

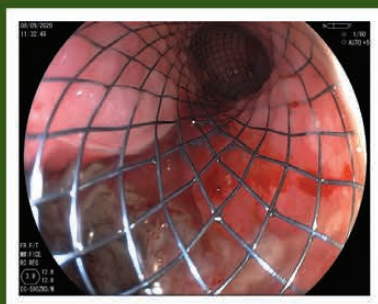


ISSN 2308-2097 (print)
ISSN 2518-7880 (online)

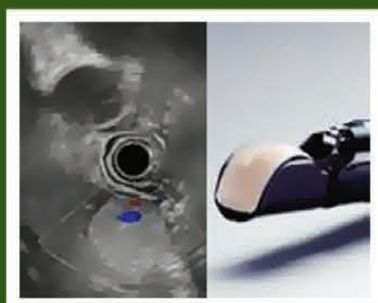
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



- Ендоскопічне стентування при стенозуючому раку і стриктурах травного каналу покращує якість життя інкурабельних пацієнтів



- Ендоскопічна ультрасоноеластографія — сучасний високоінформативний метод діагностики патології органів травлення

Том 55,
№ 3,
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 (245,6-446,66) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушеннями 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). Звичайній рекомендованій 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. Безручківська, 29.

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

UA_MEZ_25_2020_V1 - print затв. 26/11/2020.

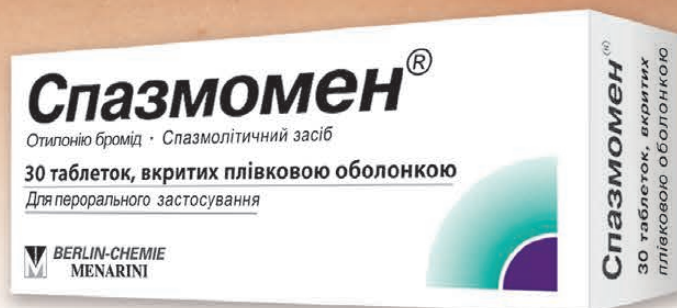


**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

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, Глінікер 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**

ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) *Відновлення репродуктивного здоров'я*



Профілактика та лікування



запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить не менше 5 мг інфламафертину (регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, хінозол. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Код АТХ L03A X. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Лікарський засіб має імуотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокінів, впливає на регуляторну активність субпопуляцій лімфоцитів. При аутоімунноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунізалежного запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня IL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток спайкового процесу. Зменшення явищ набряку та спайкоутворення забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та ексудативну фазу запалення суттєво перевищує екстракт плаценти. **Фармакокінетика.** Інфламафертин* – складний комплекс регуляторних пептидів, частка з яких присутня у вільному стані або у вигляді високмолекулярних білків-посередників в організмі людини та тварин, тому вивчені фармакокінетичні властивості не є зрозумілими. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічне запальне захворювання (салпінгіт, оофорит, періофорит, салпінгоофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. Профілактика та терапія спайкового процесу після операцій на органах малого таза. Лікування початкових стадій аутоімунних системних захворювань, зокрема склеродермії та ревматоїдного артриту. Застосовувати у комплексній терапії захворювань, в основі яких є запальний компонент. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Гострі інфекції, наявність в анамнезі алергії до тваринних білків. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалось. **Особливості застосування.** Через потенційну можливість виникнення алергічних реакцій лікарський засіб слід з обережністю призначати особам, в анамнезі яких є відомості про схильність до алергії на тваринні білки. Бажане моніторне імунологічне спостереження при лікуванні аутоімунних захворювань. Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Клінічні випробування не виявили впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула) через день. Усього на курс лікування – 10 ін'єкцій. При лікуванні аутоімунних системних захворювань рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2 тижневі перерви. З інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігалися. **Побічні реакції.** Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігаються після 3–4-ї ін'єкції, є зміни в місці введення, включаючи гіперемію, набряк, свербіж, які пов'язують з ефектом препарату через розвиток протизапальних реакцій. У поодиноких випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37–37,2 °C. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони спричиняють занепокоєння, бажано припинити лікування на 3–5 днів, потім курс закінчити. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції минають самі по собі протягом 2–5 днів. В осіб із підвищеною гіперчутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від +2 °C до +8 °C у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не виявлена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробці з полімерною чарунковою вкладкою. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm



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, № 3, 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, № 3, 2021

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

Передплатний індекс: 86164

УДК 61(091)

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



Засновник

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Адреса редакції:

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

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

http://gastro.zaslavsky.com.ua

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

gastro_sbornik@i.ua
gastrosbornik@gmail.com

З питань передплати

info@mif-ua.com
Тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби

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

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України», протокол № 5 від 12.07.2021 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. 10,46.
Тираж 3000 прим. Зам. 2021-gastro-81.

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.,
директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор
(Дніпро)

Редакційна колегія:

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

Bor Serhat, MD, Professor, Ege University School of Medicine,
Bornova (Izmir, Turkey)

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

Височина І.Л., д.м.н., доцент, завідувачка кафедри сімейної
медицини ФПО Дніпровського державного медичного
університету (Дніпро)

Губська О.Ю., д.м.н., професор, завідувачка 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)

Потабашний В.А., д.м.н., професор, завідувач кафедри
терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського
державного медичного університету (Кривий Ріг)

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

Скрипник І.М., д.м.н., професор, проректор
з науково-педагогічної роботи і післядипломної освіти
Полтавського державного медичного університету (Полтава)

Харченко Н.В., д.м.н., професор, чл.-кор. НАМН України,
завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії
Національного університету охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика (Київ)

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

Чернявський В.В., д.м.н., професор кафедри внутрішньої
медицини 1 Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця (Київ)

Шевченко Б.Ф., д.м.н., професор, головний науковий
співробітник відділу хірургії органів травлення ДУ «Інститут
гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

Шипулін В.П., д.м.н., професор, директор Національного музею
медицини України, завідувач кафедри внутрішньої медицини 1
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,
заслужений лікар України (Київ)

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, № 3, 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_sbarnik@i.ua
gastrobornik@gmail.com

Subscription department

info@mif-ua.com
Tel. +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 No 5 dated 12.07.2021.

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 № 20330-101301П.

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

Folio 60×84/8. Printer's sheet 10,46.

Circulation 3000 copies. Order 2021-gastro-81.

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 st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief Yu.M. Stepanov,

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

Editorial board:

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

Bor Serhat, MD, Professor, Ege University School of Medicine,
Bornova (Izmir, Turkey)

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

Vysochyna I.L., MD, Assistant Professor, Head of the Department
of Family Medicine of PGE Faculty of Dnipro State Medical
University (Dnipro)

Gubska O.Yu., MD, PhD, Professor, Head of the Department
of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenereology 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 Hațieganu University
of Medicine and Pharmacy (Romania)

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

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

Potabashniy V.A., MD, Professor, Head of the Department
of Therapy, Cardiology and Family Medicine of PGE Faculty
of Dnipro State Medical University (Kryvyi Rih)

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 in Poltava State Medical University
(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 Healthcare University of Ukraine (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)

Chernyavskiy V.V., MD, Professor of the Department of Internal
Medicine in Bogomolets National Medical University (Kyiv)

Shevchenko B.F., MD, PhD, Professor, Head Research Fellow
at the Department of SI "Institute of Gastroenterology
of the NAMS of Ukraine" (Dnipro)

Shypulin V.P., MD, Professor, Director of the National Museum
of Medicine of Ukraine, Head of the Department of Internal
Medicine 1 in Bogomolets National Medical University,
Honored Physician of Ukraine (Kyiv)

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

Зміст

Contents

Анонси

Announce

Вітаємо Юрія Мироновича Степанова!	9	Congratulations to Yuri Mironovich Stepanov!	9
--	---	--	---

Оригінальні дослідження

Original Researches

Патологія верхніх відділів
травного каналу

Pathology of Upper
Gastrointestinal Tract

<i>Зигало Е.В., Мосійчук Л.М., Шевцова О.М., Петішко О.П., Демешкіна Л.В.</i> Особливості вегетативного гомеостазу у хворих на хронічний атрофічний гастрит, поєднаний з патологією щитоподібної залози	11	<i>E.V. Zigalo, L.M. Mosiychuk, O.M. Shevtsova, O.P. Petishko, L.V. Demeshkina</i> Features of autonomic nervous system homeostasis in patients with chronic atrophic gastritis combined with thyroid pathology	11
---	----	---	----

Патологія кишечника

Bowel Pathology

<i>Степанов Ю.М., Тітова М.В., Недзвєцька Н.В.</i> Поширеність синдрому надлишкового бактеріального росту серед пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями кишечника, його вплив на показники нутритивного статусу та клінічні прояви	18	<i>Yu.M. Stepanov, M.V. Titova, N.V. Nedzvetska</i> Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome among patients with inflammatory bowel disease and its impact on nutritional status and clinical manifestations	18
<i>Гладких Ф.В.</i> Макроскопічна оцінка протективної дії кріоконсервованого екстракту плаценти при ібупрофен-індукованій гастроентероколонопатії	25	<i>F.V. Hladkykh</i> Macroscopic assessment of protective effect of cryopreserved placenta extract in ibuprofen-induced gastroenterocolonopathy	25

Хірургічне лікування патології
органів травлення

Surgical Treatment
of Digestive Pathology

<i>Степанов Ю.М., Бабій О.М., Шевченко Б.Ф., Тарабаров С.О.</i> Ендоскопічне стентування при стенозуючому раку та стриктурах травного каналу	33	<i>Yu.M. Stepanov, O.M. Babii, B.F. Shevchenko, S.O. Tarabarov</i> Endoscopic stenting for stenosing cancer and digestive canal structures	33
---	----	---	----

Ярешко В.Г., Міхеєв Ю.О., Шпиленко О.Ф., Бабій О.М. Оптимальний термін хірургічного лікування хронічного панкреатиту або оптимальна операція?	44	V.G. Yaresko, Iu.O. Mikheiev, O.F. Shpylenko, O.M. Babii Optimal time for surgical treatment of chronic pancreatitis or optimal surgery?	44
---	----	--	----

Огляди та лекції

Осьодло Г.В., Федорова О.О. Перспективи застосування урсодезоксихолевої кислоти у профілактиці та лікуванні печінкових і легеневих ускладнень COVID-19	53	Степанов Ю.М., Пролом Н.В., Коненко І.С., Тарабаров С.О., Недзвецька Н.В. Ендоскопічна ультразвукова сонографія в діагностиці патології шлунково-кишкового тракту	62	Швець О.В. Клінічне ведення дорослих пацієнтів із патологічними результатами печінкових біохімічних тестів	71
--	----	--	----	---	----

Reviews and Lectures

G.V. Osyodlo, O.O. Fedorova Prospects of the ursodeoxycholic acid use in the prevention and treatment of liver and pulmonary complications of COVID-19	53	Yu.M. Stepanov, N.V. Prolom, I.S. Konenko, S.O. Tarabarov, N.V. Nedzvetskaya Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pathology of the gastrointestinal tract	62	O.V. Shvets Clinical management of adult patients with pathological values of hepatic biochemical tests	71
--	----	--	----	--	----

Клінічний випадок

Шипулін В.П., Чернявський В.В., Гвоздецька Л.С., Неверовський А.В., Тіщенко В.В. Катастрофічний антифосфоліпідний синдром (синдром Ашерсона), обумовлений ймовірною нейроендокринною пухлиною кишечника: випадок із практики	80
---	----

Case Report

V.P. Shypulin, V.V. Cherniavskiy, L.S. Hvozdecka, A.V. Neverovskyi, V.V. Tishchenko Catastrophic antiphospholipid syndrome (Asherson’s syndrome) caused by a suspected intestinal neuroendocrine tumor: a case report	80
--	----

Історія медицини

Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В. Брати Аскоченські: Аристарх — лікар, Віктор — публіцист	85
--	----

History of Medicine

M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov Askochensky brothers: Arystarkh — a doctor, Victor — a publicist	85
--	----

Медична книга	90	Medical book	90
---------------------	----	--------------------	----

ПЕНТАСА

месалазин

FERRING

PHARMACEUTICALS

УНІКАЛЬНА
ТЕХНОЛОГІЯ
ДЛЯ БІЛЬШ
НАДІЙНОГО
ВИВІЛЬНЕННЯ



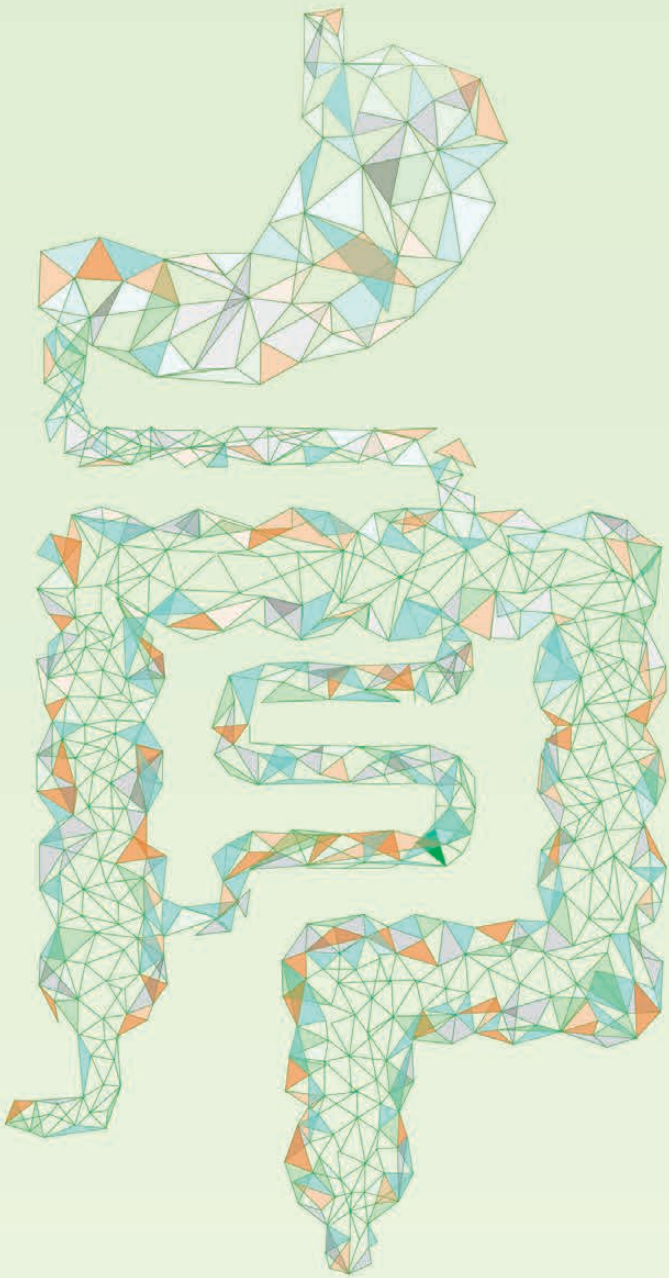
ЗДОРОВ'Я КИШЕЧНИКА

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТАСА (PENTASA®)

Фармакотерапевтична група.
Протизапальні засоби, які застосовують при захворюваннях кишечника. Код АТХ А07Е С02.
Діюча речовина: месалазин.
Лікарська форма.
РП № UA/4990/03/01; № UA/4990/03/02. Гранули пролонгованої дії. 1 пакетик містить месалазину 1 г або 2 г; по 50, 100 або 150 пакетиків з гранулами по 1 г у картонній коробці. По 60 пакетиків з гранулами по 2 г у картонній коробці.
РП № UA/4990/02/01. Таблетки пролонгованої дії. 1 таблетка містить месалазину 500 мг; по 10 таблеток у блистері, по 5 або 10 блистерів у картонній коробці.
РП № UA/4990/01/01. Супозиторії ректальні. 1 супозиторій містить месалазину 1000 мг; по 7 супозиторіїв у блистері, по 4 блистери в картонній упаковці.
РП № UA/4990/04/01. Суспензія ректальна. 100 мл суспензії містять месалазину 1 г; по 100 мл суспензії у флаконі з наконечником і внутрішнім клапаном; по 1 флакону у пакеті з алюмінієвої фольги; по 5 або 7 флаконів та 5 або 7 поліетиленових пакетів у картонній упаковці.
Показання.
Для пероральних форм. Неспецифічний виразковий коліт від легкого до помірного ступеня тяжкості, хвороба Крона.
Для ректальних форм.
Виразковий проктосигмоїдит та лівобічний коліт (суспензія).
Виразковий проктит (супозиторії).
Протипоказання. Гіперчутливість до месалазину, до будь-якого з компонентів препарату або до саліцилатів, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність, геморагічний діатез.
Спосіб застосування та дози.
Пероральні форми. Дозування слід відкоригувати за тяжкістю захворювання. Дорослі. Індивідуальне дозування.

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

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



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

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

Термін придатності. 2 роки для гранул, 3 роки для таблеток, супозиторіїв та суспензії. Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла місці.

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

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

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



16 вересня 2021 року відбулися Загальні збори НАМН України.

За результатами таємного голосування було обрано членом-кореспондентом НАМН України директора ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» професора Юрія Мироновича Степанова.



Вітаємо Юрія Мироновича Степанова!

*Щиро вітаємо Юрія Мироновича з цією значною подією
і бажаємо подальших успіхів, творчого натхнення,
видатних результатів наукової
та громадської діяльності на благо суспільства! ■*



«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

УДК 616.329/.33-089-044.347:612.172.-074

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.3.2021.241585>

Зигало Е.В., Мосійчук Л.М., Шевцова О.М., Петішко О.П., Демешкіна Л.В.

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

Особливості вегетативного гомеостазу у хворих на хронічний атрофічний гастрит, поєднаний з патологією щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. Показники варіабельності серцевого ритму відображують життєво важливі процеси управління фізіологічними функціями організму — вегетативний баланс і функціональні резерви механізмів його управління, адаптаційні можливості організму та стресостійкість. При виражених порушеннях вегетативного гомеостазу підвищується ризик виникнення та прогресування захворювань. Особливо це стосується людей похилого віку, для яких характерна коморбідність. **Мета дослідження:** оцінити стан адаптаційних можливостей і вегетативної регуляції організму у хворих на передракові стани шлунка з патологією щитоподібної залози (ЩЗ). **Матеріали та методи.** 72 хворі на хронічний атрофічний гастрит були розподілені на групи: I групу становили 34 хворі з вузлами у ЩЗ; у II групу ввійшли 23 пацієнти з патологічними змінами ЩЗ і 15 пацієнтів III групи мали нормальну ЩЗ. Оцінку показників варіабельності серцевого ритму проводили за результатами PRECISE-діагностики. Для діагностики функціонального стану тонкокишкової мікробіоти проводили водневий дихальний тест. **Результати.** У 81,9 % хворих на хронічний атрофічний гастрит, поєднаний із патологією щитоподібної залози, виявлено дисбаланс симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи з переважуванням частоти ваготонії за рахунок хворих з вузлами у ЩЗ (64,7 %) та з патологічними змінами ЩЗ (56,5 %) ($p < 0,05$). Встановлено суттєве порушення адаптаційних можливостей організму у 63,2 % хворих на хронічний атрофічний гастрит. Частота зниження адаптаційних можливостей організму була у 2 рази вищою у хворих з коморбідною патологією ($p < 0,05$). У 56,1 % хворих на хронічний атрофічний гастрит, поєднаний із патологією ЩЗ, спостерігалось зниження функціональних резервів організму. У спектрі виявлених порушень у 68,8 % хворих мало місце виснаження функціональних резервів організму із підсиленням центрального рівня керування та у 31,2 % хворих — гормональний дисбаланс із переважуванням гуморальної ланки із включенням автономного рівня керування ($p < 0,05$). Аналіз показника стрес-індексу показав у половини обстежених хворих недостатню стресостійкість із вірогідним підвищенням середніх цифр до $(136,8 \pm 7,4)$ м/с ($p < 0,05$). Виявлені кореляційні зв'язки між частотою виявлення синдрому надлишкового бактеріального росту та порушенням адаптації ($r = 0,64$; $p < 0,05$), дисбалансом симпатичної і парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи ($r = 0,59$; $p < 0,05$). **Висновки.** Перебіг хронічного атрофічного гастриту, поєданого з тиреоїдною патологією, асоціюється з дисбалансом симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи, виснаженням адаптаційних механізмів, зниженням функціональних резервів організму і стресостійкості. При цьому порушення адаптаційного потенціалу організму та зміни вегетативного балансу асоціюються з порушенням мікробіоти тонкого кишечника, що потребує мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів з коморбідною патологією шлунка та щитоподібної залози.

Ключові слова: хронічний атрофічний гастрит, щитоподібна залоза, вегетативна регуляція, адаптація, стресостійкість

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

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

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

For correspondence: Zyhala E.V., SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 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

Хронічний атрофічний гастрит (ХАГ), що є достатньо поширеною патологією людини, при прогресуванні спричиняє розвиток передракових змін шлунка [1, 2]. З віком частота і ступінь вираженості структурних змін слизової оболонки шлунка зростають. Якщо у молоді до 30 років атрофічний гастрит діагностується лише в 5 % випадків, то у віковій групі від 31 до 50 років — уже в 30 %. А серед літніх людей хронічний атрофічний гастрит діагностується приблизно у 70 % хворих [3, 4]. Актуальним питанням для осіб похилого віку є поєднання декількох захворювань, здатних обтяжувати перебіг одне одного [5]. Є факти, що свідчать про досить високу частоту коморбідної патології шлунка і щитоподібної залози, що, можливо, обумовлено єдиним ембріопатогенезом даних органів: щитоподібна залоза і шлунок диференціюються з примітивного кишечника ембріона (з глоткової і передньої кишки відповідно) [6, 7].

Вегетативна нервова система (ВНС) має велику іннервацію майже для всіх систем організму [8]. Її часто вважають контролюючою функцією «бийся або біжи» і «відпочивай і перетравлюй», має складну мережу зв'язків, що дозволяють точно налаштувати системну відповідь практично на будь-яку ситуацію. Хоча традиційно вважається, що ВНС має дві окремі системи (симпатичну і парасимпатичну), кишкова нервова система тепер вважається третім компонентом вегетативної нервової системи [9].

Відомо, що ВНС несе основну відповідальність за підтримання фізіологічної цілісності клітин, тканин та органів усього організму (гомеостаз) в умовах негативного впливу як зовнішніх, так і внутрішніх факторів ризику розвитку та прогресування захворювання [10].

Хоча шлунково-кишковий тракт має внутрішні нервові сплетення, які забезпечують значний ступінь автономії щодо функцій шлунково-кишкового тракту, центральна нервова система забезпечує зовнішні нервові імпульси, які регулюють, модулюють і контролюють ці функції. У той час як кишечник здатний функціонувати за відсутності зовнішніх нервових імпульсів, шлунок і стравохід набагато більше залежать від парасимпатичних і симпатичних шляхів. Симпатична нервова система спричиняє переважно гальмівну дію на м'язи шлунково-кишкового тракту і має інгібуючий вплив на секрецію слизової оболонки, в той же час регулюючи кровотік в шлунково-кишковому тракті за допомогою нервово-опосередкованої вазоконстрикції. Парасимпатична нервова система, навпаки, здійснює як збудливий, так і гальмуючий контроль над тонусом і моторикою шлунка й кишечника [11].

Досліджено, що показники варіабельності серцевого ритму відображають життєво важливі процеси управління фізіологічними функціями організму — вегетативний баланс і функціональні резерви механізмів його управління [12]. Аналізуючи показники варіабельності серцевого ритму, можливо не тільки оцінювати функціональний стан організму, але і стежити за адаптаційними можливостями організму та стресостійкістю [13]. Процес адаптації вимагає витра-

чання інформаційних, енергетичних і метаболічних ресурсів організму. Управління ресурсами залежить від пред'явлених до організму вимог зовнішнього середовища і здійснюється через нервові, ендокринні, гуморальні механізми, які умовно можна розподілити на автономні і центральні. Тобто при вираженій депресії вегетативної регуляції будь-яке значуще навантаження виводить системи регуляції в зону нестійкості, тобто за межі адаптаційних можливостей. Чим вища варіабельність, тим стійкіші системи регуляції до впливу зовнішніх навантажень. При різкому зниженні варіабельності, тобто при вегетативній денервації, погіршується якість регуляторних механізмів і, як наслідок, підвищується ризик виникнення передракових захворювань.

