with modern recommendations for the prevention and treatment of intestinal dysbiosis. Beta-lactams most often prescribed by physicians had the lowest frequency of accompaniment (average 8.2 %). The results obtained demonstrated low adherence of the attending physicians to the prevention of intestinal dysbiosis according to modern international recommendations.

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

Балонна дилатація при хірургічному лікуванні пілородуоденального стенозу виразкового генезу

Мета: покращити результати хірургічного лікування пацієнтів з пілородуоденальним стенозом (ПДС) виразкового генезу шляхом застосування ізольованої ендоскопічної та ендолапароскопічної балонної дилатації.

Матеріали та методи. Обстежено та проведено лікування 114 хворих: 1 група — 35 (30,7 %) пацієнтів з компенсованим стенозом, 2 — 57 (50 %) хворих з субкомпенсованим, 3 — 22 (19,3 %) пацієнта з декомпенсованим стенозом. Чоловіків — 71 (62,3 %), жінок — 43 (37,7 %), вік пацієнтів — 34–65 років (середній вік — $(45,3 \pm 5,2)$ року). Досліджено рівень тиску пілородуоденальної зони за даними манометрії та фактори агресії і захисту шлункового соку.

Результати. Аналіз результатів оцінки тиску пілородуоденальної зони в обстежених хворих показав високу чутливість та специфічність даних манометрії у встановленні діагнозу як компенсованого, так і субкомпенсованого стенозу виразкового генезу. При аналізі співвідношення факторів агресії та захисту шлункового соку виділено адаптаційно-компенсаторні варіанти співвідношень: 1 (гіперреактивний) — одночасне підвищення факторів агресії і захисту; 2 (компенсаторний) — підвищення рівня агресивних факторів, нормальна концентрація захисних факторів; 3 (декомпенсаторний) — підвищення рівня агресивних факторів, зниження рівня факторів захисту. Виявлено, що прогресування стадії ПДС супроводжується зменшенням в 2 рази кількості хворих із гіперреактивним варіантом співвідношень агресивних та захисних факторів (33,3 і 17,1 % відповідно) та збільшенням в 4 рази частоти декомпенсаторного варіанта (5,3 і 22,9 % відповідно). Найявністю у пацієнтів зі стенозом декомпенсаторного варіанта співвідношень збільшує у 5 разів ризик розвитку декомпенсованого ПДС ($OR = 5,33$; $p < 0,05$). Виявлені варіанти співвідношень факторів агресії та захисту шлункового соку у пацієнтів із ПДС виразкового генезу дають можливість визначитися з вибором методу мініінвазивного лікування. Так, у хворих із декомпенсаторним варіантом співвідношень факторів агресії та захисту в шлунковому соці, у зв'язку з високим ризиком рецидиву виразкової хвороби та можливим прогресуванням ступеня стенозу внаслідок підвищення рівня агресивних факторів та зниження рівня факторів захисту шлункового соку, доцільно вибирати ендолапароскопічну балонну дилатацію з ваготомією. Пацієнтам з компенсаторним та гіперреактивним варіантами співвідношень факторів агресії та захисту в шлунковому соці можливо використовувати відеоендоскопічний метод лікування — ізольовану ендоскопічну балонну дилатацію. У пацієнтів з декомпенсованим стенозом можливість виконання ендолапароскопічної балонної дилатації визначали інтраопераційно, основним критерієм був вдалий вісцероліз ділянки стенозування дванадцятипалої кишки, після якого з'являлась можливість провести балонну дилатацію ділянки стенозування. У 65 (57,0 %) хворих виконана ізольована ендоскопічна балонна дилатація, у 31 (27,2 %) — ендолапароскопічна балонна дилатація, у 18 (15,8 %) — лапароскопічна або лапаротомна пілопластика з ваготомією.

Висновки. За аналізом безпосередніх результатів лікування встановлено, що виконання ізольованої ендоскопічної балонної дилатації та ендолапароскопіч-

ної балонної дилатації в лікуванні ПДС виразкового генезу дозволило скоротити тривалість оперативного втручання в 5,2 рази ($p < 0,01$) і в 2 рази ($p < 0,01$) відповідно, скоротити післяопераційний ліжко-день на 45,2 % ($p < 0,05$) і 12,2 % ($p < 0,05$) відповідно, зменшити частоту інтраопераційних ускладнень на 14,3 % ($p < 0,01$) і ранніх післяопераційних на 12,7 % ($p < 0,05$) та уникнути летальних випадків.

Байло А.Є., Шипулін В.П.

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

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

Мета: оцінити стан тромбоцитарно-судинної, коагуляційної та фібринолітичної ланки гемостазу у 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 — П'ю.

Матеріали та методи. Виконано крос-секційне проспективне дослідження із включенням 106 пацієнтів віком від 42 до 83 років: І група ($n = 70$) — з цирозом печінки та фібриляцією передсердь, ІІ ($n = 36$) — з цирозом печінки, які були розподілені залежно від стадії цирозу за Чайлдом — П'ю, та 20 здорових осіб. Вибір та клінічне обстеження хворих відбувалися на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Визначали рівень тромбоцитів, активований частковий тромбопластиновий час, міжнародне нормалізоване відношення, протромбіновий час, тромбіновий час, рівень фібриногену, D-димеру на коагулометрі Steellex M200. Статистичний аналіз отриманих даних виконували в IBM SPSS Statistics.

Результати. Рівень тромбоцитів у хворих І групи був знижений на 37,4 % ($200,00 \pm 8,33$ проти $274,7 \pm 3,4$; $p < 0,001$), АЧТЧ подовжений 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 — в 2,07 рази ($25,70 \pm 1,31$ проти $12,40 \pm 0,66$; $p < 0,001$), МНВ збільшений на 24,3 % ($1,38 \pm 0,04$ проти $1,11 \pm 0,01$; $p < 0,001$) порівняно з контролем. 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 ІІ групі. Рівень D-димеру був більше на 83 % порівняно з контролем ($675,0 \pm 22,3$ проти $368,8 \pm 21,85$; $p < 0,001$) та на 44 % більше ($675,0 \pm 22,3$ проти $469,0 \pm 37,18$; $p < 0,001$) порівняно з ІІ 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 зо-

внішнього та внутрішнього механізму згортання, що обумовлено зниженим синтезом факторів коагуляції печінкою. Визначається підвищений рівень фібриногену на стадії компенсованого і 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.

Гайдар Ю.А., Тарабаров С.О.

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

Стан G-клітин антрального відділу шлунка при порушенні прохідності пілородуоденального каналу

Мета: оцінити стан G-клітин антрального відділу шлунка при порушенні прохідності пілородуоденального каналу.

Матеріали та методи. Обстежено 15 пацієнтів із стенозом вихідного отвору та дванадцятипалої кишки, які перебували на лікуванні у відділенні хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Стан G-клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка оцінювали за С.М.С. Royston et al. (1978) за допомогою імуногістохімічного дослідження. Для виявлення гастринпродукуючих клітин депарафіновані 3–5-мкм зрізи антрального відділу шлунка інкубували з поліклональної кролячої сироватки Abscam (США) в робочому розведенні 1 : 200 при температурі $+4^{\circ}\text{C}$ протягом 8 годин у вологій камері. Реакцію виявляли за допомогою набору Master Polymer Plus Detection System (Peroxidase) (Іспанія). Стан популяції G-клітин оцінювали за характером розташування гастринпродукуючих ендокриноцитів у шлунковому епітелії і кількості G-клітин на 1 мм довжини м'язової пластинки слизової оболонки антрального відділу шлунка. Кількість клітин визначали у 5 послідовних полях зору при X200 світлового мікроскопа.

Результати. В нормі поодинокі G-клітини знаходяться у вставочному відділі пілоричних залоз. При легкій гіперплазії (І ступеня) клітини не контактують одна з одною, не формують «пояски» в пілоричних залозах. При помірній гіперплазії (ІІ ступеня) клітини контактують одна з одною та формують «пояски» в пілоричних залозах. При антральній гастриномі, гіперплазії (ІІІ ступеня) клітини щільно контактують та поширюються до зони ямок та дна залоз. У 8 (53,3 %) хворих встановлена вірогідно нормальна кількість гастринпродукуючих клітин, яка в середньому дорівнювала ($34,4 \pm 1,96$) клітинам проти гіперплазії І ступеня ($57,83 \pm 2,88$) клітин та гіперплазії ІІ ступеня — ($83,75 \pm 5,54$ %) клітин. Гіперплазія І ступеня визначена у 3 (20,0 %) хворих, ІІ ступеня — в 4 (26,7 %) випадках.

Висновки. При стенозі пілородуоденального відділу нормальна кількість G-клітин виявляється у 53,3 % хворих. Гіперплазія I ступеня трапляється у 20 % хворих, II ступеня — у 26,7 %. На ці дані слід зважати при виборі способу лікування (балонодилатації) ускладнень виразкової хвороби.

Гайдар Ю.А., Мосійчук Л.М.

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

Особливості гістоструктури слизової оболонки шлунка при вузлових, дифузних ураженнях та відсутності патології щитоподібної залози

Мета: вивчити гістоструктуру слизової оболонки шлунка (СОШ) при патології щитоподібної залози.

Матеріали та методи. Для вивчення структурних змін у СОШ використовували гастробіоптати, отримані під час гастродуоденоскопії від 24 хворих (з тіла шлунка та антрального відділу шлунка, по 1 біоптату з малої та великої кривизни і 1 біоптат з кута шлунка). Гістологічні препарати оцінювали напівкількісним методом за системою балів (OLGA та OLGAIM).

Результати. У групі хворих ($n = 14$) з вузловими ураженнями щитоподібної залози спостерігалось 6 (43 %) пацієнтів з пангастритом, 5 (36 %) — з антрум-гастритом та 3 (21 %) пацієнти з гастритом у тілі шлунка. Кишкова метаплазія була виявлена в тілі та антрумі шлунка у 12 хворих. Також у 6 хворих спостерігалась гіперплазія покровно-ямкового епітелію та псевдопілоризація фундальних залоз тіла шлунка. В одного хворого виявили дисплазію II ступеня. У 5 пацієнтів визначили гастрит в антральному відділі шлунка зі збереженням структури слизової оболонки тіла шлунка. Дисплазія II–III ступеня спостерігалась у одного хворого. У 3 пацієнтів був виявлений гастрит тіла шлунка при збереженні слизової оболонки антрального відділу шлунка. Серед 6 пацієнтів, які мали дифузні зміни щитоподібної залози, у 2 (33 %) спостерігався пангастрит, у 2 (33 %) був виявлений хронічний атрофічний антрум-гастрит та в одного (17 %) пацієнта — атрофічний хронічний гастрит слизової оболонки тіла шлунка. В одного пацієнта не було виявлено атрофічних змін в шлунку. В групі хворих, які не мали уражень щитоподібної залози, обстежено 4 пацієнти: у 2 (50 %) виявлено хронічний пангастрит, у 1 хворого (25 %) — хронічний атрофічний гастрит у тілі шлунка і ще в 1 хворого гістоструктура слизової оболонки шлунка була збереженою.

Висновки. Найбільші зміни слизової оболонки шлунка виявлено в групі хворих із вузловими ураженнями щитоподібної залози (58 %). У 43 % пацієнтів спостерігався атрофічний пангастрит, у 36 % пацієнтів було виявлено атрофічний антрум-гастрит та у 21 % — атрофічний гастрит в тілі шлунка. Всі атрофічні зміни відбувались внаслідок кишкової метаплазії.

Галінський О.О., Галінська А.М.,
Грабовська О.І., Кленіна І.А.

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

Дніпровський національний університет
ім. О. Гончара, м. Дніпро, Україна

Вивчення змін індексу маси печінки на різних строках моделювання хронічного алкогольного ураження

Мета: виявити вплив різнотривалого моделювання хронічного алкогольного ураження на зміни індексу маси печінки.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на 66 лабораторних щурах обох статей масою 180–230 г. Хронічні алкогольні ураження печінки (ХАУП) моделювали після 48 годин харчової депривації шляхом 10-добового внутрішньочеревного введення 4 мл/кг етанолу (16,5% розчину в 5% водному розчині глюкози), після чого тварини вживали як єдине джерело пиття 15% розчин етанолу. Залежно від тривалості напівпримусової алкоголізації тварин розподіляли на групи: I група ($n = 16$) — 4 тижня, II група ($n = 18$) — 6 тижнів, III група ($n = 17$) — 12 тижнів. Контрольну групу становили 15 інтактних тварин. Індекс маси (ІМ) печінки розраховували як відношення маси досліджуваного органа до маси тварини. Дослідження проводилися з дотриманням біоетичних нормативів міжнародного та вітчизняного законодавства.

Результати. У тварин контрольної групи ІМ печінки знаходився на рівні ($2,56 \pm 0,08$). У тварин I групи ІМ був на рівні $3,02 \pm 0,08$, що свідчить про питоме зростання маси печінки на 18 % ($p < 0,01$) порівняно з контролем. При подовженні терміну моделювання до 6 тижнів у тварин II групи ІМ печінки становив ($2,96 \pm 0,09$), що на 16 % ($p < 0,05$) більше порівняно зі значеннями тварин контрольної групи, але немає статистично значущої різниці зі значеннями I групи. При дослідженні вагових показників печінки тварин III групи встановлено зростання маси печінки на 35 % ($p < 0,001$) порівняно з інтактними значеннями, тобто після подовження терміну моделювання ХАУП до 12 тижнів ІМ печінки становив ($3,46 \pm 0,08$), що на 17 % ($p < 0,01$) більше, ніж показники в I групі. Отже, подовження моделювання ХАУП до 12 тижнів сприяє зростанню питомої маси печінки на 17 % ($p < 0,01$) порівняно зі значеннями 4-тижневої моделі.

Висновки. Встановлено, що 4-тижнева модель ХАУП викликає зростання питомої маси печінки на 18 % ($p < 0,01$), збільшення терміну алкоголізації на 2 тижні не викликає вірогідної зміни маси печінки, а вживання 15% водного розчину етанолу протягом 12 тижнів сприяє зростанню питомої маси печінки на 17 % ($p < 0,01$) порівняно зі значеннями 4-тижневої моделі. Отже, перспективними строками для оцінки морфофункціонального стану печінки за моделювання хронічного алкогольного ураження печінки є 4 та 12 тижнів.

Галінська А.М.², Галінський О.О.¹,
Северинівська О.В.²

¹ ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

² Дніпровський національний університет
ім. О. Гончара, м. Дніпро, Україна

Стан кислотоутворюючої функції шлунка за умов інсулін-індукованої вагусної стимуляції та інгібування синтезу монооксиду азоту у щурів

Мета: визначення впливу інгібування синтезу монооксиду азоту на стан регуляції кислотоутворюючої функції автономною нервовою системою.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на 92 лабораторних щурах, яких розподілили на контрольну ($n = 36$) та дослідні групи: I група ($n = 14$) — однократне, II група ($n = 21$) — 6-добове, III група ($n = 21$) — 12-добове введення L-NNA у дозі 40 мг/кг. Кожна група розділялась на дві рівні підгрупи: «а» — фонові значення та «б» — інсуліновий тест (одноразово, 5 МО/кг підшкірно). Збір шлункового соку проводили зондовим методом (Україна, патент № 35643, 2008). Також визначали об'єм та рН, розраховували темп секреції водневих іонів. Дослідження проводились із дотриманням біоетичних нормативів міжнародного та вітчизняного законодавства.

Результати. Одноразовий одночасний дефіцит NO та інсулін-індукована стимуляція парасимпатичної ланки автономної нервової системи призводять до 3-кратного ($p < 0,001$) зниження об'єму шлункового соку годинної порції та у 2 рази — його кислотності порівняно з результатами інсулінового тесту тварин контрольної групи. Майже у 28 разів уповільнюється темп секреції водневих іонів. Шестидобовий дефіцит NO після інсулін-індукованої стимуляції парасимпатичної ланки автономної нервової системи викликав збільшення об'єму шлункового соку, але його кислотність була більш лужною, ніж за окремої інсулінової проби. Темп секреції водневих іонів підвищився у 6 разів щодо одноразового блокування монооксиду азоту, але був суттєво (у 5 разів) нижчим порівняно з результатами тварин після інсулінової проби, що свідчить про втрату чутливості парієтальних клітин до інсулінового тесту в умовах дефіциту NO. В умовах дванадцятидобового інгібування синтезу оксиду азоту після інсулінового тесту об'єм часової порції шлункового соку був на рівні значень інсулінової проби, але його кислотність була зменшеною. Темп секреції іонів водню був знижений в 11 разів ($p < 0,001$) щодо підгрупи «б» контрольної групи.

Висновки. Отже, секреторна відповідь парієтальних клітин на інсулін-індукований вагусний стимулюючий вплив за одноразової дії L-NNA — реверсивна. В умовах 6-добової інгібіції синтезу NO клітини не чутливі до стимуляції, а на 12-ту добу дефіциту, навпаки, стають чутливими до інсулінового стимулювання, що може

вказувати на важливу, але не ключову роль NO, а відновлення функціонування парієтальних клітин відбувається іншими шляхами, і цей факт потребує подальшого дослідження.

Гладких Ф.В., Чиж М.О.

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини,
м. Харків, Україна

Національна академія наук України,
м. Харків, Україна

Секреторна активність шлунка на тлі нарізного введення диклофенаку натрію та кріоконсервованого екстракту плаценти

Актуальність. За даними літератури, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) здатні посилювати шлункову секрецію. Наприклад, при добовому моніторингу рН у пацієнтів з ревматологічними захворюваннями істотне зниження рН зазначалося на тлі прийому індометацину (Пахомова І.Г. та співавт., 2014).

Мета: охарактеризувати вплив диклофенаку натрію (ДН) та кріоконсервованого екстракту плаценти (КЕП) на тлі їх нарізного введення на стан секреторної активності шлунка.

Матеріали та методи. Шлункову секрецію вивчали за методикою Н.А. Shay (Shay Н.А., 1945; Santhosh S., 2006). Дослідження було проведене на 28 щурів-самців, розподілених на 4 групи: I (негативний контроль) — щури ($n = 7$), яким упродовж 5 днів перед лапаротомією внутрішньом'язово (в/м) вводили 0,9% розчин NaCl (1 мл/100 г), а після — одноразово внутрішньошлунково (в/шл) воду *pro injectionibus*; II — щури ($n = 7$), яким упродовж 5 днів перед лапаротомією в/м вводили КЕП (0,16 мл/кг), а після — одноразово в/шл воду *pro injectionibus*; III — щури ($n = 7$), яким упродовж 5 днів перед лапаротомією в/м вводили 0,9% розчин NaCl (1 мл/100 г) та ДН (8,0 мг/кг) в/шл, а після — одноразово ДН (8,0 мг/кг) в/шл; IV — щури ($n = 7$), яким упродовж 5 днів перед лапаротомією в/м вводили КЕП (0,16 мл/кг) та ДН (8,0 мг/кг) в/шл, а після — одноразово ДН (8,0 мг/кг) в/шл.

Результати. Дослідження показало, що на тлі введення КЕП змін з боку об'ємних показників шлункової секреції не відзначено, тоді як введення ДН призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) збільшення об'єму шлункового соку на 15,4 % відносно показників інтактних тварин, що становило відповідно 1,5 (1,5; 1,6) мл/100 г маси тварин. На тлі комбінованого застосування ДН та КЕП об'єм шлункового соку не відрізнявся від показників інтактних тварин. Крім того встановлено, що на тлі введення КЕП відзначено статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження співвідношення «вільна/загальна кислотність» внаслідок статистично вірогідного ($p < 0,05$) збільшення рівня зв'язаної кислотності до значення 85 (85; 87) мл 0,1 N NaOH/100 мл, тоді як на тлі застосування ДН вказане співвідношення

мало тенденцію до зростання на 7,1 % відносно показників інтактних шурів. На тлі комбінованого застосування ДН та КЕП співвідношення «вільна/загальна кислотність» становило 0,8 (0,8; 0,8).

Висновки. Встановлено, що комбіноване застосування диклофенаку натрію та кріоконсервованого екстракту плаценти супроводжується зниженням ($p < 0,05$) інтенсивності шлункової секреції на 13,3 %, зниженням ($p < 0,05$) загальної кислотності на 10,6 % відносно показників тварин, яким вводили тільки диклофенак натрію.

Грабовська О.І., Галінський О.О.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Маркери фіброзу при моделюванні хронічного алкогольного ураження печінки та корекція виявлених порушень

Мета: вивчення маркерів фіброзу у шурів при моделюванні хронічного алкогольного ураження печінки (ХАУП) та корекція виявлених порушень.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження було проведено на 73 лабораторних шурах масою 180–230 г. ХАУП моделювали після 48-годинної харчової депривації шляхом проведення примусової переривистої алкоголізації протягом 5 днів з повтором через 2 дні. Через 14 днів від початку примусової алкоголізації шурів переводили на напівпримусову. Тварини були розподілені на групи: контрольна група ($n = 15$) — здорові тварини; І група — моделювання ХАУП ($n = 15$) протягом 4 тижнів; Іа — ХАУП 4т + метадоксин ($n = 8$) — 30 діб стандартного раціону з додаванням метадоксину (320 мг/кг/добу); Іб — ХАУП 4т + пребіотик ($n = 8$) — 30 діб стандартного раціону з додаванням пребіотика (2,8 мл/кг/добу); ІІ — моделювання ХАУП ($n = 16$) протягом 12 тижнів. ІІа — ХАУП 12т + метадоксин ($n = 7$) — 30 діб стандартного раціону з додаванням метадоксину (320 мг/кг/добу); ІІб — ХАУП 12т + пребіотик ($n = 6$) — 30 діб стандартного раціону з додаванням пребіотика (2,8 мл/кг/добу). У гомогенаті печінки вміст глікозаміногліканів (ГАГ) досліджували за Римінгтоном, гідроксипроліну білковозв'язаного (ГПб/зв) та глікозаміногліканів (ГПв) — за Осадчуком.

Результати. За нашими дослідженнями, у гомогенаті печінки шурів при моделюванні ХАУП змінювалися маркери фіброзу на 4 та 12 тижнях: вірогідно знижувалися рівні ГПв у І групі у 1,5 раза ($p < 0,001$) та у ІІ групі у 1,5 раза ($p < 0,001$). Рівень ГАГ вірогідно знижувався в усіх групах: у І групі у 1,8 раза ($p < 0,001$), у ІІ — у 1,7 раза ($p < 0,01$) порівняно з показниками контрольної групи. За умов введення тваринам пребіотика та метадоксину при моделюванні ХАУП на 4 та 12 тижнях рівень ГПв вірогідно знижувався у Іб групі в 1,6 раза ($p < 0,01$) та у Ів групі в 1,9 раза ($p < 0,01$) щодо І групи. Вміст ГАГ вірогідно підвищувався у гру-

пі Іа в 1,3 раза ($p < 0,05$) відносно І групи. Виявлено зниження рівня ГПв у групі ІІб в 1,8 раза ($p < 0,01$) порівняно з групою ІІ. Рівень ГАГ зменшувався в усіх групах, але вірогідно у групі ІІб в 1,7 раза ($p < 0,01$) відносно групи ІІ.

Висновки. Виявлено вірогідно виражені зміни рівнів маркерів фіброзу в гомогенаті печінки шурів при моделюванні ХАУП на 4 та 12 тижнях. У тварин, які отримували пребіотик, знижувалися показники ГПв ($p < 0,01$) як на 4 тижні, так і на 12 тижні, та ГАГ ($p < 0,01$) — на 12 тижні у моделі ХАУП.

Діденко В.І., Кленіна І.А.,
Татарчук О.М., Грабовська О.І.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Зв'язок між вільними жирними кислотами та цитокиновим статусом у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки

Мета: вивчити кореляційні взаємозв'язки вільних жирних кислот та цитокинового статусу сироватки крові у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки (ХДЗП).

Матеріали та методи. Дослідження проведено у 73 пацієнтів із ХДЗП. Всі хворі були розподілені на 3 групи залежно від нозології: І група — НАЖХП (неалкогольна жирова хвороба печінки) ($n = 32$); ІІ — АХП (алкогольна хвороба печінки) ($n = 22$); ІІІ — ТГ (токсичний гепатит) ($n = 20$), їх середній вік становив ($59,2 \pm 2,4$) року. Рівень ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α в сироватці крові визначали імуноферментним методом наборами реактивів фірми «Вектор-БЕСТ» (Росія). Хроматографічне дослідження вільних жирних кислот (ВЖК) у сироватці крові було проведено з використанням газового хроматографа «Хроматек-Кристалл 5000». Контрольну групу становили 20 практично здорових людей.

Результати. При перебігу ХДЗП виявлено ліпідний дисбаланс сироватки крові, який виражався у підвищенні ненасичених і зниженні насичених ВЖК та мав певні особливості у вмісті окремих фракцій для пацієнтів з НАЖХП, АХП, ТГ. Арахідонова кислота (C20 : 0) є субстратом продукції ейкозаноїдів, прозапальних цитокинів та TNF- α , було виявлено її прямий високий кореляційний взаємозв'язок із TNF- α ($r = 0,886$; $p < 0,01$); співвідношенням TNF- α /ІЛ-10 ($r = 0,43$; $p < 0,05$) та ІЛ-6 ($r = 0,645$; $p < 0,01$) у пацієнтів з НАЖХП, дисбаланс та порушення співвідношень у складі ВЖК сироватки крові має тісний зв'язок із підвищенням прозапальних цитокинів. У пацієнтів із АХП було виявлено тісний кореляційний взаємозв'язок між підвищеним вмістом ліноленової кислоти (C18 : 2), яка є представником родини омега-3 поліненасичених жирних кислот, попередником для синтезу протизапальних цитокинів та ІЛ-10, що відіграє захисну роль у механізмах ушкодження печінки ($r = 0,496$; $p < 0,05$). У пацієнтів із

ТГ встановлено її прямий кореляційний взаємозв'язок зі співвідношенням $\text{TNF-}\alpha/\text{IL-10}$ ($r = 0,777$; $p < 0,01$). Рівень IL-6 також позитивно корелював із рівнем $\text{TNF-}\alpha$, що свідчить про їх спільну участь у запальному процесі у хворих на НАЖХП, АХП та ТГ.

Висновки. Особливості вивчення спектра вільних жирних кислот та цитокинового статусу в сироватці крові дають можливість оцінити складність перебігу хвороби й особливості змін у мембранах гепатоцитів печінки в пацієнтів із ХДЗП. Пацієнти з НАЖХП мають більш сприятливі умови для відновлення ушкодженої паренхіми печінки та зворотного розвитку процесу фіброзування.

Діденко В.І., Татарчук О.М.,
Кленіна І.А., Петішко О.П.

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

Імунологічний статус у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки токсичного генезу

Мета: оцінити імунологічний статус у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) токсичного генезу.

Матеріали та методи. Було обстежено 50 пацієнтів із ХДЗП, які перебували на лікуванні у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі хворі були розподілені на дві групи: І група — 27 пацієнтів з алкогольною хворобою печінки (АХП), серед яких було 16 чоловіків та 11 жінок, їх середній вік становив $(37,6 \pm 2,4)$ року; ІІ група — 23 хворих із токсичним медикаментозним гепатитом (ТМГ) — 6 чоловіків та 17 жінок віком $(49,2 \pm 3,1)$ року. Контрольну групу становили 20 практично здорових людей. Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали за допомогою моноклональних антитіл фірми «Сорбент ТМ» до молекул CD3, CD19, CD4, CD8, CD16. Мононуклеарні клітини виділяли з периферичної венозної крові пацієнтів у градієнті щільності $1,077 \text{ г/см}$.

Результати. У 19 (70,4 %) пацієнтів І групи та у 20 (87,0 %) хворих ІІ групи встановлено вірогідно знижений відносний вміст Т-лімфоцитів. У хворих із ТМГ медіана відносного рівня CD3^+ -лімфоцитів була вірогідно нижче, ніж у пацієнтів І групи. Імунна система може бути пригнічена внаслідок інтоксикації організму, а саме алкоголь ($r = -0,330$; $p < 0,05$) та токсичне ураження ($r = -0,339$; $p < 0,05$) сприяють зниженню рівня Т-лімфоцитів у обстежених хворих на ХДЗП. У 17 (63,0 %) хворих І групи та у 19 (82,6 %) пацієнтів ІІ групи спостерігали значне зниження Т-хелперної субпопуляції. Поряд із цим мало місце вірогідне зниження медіани відносних показників CD4^+ -лімфоцитів у І групі в 1,4 раза ($p < 0,05$), у ІІ групі — в 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Слід відзначити, що у хворих ІІ групи встановлено вірогідне зниження кількості CD16^+ -лімфоцитів в 1,8 раза ($p < 0,05$) відносно

групи контролю, тоді як у хворих І групи визначена тенденція до зниження його рівня. До того ж збільшення відносного та абсолютного вмісту CD22^+ -клітин у 1,5 раза в пацієнтів з АХП вказує на активацію гуморальної ланки імунітету, водночас у хворих ІІ групи це збільшення було невірогідне.

Висновки. У пацієнтів з медикаментозним ураженням печінки встановлено вірогідне зниження кількості Т-кілерів в 1,8 раза ($p < 0,05$) відносно групи контролю, тоді як у хворих на АХП визначено збільшення відносного та абсолютного вмісту CD22^+ -клітин, що вказує на активацію гуморальної ланки імунітету.

Завгородня Н.Ю., Татарчук О.М.,
Кленіна І.А., Петішко О.П.

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

Особливості цитокинової регуляції у дітей із біліарною дисфункцією на фоні надмірної ваги та ожиріння

Мета: визначити особливості вмісту цитокінів у дітей із біліарною дисфункцією на фоні надмірної ваги та ожиріння.

Матеріали та методи. Обстежено 94 дитини з надмірною вагою та ожирінням, які перебували у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». За результатами дослідження моторно-евакуаторної функції жовчного міхура (ЖМ) пацієнти були розподілені на групи: І — 52 дитини з гіпофункцією ЖМ; ІІ — 42 дитини з нормальною функцією ЖМ. Групу контролю становили 14 дітей із нормальною вагою та нормокінезією ЖМ. У сироватці крові визначали рівень $\text{TNF-}\alpha$, інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-10 (IL-10) імуноферментним методом. Жорсткість печінки оцінювалася шляхом зсувно-хвильової еластографії.

Результати. Підвищення рівнів прозапальних цитокінів виявлено у хворих І та ІІ груп. Встановлено вірогідне збільшення медіани рівня IL-6 (в 2,2 раза; $p < 0,05$) та $\text{TNF-}\alpha$ (в 4,5 раза; $p < 0,05$) у хворих І групи, IL-6 (в 2,3 раза; $p < 0,05$) та $\text{TNF-}\alpha$ (в 4,3 раза; $p < 0,05$) у хворих ІІ групи відносно показників групи контролю. Вірогідної різниці між середніми значеннями рівнів прозапальних цитокінів у пацієнтів І та ІІ груп не знайдено. Встановлено прямий позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем IL-6 та $\text{TNF-}\alpha$ ($r = 0,664$; $p < 0,01$) у хворих І групи. Виявлено прямий слабкий кореляційний зв'язок між рівнем $\text{TNF-}\alpha$ та жорсткістю печінки ($r = 0,433$; $p < 0,05$) у хворих І групи. Також в І групі рівень IL-6 позитивно корелював з індексом маси тіла (ІМТ) ($r = 0,332$; $p = 0,02$). Рівень протизапального цитокіну IL-10 у хворих І групи був нижчим в 4,4 раза порівняно з хворими ІІ групи ($p < 0,05$) та в 2,5 раза порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Співвідношення $\text{TNF-}\alpha/\text{IL-10}$ у дітей І групи перевищувало аналогічний показник контрольної гру-

пи в 15,4 раза ($p < 0,05$), II групи — в 5,4 раза ($p < 0,05$). Ступінь дисбалансу був більш вираженим у пацієнтів I групи: співвідношення TNF- α /IL-10 в 2,9 раза ($p < 0,05$) перевищувало аналогічний показник дітей II групи.

Висновки. У дітей з надмірною вагою та ожирінням спостерігається вірогідне збільшення медіани рівнів TNF- α і IL-6, зменшення концентрації IL-10, зростання співвідношення TNF- α /IL-10. Порушення скоротливої здатності ЖМ супроводжується вірогідним зростанням ступеня дисбалансу прозапальних та протизапальних цитокінів переважно внаслідок зменшення продукції IL-10. У дітей з гіпокінетичною дисфункцією ЖМ рівень прозапальних цитокінів позитивно корелює з жорсткістю паренхіми печінки та ІМТ.

Завгородня Н.Ю., Грабовська О.І., Кленіна І.А.

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

Характеристика показників ліпідного обміну у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від функціонального стану жовчного міхура

Мета: визначити показники ліпідного обміну в сироватці крові у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) залежно від функціонального стану жовчного міхура.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 89 дітей віком від 10 до 17 років, середній вік ($12,2 \pm 2,5$) року. Наявність стеатозу печінки визначалась за допомогою транз'єнтної еластометрії апаратом FibroScan® 502 touch (Echosens, Франція). Розподіл на групи відбувся залежно від функціонального стану жовчного міхура та наявності НАЖХП: I група — діти з гіпокінезією жовчного міхура з НАЖХП ($n = 40$); II група — діти з гіпокінезією жовчного міхура без НАЖХП ($n = 11$); III група — діти з нормокінезією жовчного міхура з НАЖХП ($n = 23$); контрольну групу становили діти без НАЖХП з нормокінезією ЖМ ($n = 15$). Вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали з використанням наборів реактивів Сомеу (Польща). За формулою Фридвальда розраховували рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали на основі емпіричних результатів вирахуванням із ТГ за формулою: $\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ}/2,18$ (ммоль/л). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою: $\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ})/\text{ХС ЛПВЩ}$.

Результати. Згідно з дослідженнями показників ліпідного обміну в сироватці крові у дітей спостерігалось підвищення рівнів: ТГ у I групі — в 1,5 раза ($p < 0,001$), у III групі — в 1,7 раза ($p < 0,001$); ХС у групах I та II — в 1,1 раза ($p < 0,05$); ЛПНЩ у групі I — в 1,2 раза

($p < 0,05$); ЛПДНЩ у I групі — в 1,4 раза ($p < 0,001$), у III групі — 1,6 раза ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою пацієнтів, а рівень ЛПВЩ знижувався вірогідно у II групі в 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою пацієнтів. Такий дисбаланс у вмісті біохімічних показників ліпідного профілю впливав на рівень КА, який збільшувався в I групі у 1,5 раза ($p < 0,01$), у групі II — в 1,8 раза, у групі III — в 1,3 раза ($p < 0,05$) відносно контрольної групи.

Висновки. Порушення скоротливої здатності ЖМ у дітей із НАЖХП супроводжується зростанням рівня КА ($p < 0,01$) внаслідок підвищення рівнів ТГ ($p < 0,001$), ХС ($p < 0,05$), ЛПНЩ ($p < 0,05$), ЛПДНЩ ($p < 0,001$).

Зигало Е.В., Завгородня Н.Ю., Жигірь Н.О.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Характеристика вегетативного гомеостазу у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням (за даними PRECISE-діагностики)

Мета: оцінити вегетативний тонус та функціональний резерв організму у дітей, хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) та ожиріння, за показниками варіабельності серцевого ритму (ВСР).

Матеріали та методи. У 33 обстежених в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» дітей віком від 8 до 14 років оцінювали вегетативний тонус, функціональний резерв за допомогою показників ВСР, використовуючи сучасний метод PRECISE-діагностики (хмарна технологія автоматизованої інтерпретації ЕКГ) за допомогою електрокардіографа CONTEXT 8000GW (Китай) із блютуз-з'єднанням і програмним забезпеченням. Для інтерпретації результатів ЕКГ виконано підключення до веб-сервісу AMAZON. Аналізували такі показники: симпатовагальний баланс HF/LF для визначення вегетативного тону та загальна потужність спектра (Total power, TP), що відтворює сумарний ефект вегетативного впливу на серцевий ритм усіх рівнів регуляції та свідчить про загальний функціональний резерв організму (при зменшенні TP — показник задіяння всіх функціональних резервів організму під впливом центральної регуляції гіпоталамо-гіпофізарного рівня; при збільшенні TP — активація автономних рівнів управління). Хворі були розподілені на 2 репрезентативні групи: I групу становили 15 (45,5 %) хворих із НАЖХП та різним ступенем стеатозу печінки; у II групу ввійшло 18 (54,5 %) хворих з ожирінням без стеатозу печінки.

Результати. За даними дослідження TP було з'ясовано, що у 39,4 % обстежених дітей відбувається недостатність функціональних резервів організму: в спектрі виявлених порушень у 23,1 % хворих — виснаження функціональних резервів організму з підсиленням центрального рівня керування зі зниженням показника Total power в середньому до ($363,9 \pm 12,8$) м/с

та у 76,9 % хворих — превалювання гуморальної ланки з включенням автономного рівня керування зі збільшенням показника Total power в середньому до $(24778,94 \pm 22,50)$ м/с ($p < 0,05$). Порівняння між групами виявило: у 40,0 % хворих I групи з недостатнім рівнем ФР переважає частота спектра, характерна для підсилення впливів гуморальної ланки регуляції вегетативної нервової системи (ВНС) ($p < 0,05$), що свідчить про активацію автономного рівня управління, на відміну від хворих II групи, де тільки у 22,2 % осіб із недостатнім ФР виявлено превалювання гуморальної ланки регуляції. Ознаки недостатнього ФР у вигляді виснаження виявлено тільки у 16,7 % хворих II групи ($p < 0,05$). Аналіз співвідношення LF/HF виявив значне його зниження у хворих I та II груп до $(0,17 \pm 0,08)$ та $(0,45 \pm 0,20)$ відповідно, що свідчить про збільшення парасимпатикотонічної регуляції та зменшення симпатикотонічного впливу на серцеву діяльність ($p < 0,05$). Вегетативний баланс у третини хворих II групи був порушеним у бік симпатикотонії з вірогідним підвищенням індексу LF/HF до $(2,07 \pm 1,10)$ ($p < 0,05$).