У сучасній гастроентерології синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР) у тонкій кишці визнається ключовою ланкою в розвитку інтра- й екстрадигестивної патології. Так, частота виявлення надлишкового росту бактерій у тонкій кишці при різних захворюваннях шлунково-кишкового тракту становить 40–99 % [14, 15]. Стани, що супроводжуються зниженням кислотопродукуючої функції шлунка і зниженням бар'єрної функції «кислотного бар'єра», є однією з причин порушення мікробіоценозу тонкої кишки, тому що при гіпо- або анацидних станах внутрішньошлункове середовище сприяє розвитку бактеріальної контамінації тонкої кишки [16]. Надлишкове мікробне заселення тонкої кишки сприяє формуванню патології органів, анатомо-функціонально пов'язаних з верхніми відділами тонкої кишки через механізм підвищення внутрішньопротокового тиску з порушенням пасажу по біліарно-панкреатичних протоках. Це, в свою чергу, не може не відбитися і на вихідній патології, тому й вимагає своєчасної діагностики СНБР і, при необхідності, медикаментозної корекції якісного та кількісного складу мікробіоти тонкої кишки.

Мета дослідження: оцінити стан адаптаційних можливостей і вегетативної регуляції організму у хворих на передракові стани шлунка з патологією щитоподібної залози.

Матеріали та методи

Залежно від особливостей патологічних структурних змін щитоподібної залози 72 хворі на хронічний атрофічний гастрит були розподілені на групи: I групу становили 34 (47,2 %) хворі на ХАГ з вузлами у щитоподібній залозі; у II групу увійшли 23 (32 %) хворі на ХАГ з патологічними змінами щитоподібної залози, 15 (20,8 %) пацієнтів III групи мали нормальну щитоподібну залозу на фоні ХАГ. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб.

Оцінку показників варіабельності серцевого ритму проводили за результатами PRECISE-діагностики за допомогою електрокардіографа CONTECT 8000GW (Китай) з блютуз-з'єднанням і програмним забезпеченням. Для інтерпретації результатів електрокардіографії виконано підключення до вебсервісу AMAZON. Аналізували такі показники: симпатовагальний баланс HF/LF для визначення вегетативного тону (ваго-

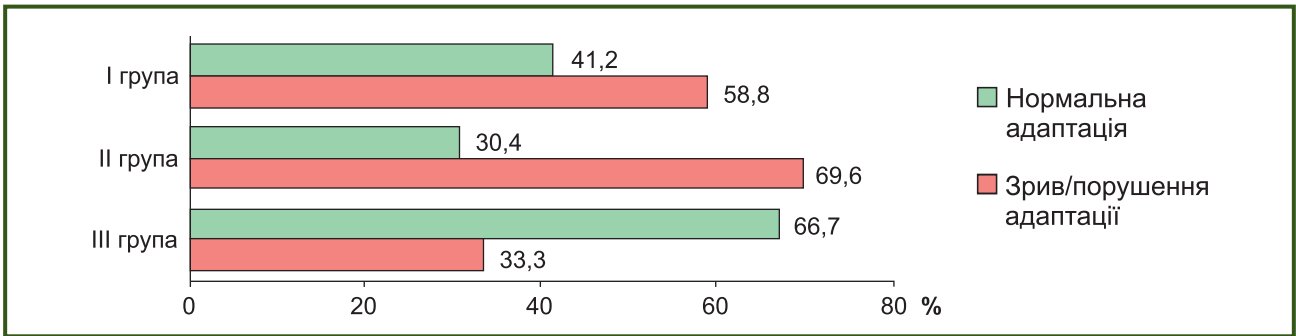


Рисунок 1 — Адаптаційний потенціал організму хворих на ХАГ, поєднаний із патологією щитоподібної залози, за показником RMSSD

тонія — до 0,9, нормотонія — 0,9–1,6, симпатикотонія — понад 1,6); RMSSD — оцінює рівень адаптації (до 20 м/с — зрив/порушення адаптації); Total power — свідчить про можливості функціональних резервів організму (при значеннях до 1500 м/с та понад 10 000 м/с діагностують недостатній функціональний резерв); Stress index — визначає рівень стресостійкості організму (при переважанні значення 100 м/с визначали недостатню стресостійкість).

Для діагностики функціонального стану тонкокишкової мікробиоти (визначення СНБР та мальабсорбції лактози) проводили водневий дихальний тест з навантаженням лактозою з використанням газоаналізатора «Gastro» Gastrolyzer компанії Bedfont Scientific Ltd. (Велика Британія).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп’ютерних програм Statistica 6.1 та Microsoft Excel 7.0 (серійний номер AGAR909 E415822FA). Порівняння середніх значень показників здійснювали за допомогою непараметричного критерію (U-критерій Манна — Уїтні). Статистичну значимість різниці оцінювали на рівні, не нижчому ніж 95 %. Для з’ясування характеру зв’язку між досліджуваними показниками використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r).

Результати та обговорення

Функціональний стан надсегментарного відділу ВНС у хворих на ХАГ за результатами PRECISE-діагностики продемонстровано в табл. 1.

Аналіз співвідношення LF/HF виявив значне його зниження у 64,7 % хворих I групи та у 56,5 % хворих II груп до ($0,61 \pm 0,12$) та ($0,17 \pm 0,18$) відповідно, що

свідчить про дисбаланс у ВНС за рахунок ваготонічних проявів ($p < 0,05$). Таким чином, проведені дослідження продемонстрували наявність у 59 з 72 (81,9 %) хворих на ХАГ змін вегетативного тону, переважно у бік парасимпатикотонічних порушень при коморбідній патології щитоподібної залози.

За результатами PRECISE-діагностики середні значення показника RMSSD, що характеризує адаптаційні можливості організму, були вірогідно знижені у пацієнтів з ХАГ та тиреоїдною патологією до ($14,8 \pm 2,7$) м/с в I групі та до ($12,6 \pm 1,9$) м/с у II групі порівняно з хворими III групи, де значення показника коливалися у межах референтних значень ($p < 0,05$). Загалом зрив/порушення адаптації діагностовано в 41 з 72 (56,9 %) хворих на ХАГ, причому при поєднанні основного захворювання з патологічними станами щитоподібної залози частота зниження адаптаційних можливостей організму у 2 рази вища, ніж у пацієнтів без коморбідної патології (рис. 1).

Крім того, у 32 з 57 (56,1 %) обстежених хворих на ХАГ в умовах коморбідності спостерігалось зниження функціональних резервів організму (рис. 2): у спектрі виявлених порушень у 68,8 % хворих мало місце виснаження функціональних резервів організму із підсиленням центрального рівня керування із зниженням показника Total power в середньому до ($447,8 \pm 10,9$) м/с та у 31,2 % хворих — превалювання гуморальної ланки із включенням автономного рівня керування — гормональний дисбаланс із збільшенням показника Total power в середньому до ($18745,66 \pm 15,30$) м/с ($p < 0,05$).

Аналіз показника Stress index у пацієнтів із поєднаною патологією шлунка та щитоподібної залози (рис. 3)

Таблиця 1 — Характеристика вегетативного тону у досліджених хворих за показником LF/HF

Групи хворих	Тип вегетативного тону					
	нормотонія		ваготонія		симпатикотонія	
	M ± m	n (%)	M ± m	n (%)	M ± m	n (%)
I (n = 34)	$1,34 \pm 1,30$	5 (14,7)	$0,61 \pm 0,12$	22 (64,7)	$5,87 \pm 1,18^*$	7 (20,6)
II (n = 23)	$1,22 \pm 1,20$	4 (17,4)	$0,17 \pm 0,18^*$	13 (56,5)	$2,46 \pm 0,06^*$	6 (26,1)
III (n = 15)	$1,03 \pm 0,60$	4 (44,4)	$0,46 \pm 0,19^*$	2 (22,2)	$3,77 \pm 0,05^*$	3 (33,4)

Примітка. * — $P < 0,05$ — вірогідність розбіжностей між групами хворих з ваготонічним і симпатикотонічним типами вегетативного тону.

дозволив встановити у 28 з 57 (49,1 %) обстежених ознаки недостатньої стресостійкості у вигляді тривожності (57,1 %) та ознак помірного больового синдрому у 42,9 % хворих із підвищеним середнім значенням показника до $(127,5 \pm 7,3)$ м/с ($p < 0,05$).

Отримані дані узгоджуються з думкою інших дослідників, що хронічний гастрит виникає в результаті виснаження захисних, адаптаційних механізмів і як можливий механізм у формуванні запалення розглядається превалювання парасимпатичної регуляції, що призводить до порушення секреторно-моторної функції шлунка [2]. Також виявлений у нашому дослідженні стан напруги регуляторних систем у хворих на ХАГ підтверджено дослідженнями вчених [4], що для адаптації до умов зовнішнього середовища в рамках хвороби потребуються додаткові функціональні резерви.

Аналіз результатів водневого дихального тесту показав, що зміни у стані мікрофлори тонкої кишки у вигляді СНБР спостерігались загалом у 27 із 72 (37,5 %) обстежених хворих, при цьому частота виявлення СНБР була дещо вищою у I та II групах хворих (44,1 та 34,8 %, відповідно) порівняно з цим показником (26,7 %) у групі хворих на ХАГ без патологічних змін щитоподібної залози (рис. 4).

Мальабсорбція лактози спостерігалась у 29 із 72 (40,3 %) обстежених з найбільшою частотою випадків у I групі (47,1 %) та II групі (34,8 %) на відміну від III групи, де мальабсорбція лактози визначена лише у чверті хворих. Водночас мальабсорбцію лактози на фоні СНБР в тонкому кишечнику спостерігали у 41,2 % хворих I групи та у 30,4 % II групи, тоді як тільки 3 хворих (20,0 %) на ХАГ без патології щитоподібної залози мали поєднання СНБР із вторинною лактазною недостатністю.

На наступному етапі проведено оцінку вегетативного гомеостазу залежно від порушень кишкової мікробіоти у тонкому кишечнику. Встановлено зниження показника RMSSD у 4,6 раза у 53,9 % хворих на ХАГ із вузлами у щитоподібній залозі та у 2,4 раза у 75 % хворих на ХАГ із патологічними змінами у щитоподібній залозі із наявністю СНБР, що вказує на несприятливий перебіг захворювання порівняно із хворими на ХАГ без порушення кишкової мікробіоти, де тільки у 46,7 % хворих виявлено вірогідне збільшення даного показника — в 1,5 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

Підвищення LF/HF у 2,5 раза ($p < 0,05$) встановлено у хворих на ХАГ із СНБР порівняно зі значеннями групи контролю та хворих на ХАГ без СНБР і свідчить

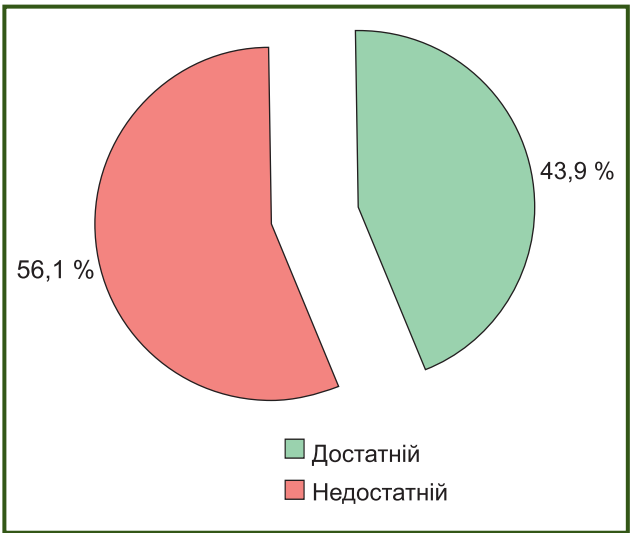


Рисунок 2 — Рівень функціонального резерву у хворих на ХАГ, поєднаний із патологією щитоподібної залози

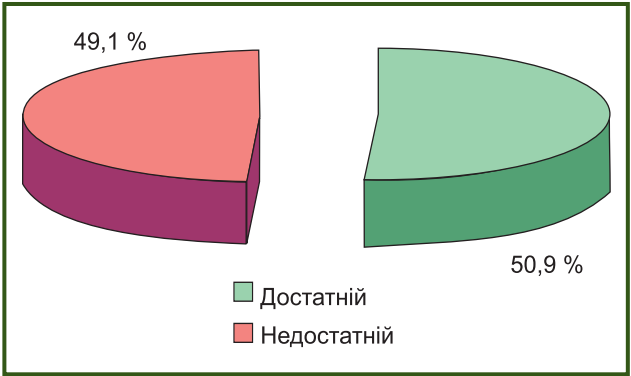


Рисунок 3 — Розподіл хворих на ХАГ, поєднаний із патологією щитоподібної залози, за рівнем стресостійкості

про порушення процесів регуляції ВНС за рахунок симпатикотонічних впливів.

Загальна потужність спектра в середньому була збереженою як у хворих з СНБР, так і при його відсутності, але при аналізі відсоткового співвідношення різних варіантів Total power було з'ясовано, що у 12 з 23 (52,2 %) хворих з СНБР переважає частота спектра, характерна для виснаження функціонального резерву організму.

Аналіз стресостійкості показав вірогідне підвищення середніх цифр стрес-індексу у 14 з 23 (60,7 %) хворих з СНБР до $(152,76 \pm 5,10)$ м/с на

Таблиця 2 — Показники вегетативного гомеостазу у хворих на ХАГ залежно від наявності СНБР ($M \pm m$)

Показник, од. виміру	Хворі на ХАГ з вузлами у щитоподібній залозі (n = 34)		Хворі на ХАГ з патологічними змінами у щитоподібній залозі (n = 23)		Контрольна група (n = 30)
	СНБР є (n = 15)	СНБР відсутній (n = 19)	СНБР є (n = 8)	СНБР відсутній (n = 15)	
RMSSD, м/с	10,1 ± 2,1*,#	27,4 ± 2,8*	19,7 ± 3,4*,#	35,5 ± 3,6*	46,4 ± 3,7
LF/HF	3,20 ± 0,64*,#	1,30 ± 0,35*	2,80 ± 0,43*,#	1,20 ± 0,37*	1,30 ± 0,29

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; # — $p < 0,05$ порівняно з хворими без СНБР.

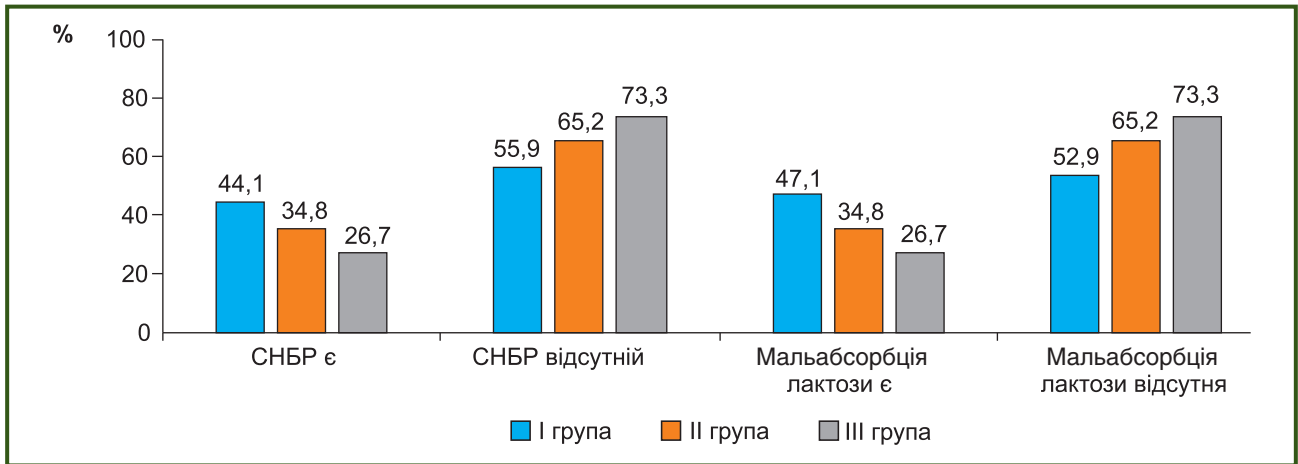


Рисунок 4 — Частота виявлення СНБР та мальабсорбції лактози у хворих на ХАГ залежно від патологічних змін у щитоподібній залозі

відміну від хворих без СНБР, у яких цей показник у середньому був у нормі — $(62,70 \pm 7,55)$ м/с ($p < 0,05$).

Отже, отримані результати підтверджують думку інших дослідників [17, 18], що СНБР є «універсальним патологічним процесом», що реалізується через хронічне альтеративне запалення слизової оболонки кишечника з подальшим залученням усіх прошарувань кишки та порушенням місцевих і системних процесів регуляції. До того ж на користь припущення, що у хворих на ХАГ, поєднаний із патологією щитоподібної залози, порушення адаптаційного потенціалу організму та зміни вегетативного балансу асоціюються з порушенням мікробіоти тонкого кишечника свідчать встановлені кореляційні зв'язки між частотою виявлення СНБР та такими показниками варіабельності серцевого ритму, як RMSSD ($r = -0,64$; $p < 0,05$) та LF/HF ($r = 0,59$; $p < 0,05$). Отримані в результаті дослідження дані доводять необхідність мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів з коморбідною патологією шлунка та щитоподібної залози.

Висновки

1. ВНС у 81,9 % хворих на ХАГ із патологією щитоподібної залози за даними PRECISE-діагностики функціонує у режимі дисбалансу її симпатичної та парасимпатичної ланок з превалюванням частоти ваготної за рахунок хворих на ХАГ з вузлами у щитоподібній залозі (64,7 %) та хворих на ХАГ з патологічними змінами щитоподібної залози (56,5 %) ($p < 0,05$).

2. За даними дослідження ВСР за допомогою PRECISE-діагностики, у 63,2 % хворих на преканцерозні стани шлунка з коморбідним захворюванням ЩЗ визначено суттєве порушення адаптаційних можливостей організму з частотою зниження адаптаційних можливостей організму у 2 рази вищою, ніж у пацієнтів без коморбідної патології ($p < 0,05$).

3. У 56,1 % обстежених хворих на ХАГ в умовах коморбідності спостерігалася зниження функціональних резервів організму: в спектрі виявлених порушень у 68,8 % хворих мало місце виснаження функціональних резервів організму із підсиленням центрального рівня

керування та у 31,2 % хворих — гормональний дисбаланс із превалюванням гуморальної ланки із включенням автономного рівня керування ($p < 0,05$).

4. Аналіз показника стрес-індексу показав у половини обстежених хворих недостатню стресостійкість із вірогідним підвищенням середніх цифр до $(136,8 \pm 7,4)$ м/с ($p < 0,05$).

5. Встановлено, що порушення тонкокишкової мікробіоти призводить до зниження адаптаційних можливостей організму, змін вегетативного гомеостазу із включенням центральних механізмів регуляції, що підтверджується кореляційними зв'язками між частотою виявлення СНБР та порушенням адаптації ($r = 0,64$; $p < 0,05$), дисбалансом симпатичної і парасимпатичної ланки ВНС ($r = 0,59$; $p < 0,05$).

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

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень відділу захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів: Зигало Е.В. — проведення та аналіз даних водневого дихального тесту, оформлення статті; Мосійчук Л.М. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту; Шевцова О.М. — клінічний відбір пацієнтів, аналіз даних PRECISE-діагностики; Петішко О.П. — статистична обробка отриманих даних, редагування статті; Демешкіна Л.В. — клінічний відбір пацієнтів.

Список літератури

1. 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.
2. 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. Vol. 51. № 12. P. 1621-1632.

3. Симонова Ж.Г., Приходько М.Н., Шульгина Е.М. Хронический гастрит и пожилой возраст: есть ли проблема? Ульяновский медико-биологический журнал. 2020. № 4. С. 30-39.

4. Липатова Т.Е. и др. Хронический атрофический гастрит у пациентов старше 60 лет: клинические, морфофункциональные и нейроэндокринные параметры. Саратовский научно-медицинский журнал. 2020. Т. 16. № 1. С. 160-163.

5. Stirland L.E. et al. Measuring multimorbidity beyond counting diseases: systematic review of community and population studies and guide to index choice. BMJ. 2020. 368. P. 160.

6. Мосийчук Л.Н. и др. Оценка коморбидного статуса и структурных изменений щитовидной железы у больных с хроническим метапластическим атрофическим гастритом: обзор и собственные исследования. Гастроэнтерология. 2020. Т. 54. № 3. С. 44-60.

7. Kandemir E.G., Yonem A., Narin Y. Gastric carcinoma and thyroid status. J. Int. Med. Res. 2005. Vol. 33. № 2. P. 222-227.

8. Benarroch E.E. Physiology and pathophysiology of the autonomic nervous system. Continuum (Minneapolis, Minn.). 2020 Feb. 26(1). 12-24.

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

10. Wehrwein E.A., Orer H.S., Barman S.M. Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system. Compr. Physiol. 2016. Vol. 6. № 3. P. 1239-1278.

11. Browning K.N., Travagli R.A. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gas-

trointestinal functions. Compr. Physiol. 2014. Vol. 4. № 4. P. 1339-1368.

12. Sen J., McGill D. Fractal analysis of heart rate variability as a predictor of mortality: A systematic review and meta-analysis. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. 2018. Vol. 28. № 7. P. 72-101.

13. Kim H.G., Cheon E.J., Bai D.S., Lee Y.H. Stress and heart rate variability: a meta-analysis and review of the literature. Psychiatry Investig. 2018. Vol. 15. № 3. P. 235-245.

14. Rao S.S.C., Bhagatwala J. Small intestinal bacterial overgrowth: clinical features and therapeutic management. Clin. Transl. Gastroenterol. 2019. Vol. 10(10). P. e00078.

15. Quigley E.M.M. The Spectrum of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). Curr. Gastroenterol. Rep. 2019. Vol. 21. № 1. P. 3.

16. Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста у больных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка: некоторые аспекты диагностики. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 12. С. 30-36.

17. Losurdo G. et al. The influence of small intestinal bacterial overgrowth in digestive and extra-intestinal disorders. Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21. № 10. P. 3531.

18. Husebye E. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. Chemotherapy. 2005. Vol. 51(Suppl. 1). P. 1-22.

Отримано/Received 09.06.2021

Рецензовано/Revised 20.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 03.07.2021 ■

Information about authors

E.V. Zhalo, PhD, senior researcher at the department of the minimally invasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of gastroenterology of the National academy of sciences Ukraine", Dnipro, Ukraine. e-mail: el_zhalo@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-5026-0992>

L.M. Mosiychuk, MD, PhD, Head of the department of the diseases of stomach and duodenum, dietetics and clinical nutrition, State Institution "Institute of gastroenterology of the National academy of sciences Ukraine", Dnipro, Ukraine. e-mail: lidiya.gastro@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9296-9473>

O.M. Shevtsova, researcher at the department of the diseases of stomach and duodenum, dietetics and clinical nutrition, State Institution "Institute of gastroenterology of the National academy of sciences Ukraine", Dnipro. e-mail: elene.shevtsova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9752-5983>

O.P. Petishko, researcher at the Department of scientific-organizational, methodical work and information technologies, State Institution "Institute of gastroenterology of the National academy of sciences Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

L.V. Demeshkina, PhD, senior researcher at the Department of the diseases of stomach and duodenum, dietetics and clinical nutrition, State Institution "Institute of gastroenterology of the National academy of sciences Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: lora.dem12@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7301-1857>

Conflict of interest. The authors declare the absence of a conflict of interest in the preparation of this article.