Висновки. Вегетативний гомеостаз у 60,9 % дітей із НАЖХП та ожирінням порушений у бік ваготонічних впливів переважно за рахунок хворих із НАЖХП (33,3 % випадків) на фоні зниження функціональних резервів організму у 39,3 % хворих з переважанням гуморальної ланки ВНС у хворих із НАЖХП.

Зигало Е.В., Шевцова О.М.

Державна установа «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Рівень стресостійкості у хворих на преанцерозні стани шлунка залежно від стану тонкокишкової мікробіоти

Мета: оцінити рівень стресостійкості за дослідженням варіабельності серцевого ритму (ВСР) у хворих на преанцерозні стани шлунка залежно від стану тонкокишкової мікробіоти.

Матеріали та методи. Обстежено 40 хворих на хронічний атрофічний гастрит, які були розподілені на 3 групи залежно від ступеня вираженості синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) в тонкому кишечнику: I групу становили 17 хворих із 1 ступенем вираженості змін у СНБР; II — 11 осіб із 2 ст. вираженості змін СНБР, III — 12 осіб із 3 ст. вираженості СНБР. Оцінку ВСР проводили, використовуючи хмарну технологію автоматизованої інтерпретації ЕКГ (PRECISE-діагностика). За допомогою стрес-індексу (Stress Index, SI) визначали стресостійкість організму. Для діагностики СНБР виконувався дихальний водневий тест із лактозою з використанням газоаналізатора Gastro Gastrolyzer.

Результати. Аналіз показника SI виявив у половини обстежених хворих ознаки недостатньої стресостійкості у вигляді тривожності у 45,0 % та ознаки помірного болювого синдрому у 55,0 % хворих із підвищеним

середнім значенням показника до $(224,7 \pm 8,2)$ м/с в спектрі виявлених порушень ($p < 0,05$). Аналіз показника SI залежно від ступеня СНБР в тонкому кишечнику показав вірогідне підвищення його середніх цифр у 83,3 % III групи (збільшення показника SI досягало $(251,88 \pm 6,20)$ м/с) на відміну від більшої кількості хворих I та II груп, де значення стрес-індексу в середньому відзначалися нормальними цифрами — $(72,70 \pm 7,44)$ м/с та $(61,8 \pm 8,9)$ м/с відповідно ($p < 0,05$).

Висновки. У всіх обстежених хворих на преанцерозні стани шлунка визначено СНБР у тонкому кишечнику з різним ступенем вираженості. Недостатній рівень стресостійкості за даними ВСР спостерігався у хворих із вираженим ступенем СНБР (рпм більше 100), що в подальшому може призвести до обтяження хвороби.

Іжа Г.М., Гуца С.Г., Заболотна І.Б.

ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса, Україна

Клініко-експериментальне дослідження ефективності застосування бентонітової глини в комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки

Мета: вивчення ефективності внутрішнього прийому суспензії бентоніту у щурів з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та обґрунтування доцільності використання бентоніту в комплексному лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХГС) із супутньою НАЖХП.

Матеріали та методи: експериментальні, анамnestичний та клінічний, загальноклінічні, біохімічні, визначення індексу НОМА, рівня лептину та адипонектину, ультрасонографічне дослідження органів травлення, бактеріологічне дослідження калу, статистичні методи.

Результати. У білих щурів із моделлю НАЖХП застосування суспензії бентоніту з 15 по 30 добу дослідження, за даними мікроскопії, призводить до зменшення стеатозу печінки, відновленню жовчоутворення, жовчовиведення та біоксинтезуючої функції печінки. В крові встановлено обмеження патологічних метаболічних зсувів ліпідного та вуглеводного обміну (стійка тенденція до відновлення глюкози та тригліцеридів), визначено позитивну динаміку до відновлення енергозалежного трансмембранного транспорту іонів за активністю Mg^{2+}/Ca^{2+} -АТФаз і Na^{+}/K^{+} -АТФаз в тканині печінки та балансу антиоксидантної системи (за активністю каталази вмістом малонового діальдегіду). За клінічними дослідженнями, обстежено 40 хворих на ХГС із супутньою НАЖХП, які завершили курс противірусної терапії (ПВТ) та були розподілені на 2 групи. 1 (контрольна) група (20 осіб) отримувала

базисний комплекс лікування (дієтотерапія, що відповідала середньоземноморській дієті, режим дозованих фізичних навантажень). Хворі 2 групи додатково отримували внутрішньо препарат на основі бентонітової глини — 10 днів (1 доза 3 рази на день). Оцінку ефективності лікування проводили через місяць від початку лікування.

Висновки. Проведене лікування в обох групах супроводжувалося позитивною динамікою більшості ознак захворювання. Але суттєва перевага спостерігалася у другій групі, де було встановлено нормалізацію холестатичного та дисліпідемічного синдромів, тобто доведено вплив на патогенетичні ланки прогресування НАЖХП. Отримані результати доводять доцільність використання препарату з бентонітом у комплексному лікуванні хворих на ХГС із супутньою НАЖХП.

Кавин В.О.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Оцінка проявів гіпоксичного гепатиту та порушення обміну ліпопротеїнів у щурів при експериментальному абдомінальному сепсисі

Мета: вивчити показники стану печінки, обмін ліпопротеїнів та патоморфологічні зміни печінки в умовах експериментального абдомінального сепсису.

Матеріали та методи. Вивчено окремі біохімічні показники печінки, порушення ліпідного обміну та проведено морфологічне дослідження печінки у 15 щурів в умовах експериментального абдомінального сепсису. Для дослідження були використані щури-самці вагою 151–210 грамів. Ін'єкцією 30% калової суспензії в черевну порожнину щура був викликаний абдомінальний сепсис. Для дослідження проводився забір крові через 24 години від початку експерименту.

Результати. Як показали дослідження, вміст Ала та АсА у крові піддослідних щурів був виражено підвищеним і становив відповідно $(185,3 \pm 0,6)$ Од/л та $(477,2 \pm 0,3)$ Од/л. У трьох піддослідних щурів ці показники дорівнювали $(197,4 \pm 0,6)$ Од/л (Ала) та $(501,2 \pm 0,2)$ Од/л (АсА), що вказувало на тяжкий перебіг абдомінального сепсису. Вміст α -ліпопротеїнів (ХЛВГ) зростав та становив $(1,49 \pm 0,03)$ ммоль/л порівняно з контрольними показниками. У трьох щурів цей показник досягав $(1,71 \pm 0,02)$ ммоль/л. Вміст β -ліпопротеїнів (ХЛНГ) та тригліцеридів зростав і становив $(0,29 \pm 0,04)$ ммоль/л та $(0,83 \pm 0,02)$ ммоль/л відповідно. Вміст холестерину у щурів також зростав до $(2,18 \pm 0,05)$ ммоль/л. Вміст пре- β -ліпопротеїнів, які поряд із β -ліпопротеїнами належать до прозапальних ліпопротеїнів, зростав до $(0,43 \pm 0,04)$ ммоль/л, хоча у трьох щурів виявлено зниження вмісту холестерину до $(1,85 \pm 0,05)$ ммоль/л. При мікроскопічному дослідженні зразків печінки її строма та паренхіма набрякли. В паренхімі печінки експериментальних щурів

були виявлені незначні крововиливи. Вени печінки були повнокровні та розширені. Міжклітинні простори розширені. Гепатоцити були з ознаками зернистої та вакуольної дистрофії, їх цитоплазма просвітлена через набряк, спостерігається зменшення кількості та передоболонкової конденсації хроматину, що було характерним для трьох щурів із вираженим перебігом абдомінального сепсису та вказувало на розвиток гіпоксичного гепатиту.

Висновки. В умовах експериментального абдомінального сепсису виникають порушення печінки, що призводять до розвитку гіпоксичного гепатиту. Ці порушення проявляються змінами показників стану печінки, вмісту ліпопротеїнів та мікроскопічними змінами гепатоцитів.

Котик Ю., Андрійченко І.

Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Клінічні особливості ерозивно-виразкових уражень шлунка в учасників бойових дій

Мета: оцінити особливості клініки, діагностики та лікування ерозивних захворювань шлунка у військовослужбовців — учасників бойових дій.

Матеріали та методи. У клініці гастроентерології Національного військово-медичного клінічного центру (НВМКЦ) «Головний військовий клінічний госпіталь» («ГВКГ») під спостереженням знаходилося 100 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з ерозивно-виразковими ушкодженнями шлунка, що було підтверджено ендоскопічно. Розподіл на групи здійснювався відповідно до участі у бойових діях. Основну групу ($n = 50$) становили діючі військовослужбовці, які перебували на лікуванні у НВМКЦ «ГВКГ» з приводу ерозивно-виразкових захворювань шлунка та брали участь у бойових діях на сході України. До групи порівняння ($n = 50$) увійшли діючі військовослужбовці з ерозивно-виразковими захворюваннями шлунка, які не брали участі в бойових діях. Дослідження здійснювалося шляхом ретроспективного аналізу історій хвороби.

Результати. Встановлено, що серед учасників бойових дій виявлялися більш виражені зміни слизової оболонки шлунка. Так, у 26 % комбатантів ендоскопічно визначалися множинні ерозивні ураження слизової оболонки шлунка, тоді як аналогічні ураження серед некомбатантів дорівнювали всього 14 % ($P < 0,05$). Виразки шлунка серед комбатантів траплялися в 20 % випадків, а в некомбатантів — у 16 %. Варто зазначити, що серед військовослужбовців — учасників бойових дій середній розмір виразки становив $(1,70 \pm 0,55)$ см, в осіб, які не брали участі в бойових діях, середній розмір виразок був $(1,00 \pm 0,16)$ см ($P < 0,05$). Серед комбатантів зустрічалися виразки великих розмірів (максимальний розмір — $4,5 \times 2,5$ см), тоді як в осіб, які не брали участі в бойових діях, виразки були середніх розмірів

(максимальний розмір виразкових дефектів становив 2×1 см). Окремі особливості виявлено під час аналізу медикаментозних схем лікування в групах порівняння. Так, під час лікування в обох групах переважно використовувалася перша лінія АГБТ із застосуванням препаратів ІПП, кларитроміцину й амоксициліну. Проте в групі учасників бойових дій в 1,4 раза частіше додатково призначалось симптоматичне лікування спазмолітичними препаратами, що може свідчити про тяжчий перебіг захворювання.

Висновки. Аналіз отриманих даних свідчить про те, що у військовослужбовців — учасників бойових дій має місце тяжчий перебіг ерозивно-виразкових захворювань гастродуоденальної зони, що потребує додаткової симптоматичної терапії та може бути пов'язаним з підвищеним рівнем стресу, порівняно з військовослужбовцями, які не брали участі у бойових діях.

Кравченко В.М., Сенюк І.В., Шовкова О.В.
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Вивчення послаблювальних та гепатопротекторних властивостей екстрактів, отриманих з плодів сливи домашньої

Актуальність. Пошук засобів, що нормалізують моторно-евакуаторну функцію травного тракту (прокінетиків), привертає увагу лікарів-дослідників протягом кількох століть, оскільки порушення моторики лежать в основі патогенезу багатьох захворювань, таких як гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, гепатити, виразка шлунка, синдром подразненого кишечника (СПК), рак тощо. Тому пошук нових послаблювальних лікарських засобів (ЛЗ) рослинного походження з тривалим і безпечним терміном вживання є актуальним питанням сучасної медицини.

Мета: оцінити вплив екстрактів з плодів сливи домашньої на моторику шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та на показники функціонального стану печінки за умов модельної патології.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були екстракти, отримані з плодів сливи: водний екстракт (ЕС-1), спиртовий екстракт (ЕС-2), сухий екстракт, що містить волокна клітковини (СЕВ), сухий екстракт з полісахаридним комплексом (СЕПК). При експериментальному дослідженні екстрактів були використані: фармакологічні (моделювання лоперамід-індукованого запору, порушення перистальтики кишечника барієм хлориду, алкогольного ураження печінки, коморбідного функціонального запору на тлі комбінованого алкогольного ураження печінки), біохімічні (визначення вмісту у сироватці крові загального білка (ЗБ) та сечовини, активності ензимів аланінамінотрансферази (АсАТ), аспартат-амінотрансферази (АлАТ), лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтрансептидази (ГГТП); визначення рівня дієнових кон'югатів (ДК), ТБК активних продуктів

(ТБК-АП), гідроперекисів ліпідів (ГПЛ), відновного глутатіону (ВГ), α -токоферолу, ЗЛ, ХР, ТГ, ВЖК та ЗФЛ у гомогенаті печінки) та гістологічні (дослідження морфоструктури печінки) методи.

Результати. При вивченні послаблювальної дії чотирьох екстрактів з плодів сливи домашньої (ЕС-1, ЕС-2, СЕВ, СЕПК) за здатністю впливати на перистальтику кишечника мишей експериментально обґрунтовано більшу послаблювальну активність на моделі лоперамід-індукованого запору екстракту СЕВ у дозі 75 мг/кг (26 %) та екстракту СЕПК у дозі 50 мг/кг (22 %), що перевищила активність препарату порівняння піколакс у дозі 0,3 мл/кг (18 %); та на моделі порушення перистальтики кишечника барієм хлориду — активність екстракту СЕВ у дозі 200 мг/кг (29 %), перевищувала максимальну активність екстракту СЕПК у дозі 100 мг/кг (26 %) та препарату порівняння піколакс у дозі 0,3 мл/кг (27 %). На моделі алкогольного ураження печінки при вивченні гепатопротекторної дії екстрактів СЕВ та СЕПК встановлено, що більшу ефективність за даними біохімічних та морфологічних досліджень виявляв екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг. Екстракт СЕВ порівняно з тваринами групи контрольної патології вірогідно знижував активність показників АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТП та сечовини на 30, 29, 31, 29 та 23 % відповідно, вірогідно підвищував рівень ЗБ, зменшував уміст ДК, ТБК-АП, ГПЛ — на 29, 21 та 23 % відповідно та вірогідно збільшував рівень показників антиоксидантної системи — ВГ та α -токоферолу на 39 та 42 %. За досліджуваними показниками екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг не поступався препарату порівняння силібор у дозі 25 мг/кг. Для подальших досліджень був відібраний більш активний екстракт СЕВ у дозі 200 мг/кг, що отримав умовну назву прунофіт. На моделі лоперамід-індукованого запору підтверджений помірний послаблювальний ефект екстракту прунофіт без провокування секреторної діареї на відміну від препарату порівняння сеннадексин, що вірогідно збільшує показник відстані, яку пройшла контрастна маса, у 1,3 раза, та зниження кількості фекальних болюсів у товстій кишці в 1,8 раза відносно контрольної патології. Послаблювальна дія екстракту прунофіт реалізується головним чином через посилення моторики кишечника. Гепатопротекторна дія прунофіту реалізується переважно через протейнсинтезуючі (підвищення рівня ЗБ у 1,2 раза), детоксикуючі (зниження рівня сечовини у 1,6 раза) антицитолітичні (зниження активності АлАТ у 1,7 раза) та жовчосекреторні (зниження активності ЛФ у 1,4 раза) його властивості.

Висновки. Аналіз отриманих експериментальних даних показав наявність в екстракті прунофіт у дозі 200 мг/кг помірного послаблювального ефекту, що реалізується в основному через посилення моторики кишечника, та здатності до стабілізації функціонального стану печінки. Вказані ефекти досліджуваного екстракту виявлялися при лікуванні запорів на тлі підгострого ураження печінки та не поступалися, а у деяких випадках навіть перевершували ефекти від комплексного лікування послаблювальним та гепатопротекторним референс-препаратами. Важливим є те, що екстракт

прунофіт на відміну від сенадексину у разі послаблення не викликав у тварин ознак діареї, що може стати вигідною рисою даного засобу при подальшому поглибленому вивченні. Екстракт прунофіт продемонстрував, що може стати перспективною альтернативною заміною комбінованого комплексного лікування рослинними послаблювальними ЛЗ та гепатопротекторами, що дозволить уникнути поліпрагмації при терапії коморбідних станів у гастроентерології, пов'язаних з функціональними запорами та порушеннями функціонального стану печінки.

Мелащенко С.Г., Ксенчин О.О.

Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Імплементація положень Ліонського консенсусу з діагностики ГЕРХ при проведенні мультиканального імпеданс-рН-моніторингу в осіб з резистентністю до інгібіторів протонної помпи

Мета: з'ясувати поширеність феномену гіперсенситивного стравоходу (ГСС), функціональної печії (ФП) та їх поєднання з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) при клінічній резистентності до інгібіторів протонної помпи (ІПП).

Матеріали та методи. Дослідження було проведено в амбулаторних умовах за допомогою вітчизняної системи мультиканального імпеданс-рН-моніторингу (МІП-рН-М) АГ-3рН-4R. Критерієм резистентності до ІПП була відсутність загального клінічного покращення та/або зменшення інтенсивності (частоти) печії > 75 % від вихідного рівня, оціненої самим пацієнтом через тиждень прийому подвійних стандартних доз ІПП за допомогою візуальної аналогової шкали. Після тижневого припинення прийому ІПП пацієнтам виконувався 24-годинний МІП-рН-М стравоходу в режимі звичайного харчування; 11 пацієнтам проводились повторні МІП-рН-М з дворазовим прийомом стандартних доз ІПП з метою уточнення характеру резистентності. У дослідження були включені 36 жінок та 33 чоловіки з середнім віком ($41,2 \pm 2,5$) року, з яких у 9 був стравохід Барретта, у 17 — ерозивна форма ГЕРХ. Поява симптомів при моніторингу фіксувалась у прилад та нотувалась в щоденник, що давало можливість розрахувати SAP/SI (symptom association probability/symptom index), які є ключовими в діагностиці ГСС та ФП. МІП-рН-М-критеріями ГЕРХ були положення Lyon consensus (2018).

Результати. Найбільш частим варіантом резистентності до ІПП була ФП — 29 спостережень. При цьому у 6 пацієнтів вона була поєднаною з ГЕРХ. ГСС спостерігався у 15 осіб, у поєднанні з ГЕРХ — у 3 хворих (у двох з яких був стравохід Барретта). Діагноз ізольованої ГЕРХ було доведено у 25 випадках, з яких у 8 це було пов'язано з недостатнім ацидоінгібуючим ефектом (час з інтрагастральним рН > 4 коротший за 16–18

годин). У решти 17 осіб з ГЕРХ, незважаючи на наявність ендоскопічних та/або МІП-рН-М-підтверджень, пояснення резистентності знайдено не було. В усіх у день моніторування, на жаль, були відсутні симптоми хвороби, ймовірно через іншу подразнюючу доміную — трансназальний зонд. В таких умовах гіперсенситивність може тимчасово зникати.

Висновки. ФП є найбільш частою причиною резистентності печії до ІПП (42,0 % спостережень). ГСС, який спостерігався у 21,7 %, є недооціненим при МІП-рН-М феноменом через асимптомність хворих у день моніторування, що вимагає проведення 48-годинних досліджень або пошуку провокуючих гіперсенситивності дієт з високим вмістом жирів. Поєднання ГЕРХ з ФП або ГСС є поширеним явищем при резистентності до ІПП і сягає 26,5 % серед усіх випадків із підтвердженою ГЕРХ. Найменш поширеною причиною резистентності до ІПП є низька чутливість до цієї групи препаратів — 11,6 % від усіх спостережень.

Молдован П.М.

Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці, Україна

Порушення кишкового мікробіоценозу в дітей із виразкою дванадцятипалої кишки

Актуальність. Кишковий мікробіоценоз являє собою високоорганізовану систему з регуляцією якісного та кількісного складу мікрофлори в різних динамічних станах організму людини.

Мета: дослідити зміни в мікробіоценозі порожнини товстої кишки дітей із виразкою дванадцятипалої кишки.

Матеріали та методи. Проведено лабораторне обстеження 110 дітей віком 10–18 років із виразкою дванадцятипалої кишки на базі КНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня». Дослідження мікрофлори товстої кишки проводилося відповідно до рекомендацій Р.В. Епштейн-Литвак і Ф.Л. Вільшанської (1977). Використовувався класичний метод посіву фекалій, розведених в ізотонічному розчині натрію хлориду (10^2 – 10^9), на диференціально-діагностичні середовища. Залежно від інфікування *H. pylori* дітей було розподілено на дві групи: *H. pylori*-позитивні ($n = 86$) та *H. pylori*-негативні ($n = 24$).

Результати. Порушення якісного та кількісного складу кишкової мікрофлори зареєстровано майже в усіх дітей, які були під спостереженням (91,8 %, із них у 4,5 % осіб виявлена патогенна мікрофлора, у решти — різноваріантні порушення умовно-патогенної флори). Виразка дванадцятипалої кишки, асоційована з *H. pylori*, частіше траплялася у дітей віком 10–14 років. Ці пацієнти характеризувалися суттєвим зниженням вмісту біфідобактерій, пептострептококів та ентерококів, менш вираженим зниженням рівня лактобактерій та ентеробактерій *Pantotea* на фоні підвищення вмісту умовно-патогенних анаеробних

бактерій роду *Clostridium* у 10 разів, *P. niger* — у 6 разів, факультативних анаеробних та аеробних ентеротоксигенних та ентеропатогенних ешерихій, а також більше ніж у 3 рази — умовно-патогенних протеїв і стафілококів. Найбільш часто виявляються відхилення в бік зростання вмісту дріжджоподібних грибів роду *Candida*. *H. pylori*-негативні пацієнти з виразкою дванадцятипалої кишки характеризувалися менш вираженим пригніченням росту симбіотичної мікрофлори (біфідобактерій, лактобацил, бактероїдів, кишкової палички). Виявлені нами відхилення в показниках мікрофлори кишечника можуть призводити до подальшої колонізації слизової оболонки патогенними і умовно-патогенними мікроорганізмами, погіршувати перебіг захворювання та знижувати ефективність антихелікобактерної терапії.

Висновки. Перебіг *H. pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей супроводжується розвитком виражених дисбіотичних явищ, які потребують корекції.

Мосійчук Л.М., Татарчук О.М.,
Сімонова О.В., Шевцова О.М.,
Коненко І.С., Петішко О.П.

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

Роль інтерлейкіну-8 у розвитку коморбідності у хворих із передраковими станами шлунка

Мета: визначити роль інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) у розвитку коморбідності у хворих із передраковими станами шлунка.

Матеріали та методи. Було обстежено 76 пацієнтів із передраковими станами шлунка, які перебували на лікуванні у відділенні захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Критерії включення до обстеження: кишкова метаплазія в тілі та/або антральному відділі шлунка, атрофія в тілі шлунка. За результатами ультразвукового дослідження щитоподібної залози (ЩЗ) пацієнти розподілені на групи: І група — 37 осіб із вузловими змінами ЩЗ, ІІ група — 24 осіб із дифузними змінами ЩЗ, ІІІ — 15 осіб без змін у ЩЗ. Контрольну групу становили 10 здорових осіб. Верхню ендоскопію проводили з використанням системи Evis Exera III та гастроскопу Olympus 190 (Японія). У сироватці крові визначали рівень ІЛ-8 імуноферментним методом з використанням наборів реактивів фірми «Вектор-БЕСТ» (Росія).

Результати. Проведені дослідження показали, що найвищий рівень прозапального ІЛ-8 встановлено у хворих І групи. Так, медіана концентрації ІЛ-8 у цих хворих була вірогідно вище в 2,6 ($p < 0,05$), 1,6 ($p < 0,05$) та 1,8 рази ($p < 0,05$) порівняно з контрольною, ІІ та ІІІ групами хворих відповідно. Медіана значення рівня ІЛ-8 у сироватці крові ІІ та ІІІ груп хворих вірогідно не відрізнялась від контрольних значень. Необхідно

відзначити, що його рівень підвищений у 59,5 % хворих І групи, у 45,8 % хворих ІІ групи та у 20,0 % хворих ІІІ групи. Рівень ІЛ-8 залежав від віку ($r = +0,29$; $p < 0,05$) та статі хворого ($r = +0,31$; $p < 0,05$), позитивно корелював із кишковою метаплазією кута шлунка ($r = +0,36$; $p < 0,05$). У ІІ групі хворих було встановлено кореляційний зв'язок між змінами структури ЩЗ та рівнем ІЛ-8 ($r = +0,43$; $p < 0,05$).

Висновки. Концентрація ІЛ-8 у хворих із вузлами ЩЗ була вірогідно вище в 2,6 ($p < 0,05$), 1,6 ($p < 0,05$) та 1,8 рази ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою, хворими з патологією ЩЗ без вузлів та хворими без патології ЩЗ відповідно.

Неверовський А.В.

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

Ефективність пробіотичних бактерій *L. plantarum* у досягненні цілей терапії дисліпідемії та модифікації серцево-судинного ризик

Мета: порівняти ефективність комбінації пробіотика на основі *L. plantarum* та симвастатину з монотерапією симвастатином у досягненні цілей лікування дисліпідемії та модифікації серцево-судинного ризику (ССР) у пацієнтів з дисліпідемією.

Матеріали та методи. Дослідження включало 77 пацієнтів обох статей віком 40–74 років з дисліпідемією та без анамнезу тяжких серцево-судинних подій. Учасники були розподілені на 2 групи: головна ($n = 41$) — хворі отримували комбіноване лікування (1 капсула із *L. plantarum* 2×10^9 КУО та симвастатин 20 мг 1 раз на добу) та контрольна ($n = 36$) — хворі отримували монотерапію симвастатином 20 мг 1 раз на добу. Дослідження включало 5 візитів (перші 2 скринінгові, наступні 3 — через 4, 8 та 12 тижнів лікування). На 1, 3, 4 та 5 візитах відбувався забір крові для визначення показників ліпидограми, проводилась оцінка ССР за 5 валідованими шкалами ризику: Globorisk, Framingham, 2013 ACC/АНА алгоритм, PROCAM та шкалою ВООЗ. Було визначено вважати лікування ефективним за умови досягнення $\geq 20\%$ зниження рівнів загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ССР після закінчення дослідження.

Результати. Частота досягнення цілей лікування у пацієнтів на комбінованому лікуванні та пацієнтів на монотерапії симвастатином становила відносно: зниження ЗХ — 63,4 % та 27,8 % відповідно, ВШ = 2,28 (95% ДІ 1,28–4,06), $p = 0,004$; зниження ЛПНЩ — 85,4 % та 41,7 % відповідно, ВШ = 2,05 (95% ДІ 1,36–3,08), $p < 0,001$; зниження ССР за шкалою Framingham — 70,7 % та 33,3 % відповідно, ВШ = 2,12 (95% ДІ 1,28–3,51), $p = 0,003$; зниження ССР за ACC/АНА алгоритмом — 51,2 % та 25 % відповідно, ВШ = 2,05 (95% ДІ 1,08–3,88), $p = 0,035$; зниження ССР за шкалою PROCAM — 65,9 % та 25 % відповідно, ВШ = 2,63 (95%

ДІ 1,44–4,83), $p < 0,001$; зниження ССР за алгоритмом ВООЗ — 56,1 % та 25 % відповідно, ВШ = 2,24 (95% ДІ 1,2–4,2), $p = 0,012$.

Висновки. Додаткове призначення пробіотику на основі *L. plantarum* до симвастатину було в більше ніж 2 рази ефективнішим у досягненні визначених кінцевих цілей лікування відносно зниження ЗХ, ЛПНЩ та рівнів ССР за 4 валідованими шкалами порівняно з монотерапією симвастатином. Отже, пробіотики на основі *L. plantarum* потенційно можуть бути рекомендовані як додаткова терапія для збільшення клінічної ефективності корекції дисліпідемії та модифікації серцево-судинного ризику.

Півторак К.В., Феджага І.В., Яковлева О.О.
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Новий спосіб поліпшення ранньої діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки

Мета: вдосконалити визначення наявності НАЖХП у чоловіків і жінок Поділля першого зрілого віку шляхом визначення комплексу антропометричних параметрів пацієнтів.

Матеріали та методи. Обстежили 112 хворих на НАЖХП першого зрілого віку. Як контроль первинні показники антропометричних і соматотипологічних досліджень 225 практично здорових міських чоловіків і жінок Поділля аналогічного віку надані з банку даних матеріалів науково-дослідного центру. Усім здійснили антропометричне обстеження за схемою В.В. Бунака. Застосували метод дискримінантного аналізу.

Результати. Усім чоловікам вираховували індекс маси тіла, вимірювали обвід талії, обвід стегон, висоту надгруднинної точки, висоту лобкової точки, вираховували відношення обводу талії до обводу стегон, визначали м'язову масу за Матейко. Усім жінкам вираховували індекс маси тіла, вимірювали обвід талії, обвід стегон, висоту надгруднинної точки, висоту лобкової точки, обводу грудної клітки на видиху. Формування неалкогольної жирової хвороби печінки прогнозували шляхом визначення показника класифікації (Df1 та Df2) залежно від статі за розробленими формулами на основі дискримінантного аналізу антропометричних показників:

в чоловіків:

$$Df1 = -648,045 - 1,853 \cdot BMI + 434,313 \cdot OBT/OBBV + 6,461 \cdot ATND + 2,311 \cdot T - 2,206 \cdot MM;$$

$$Df2 = -724,218 - 2,422 \cdot BMI + 560,686 \cdot OBT/OBBV + 6,814 \cdot ATND + 1,076 \cdot T - 2,655 \cdot MM;$$

у жінок:

$$Df1 = -123,026 - 0,109 \cdot BMI - 0,923 \cdot OBT + 0,470 \cdot OBGK_2 + 1,509 \cdot OBBV + 2,523 \cdot T;$$

$$Df2 = -101,035 + 0,554 \cdot BMI - 0,091 \cdot OBT + 0,240 \cdot OBGK_2 + 1,046 \cdot OBBV + 1,610 \cdot T,$$

де Df1 — величина показника класифікації здорових осіб (умовні одиниці); Df2 — величина показника класифікації хворих на НАЖХП (умовні одиниці); ATND — висота надгруднинної точки (см); BMI — індекс маси тіла (умовні одиниці); MM — м'язова маса за Матейко (кг); OBBV — окружність стегон (см); OBGK₂ — окружність грудної клітки на видиху (см); OBT — окружність талії (см); OBT/OBBV — співвідношення окружності талії до окружності стегон (умовні одиниці); T — різниця між висотою надгруднинної точки та висотою лобкової точки (см).

Якщо показник класифікації Df1 < Df2, то в обстеженого прогнозують формування неалкогольної жирової хвороби печінки, а при Df1 > Df2 — відсутність цієї хвороби.

Висновки. Встановлено антропометричні критерії діагностики НАЖХП для чоловіків і жінок першого зрілого віку, що дають можливість запідозрити захворювання вже при першому обстеженні пацієнта.

Пролом Н.В., Галінський О.О.,
Тарабаров С.О., Руденко А.І.

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

Тонус сфінктерів езофагогастроудоденальної зони у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми

Мета: оцінити тиск в пілоричному та нижньому стравохідному сфінктері (НСС) у пацієнтів з грижею стравохідного отвору діафрагми.

Матеріали та методи. Дослідження проведено у 42 пацієнтів відділу хірургії органів травлення Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» з діагностованими грижами стравохідного отвору діафрагми (ГСОД), розподілених на групи: I — ковзні (аксіальні) грижі, II — параезофагеальні грижі, III — змішані грижі, IV — ГСОД, поєднана з гастро-езофагеальною рефлюксною хворобою. Тонус пілородуоденального сфінктера визначали шляхом цифрової пневмобалонної манометрії під ендоскопічним контролем положення реєструючого балона.

Результати. За результатами дослідження встановлено, що в пацієнтів із ГСОД середні показники зростання тиску в балоні під час проходження зони нижнього стравохідного сфінктера становили (12,99 ± 3,25) мм рт.ст., тоді як при проходженні пілородуоденального сфінктера (ПДС) — (31,02 ± 2,99) мм рт.ст., що більше ніж у 2,4 раза ($p < 0,01$). У пацієнтів з I типом — ковзними (аксіальними) ГСОД тиск при проходженні зони НСС дорівнював (15,38 ± 4,56) мм рт.ст., тоді як тиск у зоні ПДС був в 2,1 раза вищим ($p < 0,05$), знаходячись на рівні (32,74 ± 3,76) мм рт.ст. У пацієнтів II групи тиск у балоні під час проходження НСС становив (11,55 ± 5,08) мм рт.ст.; щодо тиску у зоні ПДС, то він знаходився на рівні (26,12 ± 7,37) мм рт.ст., що не мало статистично значущої різниці, хоча

можна прослідкувати збереження тенденції до переважання тиску в ПДС на 57,0 %. У пацієнтів III групи під час дослідження не було виявлено супротиву проходженню балона в зоні вхідного отвору шлунка, тоді як у зоні ПДС відзначалось зростання тиску в балоні до рівня ($29,99 \pm 11,13$) мм рт.ст. відносно тиску в балоні, розміщеному в порожнині цибулини дванадцятипалої кишки. У пацієнтів IV групи з діагностованою гастро-езофагеальною рефлюксною хворобою значення тиску в зоні НСС становило ($9,81 \pm 3,18$) мм рт.ст. і не мало статистично значущих відмінностей від тиску в зоні ПДС, який дорівнював ($25,58 \pm 8,88$) мм рт.ст., хоча в середньому був вищим на 62 %.

Висновки. Встановлено, що в пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми тиск у балоні під час проходження зони пілородуоденального сфінктера був в 2,4 раза вищим, ніж під час проходження зони нижнього стравохідного сфінктера. Лише серед пацієнтів з третім типом (змішані грижі) зростання тиску в зоні нижнього стравохідного сфінктера було відсутнім повністю.

Пролом Н.В., Зигало Е.В., Руденко А.І.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Особливості взаємовідносин агресивних та захисних факторів слизової оболонки шлунка у хворих на патологію езофагогастроуденальної зони з порушенням адаптаційного потенціалу та вегетативного гомеостазу (за даними PRECISE-діагностики)

Мета: оцінити вегетативний тонус та адаптаційний потенціал організму за показниками варіабельності серцевого ритму (ВСР) у хворих на патологію езофагогастроуденальної зони (ЕГДЗ) залежно від співвідношення факторів агресії та захисту слизової оболонки шлунка.

Матеріали та методи. У 77 хірургічних хворих із патологією ЕГДЗ оцінювали вегетативний тонус, адаптаційний потенціал організму за допомогою показників ВСР, використовуючи сучасний метод PRECISE-діагностики, залежно від взаємовідносин факторів агресії та захисту слизової оболонки шлунка (СОШ), у соці якого вивчали рН, концентрацію пепсину та глікопротеїнів, а також фукози та сіалових кислот. Хворі були розподілені на 3 репрезентативні групи: I — 33 (42,9 %) хворих із рефрактерною до стандартної консервативної терапії гастро-езофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) та грижами стравохідного отвору діафрагми (ГСОД); II — 28 (36,3 %) хворих на ахалазію кардії (АК); III — 16 (16,8 %) хворих з порушенням прохідності пілородуоденального сфінктера внаслідок ускладненого стенозуванням перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК).

Результати. При аналізі взаємовідносин факторів агресії та захисту у СОШ були виділені такі адаптаційно-компенсаторні варіанти: гіперреактивний — одночасне підвищення факторів як агресії, так і захисту; компенсаторний — підвищення рівня агресивних факторів на фоні нормальних захисних показників; декомпенсаторний — підвищення рівня агресивних факторів одночасно зі зниженням факторів захисту. За даними дослідження ВСР за допомогою PRECISE-діагностики, у 55,8 % хірургічних хворих визначено суттєве порушення адаптаційних можливостей організму за рахунок хворих на КСОД та АК. Причому вираженість змін та частота виникнення були притаманні більшості хворих на КСОД ($p < 0,05$). ВНС у 85,7 % хірургічних хворих із патологією ЕГДЗ функціонує в режимі дисбалансу її симпатичної та парасимпатичної ланок з превалюванням частоти симпатикотонії (71,2 %) у спектрі виявлених порушень із ваготонічною домінантою у 35,7 % хворих на АК ($p < 0,05$). Адаптаційний потенціал організму у 85,2 % хірургічних хворих був зниженим при декомпенсаторному варіанті взаємовідносин факторів агресії та захисту у шлунковому соці переважно за рахунок хворих із КСОД та АК.

Висновки. Дефіцит і диспропорція компонентів полімерних структур слизового гелю призводить до зменшення стійкості глікопротеїнів, що сприяє агресивним діям протеолітичних ферментів з подальшим формуванням патологічного процесу в СОШ ЕГДЗ на фоні зниження адаптаційних можливостей організму.

Савічан К.В.¹, Лисак А.В.², Божицька О.М.²,
Іванова А.Ю.¹, Трачук Н.А.¹, Войтович А.В.¹

¹ Українська військово-медична академія,
м. Київ, Україна

² Національний військово-медичний клінічний центр
«Головний військовий клінічний госпіталь»,
м. Київ, Україна

Морфофункціональні зміни печінки у поранених військовослужбовців

Мета: дослідити частоту та структуру морфологічних змін печінки у поранених військовослужбовців.

Матеріали та методи. Проведено аналіз аутопсійного матеріалу 21 первинно здорового померлого внаслідок вогнепальних поранень різної локалізації під час проведення антитерористичної операції (АТО)/операції Об'єднаних сил (ООС) без первинного ураження печінки (забарвлення гематоксилін-еозином, гістологічні препарати аналізували на світлооптичному рівні за допомогою мікроскопа Olympus BX-40 (Olympus Europe GmbH, Японія) при збільшеннях мікроскопа: $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$).