Funding information. The work is performed in accordance with the plan of scientific research of the department of gastrointestinal and duodenal diseases, dietetics and medical nutrition of the Institute of gastroenterology of the National academy of medical sciences of Ukraine. All patients signed an informed consent to participate in this study.

Contribution of authors: Zigalo E.V. — conducting and analysis of hydrogen breath test data, registration of the article; Mosiychuk L.M. — concept and design of research, text editing; Shevtsova O.M. — clinical selection of patients, analysis of PRECISE-diagnostic data; Petishko O.P. — statistical processing of the received data, editing of article; Demeshkina L.V. — clinical selection of patients.

E.V. Zigalo, L.M. Mosiychuk, O.M. Shevtsova, O.P. Petishko, L.V. Demeshkina

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

Features of autonomic nervous system homeostasis in patients with chronic atrophic gastritis combined with thyroid pathology

Abstract. Background. The indicators of heart rate variability reflect the vital processes of managing the physiological functions of the body — autonomic balance and functional reserves of its management mechanisms, the adaptive capacity of the body, and stress resistance. At the expressed disturbances of autonomic nervous system homeostasis, the risk of emergence and progression of diseases increases. This is especially true for the elderly, who are characterized by comorbidity. The purpose of the study was to assess the state of adaptive capacity and autonomic regulation of the body in patients with precancerous conditions of the stomach with

the thyroid gland pathology. **Materials and methods.** Seventy-two patients with chronic atrophic gastritis were divided into groups: group I consisted of 34 patients with nodules in the thyroid gland; group II included 23 patients with pathological changes of the thyroid gland and 15 patients of group III had a normal thyroid gland. The heart rate variability was assessed based on the results of PRECISE-diagnostics. To diagnose the functional state of the small intestinal microbiota, a hydrogen breath test was performed. **Results.** In 81.9 % of patients with chronic atrophic gastritis and thyroid pathology, an imbalance of the sympathetic and parasymp-

pathetic parts of the autonomic nervous system with a prevalence of vagotonia including the patients with thyroid nodules (64.7 %) and pathological changes in the thyroid gland (56.5 %) ($p < 0.05$). A significant violation of the body's adaptive capacity was found in 63.2 % of patients with chronic atrophic gastritis. The frequency of reduced adaptive capacity of the organism was twice higher in patients with comorbid pathology ($p < 0.05$). 56.1 % of patients with chronic atrophic gastritis associated with thyroid pathology experienced a decrease in functional reserves of the body. In the spectrum of detected disorders, 68.8 % of patients presented with depletion of functional reserves of the body with increased central control and 31.2 % of patients — hormonal imbalance with a predominance of the humoral link with the inclusion of autonomic control ($p < 0.05$). The analysis of the stress index showed in half of the examined patients insufficient stress resistance with a probable increase in mean figures to (136.8 ± 7.4) m/s ($p < 0.05$).

Correlations were found between the frequency of detection of excessive bacterial growth syndrome and maladaptation ($r = 0.64$; $p < 0.05$), imbalance of the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system ($r = 0.59$; $p < 0.05$). **Conclusions.** The course of chronic atrophic gastritis associated with thyroid pathology is associated with an imbalance of sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system, depletion of adaptive mechanisms, reduced functional reserves of the body, and stress resistance. At the same time, disorders of the body's adaptive potential and changes in autonomic balance are associated with the disorders of the small intestinal microbiota, which requires a multidisciplinary approach to the management of patients with comorbid pathology of the stomach and thyroid gland.

Keywords: chronic atrophic gastritis; thyroid gland; autonomic regulation; adaptation; stress resistance

Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome among patients with inflammatory bowel disease and its impact on nutritional status and clinical manifestations

Abstract. Background. In recent years, there has been high interest in the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) syndrome in various populations. Chronic inflammatory bowel disease (IBD) is known to be a heterogeneous group of disorders, with a high degree of geographical variability in terms of symptoms, nature of progression, clinical manifestations, or combination with other types of pathologies. Since the involvement of the intestinal microbiome plays an important role in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease, the combination of SIBO and IBD is increasingly being considered and studied recently. Since the symptoms of both pathological conditions are significantly echoed, and therefore exacerbated by the combination, the manifestations of malnutrition become more pronounced, which negatively affects the nutritional status of patients with IBD. The purpose of the study is to determine the frequency of SIBO in patients with IBD depending on the nosological forms and to investigate its effect on clinical and laboratory indicators of nutritional status and clinical manifestations. **Materials and methods.** We examined 100 patients with IBD, aged 19 to 79 years, on average (42.54 ± 1.50) years, including 70 patients with ulcerative colitis (UC), and 30 — with Crohn's disease (CD). All patients underwent general clinical examination, anthropometric measurements, general and biochemical blood tests (with the determination of total protein, albumin, prealbumin). To characterize the state of the small intestine microbiota (presence of SIBO), all patients underwent a hydrogen breath test with glucose loading using a Gastro+ Gastrolyzer gas analyzer from Bedfont Scientific Ltd (UK). **Results.** The analysis of SIBO frequency showed the changes in the state of the small intestinal microflora in 45 % of patients with IBD. The prevalence of SIBO was higher in the group of patients with CD — 53.3 % (16) than in the group with UC — 41.4 % (29). The presence of SIBO in the group of patients with UC had statistical significance and a direct correlation with the duration of the disease — (9.3 ± 6.2) versus (2.9 ± 3.1) years ($p = 0.001$, $r = 0.55$). There was a decrease in weight and body mass index (BMI) in patients with SIBO, especially in patients with Crohn's disease, and accounted for (19.8 ± 3.5) kg/m². There was a significant difference between the levels of total protein in patients with SIBO and without it, both in the basic group and in the group of UC: (65.8 ± 8.4) vs. (70.2 ± 8.2) g/l ($p = 0.009$, $r = -0.232$) and (66.5 ± 8.3) vs. (70.7 ± 7.4) g/l ($p = 0.029$), respectively, and albumin levels were reduced in both nosological groups. No relationship was found between the severity of abdominal pain and the presence of SIBO. When SIBO was detected, the manifestations of flatulence significantly prevailed in patients with UC — 75.8 % ($n = 22$), and diarrheal syndrome in patients with CD — 75 % ($n = 12$). **Conclusions.** The obtained results indicate a high prevalence of SIBO in patients with IBD. Patients with CD suffered from SIBO more often (53.3 %) than patients with UC (41.4 %) (with a predominance of patients with severe disease). A direct correlation of SIBO with the disease duration in patients with UC ($r = 0.55$, $p < 0.05$) was revealed, which is explained by the violation of physiological barriers that prevent the emergence of SIBO, due to more episodes of exacerbation, long-term use of drugs and concomitant pathology with time. The negative impact of SIBO on nutritional status manifested in weight loss, reduced BMI and other anthropometric (mid-upper arm circumference, mid-arm muscle circumference, triceps skinfold) and laboratory (total protein, albumin, prealbumin) parameters in these patients. The most common symptoms in patients with IBD with SIBO were abdominal pain, diarrhea, and flatulence that reflected the typical clinical picture of SIBO. **Keywords:** nutritional status; ulcerative colitis; Crohn's disease; anthropometry; small intestinal bacterial overgrowth syndrome

Introduction

Chronic inflammatory bowel disease (IBD), which is represented by ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), is gaining increasing attention due to the steady increase in morbidity and prevalence worldwide. Underinvestigated etiology and various hypotheses of the pathogenesis of these diseases lead to a deeper study of clinical features and mechanisms of systemic lesions in patients with UC and CD. This will allow the development of new, more accurate and personalized schemes for the diagnosis and treatment of these patients.

It is known that nutritional disorders are a common manifestation in patients with IBD, which significantly affects the course of the disease and worsens its prognosis. In addition to the common causes of nutrient loss in these patients (frequent bowel movements, chronic blood loss, enzymatic insufficiency, dietary restriction due to pain and intoxication), more and more attention has recently been paid to the changes in intestinal microbiota and their effects on inflammation, digestion and absorption [1, 2]. This is due to the fact that the most dominant etiological hypothesis indicates an immune response to the altered microbiota in a genetically predisposed host [3, 4].

One of the frequent manifestations of intestinal dysbiosis in patients with IBD is the small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) syndrome. Some studies report a high predisposition to the development of SIBO in these patients, especially in patients with CD [1, 5–7].

The small intestine is a transition zone between the stomach, which contains a small number of microorganisms, and the large intestine with a high level of bacterial colonization. The small intestinal bacterial overgrowth syndrome develops with excessive colonization of bacteria in the small intestine due to opportunistic microflora of colon origin, including *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Micrococcus*, etc., and is accompanied by certain signs and symptoms depending on the type of bacteria in the intestine. Under physiological conditions, the proximal part of the small intestine is characterized by a bacterial population corresponding to 10^3 – 10^4 colony-forming units (CFU) per milliliter of aspirate. SIBO is characterized by a population over 10^5 CFU/ml aspirate [8].

The clinical picture of SIBO can be different: from asymptomatic to severe symptoms, such as constant abdominal pain, excessive flatulence, diarrhea. In severe cases, the symptoms manifested themselves as a consequence of malabsorption: vitamin B₁₂ deficiency or even iron deficiency anemia, deficiency of fat-soluble vitamins, hypoalbuminemia, weight loss, signs of malnutrition, and even severe exhaustion [9]. Often these symptoms in patients with IBD are perceived as an outbreak of the underlying disease and SIBO remains undetected. In turn, the accession of the SIBO to the next exacerbation of IBD significantly affects the severity of symptoms, severity, the possibility of complications, and the overall prognosis [7, 10].

The microflora of patients with SIBO is mainly characterized by the predominance of coliform bacteria and anaerobes, which cause fermentation of carbohydrates, compete with the absorption of vitamins and trace elements and provoke microscopic inflammation of the mucosa, which leads to the above symptoms [8, 11]. Most experts suggest that a culture of small bowel aspirate (with the number of bacteria in colonies $\geq 10^5$ CFU/ml) is the gold standard for the diagnosis of SIBO.

However, this method has several disadvantages, the most important of which are the invasiveness of the procedure and the use of special equipment. The glucose hydrogen breath test (GBT) for the diagnosis of SIBO has gained increasing approval and is most commonly used in clinical practice (lactulose breath test and glucose breath test) [12]. The glucose hydrogen breath test is non-invasive and based on determining the concentration of hydrogen in the air exhaled after carbohydrate loading since there is a direct relationship between the degree of bacterial contamination of the small intestine and the concentration of hydrogen in exhaled air. However, it should be noted that the lactulose test is not suitable for the diagnosis of SIBO in patients with IBD, because lactulose is a synthetic disaccharide that does not break down and passes intact through the small intestine to the cecum, where it is metabolized by the colon bacteria to the short intestine, and gases, including hydrogen and/or methane, which are systematically absorbed and eventually exhaled. Due to accelerated intestinal transit in these patients, the test may give false-positive results (peak hydrogen concentration of 90 minutes or more) [12]. Therefore, GBT, due to its simplicity and high specificity, should be included in the list of mandatory studies in patients with IBD to detect SIBO in the early stages of diagnosis. This will allow timely correction of therapy and avoid complications, which in turn will improve the prognosis of the underlying disease.

So, **the purpose** of the study is to determine the frequency of SIBO in patients with IBD depending on the nosological forms and to investigate its effect on clinical and laboratory indicators of nutritional status and clinical manifestations.

Materials and methods

We examined 100 patients with IBD, aged from 19 to 79 years, on average (42.54 ± 1.50) years, including 70 patients with UC and 30 individuals with CD. In 51 cases with UC and in 11 with CD, there was a moderate severity of the disease; 19 patients with UC and 19 individuals with CD presented with severe disease. All patients underwent a general clinical examination to determine anthropometric parameters as well as a detailed collection of medical history and complaints.

Anthropometric parameters. Body mass index (BMI) was calculated by the formula:

$$BMI = m / h^2$$

where m — body weight in kilograms; h — height in meters.

The triceps skinfold (TSF) was measured in millimeters with a caliper. The mid-upper arm circumference (MUAC) was measured in centimeters at the level of the middle third (midway between the acromion and the olecranon processes) of the non-working unstressed arm. The mid-arm muscle circumference (MAMC) was calculated by the formula:

$$MAMC = MUAC - 3.14 \cdot TSF.$$

To characterize the condition of the small intestinal microbiota (presence of SIBO), all patients underwent a GBT using a Gastro+ Gastrolyzer gas analyzer from Bedfont Scientific Ltd (UK).

Recommendations for preparing and conducting testing were as follows:

— avoidance of taking:

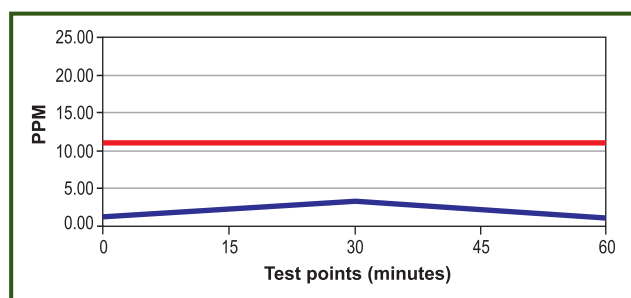


Figure 1 — Graphic representation of the hydrogen level (ppm) during normal GBT

- antibiotics for 4 weeks before testing,
- bismuth preparations and probiotics for 2–4 weeks before testing,
- prokinetics for 3 half-lives before testing;
- avoidance of colon cleansing for 4 weeks before testing;
- adherence to a diet that does not contain complex carbohydrates (pasta, bread, cereals, beans) in the evening before testing;
- night fasting before testing;
- avoidance of smoking before and during testing.

The study was conducted following the standards of GBT performance [13, 14]. The method is based on measuring the concentration of hydrogen in the air exhaled by the patient after ingestion of glucose solution (50 g per 250 ml of water), at regular intervals (0 min, 15 min, 30 min, 45 min, and 60 min). The GBT begins with the measurement of the basal level of H_2 . To do this, the patient is asked to hold his breath for 15 seconds and then slowly exhale into the mouthpiece of the device. The hydrogen content is determined in parts per million (ppm), and diagnostically significant is the increase of its level by 12 ppm or more from the initial value.

The test can be started if the basal level of hydrogen in the exhaled air (on an empty stomach) does not exceed 5 ppm. The data obtained during the study are entered into the protocol and a schedule is built. Graphs can be of two types: normal — the glucose does not decompose in the small intestine, and the concentration of H_2 does not exceed 10 ppm (Fig. 1); pathological — with bacterial overgrowth, glucose is fermented in the small intestine and the concentration of hydrogen increases earlier (SIBO) (Fig. 2).

It should be noted that the concentration of hydrogen in the exhaled air depends on the position of the body, therefore, each time the patient must be in the same position as in the initial measuring.

The results were processed using the Statistica 6.0 package. Since most of the data had a normal distribution, parametric statistics were used. The probability of the difference between the samples was evaluated by Student's t-test, the differences were considered probable if $p < 0.05$. All quantitative indicators are given in the form of $M \pm m$, where M is the arithmetic mean, m is the arithmetic mean error. Correlation analysis was performed using the Pearson correlation coefficient.

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

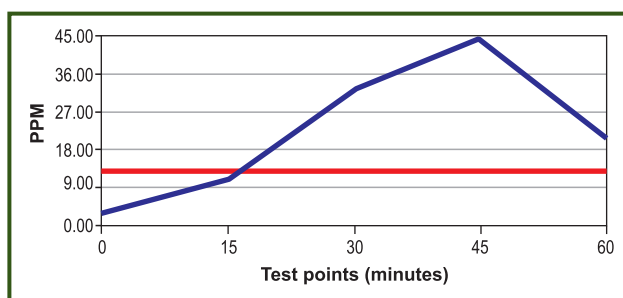


Figure 2 — Graphic representation of the increase in the hydrogen level (ppm) in SIBO

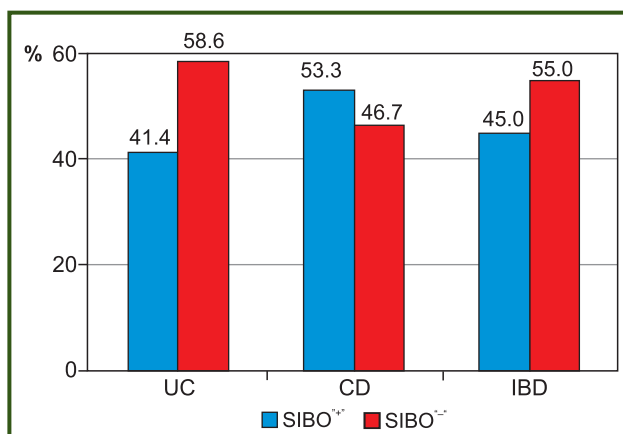


Figure 3 — Frequency of SIBO in the basic group and depending on the nosological form, %

Results and discussion

The analysis of the frequency of SIBO showed that the changes in the state of the small intestinal microflora were observed in 45 % of patients with IBD. The prevalence of SIBO was found to be higher in the group with CD — 53.3 % of patients than in the group with UC — 41.4 % of patients (Fig. 3).

It was also found that in the group of CD with detected SIBO, patients with severe disease prevailed, namely in 11 patients (68.7 %) out of 16, while in the group of UC only 8 patients (27.5 %) out of 29. This may be explained by the fact that most patients with CD had a predominant lesion of the terminal small intestine, and the accession of the SIBO had a negative impact on the severity of the disease. The presence of SIBO in the group of patients with UC had statistical significance and a direct correlation with the disease duration — (9.3 ± 6.2) versus (2.9 ± 3.1) years ($p = 0.001$, $r = 0.55$). No relation was found between the positive result of GBT and therapy for the underlying condition, which is confirmed by the literature resources [7].

We analyzed the relationship between the results of GBT and age, anthropometric and some laboratory parameters of patients (Table 1).

The groups of patients with positive and negative GBT did not differ in age or height. The average body weight of patients with a positive result of GBT was less than in those with a negative result: for UC — (64.0 ± 11.6) against (69.8 ± 17.8) kg, for CD — (58.3 ± 13.8) against (63.3 ± 12.5) kg, but the difference was not statistically significant. Body mass index was lower in patients with CD and positive SIBO — (19.8 ± 3.5) kg/m².

There was a significant difference between the levels of total protein in patients with SIBO and without it, both in the basic group and in the group of UC: (65.8 ± 8.4) vs. (70.2 ± 8.2) g/l ($p = 0.009$, $r = -0.23$) and (66.5 ± 8.3) vs. (70.7 ± 7.4) g/l ($p = 0.03$), respectively. Albumin levels were also reduced in both nosological groups with detected SIBO but were significant only in the UC group — (36.3 ± 9.2) against (42.0 ± 8.5) g/l ($p = 0.009$, $r = -0.35$) (Table 2).

This indicates a violation of the processes of digestion and absorption in the small intestine. The correlation analysis in the UC group revealed a reversible relationship between the indicators of MUAC and MAMC and the presence of SIBO ($r = -0.240$, $r = -0.235$, respectively).

The data from a detailed survey of the patient's data on the most common complaints and symptoms were analyzed. The results depending on the presence of SIBO and nosological group are shown in Fig. 4 and 5.

The most common symptom in the groups was abdominal pain. Almost all patients complained about it, regardless of the nosological form or the presence of SIBO. Dry

skin was also a common symptom in patients with SIBO in both nosological groups (41.4 % ($n = 12$) in patients with UC and 56.3 % ($n = 9$) in patients with CD) and indicated an increase in the general manifestations of malnutrition. In SIBO, however, the indicators were not statistically significant.

Diarrhea is known to be a common clinical manifestation in patients with IBD. However, in some cases, the increase in the frequency of defecation in these patients is associated with the presence of SIBO. In our study, the diarrheal syndrome was observed in almost the same number of patients with UC regardless of the presence of SIBO. Manifestations of flatulence significantly prevailed in patients with UC with detected SIBO — 75.8 versus 26.8 % in patients without SIBO that reflects the typical clinical picture of SIBO.

In contrast, in the group of patients with CD, the diarrheal syndrome significantly prevailed in patients with positive SIBO: 75.0 % ($n = 12$) versus 28.5 % ($n = 4$). It can therefore be concluded that SIBO exacerbates the mani-

Table 1 — Anthropometric, clinical, and laboratory indicators in the basic group of IBD, $M \pm m$

Indicator	IBD ($n = 100$)		p
	Positive GBT ($n = 45$)	Negative GBT ($n = 55$)	
Age (years)	43.0 ± 14.8	41.9 ± 15.4	0.717
Weight (kg)	63.8 ± 13.3	67.3 ± 17.3	0.257
Height (m)	1.60 ± 0.08	1.70 ± 0.08	0.102
BMI (kg/m^2)	22.1 ± 3.8	22.6 ± 5.4	0.577
MUAC (cm)	25.5 ± 3.3	26.4 ± 4.0	0.218
TSF (cm)	0.89 ± 0.20	0.92 ± 0.20	0.458
MAMC (cm)	22.7 ± 3.0	23.5 ± 3.6	0.221
Total protein (g/l)	65.8 ± 8.4	70.2 ± 8.2	0.009
Albumin (g/l)	36.4 ± 8.7	39.7 ± 9.0	0.068
Prealbumin (g/l)	0.27 ± 0.07	0.28 ± 0.08	0.596
Disease duration (years)	6.1 ± 6.3	4.8 ± 4.9	0.237

Table 2 — Anthropometric, clinical, and laboratory parameters depending on the nosology, $M \pm m$

Indicator	UC ($n = 70$)		P	CD ($n = 30$)		P
	Positive GBT ($n = 29$)	Negative GBT ($n = 41$)		Positive GBT ($n = 16$)	Negative GBT ($n = 14$)	
Age (years)	46.5 ± 14.1	43.8 ± 15.7	0.469	36.8 ± 16.0	36.7 ± 10.7	0.986
Weight (kg)	64.0 ± 11.6	69.8 ± 17.8	0.134	58.3 ± 13.8	63.3 ± 12.5	0.311
Height (m)	1.60 ± 0.08	1.70 ± 0.07	0.655	1.70 ± 0.09	1.70 ± 0.08	0.195
BMI (kg/m^2)	22.3 ± 3.3	24.0 ± 5.6	0.143	19.8 ± 3.5	20.6 ± 3.0	0.566
MUAC (cm)	25.6 ± 2.7	27.3 ± 4.0	0.052	23.5 ± 3.4	25.1 ± 3.0	0.179
TSF (cm)	0.94 ± 0.10	0.98 ± 0.20	0.408	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.053
MAMC (cm)	22.6 ± 2.7	24.2 ± 3.6	0.049	21.2 ± 2.9	22.4 ± 2.8	0.265
Total protein (g/l)	66.5 ± 8.3	70.7 ± 7.4	0.029	63.0 ± 9.9	67.3 ± 8.6	0.214
Albumin (g/l)	36.3 ± 9.2	42.0 ± 8.5	0.009	32.5 ± 7.4	35.3 ± 6.4	0.285
Prealbumin (g/l)	19.8 ± 9.9	21.1 ± 12.7	0.707	0.25 ± 0.08	0.28 ± 0.08	0.417
Disease duration (years)	9.3 ± 6.2	2.9 ± 3.1	0.001	5.2 ± 6.5	5.8 ± 6.1	0.406

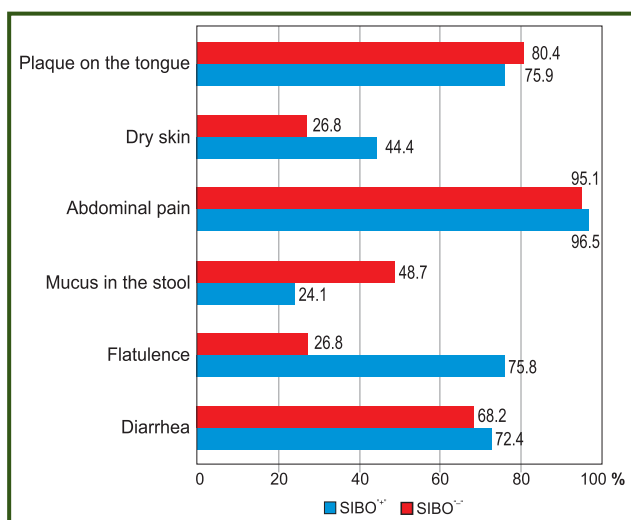


Figure 4 — Symptoms in patients with UC depending on the presence of SIBO, %

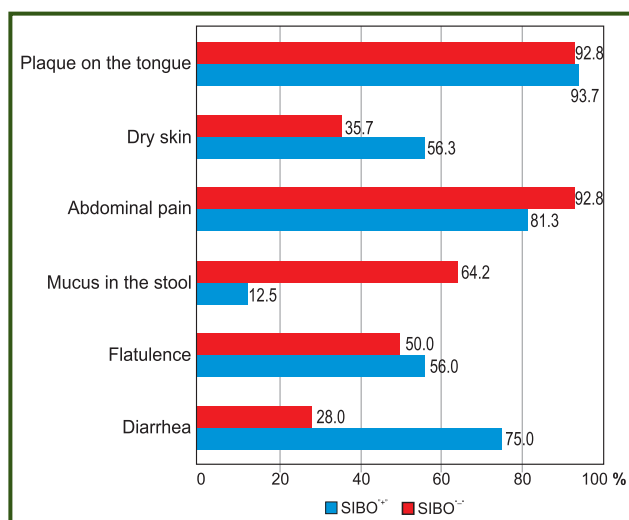


Figure 5 — Symptoms in patients with CD depending on the presence of SIBO, %

festations of this symptom in patients with CD in the active phase. However, it should be borne in mind that SIBO can mimic exacerbations of CD, including increased bowel movements and weight loss, so it should be detected in the early stages of diagnosis and treatment.