Результати. У 6 померлих протягом 4–7 днів після поранення у паренхімі печінки визначалися такі зміни: лейкоцитоз судин мікроциркуляторного русла, спазм артерій, шунтування кровотоку, зерниста дистрофія, втрата гепатоцитами глікогену, моноцелюлярні, гру-

пові, зональні, мостоподібні некрози гепатоцитів з інфільтрацією нейтрофілами периметра зон некрозу або самих цих зон. У 6 померлих протягом 8–14 днів після поранення визначалися: лейкоцитоз синусоїдів із крайовим стоянням лейкоцитів, набухання, вакуолізація і десквамація зірчастих ретикулоендотеліоцитів, дисконкомплексія печінкових балок, лейкоцитоз синусоїдів, зерниста та меншою мірою вакуольна дистрофія, моноцелюлярні та групові некрози гепатоцитів навколо центральних вен, зникнення глікогену з їх цитоплазми. У портальних зонах і частках виявлялися інфільтрати, сформовані переважно з лімфоцитів. У 9 померлих через 15 та більше днів після поранення виявлялися явища гістологічної перебудови, що характеризуються анізоцитозом гепатоцитів, появою гепатоцитів із великими ядрами, у 88,9 % поранених — появою фіброзу (n = 8).

Висновки. Гістологічне дослідження печінки померлих внаслідок вогнепальних поранень свідчить про наявність ознак гістоструктурних змін паренхіми печінки, максимально виражених через 8–14 днів після травми. Можливим клінічним наслідком цих змін є вторинна гепатопатія, що є важливою складовою синдрому поліорганної недостатності. На це необхідно зважати при лікуванні постраждалих з вогнепальними пораненнями.

Сахарова Т.С., Безугла Н.П.

*Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна*

Моніторинг впровадження протоколів провізора (фармацевта) при відпуску з аптеки жовчогінних фітопрепаратів

Мета: визначити відповідність дій провізора протоколам провізора (фармацевта), затвердженим наказом МОЗ України від 11.10.2013 р. № 875, при зверненні до аптеки пацієнта/представника пацієнта для придбання безрецептурних жовчогінних препаратів (БЖП), а також рівень поінформованості пацієнтів щодо безпеки їх застосування при самолікуванні.

Матеріали та методи. Опитування провізорів першого столу та анкетування відвідувачів аптечної мережі ТОВ «РостФарм» (м. Харків) за авторською анкетною, яка включала питання щодо спонукання до придбання БЖП, уточнення скарг та з'ясування можливої причини виникнення нездужання, критеріїв вибору певного лікарського препарату (ЛП) та оцінку якості надання консультативної допомоги фармацевтом. Отримані результати опрацьовували за допомогою комп'ютерної програми Statistica 8,0.

Результати. Із загальної кількості респондентів (n = 43) понад третину (37,2 %) купували БЖП за призначенням лікаря. Переважна більшість анкетованих (62,8 %) звертались до аптеки за наявності ознак розладів травлення (печія, відрижка гірким, нудота, тяжкість та дискомфорт у правому підребер'ї) та оби-

рали препарат, виходячи з наявного власного досвіду (32,9 %), засновуючись на рекомендаціях знайомих (20,6 %) або інформації, отриманій з мережі Інтернет та інших медіа (46,5 %). На думку опитаних, можливою причиною виникнення нездужання були дієтичні погіршеності (переїдання, вживання жирної їжі, надмірне вживання алкогольних/слабоалкогольних напоїв (30,2 %), стрес (17,6 %), значне фізичне навантаження (13,9 %) та інше (38,3 %)). Рейтинг найбільш затребуваних БЖП був таким: алохол > жовчогінний збір > фламін > холосас > артишок. Визначено, що лише 37,3 % відвідувачів поінформовані щодо побічної дії і протипоказань ЛП, який вони обрали для самолікування. Дотримуючись протоколу фармацевтичної опіки, провізором було з'ясовано, що у 2 пацієнтів, крім дискомфорту у правому підребер'ї, є скарги на свербіж шкірних покривів (особливо ввечері); у 6 осіб відзначається млявість, слабкість, незначна лихоманка, що набули частого характеру. Наведені зміни самопочуття розцінюються як загрозливі симптоми та є підставою для скерування пацієнтів до лікаря. Результати анкетування показали високий рівень довіри споживачів ліків до рекомендацій провізора за умов раціонального застосування БЖП — дослухаються 88,4 % респондентів.

Висновки. Результати проведеного дослідження є вагомою підставою для більш широкого залучення провізора (фармацевта) до процесу лікарської терапії через надання консультативної допомоги та навчання пацієнтів у межах фармацевтичної опіки.

Сімонова С.А., Хоменко О.М.

*Дніпровський державний медичний університет,
м. Дніпро, Україна
Дніпровський національний університет
імені О. Гончара, м. Дніпро, Україна*

Аналіз адаптаційних реакцій серцево-судинної системи за показниками варіабельності серцевого ритму підлітків-випускників з різним рівнем навчального навантаження

Мета: провести аналіз адаптаційних реакцій серцево-судинної системи (ССС) за показниками варіабельності серцевого ритму (ВСР) у підлітків-випускників залежно від їх навчального навантаження.

Матеріали та методи. Дослідження проведено в м. Дніпро (Україна) із залученням учнів 11 класів середніх загальноосвітніх шкіл (ЗОШ) (І група) і спеціалізованих шкіл з підвищеним рівнем навчання (ліцеїв) (ІІ група). Оцінку ВСР проводили в навчальний період за допомогою PRECISE-діагностики (хмарна технологія автоматизованої інтерпретації ЕКГ) при використанні електрокардіографа з блютуз-з'єднанням і програмним забезпеченням. Аналізували: RMSSD — показник рівня адаптації (кількісна оцінка виснаження резервів адаптації), симпатовагальний баланс

HF/LF (визначення вегетативного тону), загальну потужність спектра (Total power, TP), що свідчить про можливості функціональних резервів організму, стрес-індекс (Stress Index, SI). Проведено статистичну обробку отриманих даних.

Результати. В навчальний період у досліджених підлітків середні показники RMSSD були в межах нормальних значень, але з вірогідним зниженням цього показника у ліцеїстів до $(42,03 \pm 4,73)$ м/с порівняно з учнями ЗОШ $(73,04 \pm 5,18)$ м/с ($p < 0,05$). Але більше ніж у третини ліцеїстів (39,3 %) в період максимального навчального навантаження виявлено ознаки порушення (зриву) адаптації ($p < 0,05$), що свідчить про виражену втому учнів. Вивчення симпатовагального балансу показало, що в I групі переважала частота ваготонії (55,6 %) та ейтонії (27,8 %), тоді як серед ліцеїстів відзначено переважання симпатикотонії (з переважанням серед дівчат) (53,6 %; $p < 0,05$). Виснаженість адаптаційного потенціалу за показниками TP суттєво частіше була виявлена серед ліцеїстів (21,4 %; $p < 0,05$). Аналіз значення SI показав вірогідне підвищення його середніх цифр у підлітків-ліцеїстів — до $(115,73 \pm 12,26)$ на відміну від учнів ЗОШ, в яких значення стрес-індексу в середньому виявлялися нормальними — $(59,71 \pm 8,64)$ м/с.

Висновки. За результатами дослідження встановлено значні порушення адаптаційних реакцій CCC підлітків випускних класів м. Дніпро. Доведено ефективність визначення варіабельності серцевого ритму (за PRECISE-діагностикою) для моніторингу функціонального стану та адаптаційних можливостей CCC випускників у навчальний період.

Сімонова О.В., Мосійчук Л.М.,
Коненко І.С., Петішко О.П.

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

Стан слизової оболонки шлунка за даними ендоскопії з високою роздільною здатністю у хворих на атрофічний гастрит, поєднаний з патологією щитоподібної залози

Мета: визначення особливостей слизової оболонки (СО) шлунка за даними ендоскопічного дослідження з режимами збільшення і вузькосмугової візуалізації (NBI) у хворих на атрофічний гастрит (АГ) залежно від наявності структурних змін щитоподібної залози (ЩЗ).

Матеріали та методи. Макроскопічний стан СО шлунка вивчали за допомогою ендоскопії з використанням відеоендоскопічної системи Evis Exera III та гастроскопа Olympus 190 (Японія), що була проведена в 76 хворих на АГ (18 чоловіків, 58 жінок, середній вік $(58,7 \pm 2,2)$ року). Сонологічне дослідження ЩЗ проведено на сканері Toshiba Xario лінійним трансдьюсером із частотою 5–12 МГц. За його результатами хворі

на АГ були розподілені на такі групи: I — хворі на АГ з вогнищевими змінами в ЩЗ ($n = 37$), II — хворі на АГ з дифузними змінами в ЩЗ ($n = 24$), III — хворі на АГ без змін в ЩЗ ($n = 15$).

Результати. Аналіз отриманих результатів показав, що пацієнтам з вузловими змінами в ЩЗ були притаманні: суттєве збільшення частоти дифузної еритеми СО шлунка (порівняно з II і III групами) ($p < 0,05$), тенденція до збільшення частоти дифузних атрофічних змін СО шлунка (порівняно з I групою), збільшення частоти і поширеності вузлувато-бугристого рельєфу ($p < 0,05$ — порівняно з III групою; $p > 0,05$ — порівняно з II групою), тенденція до збільшення частоти поліпів шлунка (порівняно з II групою, $p > 0,05$), суттєве збільшення частоти гострих ерозій (порівняно з II і III групами, $p < 0,05$), збільшення вдвічі частоти ксантом шлунка (порівняно з II і III групами, $p < 0,05$). Відзначено переважання частоти КМ СО шлунка у пацієнтів зі структурними змінами в ЩЗ (97,3 % і 91,7 % в I і II групах відповідно) на відміну від III групи (75,0 %) ($p > 0,05$); при цьому у пацієнтів з вогнищевими змінами в ЩЗ на відміну від хворих II і III груп відзначено суттєве збільшення частоти дифузного поширення КМ у шлунку (81,1 %), що є вагомою ознакою прогресії передракових змін ($p < 0,05$). Дисплазію СО шлунка виявлено в середньому в 9,2 % випадків тільки у хворих зі структурними змінами ЩЗ (I і II групи) з суттєвим збільшенням частоти цієї ознаки у пацієнтів із вузловими змінами в ЩЗ (16,2 %) ($p < 0,05$).

Висновки. У хворих на АГ, поєднаний з патологією ЩЗ, виявлено суттєве збільшення частоти структурних змін СО шлунка, зокрема передракового характеру, що були більш виражені при вогнищевих змінах у ЩЗ.

Сірчак Є.С., Барані В.Є., Сірчак С.С.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород, Україна

Зміна показників гастроінтестинальних гормонів у сироватці крові хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу

Мета: дослідити особливості зміни рівня гастроінтестинальних гормонів (ГІГ) у сироватці крові хворих на хронічний панкреатит (ХП) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. Обстежено 98 хворих із ХП та ЦД 2 типу. Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні дослідження. Зовнішньосекреторну недостатність (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) визначали за допомогою копрологічного дослідження, виявляли рівень амілази сироватки крові та фекальної еластази-1 (ФЕ-1), а також використовували ^{13}C -змішаний тригліцеридний дихальний тест (^{13}C -3ТДТ). Також визначено рівень ГІГ у сироватці крові (соматостатину — тест-системи фірми Human Somatostatin EIA-1 Kit фірми RayBiotech No. 1.03930004301; гастрину —

ELISA Gastrin-EIA test kit Cat. No CS001 30, холецистокініну — тест-системи Peninsula Laboratories (США) за допомогою імуоферментного аналізу).

Результати. Аналіз рівня ГГ у сироватці крові у хворих на ХП та ЦД 2 типу вказує на їх зміни порівняно з показниками контрольної групи, а саме — статистично вірогідне підвищення рівня соматостатину до $(0,708 \pm 0,044)$ пг/мл при нормі $(0,497 \pm 0,032)$ пг/мл у контрольній групі ($p < 0,05$) та зниження рівня гастрину до $(41,12 \pm 0,11)$ пг/мл при нормі $(76,8 \pm 3,9)$ пг/мл у контрольній групі ($p < 0,01$) і холецистокініну до $(0,54 \pm 0,08)$ нг/мл при нормі $(0,88 \pm 0,16)$ нг/мл у контрольній групі ($p < 0,01$) у сироватці крові ($p < 0,05$). Встановлено залежність між рівнями ГГ та вираженістю ЗСН ПЗ у таких пацієнтів, а саме сильний кореляційний зв'язок між зміною рівня соматостатину та показником ФЕ-1 ($r = 0,92$; $p < 0,01$) та ^{13}C -ЗТДТ ($r = 0,86$; $p < 0,01$), а також середньої сили інтенсивності залежності між показником гастрину та відповідними параметрами ЗСН ПЗ ($r = 0,62$; $p < 0,05$ для ФЕ-1 та $r = 0,60$; $p < 0,05$ для ^{13}C -ЗТДТ відповідно). Детальний аналіз вказує на сильну кореляційну залежність між рівнем інсуліну, НОМА-IR і показником соматостатину ($r = 0,80$; $p < 0,01$ та $r = 0,94$; $p < 0,01$ відповідно). Отже, ГГ, які виробляються зокрема і ПЗ, впливають на зовнішньосекреторну частину залози і, ймовірно, впливають на її функціональну спроможність.

Висновки. 1. У хворих на ХП та ЦД 2 типу встановлено підвищення рівня соматостатину та зниження показника гастрину та холецистокініну в сироватці крові. 2. Виявлено залежність між зміною показників соматостатину та гастрину і вираженістю ЗСН ПЗ у хворих на ХП та ЦД 2 типу, а також рівнем інсуліну та НОМА-IR у даних пацієнтів.

Сорокман Т.В., Остапчук В.Г.,
Молдован П.М.

Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці, Україна

Частота виявлення антитіл до еластази у дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки

Актуальність. Останніми роками спостерігається неухильне зростання частоти поєднаних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей.

Мета: дослідити частоту виявлення антитіл до еластази в дітей із виразкою дванадцятипалої кишки.

Матеріали та методи. Обстежено 37 дітей із виразкою дванадцятипалої кишки віком від 10 до 18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Усім пацієнтам проведено дослідження клінічних та біохімічних аналізів крові, 3-кратне копрологічне дослідження, фіб्रोєзофагогастродуоденоскопію з біопсією шлунка та дванадцятипалої кишки і подальшим морфологічним дослідженням біоптатів, ультразвукове дослідження

органів черевної порожнини з вимірюванням розмірів підшлункової залози натще і після прийому їжі. Дослідження крові та сечі на панкреатичну амілазу, визначення рівня глюкози та глікозилизованого гемоглобіну в крові обстежуваних дітей проводили стандартними методами. Антитіла до еластази в сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою тест-систем фірми Demeditec Diagnostics GmbH (Німеччина).

Результати. Середній вік обстежених дітей становив $(12,8 \pm 1,3)$ року. У цих дітей наростання інтенсивності больового синдрому реєструвалося протягом 1,5 місяця (51 %) або біль виникав періодично впродовж 1–1,5 місяця (14 %). У 79,5 % дітей був мав нападоподібний характер, у 20,5 % хворих був ниючий. Значно частіше біль турбував протягом усього дня та у нічний час. У дітей із виразкою дванадцятипалої кишки вміст глюкози в крові становив $(5,69 \pm 0,03)$ ммоль/л, вміст глікозилизованого гемоглобіну — $(5,92 \pm 0,04)$ %. У 21,6 % обстежених дітей виявлені антитіла до еластази в низьких концентраціях — $(28,9 \pm 4,7)$ Од/мл. Суттєвої різниці ($p > 0,05$) між показником антитіл до еластази при різних локалізаціях виразки дванадцятипалої кишки не спостерігалось. При більш ретельному аналізі встановлено, що антитіла до еластази частіше, однак не вірогідно ($p > 0,05$), виявлялися у дітей із тривалим больовим синдромом. Кореляційний аналіз засвідчив, що між рівнем амілази та наявністю антитіл до еластази кореляційний зв'язок не простежується ($p > 0,05$). Однак зміни в копрограмі частіше відзначалися у дітей із наявними антитілами до панкреатичної еластази.

Висновки. Проведене дослідження встановило наявність антитіл до еластази у дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки із вираженим больовим синдромом, що потребує подальшого дослідження та спостереження.

Сорокман Т.В., Остапчук В.Г.,
Молдован П.М.

Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці, Україна

Порушення внутрішньосекреторної функції підшлункової залози у дітей із виразкою дванадцятипалої кишки

Актуальність. Особливістю хронічних захворювань травної системи у дітей є поліорганність ураження її органів, зокрема підшлункової залози, з подальшим розвитком вторинного порушення її функції.

Мета: оцінити стан внутрішньосекреторної функції підшлункової залози у дітей із виразкою дванадцятипалої кишки.

Матеріали та методи. Обстежено 45 дітей із виразкою дванадцятипалої кишки віком від 10 до 18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Групу

порівняння становили 20 здорових дітей відповідного віку. Для оцінки стану внутрішньосекреторної функції підшлункової залози визначали рівень глюкози та глікозильованого гемоглобіну в крові обстежуваних дітей. Вміст глюкози в крові (за нормальний вміст глюкози в капілярній крові вважали 3,38–5,55 ммоль/л) та рівень глікозильованого гемоглобіну (за норму приймали 4,8–5,9 %) визначали за загальноприйнятими в клінічній практиці методами.

Результати. Вміст глюкози в крові здорових дітей коливався в межах ($4,19 \pm 0,07$) ммоль/л, глікозильованого гемоглобіну — ($4,92 \pm 0,02$ %). У дітей із виразкою дванадцятипалої кишки отримано інші середні показники, зокрема вміст глюкози в крові становив ($5,69 \pm 0,03$) ммоль/л, відсоток глікозильованого гемоглобіну — ($5,92 \pm 0,04$ %). Всім дітям із відхиленнями в показниках глікозильованого гемоглобіну як ад'ювантну терапію призначали додаткові лікарські засоби, а саме ферментумісний препарат та пробіотик, впродовж 2 тижнів. За результатами повторного дослідження після запропонованого курсу лікування встановлено покращення функціонального стану підшлункової залози в дітей із виразкою дванадцятипалої кишки. Зокрема, відбулося вірогідне ($p < 0,05$) зниження рівня глікозильованого гемоглобіну в крові дітей та наближення його значень до показників здорових осіб (рівень глюкози становив ($5,19 \pm 0,02$) ммоль/л, показник глікозильованого гемоглобіну — ($5,80 \pm 0,03$ %)). Отже, наведені вище дані свідчать про позитивний вплив запропонованої нами терапії на нормалізацію показників внутрішньосекреторної функції підшлункової залози.

Висновки. Результати проведеного дослідження вказують на необхідність дослідження внутрішньосекреторної функції підшлункової залози у дітей із виразкою дванадцятипалої кишки та відповідної корекції лікувальної схеми.

Степанов Ю.М., Діденко В.І., Татарчук О.М.,
Коненко І.С., Петішко О.П.

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

Особливості цитокінового профілю у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від її фіброзної трансформації

Мета: оцінити рівень цитокінів у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) залежно від її фіброзної трансформації.

Матеріали та методи. Був обстежений 101 пацієнт із НАЖХП, які знаходились на лікуванні у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усім хворим проводили зсувнохвильову еластографію на апараті Soneus P7 (Україна, Швейцарія), за результатами якої пацієнти були розподілені на дві групи: I — 88 хворих

з помірним фіброзом (F1–F2); II — 13 пацієнтів із вираженим фіброзом печінки (F3–F4). Контрольну групу становили 30 практично здорових людей. У сироватці крові всіх хворих оцінювали рівень фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та ІЛ-10 імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів фірми «Вектор-БЕСТ» (м. Новосибірськ, Росія).

Результати. При оцінці стану прозапальних цитокінів встановлено, що медіана значення рівня ІЛ-6 у сироватці крові хворих на НАЖХП вірогідно не відрізнялась від контрольних значень, при цьому його рівень був підвищений в 2,9 раза ($p < 0,05$) у хворих із вираженим фіброзом порівняно зі значеннями при помірному фіброзі. Концентрація TNF- α у хворих на НАЖХП була вірогідно вищою в 2,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю внаслідок вірогідного збільшення його вмісту в 5,5 раза ($p < 0,05$) при вираженому фіброзі. В результаті визначення співвідношення рівня прозапальних та протизапальних цитокінів (TNF- α /ІЛ-10) були встановлені зміни їх балансу в бік прозапальних цитокінів у хворих на НАЖХП порівняно з групою контролю. Найбільш виражений зсув відзначено у хворих із вираженим фіброзом, що становило 1,4 (0,6; 3,8) проти 0,6 (0,1; 1,3) у хворих із помірним фіброзом та 0,07 (0,05; 0,08) у групі контролю. Розвиток фіброзної трансформації печінки відбувається на тлі вираженого запалення, про що свідчать встановлені позитивні кореляційні зв'язки показника жорсткості печінки за даними SWE з умістом TNF- α ($r = 0,55$; $p < 0,05$) та значенням співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів ($r = 0,50$; $p < 0,05$).

Висновки. У хворих на НАЖХП прогресування фіброзу пов'язане з підвищенням рівня ІЛ-6 у 2,9 раза ($p < 0,05$) та TNF- α у 5,5 раза ($p < 0,05$). Для хворих на НАЖХП з вираженим фіброзом печінки характерний значний дисбаланс рівня прозапальних та протизапальних цитокінів (TNF- α /ІЛ-10).

Стойкевич М.В., Татарчук О.М.,
Недзвецька Н.В., Федорова Н.С.

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

Стан цитокінової регуляції організму у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника

Мета: вивчити стан показників цитокінової ланки імунорегуляції у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗК).

Матеріали та методи. Обстежено 34 хворих на ХЗК, зокрема 25 пацієнтів із НВК та 9 з ХК. Хворі на НВК були розподілені на групи залежно від тяжкості перебігу: легкий ступінь НВК — 3 пацієнти, середній ступінь — 18 пацієнтів та 4 пацієнти тяжкого ступеня. Рівень ІЛ-10, TNF- α в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США), на якому проводили вимірювання оптичної щільності при до-

вжині хвилі 450 нм та 630 нм. У роботі використовували набори реактивів фірми «Вектор-БЕСТ» (Росія).

Результати. Концентрація TNF- α у хворих на НБК та ХК була вірогідно вищою в 16,8 раза ($p < 0,05$) та в 23,0 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно з контрольною групою, тоді як медіана рівня ІЛ-10 у хворих на НБК та ХК вірогідно знижена (в 6,1 раза; $p < 0,05$) порівняно з групою контролю. В результаті визначення співвідношення рівня прозапальних та протизапальних цитокінів (TNF- α /ІЛ-10) були встановлені зміни їх балансу в бік прозапальних цитокінів у хворих порівняно з групою контролю, що пов'язане зі зростанням запалення. Ці зміни найбільш виражені у хворих на НБК. Встановлена тенденція до збільшення рівня зі збільшенням ступеня тяжкості перебігу НБК. Рівень TNF- α був вірогідно вищий у хворих на НБК легкого ступеня (в 13,3 раза; $p < 0,05$), у хворих на НБК середнього ступеня (в 17,4 раза; $p < 0,05$) та у хворих на НБК тяжкого ступеня (в 19,4 раза; $p < 0,05$) порівняно з його рівнем у групі контролю. Отже, підвищений рівень прозапальних цитокінів (TNF- α) в крові хворих на ХЗЗК не індукує секрецію протизапальних цитокінів (ІЛ-10), що призводить до надмірної активації макрофагів, підтримки запального процесу та прогресування хвороби.

Висновки. Отже, найвищі показники TNF- α свідчать про значні зміни системи імунної відповіді при цьому захворюванні. Відомо, що ступінь підвищення вмісту цього цитокіну в сироватці крові корелює з тяжкістю перебігу захворювання.

Стрільчук Л.М.

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Патологічна аферентна імпульсація внаслідок розтягнення жовчного міхура та її клінічні наслідки

Актуальність. Між патологічними станами жовчного міхура (ЖМ) та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) існує багатогранний реципрокний взаємозв'язок. Метааналіз L.I. Fan та співавт. (2017), показав, що за умов хвороб ЖМ ризик ССЗ зростає у 1,23 раза незалежно від наявності ожиріння, артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету. Показано, що за умов розтягнення ЖМ та подразнення його механорецепторів сповільнюється коронарний кровотік, виникає рефлекторний коронарний вазоспазм, зростає артеріальний тиск (АТ).

Мета: визначити кореляційні зв'язки параметрів ЖМ з клінічними характеристиками і результатами лабораторних та інструментальних досліджень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та АГ.

Матеріали та методи. Обстежено 64 пацієнти з ІХС, стабільною та нестабільною стенокардією, 31 пацієнт з АГ, надмірною масою тіла чи ожирінням та 18 здорових осіб контрольної групи. Статистична обробка даних проводилася з використанням програмного забезпечення Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результати та обговорення. Серед пацієнтів кардіо-васкулярного профілю розміри міхура були істотно більшими, ніж у групі контролю. Ширина ЖМ корелювала зі статтю пацієнтів (була більшою у жінок) та систолічним АТ ($r = 0,31$; $p < 0,05$), а об'єм ЖМ — із сечовиною сироватки ($r = 0,31$; $p < 0,05$). Збільшення поздовжнього розміру ЖМ асоціювалося зі ступенем АГ ($\tau = 0,52$; $p = 0,02$), серцево-судинним ризиком ($\tau = 0,46$; $p = 0,050$), рівнем аспартатамінотрансферази ($\tau = 0,47$; $p = 0,05$), збільшеною активністю нейтрофільного запалення (за сегментоядерними нейтрофілами крові: $\tau = 0,50$; $p = 0,03$) та пригніченням імунного запалення (за лімфоцитами: $\tau = -0,51$; $p = 0,05$). Збільшення поперечного розміру ЖМ також істотно асоціювалося з вищим ступенем АГ ($\tau = 0,66$; $p = 0,004$) та з активацією нейтрофільного запалення (за сегментоядерними нейтрофілами: $\tau = 0,51$; $p = 0,05$). Збільшення об'єму ЖМ супроводжувалося здовженням електричної систоли шлуночків на ЕКГ (за коригованим показником QT: $\tau = 0,71$; $p = 0,01$).

Висновки. 1. Більші розміри ЖМ асоціюються з вищою активністю синдрому запалення та ендогенної інтоксикації, пригніченням імунної відповіді та вираженістю кардіоваскулярних факторів ризику (подовження електричної систоли серця, АГ, вища маса тіла). 2. Збільшення розмірів ЖМ та, відповідно, подразнення механорецепторів його стінки можуть виступати пусковою ланкою патологічної рефлексії, яка викликає вісцеро-вісцеральну кардіонейропатію.

Тарасова Т.С., Сімонова О.В., Гайдар Ю.А.

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

Стан IgG4-позитивних плазматичних клітин у слизовій оболонці товстої кишки при запальних захворюваннях кишечника

Мета: вивчення стану IgG4-позитивних плазматичних клітин у слизовій оболонці товстої кишки у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом (НБК) та хворобою Крона (ХК).

Матеріали та методи. Нами було обстежено 40 пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) віком від 19 до 60 років, у середньому $(38,50 \pm 2,23)$ року, з них 30 хворих на НБК і 10 хворих на ХК. Діагноз у всіх було встановлено з урахуванням результатів ендоскопічного та гістологічного обстежень. Ступінь тяжкості НБК визначався за індексом Мейо: легкий — 3–5 балів, середній — 6–10 балів і тяжкий — 11–12 балів. Усім пацієнтам було виконано ендоскопічне обстеження кишечника із взяттям біопсії для подальшого гістологічного дослідження й імуногістохімічне забарвлення для виявлення тканинного IgG4. Експресію IgG4 визначали за допомогою імуногістохімічного забарвлення моноклональними антитілами (Rabbit anti-human IgG4 monoclonal antibody — Clone EP138 Spain) відповідно до інструкції з експлуатації. Для кожного

зразка оцінювали 3–5 предметних стекол і визначали середню кількість IgG4-позитивних клітин на полі високої потужності (HPF). Наявність менше 10 забарвлених клітин вважалася негативною, 10 і більше клітин — IgG4 позитивний результат.

Результати. Серед 40 обстежених пацієнтів позитивний результат на наявність тканинного IgG4 (≥ 10 клітин у полі зору) виявлена у 13 пацієнтів, що становить 32,5 %, у 7 пацієнтів кількість IgG4 становила 3–5 клітин у полі зору (17,5 %), у 20 пацієнтів IgG4 не виявлено, що дорівнює 50 %. Серед пацієнтів із НБК 12 хворих (40 %) мають позитивний результат тканинного IgG4, серед хворих на ХК ця цифра — 1 хворий (10 %), що дає нам можливість стверджувати, що при НБК підвищений тканинний IgG4 трапляється в 4 рази частіше. Хворі на НБК, які мають позитивний тканинний IgG4, за індексом Мейо розподіляються так: середній ступінь тяжкості захворювання визначається у 10 (45,4 %) пацієнтів, тяжкий ступінь — у 2 (40 %). З огляду на наведені дані можна зробити висновок, що при середньому ступені тяжкості НБК позитивний тканинний IgG4 трапляється в 1,1 рази частіше, ніж при тяжкому. Серед хворих з легким ступенем тяжкості позитивний тканинний IgG4 не визначався. З урахуванням невеликої вибірки ці дані потребують подальшого вивчення.

Висновки. Отже, виявлені дані дозволяють нам стверджувати, що при НБК позитивний тканинний IgG4 трапляється в 4 рази частіше, ніж при ХК, що дає можливість використовувати цей показник для диференціальної діагностики між неспецифічним виразковим колітом і хворобою Крона. Також виявлено, що при розподілі хворих на НБК за ступенем тяжкості позитивний тканинний IgG4 трапляється в 1,1 рази частіше при середньому ступені тяжкості, ніж при тяжкому.

Татарчук О.М., Мосійчук Л.М.,
Сімонова О.В., Шевцова О.М.,
Коненко І.С., Петішко О.П.

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

Особливості вмісту TNF- α у хворих із передраковими станами шлунка

Мета: визначити особливості вмісту фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) у хворих із передраковими станами шлунка залежно від змін у структурі щитоподібної залози (ЩЗ).

Матеріали та методи. Було обстежено 76 пацієнтів із передраковими станами шлунка, які перебували на лікуванні у відділенні захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Критерії включення до обстеження: кишкова метаплазія в тілі та/або антральному відділі шлунка, атрофія в тілі шлунка. За результатами ультразвукового дослідження щитоподібної залози (ЩЗ) пацієнти були розподілені на групи: I — 37 осіб із вузловими змінами ЩЗ, II —

24 особи з дифузними змінами ЩЗ, III — 15 осіб без змін у ЩЗ. Контрольну групу становили 10 здорових осіб. Верхню ендоскопію проводили з використанням системи Evis Exera III на гастроскопі Olympus 190 (Японія). У сироватці крові визначали рівень TNF- α , інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), ІЛ-10, васкулоендотеліального фактора росту (VEGF), тиреоглобуліну (ТГ) та антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) імуноферментним методом з використанням наборів реактивів фірми «Вектор-БЕСТ» (Росія).

Результати. Концентрація TNF- α у I групі була вірогідно вищою в 2,4 ($p < 0,05$), 1,7 ($p < 0,05$) та 4,8 рази ($p < 0,05$) порівняно з контрольною, II та III групами хворих відповідно. У хворих встановлено кореляційний зв'язок між рівнем TNF- α та ІЛ-8 ($r = +0,40$; $p < 0,05$), пілоризацією ($r = +0,36$; $p < 0,05$), з рівнем ІЛ-10 ($r = +0,38$; $p < 0,05$), ТГ ($r = +0,25$; $p < 0,05$) та АТ-ТГ ($r = +0,25$; $p < 0,05$). У I групі хворих було встановлено кореляційний зв'язок між TNF- α та ІЛ-8 ($r = +0,56$; $p < 0,05$) та з VEGF ($r = +0,38$; $p < 0,01$), зміненою ехогенністю ЩЗ ($r = -0,43$; $p = 0,01$). У II групі хворих було встановлено кореляційний зв'язок зі змінами структури ЩЗ та рівнем TNF- α ($r = +0,42$; $p < 0,05$).

Висновки. Концентрація TNF- α була вірогідно вищою в 2,4 рази ($p < 0,05$) у хворих із вузлами ЩЗ, в 1,7 ($p < 0,05$) та в 4,8 рази ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою, групою хворих із патологією ЩЗ без вузлів та групою хворих без патології ЩЗ відповідно. Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем TNF- α та ІЛ-8 ($r = +0,49$; $p < 0,01$), з рівнем ІЛ-10 ($r = +0,38$; $p < 0,05$), ТГ ($r = +0,25$; $p < 0,05$) та АТ-ТГ ($r = +0,25$; $p < 0,05$).

Татарчук О.М., Кленіна І.А.,
Стойкевич М.В., Недзвецька Н.В.

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

Показники гуморального імунітету у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника

Мета: визначити стан показників гуморального імунітету у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК).

Матеріали та методи. Обстежено 34 хворих на ХЗЗК, які перебували на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі хворі були розподілені на дві групи: I — 25 хворих на неспецифічний виразковий коліт (НБК) та II — 9 хворих на хворобу Крона (ХК). Контрольну групу становили 15 практично здорових людей. 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 CD22 (В-лімфоцити). Визначення кількісного вмісту імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G в сироватці крові проводили методом кількісного імунофермент-

ного аналізу за допомогою тест-систем ТОВ НВЛ «Гранум» (м. Харків). Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) визначали за методом V. Haskova.

Результати. У 20,0 % хворих на НВК та у 33,3 % хворих на ХК встановлено зниження відсоткової кількості В-лімфоцитів, у решти хворих їх кількість була у межах норми. У хворих на НВК на фоні збереження нормальної кількості В-лімфоцитів встановлюється вірогідне зниження кількості IgM (в 2,0 раза; $p < 0,05$) та IgG (в 1,5 раза, $p < 0,05$) в сироватці крові. У групі хворих на ХК вірогідно знижено рівень IgA (в 1,4 раза; $p < 0,05$), IgM (в 2,1 раза; $p < 0,05$) та IgG (в 1,4 раза; $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою, що вказує на зниження гуморальної ланки імунітету. Не встановлено статистично значимої різниці між рівнем IgA, IgM та IgG у хворих на НВК та ХК. Вміст ЦІК у досліджених хворих на Х33К коливався від 0,8 до 10,2 од. оптимальної щільності (опт.щ.). Середні показники становили $(4,11 \pm 0,66)$ од. опт.щ. у хворих на НВК і $(3,20 \pm 0,89)$ од. опт.щ. у хворих на ХК. Статистично значимої різниці між рівнем ЦІК у хворих на НВК та ХК не встановлено.

Висновки. У 20,0 % хворих на НВК та у 33,3 % хворих на ХК встановлено зниження відсоткової кількості В-лімфоцитів. У хворих на НВК встановлюється вірогідне зниження кількості IgM (в 2,0 раза; $p < 0,05$) та IgG (в 1,5 раза; $p < 0,05$). У групі хворих на ХК вірогідно знижений рівень IgA (в 1,4 раза; $p < 0,05$), IgM (в 2,1 раза; $p < 0,05$) та IgG (в 1,4 раза; $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою, що вказує на зниження гуморальної ланки імунітету.

Федорова Н.С., Тітова М.В.,
Кленіна І.А., Шевцова З.І.

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

Оцінка концентрацій коротколанцюгових жирних кислот у хворих на Х33К

Мета: визначити особливості продукції фекальних коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) у хворих на хронічні запальні захворювання кишок (Х33К).

Матеріали та методи. До дослідження, яке проводилось у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», були залучені 74 пацієнти з Х33К, розподілені на 2 групи: I — хворі на неспецифічний виразковий коліт (НВК) ($n = 66$), II — хворі на хворобу Крона (ХК) ($n = 8$). Контрольна група становила 7 відносно здорових осіб. Діагнози ХК та НВК були встановлені згідно із загальноприйнятими стандартами діагностики у гастроентерології. Визначення фекальних КЖК проведено методом хроматографічного дослідження з використанням апаратно-програмного комплексу для медичних досліджень на базі газового хроматографа «Хроматек-Кристал 5000» за методикою Guohua Zhao. Також оцінено анаеробний індекс (АІ) — відношення суми пропіонової і масляної кислоти до оцтової кислоти. Референтними показниками КЖК у калі прийнято

такі: оцтова кислота — 0,013–0,028 мкл/мл, пропіонова кислота — 0,0043–0,0057 мкл/мл, масляна кислота — 0,00068–0,0008 мкл/мл.