Conclusions

Thus, our results indicate a high prevalence of SIBO in patients with IBD — 45 %. The prevalence of SIBO was higher in the group of patients with CD than in patients with UC — 53.3 and 41.4 %, respectively. SIBO was more common in patients with severe CD, namely 68.7 %, while in the group of UC only 27.5 %.

There is a direct correlation between the duration of the disease and the presence of SIBO in patients with UC ($r = 0.55$, $p < 0.05$) that is explained by the violation of physiological barriers that prevent the emergence of SIBO, more episodes of exacerbation, prolonged use of drugs, and concomitant pathology in time.

The laboratory study found a significant decrease in total protein and albumin in patients with SIBO. They also showed a tendency to decrease body weight, BMI, and other anthropometric parameters (MUAC, MAMC, TSF) that indicates the negative impact of SIBO on the nutritional status of patients. The most common symptoms in patients with IBD and SIBO were abdominal pain, diarrhea, and flatulence that reflected the typical clinical picture of SIBO. But we should not forget that the clinical manifestations of SIBO and IBD often resonate and can be perceived as an exacerbation of the underlying disease. That is why it is necessary to timely diagnose SIBO in this group of patients, which will allow timely correction of disorders of the intestinal microbiota and avoid the strengthening of basic therapy.

References

1. Cohen-Mekelburg S., Tafesh Z. et al. Testing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth Reduces Symptoms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig. Dis. Sci.* 2018 Sep. 63 (9). 2439-2444. doi: 10.1007/s10620-018-5109-1. Epub 2018 May 14. PMID: 29761252.
2. Stepanov Yu.M., Titova M.V., Stoikevich M.V. *Nutritivnyi status khvorykh na khronichni zapalni zakhvoriuvannia kyshechnyaka metody yoho otsinky* [Nutritional status of patients with chronic inflammatory bowel disease and methods for its assessment]. *Gastroenterologia*. 2019. 4 (53). 273-281. (in Ukrainian).
3. Khan I., Ullah N., Zha L. et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? *IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. Pathogens*. 2019 Aug 13. 8 (3). 126. doi: 10.3390/pathogens8030126. PMID: 31412603; PMCID: PMC6789542.
4. Lo Presti A., Zorzi F., Del Chierico F. et al. Fecal and Mucosal Microbiota Profiling in Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease. *Front. Microbiol.* 2019 Jul 17. 10. 1655. doi: 10.3389/fmicb.2019.01655. PMID: 31379797; PMCID: PMC6650632.
5. Shah A., Morrison M., Burger D. et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019 Mar. 49 (6). 624-635. doi: 10.1111/apt.15133. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30735254.
6. Greco A., Caviglia G.P., Brignolo P. et al. Glucose breath test and Crohn's disease: Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth and evaluation of therapeutic response. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015. 50 (11). 1376-81. doi: 10.3109/00365521.2015.1050691. Epub 2015 May 19. PMID: 25990116.
7. Kulygina Yu.A., Osipenko M.F., Lukinov V.L., Lukashova L.V., Pomogaeva A.P. *Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta i gastrointestinal'nye simptomy u pacientov s vospalitel'nymi zabol'navanijami kishechnika* [The bacterial overgrowth syndrome in the small intestine and gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel diseases depending on the presence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018. 159 (11). 68-74. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-68-74. (in Russian).
8. Adike A., DiBaise J.K. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Nutritional Implications, Diagnosis, and Management. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2018 Mar. 47 (1). 193-208. doi: 10.1016/j.gtc.2017.09.008. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29413012.
9. Andrei M., Gologan S., Stoicescu A., Ionescu M., Nicolae T., Diclescu M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome Prevalence in Romanian Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Curr. Health Sci. J.* 2016 Apr-Jun. 42 (2). 151-156. doi: 10.12865/

CHSJ.42.02.06. Epub 2016 Jun 28. PMID: 30568826; PMCID: PMC6256157.

10. Danilova N.A., Abdulhakov R.A., Abdulhakov S.R., Odincova A.H., Ramazanov A.H., Sadykova L.R. Sindrom izbytochnogo bacterial'nogo rosta u pacientov s vospalitel'nymi zabolevanijami kishechnika [Syndrome of intestinal bacterial overgrowth in patients with inflammatory bowel diseases]. *Prakticheskaja medicina*. 2015. 6 (91). 122–126. (in Russian).

11. Ponziani F.R., Gerardi V., Gasbarrini A. Diagnosis and treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2016. 10 (2). 215–27. doi: 10.1586/17474124.2016.1110017. Epub 2015 Dec 4. PMID: 26636484.

12. Massey B.T., Wald A. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome: A Guide for the Appropriate Use of Breath Testing. *Dig. Dis.*

Sci. 2021 Feb. 66 (2). 338–347. doi: 10.1007/s10620-020-06623-6. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33037967.

13. Losurdo G., Leandro G., Ierardi E. et al. Breath Tests for the Non-invasive Diagnosis of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Systematic Review With Meta-analysis. *J. Neurogastroenterol. Motil*. 2020 Jan 30. 26 (1). 16–28. doi: 10.5056/jnm19113. PMID: 31743632; PMCID: PMC6955189.

14. Rezaie A., Pimentel M., Rao S.S. How to Test and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: an Evidence-Based Approach. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2016 Feb. 18 (2). 8. doi: 10.1007/s11894-015-0482-9. PMID: 26780631.

Received 01.07.2021

Revised 12.07.2021

Accepted 16.07.2021 ■

Information about authors

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

Titova M.V., graduate student at the Department of Bowel Diseases, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; https://orcid.org/0000-0001-5182-2635.

Nedzvetska N.V., PhD, Senior Researcher at the Department of Bowel Diseases, Researcher at the Department of Miniinvasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, 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.

Conflict of interest. The authors declare the absence of a conflict of interest in the preparation of this article.

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". All patients signed an informed consent to participate in this study.

Contribution of authors: Stepanov Yu.M. — concept and design of research; Titova M.V. — selection of patients, processing of clinical data; Nedzvetska N.V. — collection and processing of material.

Степанов Ю.М., Тітова М.В., Недзвєцька Н.В.

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

Поширеність синдрому надлишкового бактеріального росту серед пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями кишечника, його вплив на показники нутритивного статусу та клінічні прояви

Резюме. Актуальність. Останніми роками спостерігається висока зацікавленість щодо поширеності синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) у тонкому кишечнику в різних популяціях. Відомо, що хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗК) є гетерогенною групою розладів із високим ступенем географічної мінливості щодо симптомів, характеру прогресування, клінічних проявів або зі сполученням з іншими типами патологій. Зважаючи на те що участь мікробіому кишечника відіграє важливу роль в етіопатогенезі запальних захворювань кишечника, поєднання СНБР та ХЗК все частіше розглядається та досліджується останнім часом. Оскільки симптоматика обох патологічних станів значно перекликається, а отже і посилюється при поєднанні, прояви мальнутриції стають більш вираженими, що негативно впливає на нутритивний статус пацієнтів із ХЗК. **Мета дослідження:** визначити частоту СНБР в осіб із ХЗК залежно від нозологічних форм та дослідити його вплив на клініко-лабораторні показники нутритивного статусу та клінічні прояви. **Матеріали та методи.** Було обстежено 100 пацієнтів із ХЗК віком від 19 до 79 років (у середньому $42,54 \pm 1,50$ року), у тому числі 70 осіб із неспецифічним виразковим колітом (НВК), 30 — із хворобою Крона (ХК). Усім хворим були проведені загальноклінічне обстеження, антропометричні вимірювання, загальний та біохімічний аналізи крові (із визначенням загального білка, альбуміну, преальбуміну). Для характеристики стану мікробіоти тонкого кишечника (наявності СНБР) усім хворим проведений водневий дихальний тест із навантаженням глюкозою з використанням газоаналізатора Gastro⁺ Gastrolyzer компанії Bedfont Scientific Ltd (Великобританія). **Результати.** Аналіз частоти виявлення СНБР показав, що зміни у стані мікрофлори тонкої кишки спостерігались у 45 % пацієнтів із ХЗК. Поширеність СНБР виявилася вищою в групі пацієнтів із ХК — 53,3 % (16), ніж у групі з НВК — 41,4 % (29). Наявність СНБР у групі хворих на НВК мала статистичну значущість та прямий ко-

реляційний зв'язок із тривалістю захворювання — $(9,3 \pm 6,2)$ проти $(2,9 \pm 3,1)$ року ($p = 0,001$, $r = 0,55$). Спостерігалася зниження ваги та індексу маси тіла в пацієнтів із СНБР, особливо в осіб із ХК: так, середній показник індексу маси тіла в цих хворих становив $19,8 \pm 3,5$ кг/м². Виявлено вірогідну різницю між рівнями загального білка у хворих із СНБР та без нього як у загальній групі, так і в групі НВК: $(65,8 \pm 8,4)$ проти $(70,2 \pm 8,2)$ г/л ($p = 0,009$, $r = -0,232$) та $(66,5 \pm 8,3)$ проти $(70,7 \pm 7,4)$ г/л ($p = 0,029$) відповідно, а також були знижені рівні альбуміну в обох нозологічних групах. Не виявлено залежності між вираженістю абдомінального болю та наявністю СНБР. При виявленому СНБР прояви метеоризму значно переважали у хворих на НВК — 75,8 % ($n = 22$), а діарейний синдром у пацієнтів із ХК — 75 % ($n = 12$). **Висновки.** Отримані результати свідчать про високу поширеність СНБР у пацієнтів із ХЗК. Пацієнти з ХК страждали від СНБР частіше (53,3 %), ніж пацієнти з НВК (41,4 %) (із переважанням хворих із тяжким ступенем вираженості). Виявлено прямий кореляційний зв'язок СНБР із тривалістю захворювання в осіб із НВК ($r = 0,55$; $p < 0,05$), що пояснюється порушенням фізіологічних бар'єрів, які попереджають виникнення СНБР, внаслідок більшої кількості епізодів загоєння, тривалого прийому медичних препаратів та приєднання супутньої патології з часом. Негативний вплив СНБР на нутритивний статус проявлявся в зниженні маси тіла, індексу маси тіла та інших антропометричних (окружність середньої частини плеча, окружність м'язів плеча, товщина шкірно-жирової складки) та лабораторних (загальний білок, альбумін, преальбумін) параметрів у цих пацієнтів. Найчастішими симптомами в пацієнтів із ХЗК із СНБР були абдомінальний біль, діарейний синдром та метеоризм, що явно відображало типову клінічну картину СНБР.

Ключові слова: нутритивний статус; неспецифічний виразковий коліт; хвороба Крона; антропометрія; синдром надлишкового бактеріального росту

Колонзак™

Запорука легкої роботи кишківника



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

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

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

Склад: масляна кислота (бутират кальцію) 250 мг, фруктоолігосахариди (інулін) 100 мг, Bifidobacterium bifidum BB-06 SD6576 1,8 x 10⁹ KYO, Bifidobacterium lactis BI-04 ATCC SD5219 0,9 x 10⁹ KYO. Не є лікарським засобом. **Спосіб споживання та рекомендована добова доза:** дорослим по 1-2 капсули на добу після прийому їжі. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально. Колонзак™ може використовуватись при: станах організму, що супроводжуються порушеннями роботи кишківника та розладами регуляції випорожнення; необхідності підтримки нормального мікробіоценозу кишківника після прийому антибіотиків, під час вікових змін, фізичних навантажень; впливу негативних екологічних, кліматичних, стресових та соціальних факторів.

Не рекомендується при підвищеній чутливості до складових компонентів. Не перевищувати рекомендованої добової дози. Не вживайте після строку придатності, зазначеного на упаковці. Рекомендовано вжити до закінчення терміну придатності. Не є лікарським засобом.

Найменування виробника: ERBOZETA S.P.A., Strada delle Seriole 41/43, 47894 Chiesanuova (SMR), Республіка Сан Маріно, на замовлення Pharm Union, LLC, 3524 Silverside Road, Suit 35B, Wilmington, Delaware, 19810, США.

Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33.

UA-COLO-PIM-012021-020

УДК 615.36+618.46+615.276+615.9+616-002.44+615.243+616.33 DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.3.2021.241587>

Гладких Ф.В.

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

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

Макроскопічна оцінка протективної дії кріоконсервованого екстракту плаценти при ібупрофен-індукованій гастроентероколонопатії

Резюме. Актуальність. Безрецептурне призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) призводить до безконтрольного їх застосування серед населення, що в низці випадків робить неможливою профілактику та своєчасне виявлення небажаних лікарських реакцій. На сьогодні з метою корекції ультроерогенної дії НПЗП застосовують дуже широке коло лікарських засобів, однак всі вони не позбавлені власних побічних ефектів, а їх ефективність не завжди здатна задовольнити клініцистів. **Мета:** охарактеризувати цитопротективні властивості кріоконсервованого екстракту плаценти за станом слизової оболонки проксимальних (стравохід і шлунок) і дистальних (тонка та товста кишка) відділів шлунково-кишкового тракту на моделі ібупрофен-індукованої езофагогастроентероколонопатії. **Матеріали та методи.** Експериментальні дослідження *in vivo* проведені на 28 щурах-самцях. Субхронічне ібупрофен-індуковане ураження травного тракту відтворювали шляхом внутрішньошлункового введення щурам ібупрофену в дозі 310 мг/кг. Стан слизової оболонки травного тракту оцінювали макроскопічно за бальною шкалою. **Результати.** Профілактично-лікувальна ефективність езомепразолу вірогідно мала місце в проксимальних відділах травного тракту, однак практично не впливала на поширеність виразкових ушкоджень у кишечнику. В той же час, на відміну від езомепразолу, який, як відомо, має тільки гастропротективну активність, кріоконсервований екстракт плаценти проявляв цитопротективну дію як у шлунку, так і в дистальних відділах травного тракту — тонкій та товстій кишці. Так, поширеність ібупрофен-індукованої як ентеро-, так і колонопатії на тлі застосування досліджуваного екстракту була майже вдвічі нижчою, ніж у щурів, які не отримували препаратів корекції. **Висновки.** Встановлено, що застосування кріоконсервованого екстракту плаценти у профілактично-лікувальному режимі має співставну з езомепразолом гастропротективну активність. Крім того, встановлено, що застосування досліджуваного кріоекстракту супроводжувалось зниженням множинності виразкових дефектів у тонкій і товстій кишці щурів у 4,6 та 3,8 рази відповідно відносно показників тварин контрольної групи. **Ключові слова:** кріоконсервований екстракт плаценти; нестероїдні протизапальні препарати; ібупрофен; ультроерогенність; гастропатія; ентеропатія; колонопатія

Вступ

Застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) асоційовано з широким спектром небажаних реакцій із залученням шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної системи та нирок. Широке безрецептурне призначення НПЗП призводить до безконтрольного їх застосування серед насе-

лення, що в низці випадків робить неможливою профілактику та своєчасне виявлення небажаних лікарських реакцій [1].

Гастроінтестинальні побічні реакції виникають найчастіше та можуть мати варіативні прояви — від диспепсії, печії чи дискомфорту до більш серйозних і загрозливих для життя станів, таких як кровотечі та

перфорації. Слід відзначити, що 80 % випадків кровотеч з верхніх відділів ШКТ перебігають практично безсимптомно, що пов'язано в першу чергу з анагестичною дією НПЗП [1]. У роботі японських вчених [2] показано, що застосування НПЗП призводить до підвищення ризику кровотеч з товстої кишки у 2,3 раза, зокрема при застосуванні коксибів — у 2,8 раза, а при комбінованому застосуванні з ацетилсаліциловою кислотою — у 4,3 раза.

Негативний вплив НПЗП на стан усіх відділів ШКТ обумовлений єдиним патогенетичним механізмом — інгібуванням циклооксигенази першого типу (ЦОГ-1) у незмінній слизовій оболонці (СО) та ЦОГ-2 в ділянці ерозивно-виразкових змін, з пригнічуванням синтезу цитопротективних простагландинів, що викликає мікроциркуляторні порушення, знижує активність метаболізму епітеліоцитів та ін. Тим самим НПЗП зменшують репаративний потенціал СО, роблячи її менш стійкою до шкідливої дії природних факторів агресії — соляної кислоти в проксимальних відділах і насиченого ферментами, жовчю, бактеріями і продуктами їх життєдіяльності хімусу в дистальних відділах ШКТ [2].

На сьогодні з метою корекції ультцерогенної дії НПЗП застосовують дуже широке коло лікарських засобів — інгібітори протонної помпи (ІПП), H_2 -гістаміноблокатори, синтетичні аналоги простагландинів і стимулятори їх синтезу та ін., однак всі вони не позбути власних побічних ефектів, а їх ефективність не завжди здатна задовольнити клініцистів.

Як можливий засіб корекції ультцерогенної дії НПЗП нашу увагу привернули біологічні препарати, а саме кріоконсервованний екстракт плаценти (КЕП, *кріоцелл-кріоекстракт плаценти* (ДП «МНЦ кріобіології і кріомедицини НАН, НАМН та МОЗ України», м. Харків, Україна)). Добре відомо, що плацентарна тканина містить широкий набір діючих на організм речовин: гормони та гормоноподібні речовини, білки, поліпептиди, нуклеїнові кислоти, ліпіди, вітаміни тощо [5, 8].

Багаторічні дослідження показали, що екстракт плаценти впливає на органи-мішені, стимулюючи їх функціонування, і підвищує неспецифічну резистентність організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища та стресових чинників, стимулює репаративні властивості клітин при пошкодженнях і заживлюваннях різного генезу [5].

Серед численних НПЗП для дослідження обрано похідне пропіонової кислоти — ібупрофен (*ібупрофен-Дарниця*, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ, Україна). Ібупрофен застосовують у дітей старше 6 міс. як безрецептурний засіб та з 3 міс. — за рекомендацією лікаря, що свідчить про низьку токсичність препарату та мінімальну кількість побічних реакцій. Проте при тривалому застосуванні (понад 7–14 днів) навіть ібупрофен у низьких дозах (800 мг/добу) може призвести до ураження ШКТ [3, 7].

Мета дослідження: охарактеризувати цитопротективні властивості кріоконсервованого екстракту плаценти за станом СО проксимальних (стравохід і

шлунок) і дистальних (тонка та товста кишки) відділів ШКТ на моделі ібупрофен-індукованої езофагогастроентероколонопатії (ЕГЕКП).

Планування (методологія) досліджень

Досягнення поставленої мети реалізовано в 7 етапів:

- I — опрацювання сучасних літературних відомостей і вибір доз ібупрофену, езомепразолу та КЕП відповідно до мети дослідження;
- II — моделювання ібупрофен-індукованої ЕГЕКП та профілактично-лікувальне застосування досліджуваних засобів корекції;
- III — макроскопічна оцінка СО стравоходу;
- IV — макроскопічна оцінка СО шлунка;
- V — макроскопічна оцінка СО тонкої кишки;
- VI — макроскопічна оцінка СО товстої кишки;
- VII — статистичне опрацювання отриманих даних та їх інтерпретація.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження *in vivo* проведені на 28 нелінійних лабораторних щурах-самцях масою 200–220 г, розподілених на 4 групи: I — інтактні щури ($n = 7$), II група (контрольна) — щури з ібупрофен-індукованою ЕГЕКП ($n = 7$), III група — щури з ібупрофен-індукованою ЕГЕКП, яким у профілактично-лікувальному режимі вводили внутрішньом'язово (в/м) КЕП; IV група ($n = 7$) — щури з ібупрофен-індукованою ЕГЕКП, яким у профілактично-лікувальному режимі за схемою, аналогічно введенню КЕП, внутрішньошлунково (в/шл) вводили інгібітор протонної помпи V покоління езомепразол (АТ «Актавіс», Ісландія) в дозі 50 мг/кг (5 ін'єкцій за 5 днів).

Використання езомепразолу як референс-препарату обумовлене наявністю достатньої доказової бази його ефективності як гастроцитопротективного препарату, у тому числі при НПЗП-індукованій гастропатії. У той же час, зважаючи на відсутність відомостей про його цитопротективну дію у тонкій та товстій кишці, порівняння вказаної активності між КЕП та зазначеним вище ІПП не проводили.

Усі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами виконано з урахуванням вимог належної лабораторної практики «GLP» (*Good Laboratory Practice*), відображених в настанові «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженій Законом України наказом МОЗ України № 95 від 16 лютого 2009 р. і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу МОЗ України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено комітетом з біоетики при Інституті проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (витяг з Протоколу № 2 від 11 березня 2020 р.).

До початку експерименту щури впродовж 14 діб перебували в умовах карантину (Наказ № 755 від 12.08.1997 р. «Структура та утримання експериментальних біологічних клінік»), після чого проводилась рандомізація на групи по 7 особин в кожній із подальшим утриманням в умовах стандартного водно-харчового раціону (Наказ № 163 від 10.03.1996 р. «Про добові норми годування лабораторних тварин та продуцентів»). Упродовж усього експерименту контролювали масу тіла, оцінювали зовнішній вигляд і загальний стан тварин (поведінкові реакції, рефлексивні, у тому числі харчовий тощо). Для уникнення впливу на експеримент добового ритму біологічної активності досліди виконували завжди у першій половині дня, з 8-ї до 11-ї години.

За 24 години до моделювання ібупрофен-індукованого ульцерогенезу щури були позбавлені доступу до їжі з вільним доступом до води (*ad libitum*) та знаходились у клітках із ґратчастим дном для усунення явища копрофагії.

Субхронічну ібупрофен-індуковану ЕГЕКП відтворювали шляхом внутрішньошлункового введення щурам ібупрофену в дозі 310 мг/кг (УД50) 1 раз/добу впродовж 3 днів [9]. Евтаназію тварин проводили через 24 год після останнього введення ібупрофену шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним трихлорметановим (CHCl₃) наркозом.

У дослідженнях використовували таблетовану лікарську форму ібупрофену (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна), яку подрібнювали та емульгували у воді для ін'єкцій (ПАТ «Галичфарм», Україна) із додаванням полісорбату Twin-80 (поліоксіетилен-20-сорбітанмоноолеат), що обумовлено хімічною нейтральністю, низькою токсичністю та стійкістю до дії слабких кислот останнього.

Різниця цільової концентрації речовин у крові ссавців і людини, яка залежить від інтенсивності їх надходження та елімінації, обумовлює видові відмінності в дозах лікарських препаратів для досягнення еквівалентних ефектів. Тому для екстраполяції середньотерапевтичних доз для людини на ізоефективні дози для щурів нами здійснено перерахунок за методом Ю.Р. Риболєвєва та співавт. (1979) із використанням коефіцієнту видової витривалості [3, 10]: для щурів — R = 3,62; для мишей — R = 3,20; для людини — R = 0,57.

Препарат КЕП (кріоцелл-кріоекстракт плаценти), згідно з інструкцією, застосовується у пацієнтів парентерально в разовій дозі 1,8 мл. Відповідно разова доза для щурів становить: 1,8 мл / 70 кг × 6,35 = 0,16 мл/кг маси тіла або відповідно 0,02 мл/100 г маси тіла щура.

Перед застосуванням препарату кріоцелл-кріоекстракт плаценти разову дозу (0,16 мл/кг) екстемпорально розводили у 0,9% р-ні NaCl (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) з розрахунку 0,1 мл 0,9% р-ну NaCl/100 г маси тіла та вводили в/м у профілактично-лікувальному режимі — 1 р/добу впродовж двох днів (сумарно 2 рази) до введення ібупрофену та через 60 хв після кожного введення НПЗП (сумарно 3 введення), усього 5 введень [5, 10].

Щурам контрольної групи в/шл вводили воду *pro injectionibus* (ПАТ «Галичфарм», Україна) з розрахунку 0,1 мл/100 г маси тіла.

Евтаназію тварин проводили шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним наркозом.

Після видалення стравоходу з органокомплексу його розрізали у повздовжньому напрямку та проводили макроскопічну оцінку структури СО, враховуючи рекомендації міжнародної наукової номенклатурної групи Vevey (2011) про тяжкість езофагіту та розширення стандартної Лос-Анджелеської класифікації гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби, виокремлюючи нові стадії: М (мінімальні заміни, гіперемія, набряк СО стравоходу) та N (зміни відсутні) [14, 15].

Після лапаротомії по білій лінії живота (*linea alba abdominis*) проводили макроскопічну оцінку розмірів шлунка (здуття) та наявності спайкових процесів із суміжними органами як ознак перфорації. Екстирповані шлунки розкривали по великій кривизні, промивали у 0,9% р-ні NaCl та робили знімки за допомогою цифрового фотоапарату Canon PowerShot SX120 IS. Вплив досліджуваних лікарських засобів на стан шлунка оцінювали макроскопічно за такими критеріями: набряк, гіперемія та наявність крововиливів на поверхні слизової оболонки. Для кожної групи проводили розрахунок відсоткового складу піддослідних тварин за вказаними ознаками та середнє значення їх вираженості, яку оцінювали за такою шкалою: 0 балів — ознака відсутня, 1 бал — ознака слабо виражена, 2 бали — ознака помірно виражена, 3 бали — ознака добре виражена [3].

Крім того, проводили оцінку стану СО шлунка (СОШ) за бальною шкалою Л.В. Яковлевої (табл. 1) [3, 10].

Таблиця 1 — Бальна оцінка стану СО шлунка

Бал	Характеристика стану СОШ
0	Відсутність видимих ушкоджень
1	Наявність однієї або декількох ознак з переліку: набряк; крововилив(и); виразка(и) діаметром до 1 мм у кількості не більше трьох
2	Більше трьох виразок діаметром до 1 мм або одна виразка діаметром до 3 мм
3	Наявність хоча б однієї виразки діаметром до 4 мм
4	Декілька виразок діаметром до 4 мм
5	Перфоративна виразка

Розрахунок інтегрального показника стану СОШ — ВІ проводили за формулою:

Середній бал за шкалою
Л.В. Яковлевої × % тварин з виразками

$$BI = \frac{\hspace{10em}}{100}.$$

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Office Excel 2003; 2013 (Microsoft Corporation, США) за допомогою розширення Real Statistics (<http://www.real-statistics.com/>) Windows 7. Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро — Уїлка ($n < 50$). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена. Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників за різних умов експерименту проводили статистичний аналіз з використанням параметричних або непараметричних критеріїв.

При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Стюдента. При ненормальному розподілі принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали попарно за непараметричним ранговим U-критерієм Манна — Уїтні.

Вірогідність відмінностей між відсотковими частками якісних параметрів в альтернативній формі визначали за значенням F-критерію кутового перетворення Фішера.

Отримані значення порівнювали з критичними при рівні вірогідності вище 95 % ($p \leq 0,05$), вище 99 % ($p \leq 0,01$), вище 99,5 % ($p \leq 0,005$) та вище 99,9 % ($p \leq 0,001$) і робили висновок про ймовірність похибки.

Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді ($M \pm m$) ($M \pm SE$), де M —

середнє арифметичне значення, m (SE) — стандартна похибка середнього арифметичного або M (95% ДІ 5–95 %), де 95% ДІ — 95% довірчий інтервал (Confidence interval — CI). При ненормальному розподілі отриманих величин дані наведені у вигляді Me [LQ ; UQ], де Me — медіана, [LQ ; UQ] — верхня межа нижнього (першого) квантиля (lower quartile — LQ) та нижня межа верхнього (третього) квантиля (upper quartile — UQ) [4].

Результати

Макроскопічна оцінка стану шлунка (СОШ) показала, що триразове введення ібупрофену по 310 мг/кг призвело до розвитку ерозивно-виразкових змін у 100 % щурів. Так, геморагії, набряк і порушення складчастості СОШ мали місце в усіх тварин, а ВІ становив відповідно 2,9 (табл. 2, 3, рис. 1). Слід зазначити, що у 17,3 % тварин також відмічено ураження стравоходу.

Профілактично-лікувальне застосування КЕП призвело до статистично вірогідного ($p = 0,02$) зниження ВІ в 3,7 раза відносно показників тварин, яким вводили тільки ібупрофен, та становив відповідно 0,79 (табл. 3), а ерозивно-виразкові зміни СОШ відмічені лише у 57,1 % тварин.

Слід відзначити, що в групі комбінованого застосування ібупрофену та КЕП практично не відмічено набряку та порушення складчастості СОШ, що може вказувати на пригнічення запальних явищ в СО шлунка, індукованих ібупрофеном, які є відображенням гастриту, що, за даними літератури, може виникати у хворих, які застосовують НПЗП [6, 7, 11].

Комбіноване застосування ібупрофену та КЕП призвело до значного ослаблення всіх явищ ібупрофен-індукованої гастропатії у щурів — ВІ був нижчим у 3,7 раза (0,79) відносно показників тварин, які не отримували засоби корекції, здуття та порушення

Таблиця 2 — Стан СОШ на тлі ібупрофен-індукованої гастропатії (($M \pm m$) або Me [LQ ; UQ]) ($n = 28$)

Умова досліджу		Показник				
		Здуття	Геморагії	Гіперемія	Набряк	Порушення складчастості
Інтактні щури ($n = 7$)	абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)
	бали	0	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
Ібупрофен ($n = 7$)	абс. (%)	5/7* (71,4)	7/7* (100)	5/7* (71,4)	7/7* (100)	7/7* (100)
	бали	1,7 ± 0,5 (95% ДІ 0,8–2,6)*	3 [2; 3]*	3,0 [1,5; 3,0]*	1 [1; 1]*	2 [2; 2]*
Ібупрофен + КЕП ($n = 7$)	абс. (%)	0/7# (0)	7/7°* (100)	3/7* (42,9)	1/7# (14,3)	0/7# (0)
	бали	0#	1 [1; 2]°,*	0 [0; 1]#	0 [0; 0]#	0 [0; 0]#
Ібупрофен + езомепразол ($n = 7$)	абс. (%)	0/7# (0)	1/7# (14,3)	1/7# (14,3)	1/7# (14,3)	0/7# (0)
	бали	0#	0 [0; 0]#	0 [0; 0]#	0 [0; 0]#	0 [0; 0]#

Примітки (тут і далі, в табл. 3–5): * — $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин; # — $p < 0,05$ відносно показників щурів, які отримували тільки ібупрофен; ° — $p < 0,05$ відносно показників щурів, які отримували ібупрофен та езомепразол.

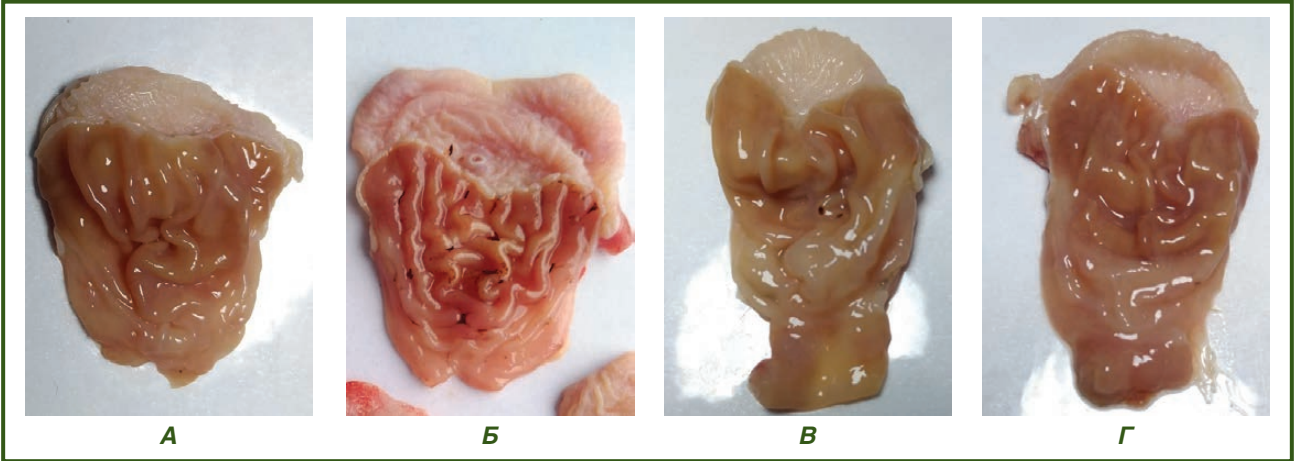


Рисунок 1 — Стан СОШ: А — інтактної тварини; Б — тварини з ібупрофен-індукованою гастропатією; В — тварини з ібупрофен-індукованою гастропатією в умовах корекції КЕП; Г — тварини з ібупрофен-індукованою гастропатією в умовах корекції езомепразолом

складчастості не мали місця, а геморагії, гіперемія та набряк виявлені лише у 14,3 % тварин. Встановлені зміни цілком узгоджувались з даними літератури щодо гастропротективних властивостей ІПП в профілактиці та лікуванні НПЗП-індукованої гастропатії [7, 13].

Дослідження стану СО тонкої кишки показало, що введення ібупрофену призвело до розвитку ентеропатії у 100 % тварин, на що вказувало формування в середньому ($43,7 \pm 2,1$) виразкових дефектів на 10 см довжини кишки (табл. 4, рис. 2), з яких кожна дев'ята мала тенденцію до перфорації.

Застосування езомепразолу призвело до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зниження загального

числа виразкових дефектів СО тонкої кишки в 1,7 раза та становило відповідно ($26,1 \pm 2,5$) виразок на 10 см довжини, а кількість перфоративних виразок знизилась відповідно вдвічі ($p = 0,02$).

Найбільш виражене послаблення ентеротоксичної дії ібупрофену відмічено на тлі застосування КЕП — виразкові дефекти СО тонкої кишки виявлені лише у 57,1 % тварин (табл. 4), а їх множинність була в 4,6 раза нижчою за показники тварин без корекції ($p = 0,02$). Таким чином, ентеропротективна активність КЕП становила відповідно 78,5 %.

Характеризуючи стан СО товстої кишки, слід відзначити, що трикратне введення ібупрофену у його ЛД50 (310 мг/кг) призвело до розвитку колонопатії у

Таблиця 3 — Стан СО проксимальних відділів ШКТ на тлі ібупрофен-індукованого ушкодження ($M \pm m$) ($n = 28$)

Відділ ШКТ		Стравохід	Шлунок		
Показник	К-ть тварин, n	Кількість тварин з М-ступенем ушкодження, абс. к-ть (%)	Кількість тварин з виразками, абс. к-ть (%)	Середній бал у групі	Виразковий індекс
Умова досліджу					
Інтактні щури	7	0 (0)	0 (0)	0	0
Ібупрофен	7	1/7 (14,3)	7/7 (100)	$2,90 \pm 0,34$	2,9*
Ібупрофен + КЕП	7	0/7 (0)	4/7# (57,1)	$1,40 \pm 0,43$	0,79*, #
Ібупрофен + езомепразол	7	0/7 (0)	1/7 (28,6)	$0,40 \pm 0,14$	0,11*, #, °

Таблиця 4 — Стан СО тонкої кишки на тлі ібупрофен-індукованого ушкодження ($M \pm m$) ($n = 28$)

Показник	К-ть тварин, n	К-ть тварин з виразками, абс. к-ть (%)	Кількість виразок на 10 см довжини		
			Загальне число	З гемосидеринном	Перфоративних
Умова досліджу					
Інтактні щури	7	0/7 (0)	0	0	0
Ібупрофен	7	7/7 (100)	$43,7 \pm 2,1^*$	$30,3 \pm 1,4^*$	$4,9 \pm 1,4^*$
Ібупрофен + КЕП	7	4/7# (57,1)	$9,4 \pm 4,2^{*, \#, °}$	$7,7 \pm 3,5^{*, \#}$	$0,9 \pm 0,3^*$
Ібупрофен + езомепразол	7	7/7 (100)	$26,1 \pm 2,5^{*, \#}$	$15,4 \pm 2,1^{*, \#}$	$2,4 \pm 0,9^*$

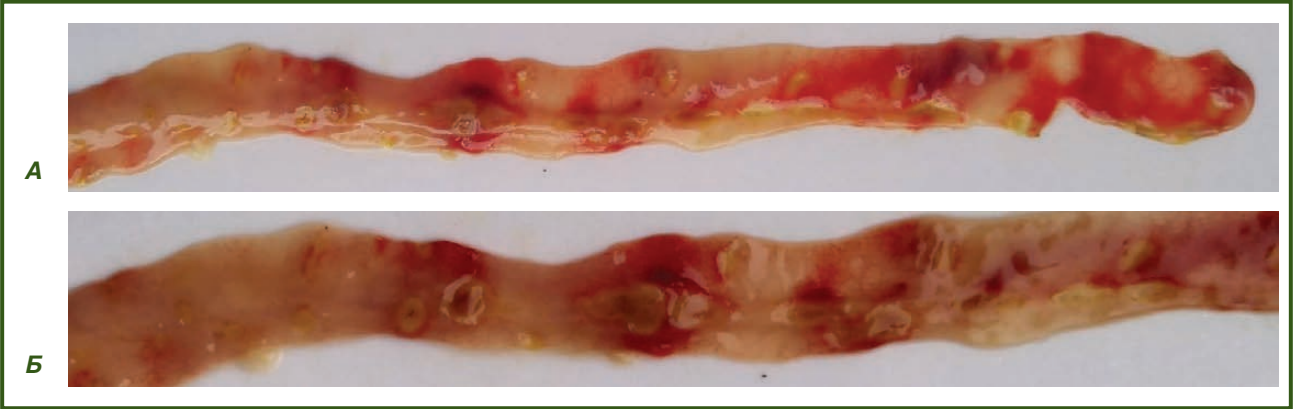


Рисунок 2 — Стан СО тонкої кишки (А) та товстої кишки (Б) щурів з ібупрофен-індукованою ентеро- та колонопатією

100 % щурів — загальне число виразкових дефектів в СО становило в середньому ($15,0 \pm 1,5$) на 10 см довжини (табл. 5).

Профілактично-лікувальне застосування езомепразолу не мало ефекту щодо показників множинності виразкових уражень СО товстої кишки, що цілком узгоджувалось з даними літератури про відсутність у вказаного засобу ентеро- та колонопротективної активності [12], загальне число виразкових дефектів в СО становило в середньому ($14,1 \pm 1,2$) на 10 см довжини, однак призвело до зменшення ($p = 0,3$) кількості перфоративних виразок в 2 рази (табл. 5).

На тлі застосування КЕП множинність виразкових ушкоджень СО товстої кишки (табл. 5) була співставною з показниками ушкоджень в тонкій кишці — 57,1 %, а загальне число виразок в товстій кишці статистично вірогідно ($p < 0,001$) в 3,8 раза була нижчою за показники тварин, які отримували тільки ібупрофен.

Обговорення

Дослідження показало, що триразове введення ібупрофену по 310 мг/кг призвело до вірогідного ураження всіх відділів травного тракту — від стравоходу до товстої кишки, проте якщо зміни з боку стравоходу виявлені лише у 14,3 % тварин, то ураження шлунка і кишечника — у 100 % тварин.

Ураження СОШ характеризувалось формуванням виразної гіперемії та геморагій у 100 % щурів, а також здуттям шлунка у 71,4 % тварин, що опосередковано відображало й ураження тонкої кишки та порушення моторно-евакуаторної активності шлунка. Отримані

дані узгоджуються з даними літератури про ульцерогенну дію ібупрофену в досліджуваній дозі [3, 9].

Порівнюючи за множинністю ураження кишечника, слід зазначити, що кількість виразок у тонкій кишці у 2,9 раза перевищувала аналогічні показники у товстій кишці. Це можна пов'язати з агресивним впливом жовчі на СО тонкої кишки на тлі ослаблення її захисних властивостей при формуванні ібупрофен-індукованої ентеропатії [11].

Профілактично-лікувальна ефективність ІПП езомепразолу ймовірно мала місце в проксимальних відділах ШКТ, однак встановлено, що практично не впливала на поширеність виразкових ушкоджень у кишечнику, хоча і мала тенденцію до зниження їх множинності. Це узгоджувалось з даними літератури про здатність ІПП знижувати ульцерогенну дію НПЗП виключно у шлунку [7, 12].

Встановлено, що застосування КЕП дещо поступалось за своєю гастропротективною активністю езомепразолу, проте у досліджуваного екстракту виявлено наявність вираженої ентеро- і колонопротективної дії на відміну від езомепразолу. Так, поширеність ібупрофен-індукованої як ентеро-, так і колонопатії на тлі застосування КЕП була майже вдвічі нижчою, ніж у щурів, які не отримували препаратів корекції. Встановлені цитопротективні властивості КЕП щодо СО тонкого та товстого кишечника узгоджуються із літературними відомостями про біологічні властивості (антиоксидантна, протизапальна, імуномодуюча та ін.) досліджуваного екстракту, які цілком вкладаються у патогенез токсичної дії НПЗП на ШКТ [5].

Таблиця 5 — Стан СО товстої кишки на тлі ібупрофен-індукованого ушкодження ($M \pm m$) ($n = 28$)

Показник Умова досліджу	К-ть тварин, n	К-ть тварин з виразками, абс. к-ть (%)	Кількість виразок на 10 см довжини		
			Загальне число	З гемосидерином	Перфоративних
Інтактні щури	7	0/7 (0)	0	0	0
Ібупрофен	7	7/7 (100)	$15,0 \pm 1,5^*$	$8,6 \pm 0,6^*$	$1,4 \pm 0,6^*$
Ібупрофен + КЕП	7	4/7 [#] (57,1)	$3,9 \pm 1,6^{#, \circ}$	$2,3 \pm 0,9^{#, *}$	$0,1 \pm 0,1$
Ібупрофен + езомепразол	7	7/7 (100)	$14,1 \pm 1,2^*$	$10,6 \pm 0,4^{*, \#, \circ}$	$0,7 \pm 0,3^*$

Обмеження дослідження. Дослідження обмежене об'ємом репрезентативної вибірки за різних умов експерименту. Результати експериментальних досліджень на даному етапі роботи доцільно розглядати лише як доклінічний етап вивчення можливості розширення показань до клінічного застосування КЕП. При оцінці ентеро- та колонопротективної активності КЕП порівняння зі специфічними засобами із вказаними видами активності не проводились, оскільки езомепразол має тільки гастроцитопротективну дію.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямком є вивчення цитопротективних властивостей КЕП на моделях ульцерогенезу, індукованого НПЗП інших хімічних груп (диклофенак натрію, ацетилсаліцилова кислота, мелоксикам, індометацин та ін.).

Висновки

1. Встановлено, що застосування кріоконсервованого екстракту плаценти у профілактично-лікувальному режимі має порівнянну з езомепразолом гастропротективну активність, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження виразкового індексу відповідно в 2,6 та 3,7 рази відносно показників тварин з ібупрофен-індукованим ураженням слизової оболонки шлунка.

2. Встановлено наявність вираженої цитопротективної дії у кріоконсервованого екстракту плаценти на слизову оболонку кишечника, на що вказувала нижча множинність виразкових дефектів у тонкій та товстій кишці щурів у 4,6 та 3,8 рази відповідно відносно показників тварин контрольної групи.

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

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

Список літератури

1. Аникин Г.С., Стожкова И.В., Кукуес В.Г. Нестероидные противовоспалительные препараты: безопасность с позиции доказательной медицины. *Consilium Medicum*. 2017. № 19. С. 28-32. DOI: https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.7.2.28-32.
2. Shih A.R., Misdraji J. Drug-induced pathology of the upper gastrointestinal tract. *Diagnostic. Histopathology*. 2017. № 23(2). С. 84-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2017.03.002>.
3. Гладких Ф.В., Степанюк Н.Г., Вернигородський С.В. Макро- та мікроскопічне дослідження впливу 2-феніл-3-

карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксibenзофурану гідрохлориду (вінборону) на гастротоксичність ібупрофену за умов експериментального ревматоїдного артрит у щурів. *Траскторія науки: міжнародний електронний науковий журнал*. 2017. № 10. С. 7001-7018. DOI: <http://dx.doi.org/10.22178/pos.27-8>.

4. Zar J.H. *Biostatistical analysis*. 5th ed. Prentice-Hall, Englewood. 2014. 960 p.

5. Shepitko K.V. Application of cryopreserved placenta preparations in the small intestine pathologies in rats for their further use in exigent conditions. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2019. № 4(154). P. 56-61. DOI: <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-56-61>.

6. Губська О.Ю., Кузьмінець А.А. НПЗП-ентеротоксичність: фокус на проблему. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 5(103). С. 50-59. DOI: <http://doi.org/10.30978/MG-2018-5-50>.

7. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология*. 2018. № 56. С. 1-29. DOI: <http://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.

8. Pogozhykh O., Prokopyuk V., Figueiredo C., Pogozhykh D. Placenta and placental derivatives in regenerative therapies: experimental studies, history, and prospects. *Stem Cells International*. 2018. P. 1-14. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4837930>.

9. Kulkarni P., Bhavimani G., Javalgikar A., Mahurkar N. Evaluation of melatonin and coenzyme Q10 for gastroprotective effect in aspirin and ibuprofen induced gastric ulcers in rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2020. № 11(4). P. 1802-07. DOI: [https://doi.org/10.13040/IJP-SR.0975-8232.11\(4\).1802-07](https://doi.org/10.13040/IJP-SR.0975-8232.11(4).1802-07).

10. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації. К.: Авіцена, 2001. 527 с.

11. Chuan-Guo G., Wai K. L. Potential strategies in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated adverse effects in the lower gastrointestinal tract. *Gut Liver*. 2020. № 14(2). P. 179-89. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl19201>.

12. Hladkykh F.V., Chyzh M.O. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a modern understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract, the shortcomings of pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastrorodopathy. *Gastroenterologia*. 2020. № 54(4). P. 253-266. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714>.