Результати. У хворих на Х33К виявлено значні зміни у спектрі КЖК, які були аналогічними як при НВК, так і при ХК. Концентрації оцтової кислоти у хворих на Х33К коливались у межах від 0–0,275 мкг/мл, середнє значення становило $(0,032 \pm 0,006)$ мкг/мл, що вірогідно нижче від нормальних показників ($p < 0,05$). Було виявлено зменшення вмісту оцтової кислоти у групі НВК в 5,7 раза і в групі ХК в 10,5 раза ($p < 0,05$). Вміст масляної кислоти у хворих на Х33К визначався у діапазоні 0–0,0322 мкг/мл, середнє значення становило $(0,051 \pm 0,007)$ мкг/мл, що було вірогідно нижчим за показники групи контролю й у групі НВК був знижений в 1,6 раза і в групі ХК в 1,5 раза ($p < 0,05$). Вміст пропіонової кислоти в обстежених хворих був суттєво підвищеним і відзначався на рівні 0–0,157 мкг/мл, середнє значення становило $(0,017 \pm 0,003)$ мкг/мл, що було вірогідно вище від нормальних показників ($p < 0,05$). Підвищення вмісту пропіонової кислоти у групі НВК було в 4 рази і в групі ХК в 3,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Спостерігалось значне підвищення АІ у пацієнтів із Х33К (вище у 11,2 раза, ніж у групі контролю). Але у хворих на НВК перевищення АІ над контрольними показниками було суттєво більшим, ніж у хворих на ХК (в 11,8 та 6,03 раза відповідно), що вказувало на виражене пригнічення продуцентів цього метаболіту (більшість анаеробних популяцій *E. coli*), можливо, внаслідок дисбіозу кишечника у таких хворих.

Висновки. Встановлені зміни концентрацій КЖК при обох нозологіях Х33К суттєво відрізнялись від показників групи контролю, що у поєднанні з первинними генетично обумовленими дефектами бар'єрної функції епітелію та порушенням його регенеративної здатності можуть призводити до погіршення перебігу та прогнозу Х33К. Оцінка співвідношення фракцій КЖК із розрахунком анаеробного індексу може бути корисною для діагностики дисбактеріозу кишечника у хворих на Х33К.

Філак Я.Ф., Сірчак Є.С.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород, Україна

Зміни рівня 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу у поєднанні з остеохондрозом хребта

Мета: вивчити особливості зміни рівня 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу у поєднанні з остеохондрозом хребта (ОХХ).

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебували 34 хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з ОХХ (I група) та 30 хворих на ОХХ без клініко-лабораторних та інструментальних ознак порушення

функцій печінки чи вуглеводного обміну (II група). Хворих I групи з НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з ОХХ розподілено на дві підгрупи залежно від стадії ураження печінки, а саме — 1.1 підгрупу становили 16 хворих на неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ), а в 1.2 підгрупу ввійшло 18 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Для дослідження рухової здатності хребта проводили функціональну оцінку рухливості хребта й м'язової сили спини та черевного преса. Дослідження рівня 25(OH)D проводили для оцінки статусу вітаміну D у обстежених пацієнтів за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA — Cobas 6000), використовуючи тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). При цьому рівень < 20 нг/мл оцінювали як дефіцит вітаміну D; 20,0 — < 30 нг/мл — як недостатність, а рівень ≥ 30 нг/мл розцінено як оптимальний.

Результати. Встановлено значне зниження рівня 25(OH)D у хворих I групи до $(18,1 \pm 0,5)$ нг/мл при $(37,5 \pm 1,1)$ нг/мл у обстежених контрольної групи — $p < 0,01$. У хворих II групи рівень 25(OH)D також був нижчим за показник контрольної групи $(25,6 \pm 0,9)$ нг/мл при $p < 0,05$, але це було розцінено лише як недостатність вітаміну D у таких пацієнтів. Аналіз зміни рівня 25(OH)D залежно від вираженості ураження печінки у хворих I групи дав змогу встановити стадійність його зниження залежно від прогресування ураження печінки, а саме рівень 25(OH)D у хворих 1.1 підгрупи становив $(22,9 \pm 0,8)$ нг/мл і відповідав недостатності вітаміну D, тоді як у хворих 1.2 підгрупи дорівнював $(15,8 \pm 1,1)$ нг/мл (дефіцит вітаміну D). Це може вказувати на порушення фосфатно-кальцієвого обміну, що, в свою чергу, підтримує або ж сприяє прогресуванню клінічних проявів ОХХ у обстежених хворих I групи.

Висновки. 1. У хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з ОХХ виявлено дефіцит вітаміну D за показником його метаболіту (25(OH)D). 2. Встановлено стадійність зниження рівня 25(OH)D з максимальним його показником у хворих із НАЖГ — $(22,9 \pm 0,8)$ нг/мл та мінімальним — при НАСГ $(15,8 \pm 1,1)$ нг/мл у поєднанні з ЦД 2.

Шадрін О.Г., Горянська М.Г.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

Рівень забезпеченості вітаміном D у дітей раннього віку з ентероколітичним синдромом, індукованим харчовими білками

Мета: визначити сироватковий рівень вітаміну D у дітей раннього віку з ентероколітичним синдромом, індукованим харчовими білками.

Матеріали та методи. Було обстежено 30 дітей віком від 4 місяців до 3 років з ентероколітичним синдромом, індукованим харчовими білками (ЕКСІХБ). Діагноз верифікували згідно з Міжнародними рекомендаціями щодо діагностики та лікування ЕКСІХБ міжнародної робочої групи Комітету з побічних реакцій на харчові продукти Американської академії алергії, астми та імунології (Nowak-Węgrzyn A., Chehade M. et al., 2017). Всім обстеженим пацієнтам проводили кількісне визначення концентрації 25-гідроксивітаміну D₃ (25(OH)D) у сироватці крові методом хемілюмінесцентного імуноаналізу. Концентрацію 25(OH)D у сироватці крові нижче 20 нанограмів на мілілітр (нг/мл) розглядали як дефіцит вітаміну D, концентрацію 25(OH)D від 21 до 29 нг/мл — як недостатній рівень вітаміну D, концентрацію вище 30 нг/мл — як оптимальний рівень вітаміну D відповідно до рекомендацій Інституту медицини (Institute of Medicine) та Комітету ендокринологів зі створення клінічних настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Committee) 2011 року.

Результати. Оптимальний рівень забезпеченості вітаміном D серед обстежених дітей раннього віку з ЕКСІХБ виявлено у 13,3 % пацієнтів, середній рівень — 50,66 (32,7–69,77) нг/мл. У 86,7 % дітей раннього віку з ЕКСІХБ концентрація 25(OH)D у сироватці крові була недостатньою — середній рівень 26,39 (21,08–29,98) нг/мл. Пацієнтів з дефіцитом вітаміну D не було серед обстежених дітей з ЕКСІХБ.

Висновки. Гастроінтестинальні прояви харчової алергії у 86,7 % дітей раннього віку супроводжуються недостатньою забезпеченістю вітаміном D, що обґрунтовує доцільність подальшого вивчення патогенетичної ролі вітаміну D при цій патології у дітей раннього віку.

Шапринський В.О., Воронський О.О., Садик І.М., Романчук В.Д.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Хірургічне лікування та профілактика параколомічних ускладнень у хворих з однодульними стомами

Актуальність. За даними різних публікацій, параколомічні ускладнення мають місце в 50,5–90,1 % випадків, із них: некроз виведеної кишки — 2,2 %, запальні процеси — 6,2 %, ретракція — 2,4 %, евертрація — 8,3 %, параколомічна грижа — 24,8 %, пролапс кишки — 9 %, рубцевий стеноз і стриктура коломі — 3,1 %.

Мета: покращити результати лікування параколомічних ускладнень внаслідок удосконалення способів формування стоми.

Матеріали та методи. На базі кафедри хірургії № 1 ВНМУ 242 (100,0 %) хворим із колоректальним раком III–IV ст. була сформована постійна однодульна стома. Протягом 10 років ускладнення мали місце у 64 (26,4 %) осіб, а саме: нагноєння рани — 7 (2,9 %), ліга-

турна нориця — 5 (2,1 %), рубцевий стеноз і стриктура колостоми — 4 (1,6 %), ретракція — 3 (1,2 %), пролапс кишки — 11 (4,5 %), параколостомічна грижа — 29 (12,0 %), евертрація — 8 (3,7 %), некроз виведеної кишки — 2 (0,8 %). Летальність становила 4 (1,6 %) і не була пов'язана з цими ускладненнями.

Результати. Для попередження нагноєння рани при формуванні стоми застосовували надапоневеротичне дренування, відстань між швами становила понад 1 см, очерешина при контакті зі шкірою повністю закривала підшкірну клітковину. Для попередження утворення лігатурної нориці застосовували вікрилові та проленові нитки. Для попередження розвитку грануляції навколо стомованої кишки, що може стати причиною розвитку рубцевої тканини за типом «комірця єпископа», край рани з'єднували з краєм стомованої кишки при формуванні колостоми за типом «стовпчика»; якщо грануляції з'являлися в ранньому післяопераційному періоді, то їх видаляли за допомогою електрокоагулятора. Для попередження стриктури стоми формували під контролем заведеного пальця в просвіт кишки. Для попередження ретракції формували кінцеву однульну стоми за типом «стовпчика». Для попередження пролапсу кишки та утворення параколостомічної грижі застосовували превентивне протезування з використанням поліпропіленової сітки. Для попередження евертрацій видаляли атрофовані тканини, виконували дуплікатуру апоневеротичних тканин і застосовували поліпропіленовий матеріал. Для попередження розвитку некрозу ділянки виведеної кишки зберігали брижу на відстані до 2 см від краю стомального відділу кишки, звертали увагу на наявність кровоточивості по краю кишки.

Висновки. Завдяки розробленим та удосконаленим способам формування однульної колостоми вдалося знизити кількість післяопераційних ускладнень із 50,5 до 26,4 %.

Швець С.В., Маркова О.Я., Потабашній В.А.

*Кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини
ДДМУ, КЗ «Криворізька міська клінічна лікарня № 2»
КМР, м. Кривий Ріг, Україна*

Зв'язок С-реактивного протеїну, рівня тромбоцитів, фібриногену та кальпротектину з тромботичними ускладненнями у хворих на неспецифічний виразковий коліт

Актуальність. Відомо, що загальний ризик тромботичних ускладнень у пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом (НВК) у клінічних дослідженнях становить 1–8 %, що в 3 рази перевищує ризик в здоровій популяції, а за результатами патологоанатомічних досліджень сягає 39–41 %. Під час розвитку рецидивів НВК відносний ризик тромбозів зростає в 15 разів (Owczarek Detall). Патогенетичні механізми тромбозу при НВК є мультифакторними і вивчені не повністю.

Мета: визначити зв'язок між рівнем С-реактивного протеїну (СРП), тромбоцитів, фібриногену, фекального кальпротектину (ФК) та тромботичними ускладненнями у хворих на НВК.

Матеріали та методи. Обстежено 9 хворих на НВК, серед яких чоловіків було 2 (22,2 %), жінок — 7 (77,8 %), середній вік обстежених становив $(45,28 \pm 1,26)$ року. Розподіл хворих за оцінкою комбінованого індексу Mayo показав, що 6 (66,7 %) пацієнтів мали помірний ступінь активності НВК, 3 (33,3 %) — тяжкий ступінь. У групу порівняння увійшли 10 пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СПК). Рівень ФК визначали імуноферментним методом в лабораторії «Сінево». Для оцінки тяжкості НВК брали до уваги критерії, адаптовані з класифікації S. Truelove та L. Witts, а саме частоту випорожнень із домішками крові, пульс, температуру, рівень гемоглобіну, СРП та швидкість осідання еритроцитів. Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою прикладних програм Excel Microsoft Office 2010 та SPSS 16.0 for Windows.

Результати. За рік спостереження тромботичні ускладнення діагностовані в 1 пацієнтки у вигляді ТЕЛА (11,1 %). Аналіз отриманих даних показав, що медіана рівня ФК при НВК вірогідно перевищувала значення у групі порівняння та становила $(435,3 \pm 46,3)$ мкг/г у хворих на НВК і $(68,4 \pm 7,2)$ мкг/г у хворих на СПК. У хворої з ТЕЛА рівень кальпротектину становив 645,5 мкг/г. Рівень тромбоцитів у групі НВК — $(420 \times 10^9 \pm 58,5)$ кл/л, у групі з СПК — $(235 \times 10^9 \pm 18,5)$ кл/л. Рівень фібриногену у першій групі — $(5,9 \pm 2,5)$ г/л, у групі з СПК — $(2,10 \pm 0,35)$ г/л; рівень СРП — $(5,47 \pm 0,65)$ мг/л у першій групі, у групі з СПК — $(2,83 \pm 0,62)$ мг/л.

Висновки. Виявлено схильність до гіперкоагуляції у пацієнтів із середнім та високим ступенем активності НВК. Наведені показники можуть бути використані для оцінки ризику розвитку тромбозу та вибору тактики лікування пацієнтів з НВК.

Шевцова О.М., Мосійчук Л.М.,

Петішко О.П., Птушкіна Д.О.

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

Особливості вегетативної регуляції у хворих на хронічний атрофічний гастрит, поєднаний з патологією щитоподібної залози

Мета: оцінити вегетативний тонус та адаптаційний потенціал організму за показниками варіабельності серцевого ритму (ВСР) у хворих на хронічний атрофічний гастрит з урахуванням структурних змін щитоподібної залози.

Матеріали та методи. Обстежено 40 хворих на хронічний атрофічний гастрит (ХАГ), серед яких у 32 осіб діагностовані вузлові та дифузні зміни щитоподібної залози (ЩЗ). Оцінку ВСР проводили за допомогою

методу кардіоритмографії, заснованому на аналізі варіабельності серцевого ритму, з застосуванням автоматизованої інтерпретації ЕКГ та аналізом понад 700 параметрів (PRECISE-діагностики).

Результати. Аналіз співвідношення низькочастотних коливань до високочастотних коливань ВСР виявив його зниження у 15 з 19 (78,9 %) хворих із вузловими змінами ШЗ та у 11 з 13 (84,6 %) пацієнтів із дифузними змінами ШЗ, що свідчить про збільшення парасимпатичної регуляції та зменшення симпатичного впливу на серцеву діяльність. Майже всі пацієнти з ХАГ без патології ШЗ (87,5 %) були з ейтонією, що вказує на рівновагу обох відділів вегетативної нервової системи. У 15 з 32 (46,9 %) хворих із коморбідною патологією середні значення показника, що розраховується квадратним коренем із середнього квадрата різниці величин послідовних пар інтервалів NN і характеризує адаптаційні можливості організму, становили $(13,2 \pm 4,6)$ мс, що вірогідно нижче порівняно з хворими на ХАГ без структурних змін ШЗ, де значення показника коливалися у межах референтних значень — $(55,8 \pm 6,3)$ мс ($p < 0,05$). За результатами аналізу загальної спектральної потужності коливань ритму серця встановлено, що у більшості хворих із перерахованими станами шлунка спостерігається достатній ресурсний потенціал. Водночас у 6 з 19 (31,6 %) хворих із вузловими змінами ШЗ та у 4 з 13 (30,8 %) пацієнтів із дифузними змінами ШЗ відзначено виснаженість симпатичного та парасимпатичного компонентів вегетативної нервової системи.

Висновки. У 81,3 % хворих на ХАГ, поєднаний з патологією ШЗ, вегетативна нервова система функціонує у режимі дисбалансу її симпатичної та парасимпатичної ланок із превалюванням частоти ваготонії (73,1 %) у спектрі виявлених порушень. Майже у половини пацієнтів із ХАГ на фоні структурних змін у ШЗ спостерігались недостатні адаптаційні можливості організму у вигляді зриву адаптації, що в подальшому може призвести до обтяження перебігу хвороб.

Шевченко Б.Ф., Зеленюк О.В.,
Бабій О.М., Пролом Н.В.

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

Діагностика та хірургічне лікування позапечінкового холестазу при ускладненому холелітазі

Мета: покращити результати діагностики і хірургічного лікування хворих з позапечінковим холестазом (ПХС) при ускладненому холелітазі (ХЛ) шляхом застосування комбінованої манодобітометрії та дозованої балонної папілодилатації, спрямованої на збереження функціональної та анатомічної цілісності сфінктера Одді.

Матеріали та методи. В основу роботи покладено проспективний аналіз обстеження та хірургічного лікування 181 пацієнта з ускладненнями ХЛ. Залежно

від застосовуваних методів хірургічного лікування пацієнти були розподілені на 2 групи: I групу ($n = 81$, 44,7 %) становили пацієнти, яким виконувалися сфінктерозберігаючі втручання як антеградним, так і ретроградним способом. До II групи ($n = 79$, 43,6 %) увійшли пацієнти, яким виконувалися традиційні сфінктероруйнуючі етапні втручання. Контрольну групу становив 21 пацієнт (11,6 %) без ознак ПХС до операції за даними біохімічних досліджень. Хворим проведені лабораторні, інструментальні та морфологічні дослідження.

Результати. На підставі змін біохімічних маркерів холестазу визначені типи ПХС при ускладненому ХЛ, які є патогенетичними стадіями одного процесу. Виявлено сильну пряму взаємозалежність між показниками жорсткості печінки та діаметром холедоха і рівнем загального білірубіну ($r = 0,75$; $p < 0,05$ та $r = 0,84$; $p < 0,001$) відповідно. При визначенні варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з різними типами ПХС аналіз співвідношення LF/HF виявив превалювання гіперсимпатикотонії у хворих із ПХС (69,2 %) функціонального генезу, тоді як серед хворих із ПХС зі стенозуючим папілітом, незалежно від стадії процесу, спостерігалася частота ваготонії і помірно вираженої симпатикотонії майже нарівно (у 50,0 і 43,3 % відповідно) ($p < 0,05$). Виявлено, що структурно- та морфологічні зміни печінки при ускладненому ХЛ залежать від типу ПХС. Встановлено, що наявність ПХС впливає на показники жорсткості печінки на підставі кореляційного зв'язку між показниками жорсткості паренхіми печінки та показником тиску в жовчній протоці за даними манометрії ($r = -0,87$; $p < 0,001$) та вірогідного зниження показників жорсткості печінки на тлі хірургічної корекції в динаміці в 1,5 раза ($p < 0,0001$), що дозволяє використовувати метод зсув-нохвильової еластометрії для динамічного контролю функціонального стану печінки в післяопераційному періоді. Розроблена методика манодобітометрії з фармакологічним тестом на розслаблення сфінктера Одді як діагностичний скринінг функціональної та органічної причин ПХС має високу діагностичну цінність (чутливість — 93,6 %, специфічність — 80,0 %, точність — 88,9 %) з використанням встановленого манодобітометричного коефіцієнту (МДМк) як діагностичного критерію дозволяє визначати функціональне (МДМк $< 1,8$), органічне (МДМк $1,8-2,03 > 2,6$) або комбіноване органічне (МДМк $1,8-2,03$ та $> 2,6$) походження причин ПХС.

Висновки. Розроблений діагностично-лікувальний алгоритм, який ґрунтується на показниках МДМк, дозволив визначити наявність та причини ПХС (функціональні — у 31/181 хворого (17,1 %), органічні — у 129/181 (71,2 %) хворого), а застосування розроблених уніфікованих сфінктерозберігаючих параметрів дозованої ендолароскопічної балонної дилатації сфінктера Одді дозволило вірогідно зменшити розвиток раннього післяопераційного панкреатиту ($\chi^2 = 4,51$; $p < 0,05$) та віддалених ускладнень ($\chi^2 = -5,96$; $p < 0,05$) порівняно із застосуванням традиційної хірургічної тактики.

Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В., Бабій О.М.,
Тарабаров С.О., Зеленюк О.В.

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

Хірургічне лікування гриж стравохідного отвору діафрагми в поєднанні зі стравоходом Барретта

Мета: підвищення ефективності хірургічного лікування хворих із ГСОД у поєднанні зі стравоходом Барретта шляхом розробки нового способу хірургічної корекції неспроможності фізіологічної кардії.

Матеріали та методи. У відділі хірургії органів травлення Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» в 2020–2021 рр. проведено дослідження у 56 хворих на ГСОД, серед яких аксіальні ГСОД виявлено у 42 (75,0 %) (І тип); параезофагеальні ГСОД — у 6 (10,7 %) (ІІ тип), змішані ГСОД — у 8 (14,3 %) (ІІІ тип) (код за МКХ-10 — K44.). Діагноз було встановлено за допомогою езофагогастроуденоскопії (з режимом NBI, високим розрішенням HD), рентгенологічного дослідження, гістологічного дослідження, манометрії.

Результати. Після підтвердження діагнозу ГСОД у поєднанні зі стравоходом Барретта у 3 (5,4 %) пацієн-

тів було проведено двохетапне лікування, де першим етапом було виконано аргонплазмову коагуляцію зміненої слизової стравоходу, другим етапом — антирефлюксні оперативні втручання: усунення ГСОД та відновлення надлишкового розширення стравохідного отвору діафрагми внаслідок крурорафії або сітчастих трансплантатів з корекцією антирефлюксної функції НСС за рахунок фундоплікації, корекції кута Гіса, забезпечення вільного антеградного пасажу їжі. За новою методикою прооперовано 11 (19,6 %) пацієнтів, що забезпечує надійне відновлення фізіологічної кардії та збереження анатомічних взаємовідносин діафрагми і зони стравохідно-шлункового переходу та включає крурорафію й гастроплікацію.

Висновки. Запропонований двохетапний спосіб хірургічного лікування хворих із ГСОД у поєднанні зі стравоходом Барретта є високоефективним. Застосування запропонованого способу забезпечує усунення видимих через звичайний ендоскоп патологічних змін СО стравоходу, надійне відновлення фізіологічної кардії та збереження анатомічних взаємовідносин діафрагми і зони стравохідно-шлункового переходу. В післяопераційному періоді запропонований спосіб хірургічного лікування зменшує вірогідність розвитку рецидиву неспроможності фізіологічної кардії, виникнення дисфагії та рецидиву захворювання. ■

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

Земський лікар Василь Леонтович — родоначальник династії вчених

Резюме. У статті наведені життєвий шлях і професійна діяльність земського лікаря, нащадка запорозьких козаків Василя Федоровича Леонтовича (1842–1888). Юнак був випускником Катеринославської класичної гімназії 1862 року. Лікарю вдалося започаткувати династію видатних вітчизняних вчених. Його син Олександр став фізіологом, академіком. Його онук Михайло — фізик, академік; онучка Тетяна і правнучка Наталія — доктори медичних наук. Родина Леонтовичів — приклад для наслідування та створення медичної династії.

Ключові слова: родина Леонтовичів; земський лікар; медична династія; Катеринославщина — Дніпропетровщина

Василь Федорович Леонтович (1842–1888) — земський лікар, нащадок запорозьців, випускник Катеринославської гімназії 1862 року, якому судилося започаткувати цілу династію видатних вітчизняних вчених.

Походження й освіта

Василь Федорович Леонтович походив із запорозьких козаків. Його онучка, доктор медичних наук Тетяна Олександрівна Леонтович з Інституту мозку Російської академії медичних наук (Москва), створила цікаві «Нотатки до родоводу» своєї сім'ї [1].

Згідно з цими матеріалами, перший відомий предок з роду на ім'я Осип Леонтович був військовим писарем у Запорозькій Січі. У книжці І. Зільберштейна «Репін і Тургенєв» (1945) автор стверджує, що запорозький писар на славетній картині Репіна «Запорозьці пишуть листа турецькому султанові» списаний з Леонтовича, хоча й не вказано, з якого саме. Правда, за твердженнями історика Дмитра Яворницького, Ілля Репін запропонував списати писаря з нього, Яворницького. Але ж відомо, що існує два варіанти картини Репіна, які істотно різняться між собою...

Дід катеринославського гімназиста, Григорій Осипович (Йосипович) Леонтович, народився близько 1775 року — часу скасування царицею Катериною II Запорозької Січі. Документально підтверджено, що він був корнетом і потомственим дворянином Кате-

ринославської губернії. У Тетяни Леонтович понині зберігається оригінал грамоти від 13 травня 1797 року, підписаної предводителем (маршалком) дворянства Катеринославської губернії Миколою Капністом (братом відомого письменника Василя Капніста). Грамота підтверджує внесення корнета Григорія Йосиповича Леонтовича і його роду до родовідної книги потомствених дворян (завдяки справжності наданих ним документів про його дворянське походження) на підставі грамоти Катерини II від 21 квітня 1785 року.

Після відставки Григорій Леонтович перебував на цивільній службі. У 1794–1797 роках служив наглядачем і управляючим Катеринославської казенної мануфактури, у 1806–1812 роках — губернським секретарем, у 1807–1818 роках — засідателем Катеринославського повітового суду. У 1817-му став колезьким секретарем. Поміщик володів селом Оленівка, де у нього в 1794 році налічувалося 32 двори (64 душі чоловічої статі та 59 — жіночої). За ним у 1801–1820 роках (по ревізіях 1811 і 1816 років) в Катеринославському повіті (біля Черкересової балки) було село Леонтовичівка з 1660 десятинами і 966 квадратами саженої землі [2].

Григорій мав принаймні двох синів — Федора та Миколу, дворян, поміщиків Катеринославської губернії. Федір народився 1795 року і пішов по цивільній службі. Згідно з його формулярним списком, він служив у Катеринославському повітовому суді з 1809 по 1818 р. Зали-



Центральна вулиця Томаківки, де працював земським лікарем Василь Леонтович. Початок XX століття

шив службу у 23 роки у чині губернського секретаря. Він був поміщиком села Мар'ївка, а його брат Микола — села Леонтовичевого. Оскільки нині в області добрий десяток Мар'ївок, то досить непросто ідентифікувати, з якої саме Мар'ївки були Леонтовичі. А колишня Катеринославщина включала в себе не лише сучасну Дніпропетровщину, але й Запорізьку та частину інших областей.

Федір мав двох синів — Василя та Івана. Їх батьки, Федір і Любов Леонтовичі, залишили малолітніх дітей круглими сиротами. За родинними оповідями, призначений їм опікун виявився пройдисвітом. Коли після скарги сусідів з перевіркою приїхали офіційні урядовці, виявилось: хлопчиків тримають у чорному тілі, а весь маєток розікрадено. Таким чином, Василь та Іван Леонтовичі, як і їх нащадки, втратили маєтки й заробляли на прожиття своєю власною працею.

Про Василя Федоровича Леонтовича (1842—1888), як стверджує його онучка, відомо досить багато. Протягом 1856—1862 років він навчався в Катеринославській губернській гімназії. По закінченні навчання був визнаний педагогічною радою «цілком здатним до університетської освіти». Тому юнак подався до Києва здобувати фах лікаря. 1871 року з відзнакою закінчив медичний факультет Київського університету Святого Володимира [3].

На земській службі

З 1872 по 1884 рік Василь Федорович Леонтович працював земським лікарем 3-ї дільниці Катеринославського повіту в селі Томаківка на півдні сучасної Катеринославщини — колись то були землі запорозької вольниці. А з 1884-го й до самої смерті в 1888 році Василь Леонтович працював лікарем у Могильовській губернії в Білорусі. Його син, Олександр Васильович Леонтович, говорив дітям, що в період роботи земським лікарем батько брав участь у русі народників.

За своєю вдачею Василь Леонтович був людиною скромною, домувальником. Навіть у студентські роки він уникав молодечих компаній. Юнака цілком поглинуло навчання. Коло його зацікавлень, як припускає онука, було обмежене лише медициною. Читанням іншої літератури він не захоплювався.

Родина лікаря

Василь Леонтович був одружений двічі. Першим шлюбом — з Вірою Петрівною Годзевич, яка народила йому чотирьох дітей, у тому числі старшого сина



Село Томаківка. Волосне правління. 1903 рік



Олександр Васильович Леонтович (син лікаря) в юності



Фізіолог, академік Олександр Васильович Леонтович

Олександра, майбутнього академіка. Ним Василь Федорович пишався і ніжно любив. Про це свідчать кілька листів батька до сина, які, на щастя, збереглися в родині. Мав Василь ще й трьох доньок — Ольгу, Любов та Віру. Помер Василь Леонтович у 46 років. Випускник Катеринославської гімназії став родоначальником цілої династії науковців — докторів наук і академіків, які уславили вітчизняну науку.

Академік Олександр Леонтович (син лікаря)

Старший син Василя Федоровича, Олександр, народився 1869 року в Києві, де батько здобував фах медика, а помер 1943 року в Москві. Дитинство Сашка минало на Катеринославщині, в селі Томаківка, де батько працював земським лікарем. Про це село



Віра Вікторівна Леонтович (дружина Олександра) з дітьми Євгенією та Михайлом. 1910 рік

він тепло згадував протягом усього життя. Син пішов шляхом батька і також став учнем Катеринославської класичної гімназії. Але так склалося, що завершував середню освіту він у Київській гімназії, яку закінчив 1888 року із золотою медаллю. Того ж року в нього помер батько, а за рік перед цим — мати, Віра Петрівна.

1893 року він закінчив з відзнакою медичний факультет Київського університету Святого Володимира. Навчався Олександр Васильович у кредит. Його донька Тетяна виявила нагадування про необхідність повернення грошей навіть через кілька років після закінчення університету. Отже, напевне, жилося йому нелегко.

Попервах Олександр працював, як і батько, земським лікарем. В 1893 році молодий фахівець знайшов роботу на кафедрі гістології, а потім нормальної фізіології медичного факультету рідного для нього Київського університету, спершу як прозектор, а потім як приват-доцент. Згодом Олександр Леонтович читав курс лекцій з фізіології тварин на природничому відділенні фізико-математичного факультету того ж вузу. До революції він упродовж кількох місяців працював у кращих європейських лабораторіях — у О. Лангендорфа (1907) та П. Вейса (1911).

Олександр Леонтович співчував і допомагав революціонерам. Глеб Кржижановський через багато років згадував «неоціненні» послуги, якими був зобов'язаний О.В. Леонтовичу в 1903–1905 роках. Особисто йому вчений передав запасні ключі для проходу через ту частину Київського університету, де знаходилася його фізіологічна лабораторія. «Багато разів, — згадував Кржижановський, — я рятувався від переслідування царських нишпорок саме завдяки такій можливості пройти через будинок університету».

Друга донька Василя Леонтовича, Любов Василівна, стала професійною революціонеркою-підпільницею і двічі перебувала в тюремному зневоленні. Про це згадувала її племінниця Тетяна Олександрівна Леонтович. Близький друг Надії Крупської за Бестужевськими курсами, вона (Любов) працювала в Петербурзі зв'язковою більшовицької партії й утримувала їх конспіративну квартиру.

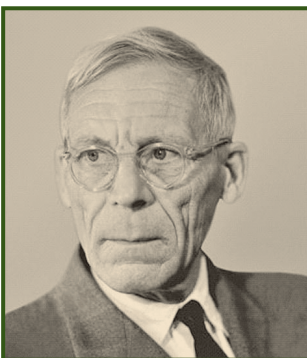
Політичні переконання самого Олександра Леонтовича мало не завадили йому при захисті докторської дисертації з іннервації шкіри людини (1900). На виборах

завідуючого кафедрою, де він працював, його забалотували. Через реакційні настрої на кафедрі і брак будь-яких перспектив син Василя Леонтовича мусив шукати роботу деінде. Довгий час він очолював кафедру фізіології Петровсько-Разумовського сільськогосподарського інституту (згодом сільгоспакадемія ім. К. Тімірязєва), розташованого на околиці Москви. Ця кафедра визнавалася кращою і в науковому, і в педагогічному плані. «За роки викладання в різних учбових закладах Києва та Москви, — писала донька вченого, — батько написав у співавторстві чотири підручники з анатомії і фізіології тварин. Батько був великим вченим з оригінальними поглядами, який об'єднав у своїй особі морфолога і фізіолога-експериментатора, що в той час було зовсім незвичайним» [4].

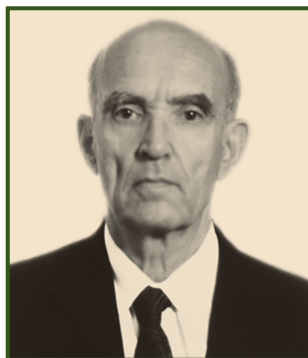
Праці Олександра Васильовича Леонтовича присвячені переважно вивченню периферійної нервової системи. Ним розроблена оригінальна модифікація забарвлення нервових структур метиленовою синню. Квінтесенцією його досліджень стала, за визначенням доньки, гіпотеза про електромагнітну компоненту в передачі збудження поміж нейронами, яка існує (за його уявленнями) поряд з медіаторною. Нейрон розглядався як «апарат коливального струму».

1929 року Олександра Леонтовича було обрано академіком Всеукраїнської академії наук. В 1936 році він переїхав до Києва. Тут, в академії, вчений очолив відділ нормальної фізіології при Інституті клінічної фізіології. Наш земляк був щасливий повернутися в Україну і працювати над улюбленою проблемою, радий знову зустрітися зі своїми київськими родичами й познайомити з ними своїх дітей. У червні 1941-го його лабораторію повністю обладнали необхідними іноземними приладами для перевірки гіпотези про «нейрон як апарат коливального струму». Під землею була збудована камера для електрофізіологічних експериментів.

Однак війна зруйнувала плани. Подвижнику довелося все кинути й евакуюватися разом з академією до Уфи. Наукова школа вченого розпалася. На фронті загинув його молодший син — 19-річний Борис. У 1943 році, після відступу фашистських окупантів, Олександр Васильович з родиною повернувся до Москви. Його запросили відкрити лабораторію зі своєї темати-



**Фізик-теоретик, академік
Михайло Олександрович
Леонтович** (онук лікаря)



**Академік Віталій
Дмитрович Шафранов**
(учень і послідовник
Михайла Леонтовича)



**Доктор медичних
наук, професор Тетяна
Олександрівна Леонтович**
(онучка Василя Федоровича)



**Працівник освіти, психолог
Олександр Володимирович
Леонтович**
(правнук земського лікаря)

ки вже в Академії наук СРСР. Проте він тяжко захворів і помер у грудні того ж року. На жаль, подальше розроблення його наукової гіпотези припинилося.

Академік Михайло Леонтович (онук лікаря)

О.В. Леонтович мав п'ятьох дітей у двох шлюбах. Перша дружина, Віра Вікторівна, померла 1919 року від ускладнення грипу, і він одружився вдруге. Найвідомішим став його син, Михайло Олександрович Леонтович (1903–1981), — видатний фізик-теоретик, творець наукових шкіл у радіофізиці і фізиці плазми, академік АН СРСР.

Відзначаючи сторіччя від дня народження Михайла Леонтовича, у журналі «Природа» зазначили, що академік «залишив по собі особливу пам'ять. Незалежність, принциповість, природжена інтелігентність — усе найчистішої проби — накладалося на емоційний і вибуховий характер. Люди, які знали Михайла Олександровича, відзначають його унікальність, несхожість на інших».

Найближчий учень і послідовник Леонтовича, Віталій Дмитрович Шафранов, сказав про нього: «Людина з незамутненим мисленням». Можливо, це головна складова, котра дозволила нашому земляку стати тим, ким він був, — і в науці, і в повсякденності. Його називали сумлінням академії. Дотепер побутують яскраві оповіді про те, як на виборах до Академії наук СРСР він своєю безкомпромісною позицією створював нездоланний бар'єр для послідовників Лисенка та колонаукових кар'єристів («Природа», 2003, № 3). Притягальну силу і ґрунт, з якого ця сила зросла, можна відчутти зі спогадів про Михайла Леонтовича, оприлюднених, зокрема, в журналі «Природа» [1].

Ця дивовижна родина й нині активно працює на освітнянській ниві. Правнук випускника Катеринославської гімназії Василя Леонтовича і син Тетяни Олександрівни — Олександр Володимирович Леонтович нині живе і працює в Москві. Він кандидат психологічних наук, почесний працівник освіти Російської Федерації і науковий керівник московського

ліцею № 1553 на Донській (колишньої гімназії). Ліцей цей перебуває під патронажем Російської академії наук. Основа концепції навчального закладу — дослідницька діяльність учнів. Близько половини випускників ліцею навчаються на різних факультетах Московського державного університету імені Ломоносова.

Сестра Михайла Олександровича, Тетяна Леонтович (1923–2007), написала так: «Насамкінець повернімося до того, що рід Леонтовичів походить, напевне, від найосвіченішої частини запорожців. Можливо, саме «запорозькі» гени визначили особливу «войовничість» Михайла Олександровича, усім відому його запальність. Непогамовний запорозький дух виявився в соціальній активності моїх предків — в їхній боротьбі за правду, будь то боротьба з монархічним чи радянським ладом, а також з «неправдою» у повсякденному житті» [1].

Згадуючи запорожців, не забудьмо й одного з їх нащадків — випускника Катеринославської гімназії, земського лікаря Василя Леонтовича.

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

Список літератури

1. Леонтович Т.А. Заметки к родословной. *Природа*. 2003. № 3.
2. Заруба В.Н. Дворяне Екатеринославской губернии. Д.: Ліра, 2016. С. 273–275.
3. Чабан М. Василь Леонтович. Птахи з гнізда Придніпров'я. Дніпропетровськ: Дніпрокнига, 2005. С. 190–194.
4. Леонтович Т.А. Предки М.А. Леонтовича по отцовской линии. *Совесть Академии. К 100-летию Михаила Александровича Леонтовича*. М., 2003. С. 15–37.

Отримано/Received 03.04.2021

Рецензовано/Revised 20.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.04.2021 ■

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 Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Zemstvo doctor Vasyl Leontovych — the father of the dynasty of scientists

Abstract. The article describes the life and professional activity of zemstvo doctor, a descendant of the Zaporozhian Cossacks Vasyl Fedorovich Leontovych (1842–1888). The young man was a graduate of the Yekaterynoslav Classical Gymnasium in 1862. The doctor managed to start a dynasty of outstanding domestic scientists. His son Oleksandr became a physiologist, academician. His

grandson Mykhailo is a physicist and academician; granddaughter Tatiana and great-granddaughter Natalia are doctors of medical sciences. The Leontovych family is an example of the medical dynasty of Cossacks.

Keywords: Leontovych family; zemstvo doctor; medical dynasty; Katerynoslav region — Dnipropetrovsk region

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 «Пронас»/«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 А4 (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), виноску 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



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України. Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.



Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефонами: +38 (044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26