13. Liu J. et al. Gastroprotective effects of several H2RAs on ibuprofen-induced gastric ulcer in rats. *Life Sciences*. 2016. № 149. P. 65-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.045>.

14. Modlin I.M. et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease — the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion*. 2009. № 80(2). P. 74-88. DOI: <https://doi.org/10.1159/000219365>.

15. Schneider N.I. et al. Validation study of the Esophisto consensus guidelines for the recognition of microscopic esophagitis. *Human pathology*. 2014. № 45(5). P. 994-1002. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.12.013>.

Отримано/Received 20.06.2021

Рецензовано/Revised 03.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.07.2021 ■

Information about author

Fedir Hladkykh, Postgraduate student at the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; Junior Research fellow of the Radiation Therapy Group at the Department of Radiology, State Institution "Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com; contact phone: +33 (099) 782-78-72; <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>; Web of Science Researcher ID: M-5709-2017

Conflict of interests. The author of the manuscript indicates the absence of actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of materials or who sponsored research.

Funding information. This study is a fragment of the planned research work of the Department of Experimental Cryomedicine of the Institute of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine "Destructive and restorative processes in tissues in vivo after exposure to low temperatures and biologically active substances" (code 2.2.6.113, state registration number 0117U001049). Financing by expenditures of the state budget of Ukraine.

F.V. Hladkykh

*Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
State Institution "Grigoriev Institute for Medical Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Kharkiv, Ukraine*

Macroscopic assessment of protective effect of cryopreserved placenta extract in ibuprofen-induced gastroenterocolonopathy

Abstract. Background. Over-the-counter use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs leads to their uncontrolled consumption among the population, which in some cases makes it impossible to prevent and timely detect adverse drug effects, and their effectiveness does not always satisfy clinicians. The purpose was to characterize the cytoprotective properties of cryopreserved placenta extract according to the condition of the mucous membrane of the proximal (esophagus and stomach) and distal (small and large intestine) parts of the gastrointestinal tract on the model of ibuprofen-induced esophagogastronterocolonopathy. **Materials and methods.** *In vivo* experimental studies were performed on 28 male rats. Subchronic ibuprofen-induced gastrointestinal lesions were reproduced by intragastric administration of ibuprofen to rats at a dose of 310 mg/kg. The condition of the gastrointestinal tract mucous membrane was assessed macroscopically on a scale. **Results.** The therapeutic and prophylactic efficacy of esomeprazole statistically significantly ($p < 0.05$) took place in the proximal parts of the gastrointestinal tract but had little ef-

fect on the prevalence of ulcerative lesions in the intestine. At the same time, unlike esomeprazole, which is known to have only gastroprotective activity, cryopreserved placenta extract had a cytoprotective effect both in the stomach and in the distal parts of the gastrointestinal tract — small and large intestine. Thus, the prevalence of ibuprofen-induced both entero- and colonopathy on the background of the study of the extract was almost twice lower than in rats that did not receive correction drugs. **Conclusions.** It is established that the use of cryopreserved placenta extract in the treatment-and-prophylactic mode has comparable to esomeprazole gastroprotective activity. In addition, it was found that the use of the studied cryoextract was accompanied by a decrease in the multiplicity of ulcerative defects in the small and large intestine of rats, by 4.6 and 3.8 times, respectively, compared to the control animals.

Keywords: cryopreserved placenta extract; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ibuprofen; ulcerogenicity; gastropathy; enteropathy; colonopathy

Ендоскопічне стентування при стенозуючому раку та стриктурах травного каналу

Резюме. Мета: оцінити ефективність методики ендоскопічного стентування при стенозуючому раку і стриктурах травного каналу. **Матеріали та методи.** Із січня 2015 року проведено ендоскопічне стентування у 12 хворих нітиноловими стентами, що саморозправляються, з полімерним покриттям та без такого фірми Boston Scientific Ltd (США) і нітиноловими стентами фірми Garson (Корея) без покриття. Чоловіків було 8 (66,7 %), жінок — 4 (33,3 %); вік пацієнтів — 51–80 років, середній вік — $(63,0 \pm 4,2)$ року. Стенозуючий рак стравоходу діагностовано у 5 пацієнтів, стенозуючий рак вихідного відділу шлунка — у 3, стенозуючий рак дванадцятипалої кишки — в одного, стриктури стравоходу — у 3 хворих. У всіх хворих показанням до стентування було порушення прохідності травного каналу внаслідок основного захворювання. **Результати.** В усіх пацієнтів відновлено харчування. У групі хворих зі стенозуючим раком стравоходу показник тридцятиденної летальності становив 20 %, медіана виживаності — 9 місяців. Рецидив дисфагії діагностовано в одного пацієнта, здійснено реканалізацію просвіту стента. У групі зі стенозуючим раком вихідного відділу шлунка та дванадцятипалої кишки показник тридцятиденної летальності становив 33,3 %, медіана виживаності — 11 місяців. Евакуаторні порушення діагностовано в одного пацієнта, проведено повторне стентування «стент у стент». У групі зі стриктурою стравоходу в одного пацієнта визначено міграцію стента, виконано його репозицію. **Висновки.** Ендоскопічне стентування нітиноловими стентами, що саморозправляються, в інкурабельних пацієнтів зі злоякісними стенозами стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки та у хворих з непухлинними стриктурами стравоходу є операцією вибору, безпечним та ефективним методом, який дозволяє відновити і продовжити харчування природним шляхом і у такий спосіб покращити якість життя в інкурабельних випадках. Ускладнення, що виникли у віддаленому періоді після стентування, встановлено у 25 % випадків. Такі ускладнення були скориговані ендоскопічно.

Ключові слова: нітинолові стенти, що саморозправляються, стенозуючий рак стравоходу, стенозуючий рак шлунка, стенозуючий рак дванадцятипалої кишки, стриктура стравоходу

Вступ

Аналіз статистичного матеріалу [1] показав, що у 60–70 % хворих на рак стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) на момент встановлення діагнозу є інкурабельність через поширеність пухлинного процесу або тяжкої супутньої патології. Основним клінічним симптомом раку стравоходу, вихідного відділу шлунка і ДПК є дисфагія та блювання, що виникають при обструкції просвіту у 50–75 % випадків. Це найчастіше відповідає III або IV стадії захворювання [2], коли пацієнти не можуть бути піддані радикальному лікуванню.

Для надання допомоги таким хворим можна застосовувати тільки паліативне лікування, спрямоване

на відновлення харчування і тимчасове поліпшення якості життя. До хірургічних методів належать різні варіанти гастростомії або ентеростомії, які позбавляють пацієнтів можливості природного прийому їжі, погіршують якість життя, викликають соціальну дезадаптацію. Лише у невеликій групі пацієнтів без тяжкої супутньої патології проводять циторедуктивні операції [3].

Хворим з очікуваною тривалістю життя показано умовно радикальне хірургічне лікування, що забезпечує довгострокове відновлення прохідності, а у пацієнтів із прогнозованою більш короткою тривалістю життя показано ендоскопічне стентування

з відновленням певного тимчасового рівня якості життя шляхом швидкого повернення до перорального прийому їжі [4].

Для зниження частоти ускладнень і забезпечення адекватної прохідності в ділянці стенозу важливо правильно вибрати стент. Пластикові стенти мають більш високу ймовірність міграції (саморозправні пластикові стенти) і перфорації (несаморозправні пластикові стенти), ніж саморозправні металеві стенти (*англ.* Self-Expandable Metallic Stent — SEMS) [5–7]. Металеві стенти можуть бути покриті мембраною, зробленою з різних полімерних матеріалів, що забезпечує високу стійкість до проростання пухлиною. Але ці стенти частіше втрачають функціональність через більш високу частоту міграції. Непокриті SEMS мають більш низькі показники міграції, оскільки закріплюються самою пухлиною, проте такі стенти пов'язані з більш частою повторюваністю симптомів, викликаних вrostанням пухлини. Проте вони використовуються частіше, ніж покриті металеві стенти, при гастродуоденальній злоякісній обструкції, тому що в цілому мають кращі результати [5, 8–10].

У практиці використовують кілька поширених методів установки саморозправних стентів у стравохід та шлунку:

1. Ендоскопічний метод установки стентів під прямим рентгенотелевізійним контролем. Це найбільш часто використовуваний спосіб стентування верхніх відділів травного каналу (має прямі показання при звивистих ходах стенозованого відділу стравоходу, шлунка, ДПК або зони післяопераційного анастомозу).

2. Ендоскопічна установка стента без прямого рентгеноскопічного контролю. Цей метод стентування виключає променеве навантаження медперсоналу і має перспективи на більш широке застосування при використанні сучасної відеоендоскопічної техніки малого діаметра. Умовою для безпечного застосування такого методу стентування є попередня реканалізація, бужування або балонна дилатація, що дозволяють виконати ендоскопічний огляд дистальної межі стенозу стравоходу, шлунка або ДПК [11].

Усі саморозправні стенти мають систему доставки у стислому вигляді, яка є меншого діаметра порівняно з остаточним діаметром стента після розгортання. Стенти мають встановлену систему доставки і при здійсненні стентування завдання лікаря зводяться до правильного позиціонування такої системи з подальшим розкриттям стента. Розміри систем доставки варіюють в межах від 6 до 14 мм. Всі системи доставки мають рентгенонегативні маркери, що вказують межі стисненого стента, а також мітки розташування стента після його розкриття [12].

Розроблено кілька методик попередньої розмітки місця розкриття стента перед його установкою в просвіті стравоходу або шлунка: а) підслизова ін'єкція рентгеноконтрастною речовиною в зоні планованої установки дистального і проксимального краю стента; б) фіксація танталових кліпс у слизовій оболонці в зазначених зонах; в) фіксація рентгеноконтрастних міток на шкірі грудної клітки, відповідних планованому

положенню стента; г) ендоскопічний контроль положення проксимального кінця стента [12].

Сьогодні показання для стентування стравоходу і кардії значно розширені. Крім паліативного лікування інкурабельних онкологічних хворих з первинною стенозуючою пухлиною, показання до постановки стента такі: а) при пухлинній компресії стравоходу (рак легень та пухлини середостіння); б) при рецидиві раку стравоходу або шлунка зі стенозом в зоні стравохідно-шлункового або стравохідно-кишкового анастомозу; в) при раку стравоходу, що ускладнився стравохідно-трахеальною або стравохідно-бронхіальною норицею; г) при післяопераційній неспроможності стравохідно-шлункового або стравохідно-кишкового анастомозу; д) при гострій ятрогенній перфорації стінки стравоходу; е) при гострій кровотечі з розширених варикозних вен стравоходу [13–15].

У найближчому періоді після стентування стравоходу або кардії біль в грудній клітці виникає у 100 % пацієнтів, однак постійні болі зберігаються у менше ніж 13 % пацієнтів [16]. Найбільш інтенсивні болі виникають при стентуванні високих стриктур і при використанні стентів великого діаметра.

Тридцятиденна летальність після стентування в інкурабельних онкологічних хворих зі стенозуючим раком стравоходу, шлунка або ДПК становить 28 %, середня тривалість життя — 92,5 доби, медіана виживаності — 61 доба [17].

Ускладнення стентування у вигляді кровотечі, перфорації і нориць, аспіраційної пневмонії і лихоманки трапляються у 10–20 % хворих [18, 19]. Летальні результати пов'язані з установкою стента, виникають рідко і пов'язані з профузною кровотечею або масивною аспірацією.

У рандомізованому проспективному дослідженні проведено порівняння ефективності застосування покритих і непокритих SEMS у пацієнтів з раком шлунка (по 40 осіб у кожній групі). Відзначено більш високу частоту міграції покритих стентів протягом 8 тижнів після установки (25,8 %), ніж непокритих (2,8 %). Водночас частота рестенозу, пов'язаного з вrostанням пухлини, була вище в групі з непокритими стентами (25,0 %), ніж з покритими (0 %) [20].

Попередня дилатація, термічна абляція та променева терапія збільшують ризик розвитку ускладнень при стентуванні, підвищують ризик міграції стента [21].

При стентуванні ділянки кардії частота міграції непокритих стентів коливається від 0 до 3 % і підвищується до 6 % [22]. Частота міграції покритих стентів коливається від 25 до 32 % і частіше трапляється при стентуванні стравохідно-шлункового переходу [23].

Повторні ендоскопічні втручання при рестенозуванні стравоходу і кардії здійснюються у 8–35 % спостереженнях, в першу чергу при проростанні пухлиною непокритих стентів. Ретроспективні дослідження показали, що рецидив дисфагії внаслідок проростання пухлиною непокритих стентів розвивається в 60 % випадків [24]. При установці саморозправних стентів із пластиковим покриттям повторна

дисфагія зазвичай розвивається через обростання пухлиною проксимального або дистального краю стента [24].

До пізніх ускладнень належать: ерозивна кровотеча (3–10 %), виразковий езофагіт (7 %), перфорація або нориці (5 %), поворот стента (5 %), міграція стента (5 %), перелом або руйнування конструкції стента (2 %). M.Q. Wang зі співавт. [25] встановили, що небезпечні для життя ускладнення (масивна кровотеча, перфорація, масивна аспірація, нориці, компресія трахеї) найбільш часто розвиваються при стентуванні проксимальної третини стравоходу.

Отже, порівняно з іншими методами паліативної допомоги інкурабельним хворим з пухлинним стенозом стравоходу, шлунка і ДПК ендоскопічна реканалізація і стентування саморозправними металевими стентами є оптимальним варіантом комплексного лікування із задовільним клінічним і функціональним результатом, з тимчасовим поліпшенням якості життя і низькою частотою ускладнень [26, 27].

Мета роботи: оцінити ефективність методики ендоскопічного стентування при стенозуючому раку і стриктурах травного каналу.

Матеріали та методи

Саморозправні нітинолові стенти при злоякісних пухлинах, що стенозують просвіт шлунка, ДПК і стравоходу, а також при непухлинних стриктурах стравоходу застосовують в клініці ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» з 2015 року. За цей невеликий період накопичено клінічний досвід ендоскопічного стентування стравоходу, шлунка та ДПК у 9 онкологічних інкурабельних та у 3 неонкологічних хворих. Для стентування використовували нітинолові саморозправні стенти Flamingo Wallstent (Boston Scientific Ltd, США) з повним або частковим внутрішнім полімерним покриттям та нітинолові стенти (Garson, Корея) без покриття. Чоловіків було 8 (66,7 %), жінок — 4 (33,3 %); вік пацієнтів становив 51–80 років, середній вік — $(63,0 \pm 4,2)$ року. Стенозуючий рак стравоходу діагностовано у 5 пацієнтів, стенозуючий рак вихідного відділу шлунка — у 3, стенозуючий рак ДПК — в одного, стриктури стравоходу — у 3 хворих. У всіх хворих показаннями до стентування були евакуаторні порушення внаслідок основного захворювання.

УЗД у В-режимі проводили на апараті Toshiba Xario-660 (Японія); езофагогастродуоденоскопію — за допомогою відеоендоскопічної системи SonoScape HD-500 (Китай). Рентген-пасаж з барієм або розчином тріомбаст проводили на стаціонарній установці Orega T90 сех (Італія).

Установку стентів здійснювали під ендоскопічним контролем по провіднику. Ступінь розкриття стентів контролювали рентгенологічно.

Для реканалізації просвіту стента використовували аргон-плазмову коагуляцію апаратом Soring Arco-3000 (Німеччина).

Стентування під подвійним рентгеноендоскопічним контролем застосовували при довгому звивистому ході пухлинного звуження стравоходу та в

усіх випадках стентування вихідного відділу шлунка і ДПК. У випадках зі стриктурою стравоходу застосовували методику ендоскопічного контролю розкриття стента з обов'язковим подальшим рентгенологічним контролем його положення і прохідності з використанням водорозчинного контрасту тріомбаст.

Результати

Установка саморозправних стентів у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту здійснювалася успішно. Після стентування при пухлинному стенозі стравоходу, шлунка, ДПК або стриктурі стравоходу у всіх випадках були усунені евакуаторні порушення. У групі хворих зі стенозуючим раком стравоходу показник тридцятиденної летальності становив 20 %, медіана виживання — 9 місяців. У групі зі стенозуючим раком вихідного відділу шлунка та ДПК показник тридцятиденної летальності становив 33,3 %, медіана виживання — 11 місяців.

Ускладнення після стентування встановлено у 25 % випадків: міграцію стента визначено в одного пацієнта, рецидив дисфагії — в одного пацієнта, евакуаторні порушення — в одного пацієнта.

В одному випадку на 9 добу визначалася міграція нітинолового стента з частковим полімерним покриттям після стентування рубцевої стриктури стравоходу. Проведено ендоскопічну репозицію стента.

В одному випадку в інкурабельного хворого з раком дистального відділу стравоходу через 32 доби після стентування стравохідно-шлункового переходу нітиноловим стентом з полімерним покриттям повернулись явища дисфагії. Здійснено ендоскопічну реканалізацію просвіту стента за допомогою аргон-плазмової коагуляції.

Повне розкриття стента у стенозованій ділянці стравоходу або кардії виникає не одразу, а протягом 2–5 діб.

В одному випадку в інкурабельного хворого на рак ДПК через 44 доби після стентування непокритим стентом повернулись явища евакуаторних порушень. Проведено повторне стентування нітиноловим стентом з повним полімерним покриттям «стент у стент».

В інкурабельних хворих на рак вихідного відділу шлунка не спостерігалось міграції стента та явищ евакуаторних порушень.

Після стентування рубцевих стриктур стравоходу через 2–3 місяці проведено ендоскопічне видалення стента. У всіх випадках отримали відновлення просвіту стравоходу і пасажу їжі в період нагляду 10–12 місяців.

В одному випадку перед стентуванням у хворого зі стенозуючим раком стравоходу здійснювали реканалізацію просвіту, обтурованого пухлиною, за допомогою аргон-плазмової коагуляції; стентування без реканалізації просвіту — в 11 хворих. Для стентування пілоричного відділу шлунка використовували покриті або частково покриті стенти діаметром 16–18 мм, для ДПК — непокриті стенти діаметром 18–22 мм, для кардіоезофагеального відділу шлунка — покриті стенти діаметром 18–24 мм. При стриктурах стравоходу для стентування

використовували саморозправні нітинолові стенти з частковим полімерним покриттям діаметром 20–24 мм.

В одному випадку, для більш швидкого та адекватного розправлення стента, встановленого у вихідному відділі шлунка, використовували його балонну дилатацію за допомогою балона Esophagus-Pyloric Dilator діаметром 18–20 мм фірми Boston Scientific Ltd (США).

Невдач у проведенні й установці саморозправних стентів не було.

Частота проростання пухлиною непокритих стентів і стентів з неповним полімерним покриттям становила 58,3 %.

Діагностика та ендоскопічне стентування при стенозуючій стриктурі середньої третини стравоходу показано на рис. 1.

Променева діагностика при стенозуючому раку середньої третини стравоходу показана на рис. 2.

За даними морфологічного дослідження ендоскопічного біоптату циркулярного раку нижньої третини

стравоходу діагностовано помірно диференційований плоскоклітинний рак (рис. 3).

Ендоскопічне стентування при стенозуючому раку середньої третини стравоходу показано на рис. 4.

Рентгенографія органів грудної порожнини при раку нижньої третини стравоходу в прямій і боковій проекціях після стентування подана на рис. 5.

Променева діагностика при стенозуючому раку антрального відділу шлунка подана на рис. 6.

За даними морфологічного дослідження ендоскопічного біоптату стенозуючого раку антрального відділу шлунка діагностовано низькодиференційований інфільтративний рак (рис. 7).

Ендоскопічне стентування при стенозуючому раку антрального відділу шлунка подано на рис. 8.

Рентгенографія з контрастом у прямій проекції органів черевної порожнини при раку шлунка після стентування подана на рис. 9.

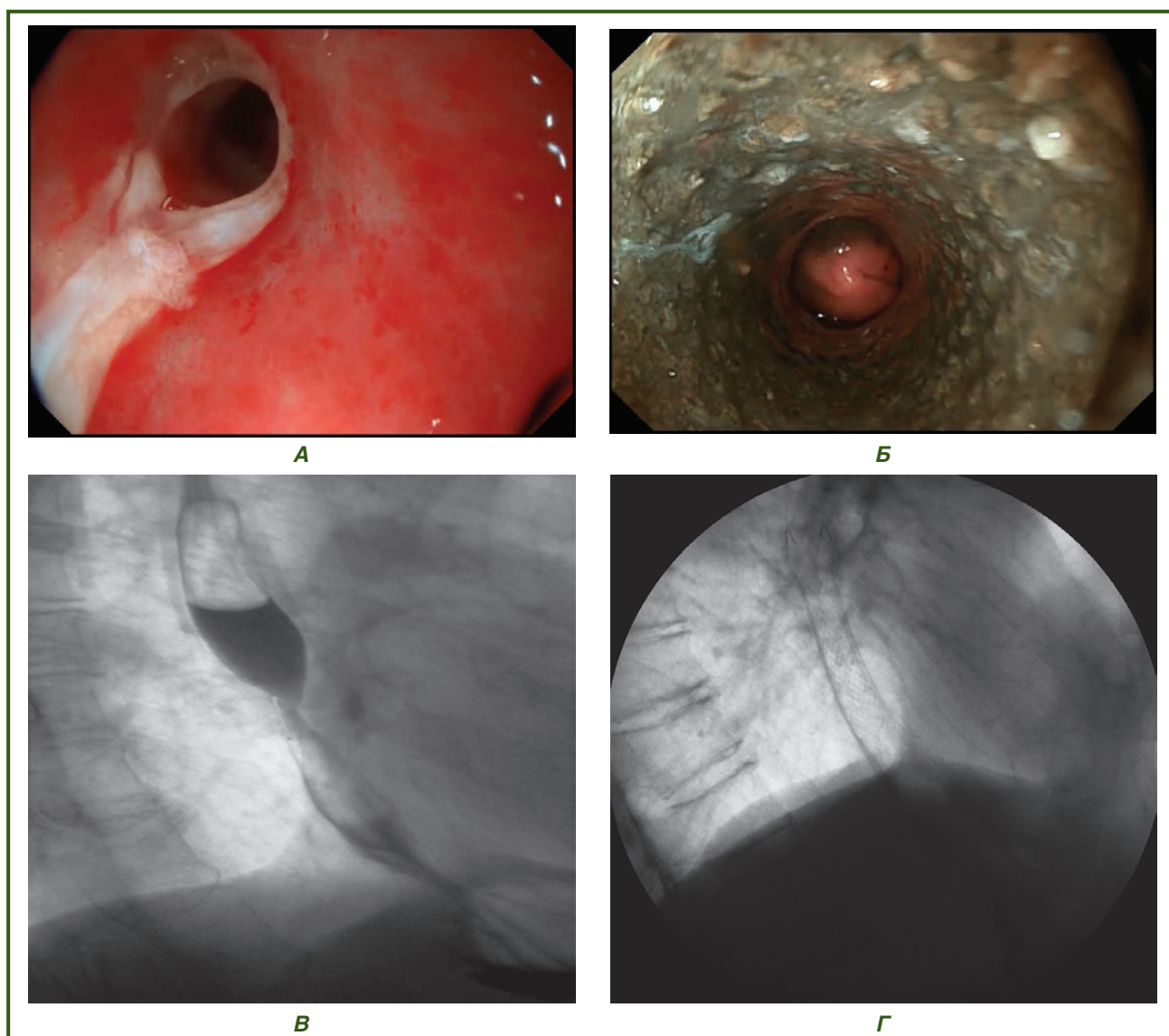


Рисунок 1 — Стриктура стравоходу: А — ендоскопічна картина стриктури середньої третини стравоходу; Б — рентгенографічна картина стриктури середньої третини стравоходу; В — ендоскопічна картина встановленого стента; Г — рентгенографічний контроль розташування стента (фото авторів)

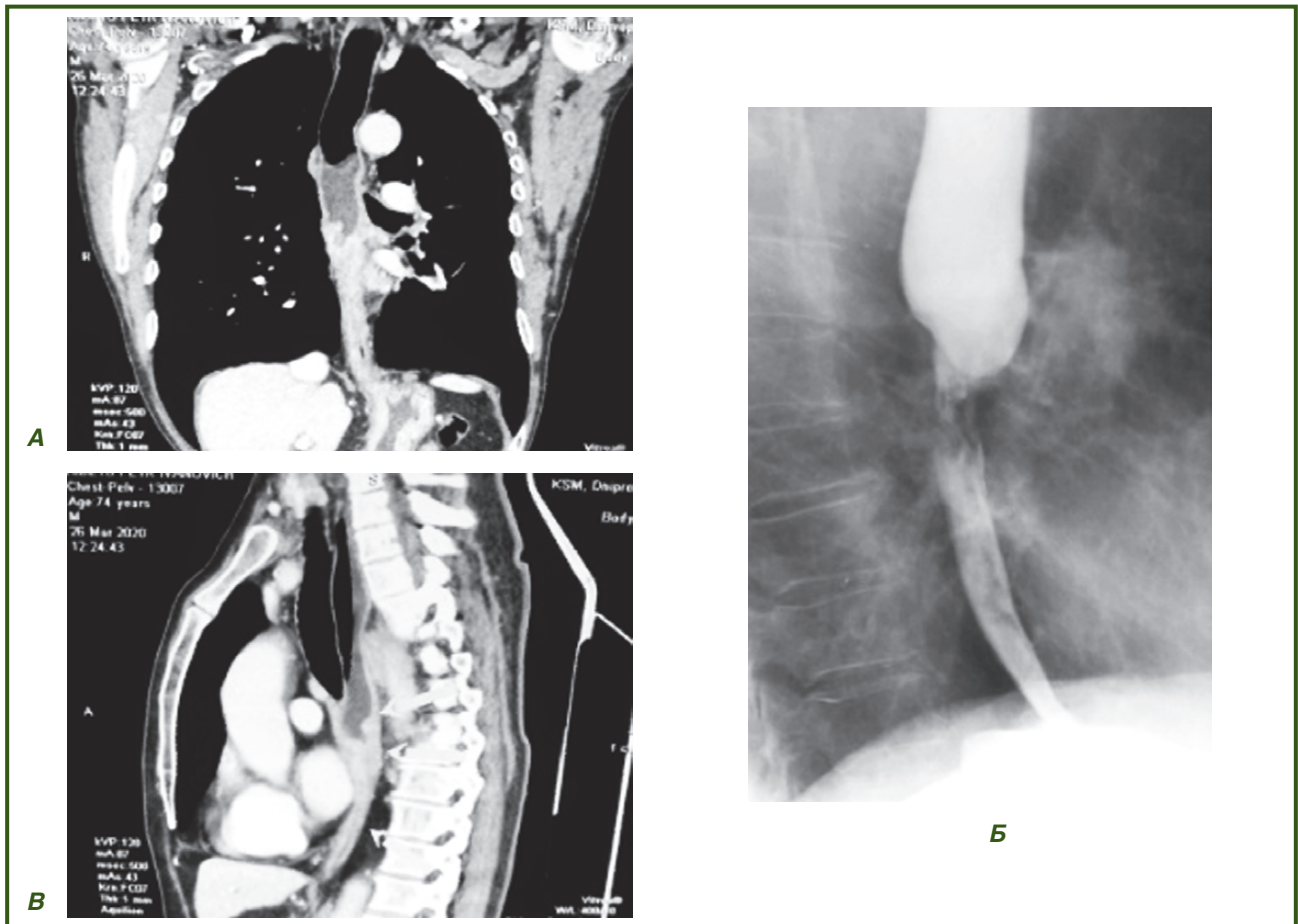


Рисунок 2 — Рак стравоходу: А — комп'ютерна томографія органів грудної порожнини при раку стравоходу у прямій проєкції; Б — комп'ютерна томографія органів грудної порожнини при раку стравоходу в боковій проєкції; В — рентгенографія стенозуючого раку нижньої третини стравоходу (фото авторів)

Ускладнень під час і в ранній період після стентування не спостерігалось.

Наводимо клінічний приклад встановлення саморозправного стента у хворого зі стенозуючим раком ДПК, який перебував під нашим наглядом.

Клінічний приклад

Хворий В., 80 років, медична карта стаціонарного хворого № 0211, надійшов у клініку інституту 04.02.2021 р. зі скаргами на болі в епігастрії, важкість у животі, блювання з'їденою їжею через короткий час після її прийому, повільну втрату маси тіла до 20 кг протягом останнього року. Упродовж останніх 2 діб після надходження в стаціонар пацієнт не приймав не тільки тверду, але і рідку їжу.

За результатами ендоскопії від 04.02.2021 р. в шлунку визначено помірну кількість прозорої рідини. Слизова оболонка складчаста, еластична, у верхніх відділах рожева, в антральному відділі дрібноплямиста, воротар змикається. Слизова цибулина ДПК рожева, в просвіті жовч, в позацибулинному відділі слизова рожева, рівномірна, в просвіті жовч. У ділянці переходу низхідного відділу ДПК у нижній горизонтальний (D2 у D3) визначається циркулярне звуження просвіту до 4 мм, для апарата не прохідне, слизова в цьому місці щільна,

зі зруйнованим судинним та ямковим рисунком, взята біопсія (рис. 10).

Висновок: захворювання ДПК зі стенозуванням просвіту. Гастропатія (антральний відділ). Уреазний тест негативний.

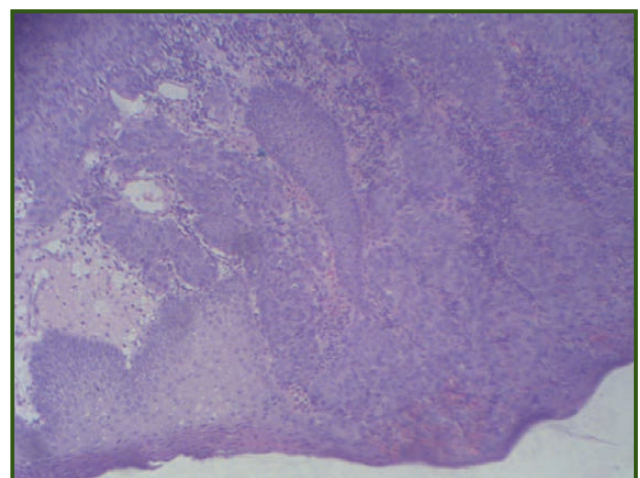


Рисунок 3 — Помірно диференційований плоскоклітинний рак, біоптат нижньої третини стравоходу. Забарвлення гематоксилін-еозином. 36. × 100 (фото авторів)

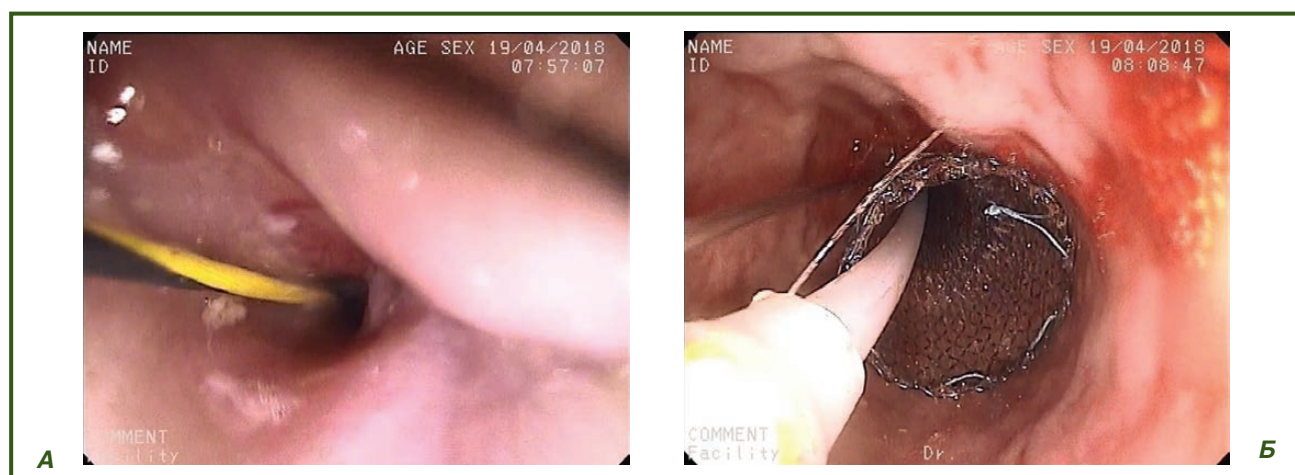


Рисунок 4 — Рак стравоходу: А — ендоскопічна картина стенозуючого раку нижньої третини стравоходу; Б — ендоскопічна картина встановленого стента (фото авторів)

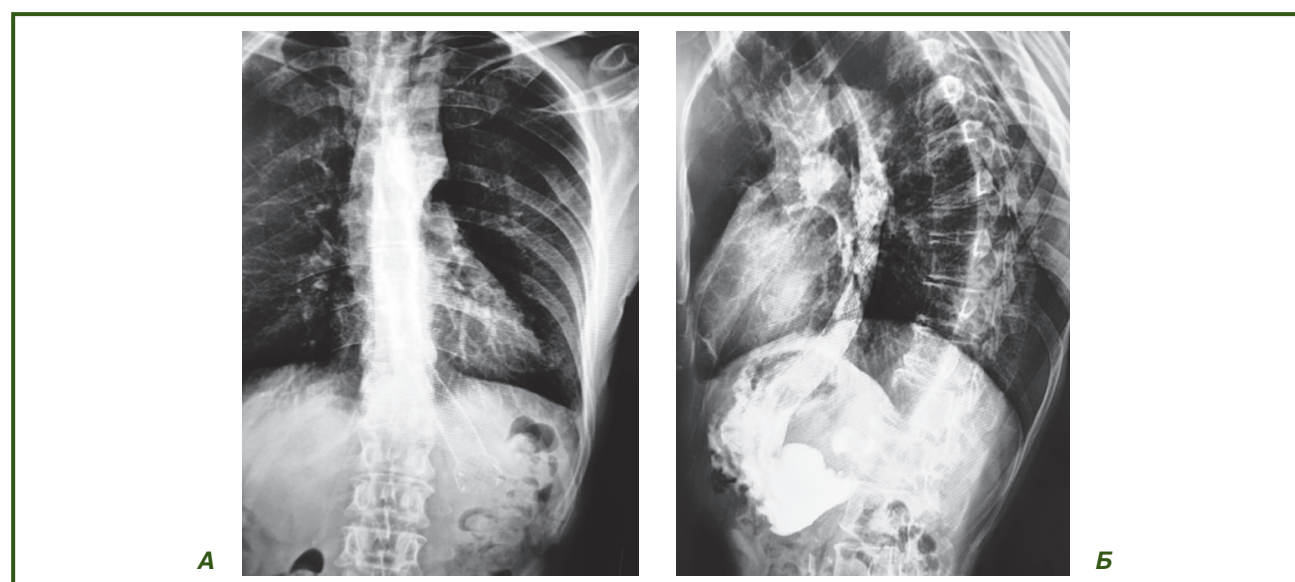


Рисунок 5 — Рак стравоходу: А — рентгенографія органів грудної порожнини при раку нижньої третини стравоходу в прямій проекції після стентування; Б — рентгенографія органів грудної порожнини при раку нижньої третини стравоходу в боковій проекції після стентування (фото авторів)

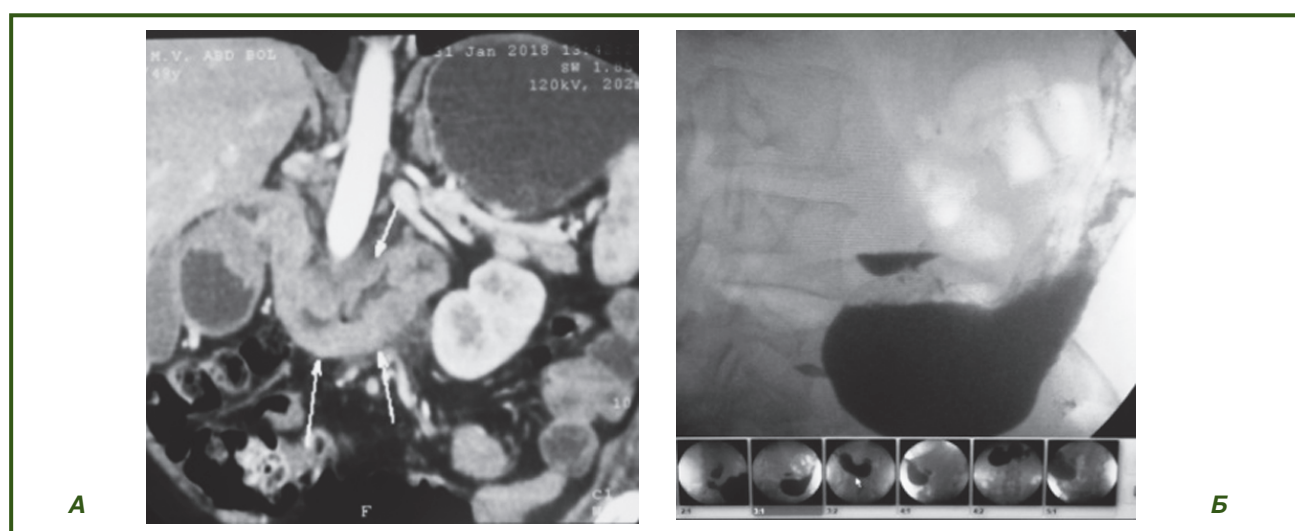


Рисунок 6 — Рак шлунка: А — комп'ютерна томографія органів черевної порожнини при раку шлунка у прямій проекції; Б — рентгенографія стенозуючого раку антрального відділу шлунка (фото авторів)

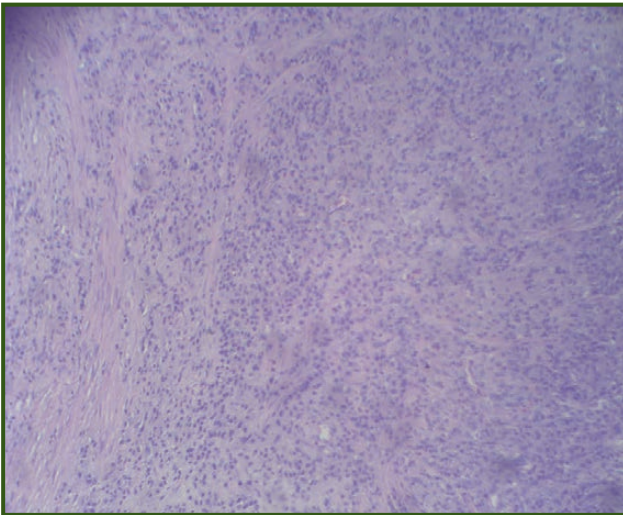


Рисунок 7 — Низькодиференційований інфільтративний рак шлунка. Забарвлення гематоксилін-еозином. 36. × 100 (фото авторів)

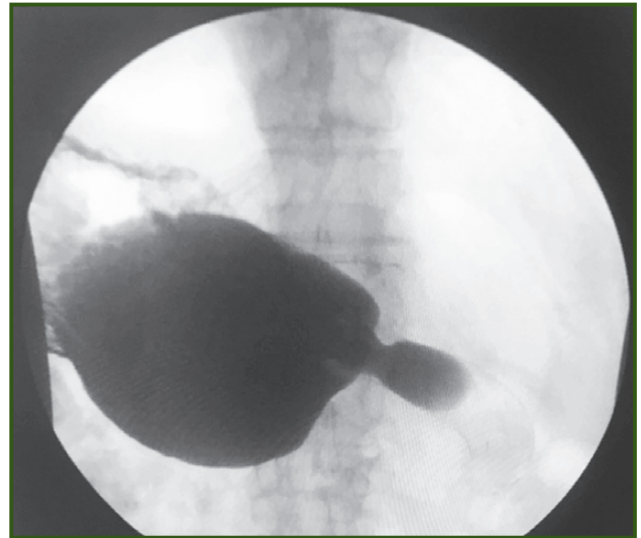


Рисунок 9 — Рак шлунка. Рентгенографія органів черевної порожнини з контрастом у прямій проєкції після стентування антрального відділу шлунка (фото авторів)

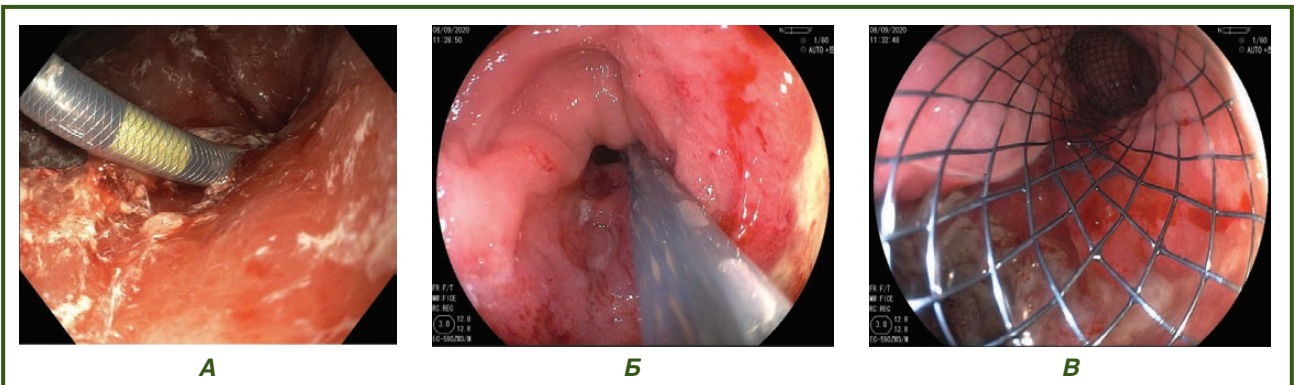


Рисунок 8 — Рак шлунка: А — ендоскопічна картина стенозуючого раку антрального відділу шлунка з проведенням стента; Б — ендоскопічна картина стенозуючого раку антрального відділу шлунка з проведенням стента; В — ендоскопічна картина встановленого стента (фото авторів)

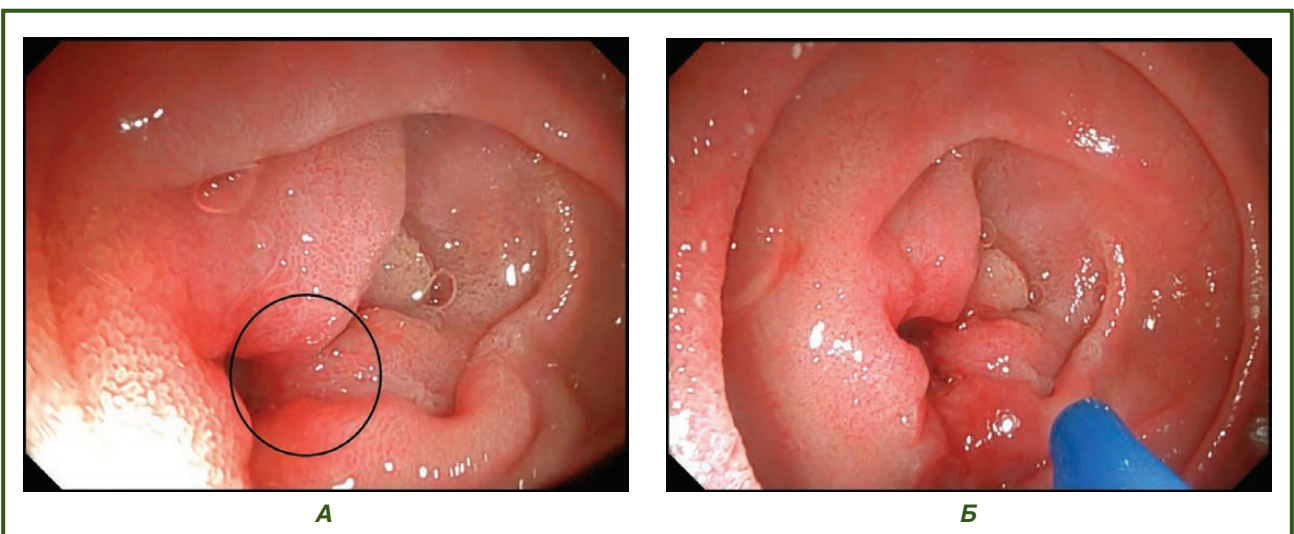


Рисунок 10 — Ендоскопічна картина раку ділянки переходу низхідного відділу ДПК у нижній горизонтальний відділ ДПК (А, Б), який циркулярно звужує її просвіт (фото авторів)

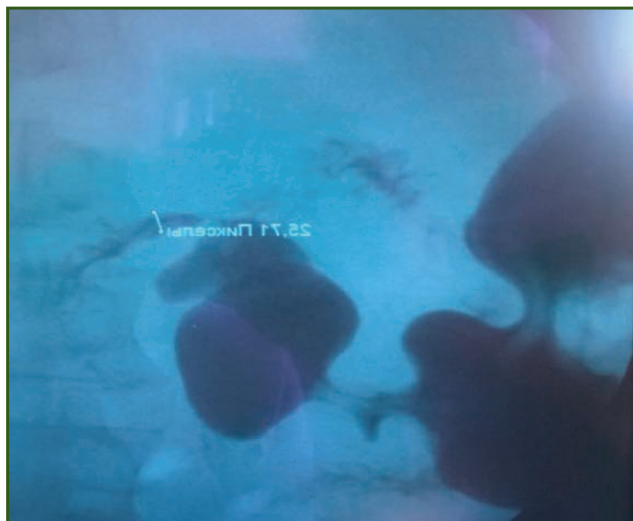


Рисунок 11 — Рентгенографія шлунка і ДПК з пасажем барію до стентування (фото авторів)

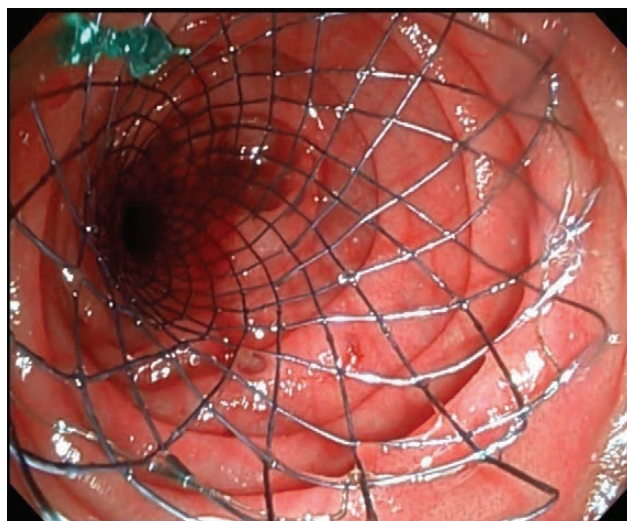
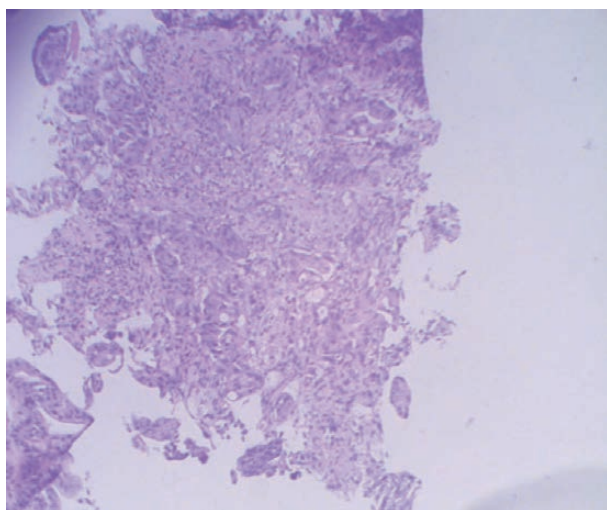
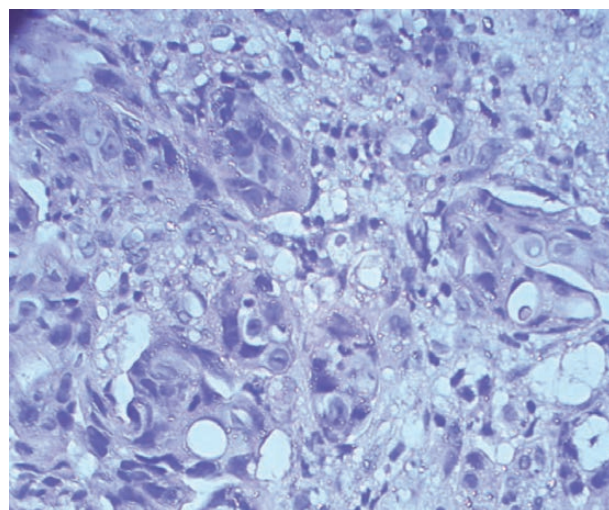


Рисунок 13 — Саморозправний нітиноловий стент без полімерного покриття, встановлений у просвіті ДПК, обтурованому пухлиною (фото авторів)



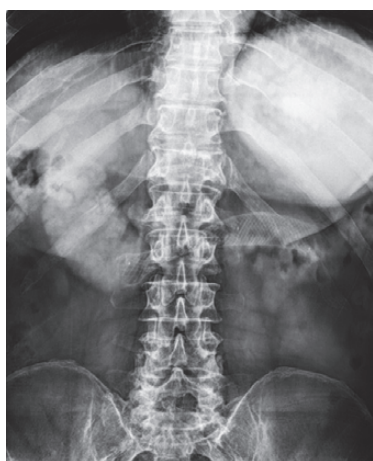
А



Б

Рисунок 12 — Помірно диференційована аденокарцинома ДПК низького ступеня злоякісності. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: А) $\times 100$, Б) $\times 400$ (фото авторів)

А



Б

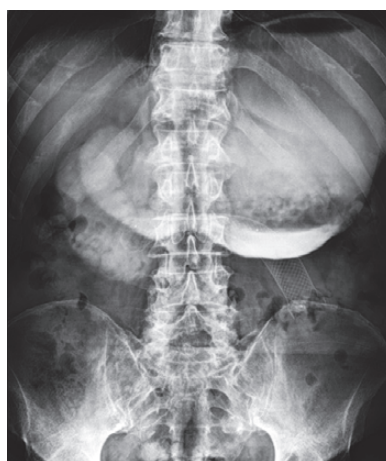


Рисунок 14 — Рентгенограма черевної порожнини після стентування при стенозуючому раку нижнього горизонтального відділу ДПК (А, Б) (фото авторів)

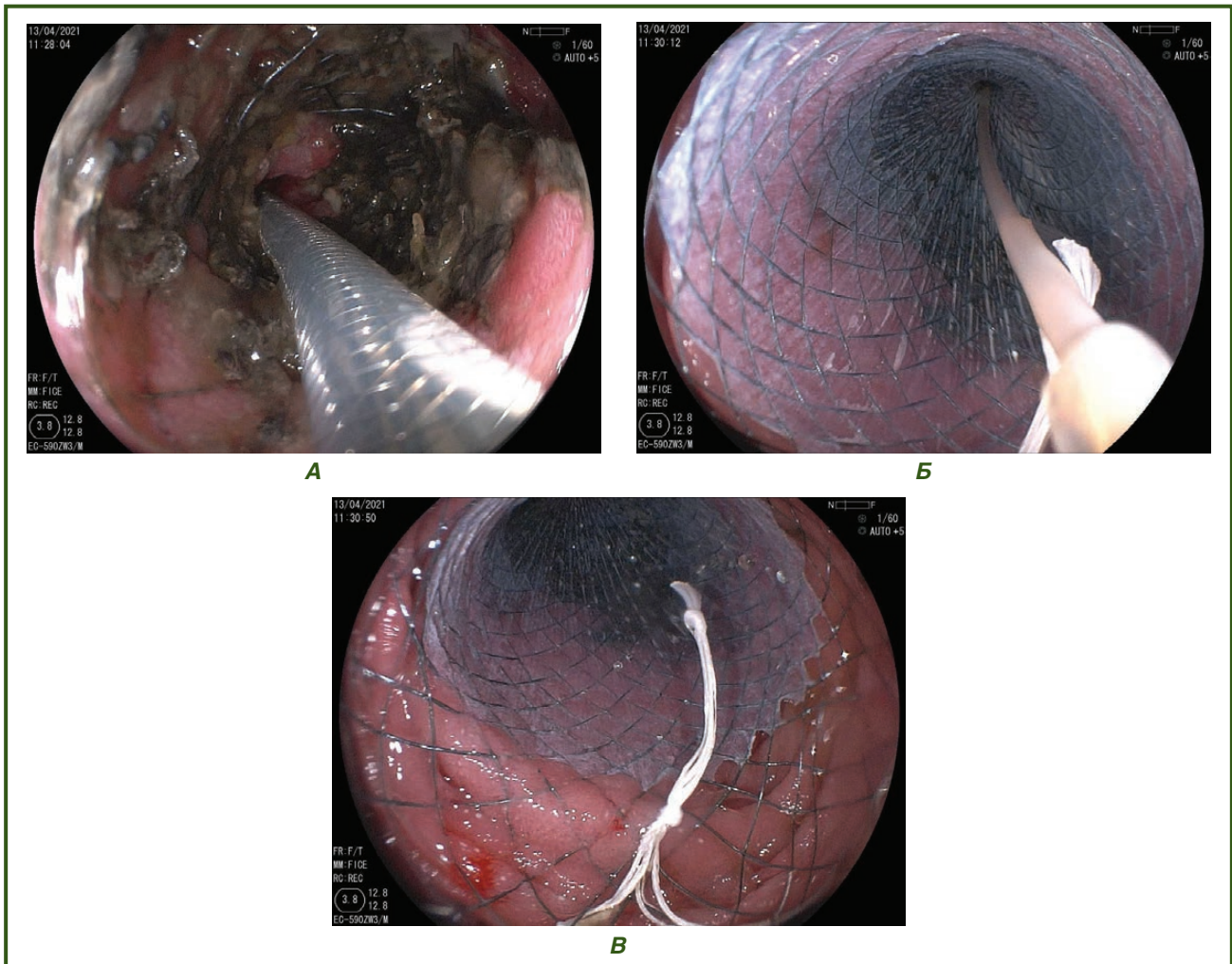


Рисунок 15 — Етапи повторного стентування: А — реканалізація стента в просвіті ДПК, обтурованому пухлиною, із застосуванням аргано-плазмової коагуляції; Б, В — саморозправний нітиноловий стент із неповним полімерним покриттям, встановлений в раніше проведений нітиноловий стент без полімерного покриття в ділянці стенозуючого раку ДПК (фото авторів)

За результатами рентгенологічного дослідження від 05.02.2021 р. відзначається розширення низхідного відділу ДПК із звуженням в ділянці її переходу у нижній горизонтальний відділ ДПК у вигляді ниткоподібного просвіту діаметром до 3–4 мм і довжиною до 4 см, розширений та збільшений у розмірах шлунок (рис. 11).

Висновок: стенозування ДПК, диференціювати між стриктурою та захворюванням.

Мікроскопічний опис біоптату від 18.12.2020 р.

Тканина слизової оболонки тонкокишкового типу з комплексами інвазивної пухлини, сформованої епітеліоїдними клітинами з ознаками диференціювання за типом залозистого епітелію, що відповідає аденокарциномі (ICD-O, код: 8140/3). На більшій частині площі (> 50 %) пухлина сформована залозистими криброзними структурами з наявністю солідних ділянок, втратою полярності ядер клітин пухлин, що відповідає аденокарциномі низького ступеня злоякісності — low-grade (G1-G2) (рис. 12).

УЗД від 05.02.2021 р. УЗ-ознаки хронічного панкреатиту, хронічного холециститу, дифузних змін паренхіми печінки, аневризми черевного відділу аорти.

МРТ від 12.02.2021 р. Аневризма черевного відділу аорти. Компресійний перелом Th2. Спондилолістез L4.

Зважаючи на вік пацієнта, інкурабельність випадку, хворому запропоновано і здійснено за його згодою паліативне лікування — ендоскопічне стентування.

За ділянку стенозу ДПК під рентгенологічним контролем введено провідник. На наступному етапі по провіднику встановлено саморозправний нітиноловий стент без полімерного покриття (Garson, Корея), дія якого контролювалася як ендоскопічно, так і рентгенологічно. Після установки стента так, щоб його дистальний кінець зайшов за край стенозу на 2 см, зроблено розкриття стента. Вже у перші 10 хвилин процесу розкриття стента ми змогли здійснити огляд ДПК, пройшовши апаратом зі стандартним діаметром через її просвіт, який відкрився (рис. 13).

Рентгенологічно визначалися правильне розташування стента і задовільне відновлення просвіту (рис. 14). Практично відразу після стентування хворий відчув полегшення: тупий ниючий біль і важкість у животі майже купіровані.

При ендоскопічному контролі наступного дня після стентування ДПК у просвіті шлунка визначалися домішки жовчі. Стент знаходився в тому самому положенні, в якому був встановлений напередодні. Хворий зміг самостійно приймати рідку їжу через ротову порожнину.

Через 3 місяці після стентування у хворого з'явилися евакуаторні порушення. Виконано ендоскопічне дослідження, за даними якого встановлено інвазію пухлини в просвіт стенту з його стенозуванням. За допомогою аргоно-плазмової коагуляції здійснено реканалізацію стента в просвіті ДПК, обтурованого пухлиною. Додатково проведено стентування методикою «стент у стент» із застосуванням нітинолового пілородуоденального стента діаметром 22 мм з неповним полімерним покриттям (Taewoong Medical Co Ltd, Корея) (рис. 15).

Одразу після першого прийому їжі евакуаторних порушень не відзначалося. Вживаність хворого після стентування становила 6 місяців, тривалість якої була пов'язана з прогресуванням ракової інтоксикації.

Висновки

1. Ендоскопічне стентування є операцією вибору при стенозуючому раку і стриктурах травного каналу.

2. Застосування нітинолових стентів з полімерним покриттям і без такого, що саморозправляються, в інкурабельних пацієнтів зі злоякісними стенозами стравоходу, шлунка і ДПК та у хворих з непухлинними стриктурами стравоходу є виправданим, безпечним та ефективним методом, який дозволяє відновити і продовжити харчування природним шляхом і у такий спосіб покращити якість життя в інкурабельних випадках з показником тридцятиденної летальності у 20–33,3 % і медіаною виживаності 9–11 місяців.

3. Ускладнення, що виникають у віддаленому періоді після стентування при стенозуючому раку і стриктурах травного каналу, а саме міграція стента, рецидив дисфагії та евакуаторні порушення, встановлено у 25 % випадків, які кориговані ендоскопічно із застосуванням методик репозиції стента, реканалізації просвіту стента та повторного стентування «стент у стент».

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

Інформація про фінансування. Дослідження проведено позапланово до наукової тематики відділень інституту. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Інформація про внесок кожного з авторів: Степанов Ю.М. — ідея роботи, затвердження статті; Бабій О.М. — дизайн роботи, аналіз та інтерпретація літературних джерел і клінічних даних, написання та редагування статті; Шевченко Б.Ф. — редагування та доповнення статті; Тарабаров С.О. — проведення ендоскопічних досліджень та маніпуляцій.

Список літератури

1. Jue T.L. et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the management of benign and malignant gastroduodenal obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2021. Vol. 93(2). P. 309-322.

2. Troncone E. et al. Malignant gastric outlet obstruction: Which is the best therapeutic option? *World J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 26(16). P. 1847-1860.

3. Мамонтов А.С., Соколов В.В., Верещагин В.Г. Лечебная тактика при нерезектабельном раке пищевода с дисфагией II–IV степени: обходное шунтирование, гастростомия или эндопротезирование? *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2003. № 2. С. 88-89.

4. Jang S.H. et al. Palliative gastrojejunostomy versus endoscopic stent placement for gastric outlet obstruction in patients with unresectable gastric cancer: a propensity score-matched analysis. *Surg Endosc.* 2017. Vol. 31(10). P. 4217-4223.

5. Choi Y.K., Ahn J.Y., Na H.K., Jung K.W. Winged partially covered self-expandable metal stent to prevent distal migration in malignant gastric outlet obstruction. *Dig. Dis. Sci.* 2018. Vol. 63(12). P. 3409-3416.

6. Kim D.Y. et al. Self-expandable metal stent of esophagogastric junction versus pyloric area obstruction in advanced gastric cancer patients: Retrospective, comparative, single-center study. *Medicine (Baltimore).* 2020. Vol. 99(33). P. e21621.

7. Soo I. et al. Palliation of malignant gastric outlet obstruction with simultaneous endoscopic insertion of afferent and efferent jejunal limb enteral stents in patients with recurrent malignancy. *Surg. Endosc.* 2016. Vol. 30(2). P. 521-525.

8. Ge P.S., Young J.Y., Dong W., Thompson C.C. EUS-guided gastroenterostomy versus enteral stent placement for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Surg. Endosc.* 2019. Vol. 33(10). P. 3404-3411.

9. Hamada T. et al. Covered versus uncovered metal stents for malignant gastric outlet obstruction: Systematic review and meta-analysis. *Dig. Endosc.* 2017. Vol. 29(3). P. 259-271.

10. Iwagami H. et al. Esophageal metal stent for malignant obstruction after prior radiotherapy. *Sci Rep.* 2021. Vol. 11(1). P. 2134.

11. Соколов В.В., Карпова Е.С., Павлов П.В. Стентирование при стенозирующем раке пищевода и желудка. *Онкохирургия.* 2012. Т. 4. № 3. С. 62-64.

12. Щербаков П.Л., Архипов А.А., Щипков О.А. Использование саморасправляющихся стентов при обструкции выходного отдела желудка. *Доктор. Ру.* 2016. № 10(127). С. 37-40.

13. Watkinson A.F., Mason R.C., Adam A. Esophageal carcinoma: initial results of palliative treatment with covered self-expanding endoprosthesis. *Radiology.* 1995. Vol. 195. P. 821-827.

14. Saxonet R.R. et al. Malignant esophageal obstruction and esophago-respiratory fistula: palliation with a polyethylene-covered Z-stent. *Radiology.* 1997. Vol. 202. P. 349-354.

15. Boregowda U. et al. Endoscopic management of benign recalcitrant esophageal strictures. *Ann. Gastroenterol.* 2021. Vol. 34(3). P. 287-299.

16. Adam A. et al. Palliation of inoperable esophageal carcinoma: a prospective randomized trial of laser therapy and stent placement. *Radiology.* 1997. Vol. 202. P. 344-348.

17. Burstow M. et al. Outcome of palliative esophageal stenting for malignant dysphagia: a retrospective analysis. *Dis. Esophagus.* 2009. Vol. 6. P. 153-155.

18. Acunasetal B. et al. Palliation of malignant esophageal strictures with self-expanding Nitinol stents: Drawbacks and complications. *Radiology.* 1996. Vol. 199. P. 648-652.

19. Song H.Y. et al. Covered expandable oesophageal metallic stent tubes: experiences in 119 patients. *Radiology.* 1994. Vol. 193. P. 689-695.

20. Kim C.G. et al. Covered versus uncovered self-expandable metallic stents for palliation of malignant pyloric obstruction in gastric

cancer patients: a randomized, prospective study. *Gastrointest. Endosc.* 2010. Vol. 72 (1). P. 25-32.

21. Hori Y. et al. Predictors of stent dysfunction after self-expandable metal stent placement for malignant gastric outlet obstruction: tumor ingrowth in uncovered stents and migration of covered stents. *Surg. Endosc.* 2017. Vol. 31(10). P. 4165-4173.

22. Cwikeil W., Tanberg K.-G., Cwikeil M., Lillo-Gil R. Malignant dysphagia: palliation with esophageal stents — long-term results in 100 patients. *Radiology.* 1998. Vol. 207. P. 513-518.

23. Köcher M. et al. Esophageal stent with antireflux valve for tumours involving the cardia: work in progress. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1998. Vol. 9. P. 1007-1010.

24. Mayoral W. et al. Nonmalignant obstruction is a common problem with metal stents in the treatment of esophageal cancer. *Gastrointest. Endosc.* 2000. Vol. 51. P. 556-559.

25. Wang M.Q. et al. Delayed complications after esophageal stent placement for treatment of malignant esophageal obstructions and esophagorespiratory fistulas. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2001. Vol. 12. P. 465-474.

26. Marra E. et al. Malignant gastric outlet obstruction caused by duodenal cervix metastasis in a young woman: rendezvous technique. *Medicina (Kaunas).* 2021. Vol. 57(8). P. 765.

27. Jang S. et al. Superiority of gastrojejunostomy over endoscopic stenting for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 17(7). P. 1295-1302.e1.

Отримано/Received 29.06.2021

Рецензовано/Revised 09.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.07.2021 ■

Information about authors

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

Boris F. Shevchenko, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Department of Surgery of Digestive organs, SI "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine, e-mail: shebef1945@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9253-4883>

Oleksandr M. Babii, MD, PhD, Senior Research Fellow, SI "Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; contact phones: +38(056)2270559, +38(067)9020042; e-mail: Aleksandr_babiy@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

Sergey O. Tarabarov, endoscopist The Department of minimally invasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, SI "Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: mozya@ua.fm; <https://orcid.org/0000-0002-5298-5433>

Conflict of interest. The authors declare the absence of a conflict of interest in the preparation of this article.

Information about funding. The research was unscheduled to the scientific topics of the institute departments. All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Yu.M. Stepanov — concept of the work, approval of the article; O.M. Babii — design of the work, analysis and interpretation of literature sources and clinical data, writing and editing the article; B.F. Shevchenko — editing and updating the article; S.O. Tarabarov — conducting endoscopic examinations and manipulations.

Yu.M. Stepanov, O.M. Babii, B.F. Shevchenko, S.O. Tarabarov

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

Endoscopic stenting for stenosing cancer and digestive canal structures

Abstract. Background. The purpose of the work was to evaluate the effectiveness of the endoscopic stenting method in stenosing cancer and strictures of the digestive tract. **Materials and methods.** Since January 2015, endoscopic stenting has been performed in 12 patients using self-expanding nitinol stents with/without polymer coating manufactured by Boston Scientific, Ltd (USA) and uncoated nitinol stents manufactured by Garson (Korea). The study included 8 men (66.7 %) and 4 women (33.3 %) aged 51–80 years, (63.0 ± 4.2) years on average. Stenosing esophageal cancer was diagnosed in 5 patients, stenosing cancer of the gastric outlet — in 3, stenosing duodenal cancer — in one, esophageal stricture — in 3 people. In all patients, the indication for stenting was impaired patency of the digestive tract due to the underlying disease. **Results.** Nutrition was restored in all patients. In the group of stenosing esophageal cancer, the 30-day mortality rate was 20 %, the median survival rate was 9 months. Recurrence of dysphagia was diagnosed in one person, recanalization of the stent lumen

was performed. In the group with stenosing cancer of the gastric outlet and duodenum, the 30-day mortality rate was 33.3 %, the median survival rate was 11 months. Impaired gastric emptying was detected in one patient, repeated stent-to-stent stenting was performed. In the group with esophageal stricture, one individual had stent migration, so the stent was repositioned. **Conclusions.** Endoscopic stenting with self-expanding nitinol stents in incurable patients with malignant stenoses of the esophagus, stomach, duodenum and in those with benign esophageal strictures is the surgery of choice, a safe and effective method that allows you to restore and continue natural nutrition and thereby improve the quality of life in incurable cases. Complications arising in the late period after stenting were found in 25 % of patients, and were corrected endoscopically.

Keywords: self-expanding nitinol stents; stenosing esophageal cancer; stenosing stomach cancer; stenosing duodenal cancer; esophageal stricture

УДК 616.37-002.2-07-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.3.2021.241589>

Ярешко В.Г.¹, Міхеєв Ю.О.¹, Шпиленко О.Ф.¹, Бабій О.М.²

¹ Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна

² Державна установа «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Оптимальний термін хірургічного лікування хронічного панкреатиту або оптимальна операція?

Резюме. Актуальність. Більшість досліджень з хірургічного лікування хронічного панкреатиту присвячено порівнянню результатів за видом проведеної операції. Є дані оглядів та метааналізів, що вказують на схожі віддалені результати різних операцій. За останні 5–9 років з'являється все більше робіт щодо терміну виконання операції, які свідчать про оптимальні результати операцій при їх виконанні до 3 років з початку симптомів. **Мета:** проаналізувати короткотривалі та довготривалі результати хірургічного лікування хронічного панкреатиту відносно термінів і, відповідно, занедбаності захворювання. **Матеріали та методи.** Ретроспективний аналіз результатів лікування 147 хворих за період з 2001 по 2020 рік, основним втручанням у яких була хірургічна операція, спрямована на головні прояви хронічного панкреатиту, такі як панкреатична протокова та/або паренхіматозна гіпертензія. Пацієнти, які вважали себе хворими протягом 3 років і більше, були включені в контрольну групу (група пізньої хірургії), а пацієнти, що відзначали симптоми хронічного панкреатиту менше ніж 3 роки, були зараховані до досліджуваної групи (група ранньої хірургії). Усі хворі під час візиту, телефоном або поштою заповнювали опитувальники EORTC QLQ-30, SF-36, а також розроблений авторами дослідження опитувальник. **Результати.** За всіма показниками опитувальника SF-36, окрім «Фізичного функціонування», група ранньої хірургії переважає над групою пізньої хірургії. Група ранньої хірургії порівняно з групою пізньої хірургії мала кращі середні показники за всіма функціональними шкалами опитувальника EORTC QLQ-30, окрім показника «Когнітивне функціонування». Серед симптоматичних шкал група ранньої хірургії мала кращі середні показники «Біль» та «Діарея». Середній показник шкали «Загальний стан здоров'я/Якість життя» був кращий у групі ранньої хірургії. **Висновки.** У пацієнтів, оперованих до 3 років від початку симптомів хронічного панкреатиту, порівняно з пацієнтами із більшою тривалістю захворювання якість життя, контроль болю, функція підшлункової залози були кращими, при однакових короткотривалих результатах. Термін захворювання є головним фактором успіху хірургічного лікування хронічного панкреатиту щодо довготривалих результатів. Слід оперувати хворих на хронічний панкреатит якнайшвидше після початку симптомів.

Ключові слова: хронічний панкреатит; хронічний біль; стеаторея; дуоденальна непрохідність; дуоденальний стеноз; панкреатодуоденальна резекція; дуоденозберігаюча резекція підшлункової залози; панкреатоєюноанастомоз

Вступ

Основна маса досліджень з приводу хірургічного лікування хронічного панкреатиту (ХП) присвячена вибору найбільш ефективного методу оперативного лікування, особливо різним модифікаціям раніше розроблених операцій. Зазвичай порівнюються такі віддалені показники ефективності, як контроль

больового синдрому та екзо-, ендокринна функція підшлункової залози (ПЗ) між групами хворих, страфікованими в першу чергу за видом операції [1]. Однак у метааналізі та систематичному огляді Xin Zhao та співавт. [2] дійшли висновку, що хоча дуоденозберігаючі резекції головки підшлункової залози (ДЗРГПЗ) мають переваги над панкреатодуоденаль-

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

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

Для кореспонденції: Міхеєв Ю.О., канд. мед. наук, доцент кафедри хірургії та малоінвазивних технологій, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, 69096, Україна; e-mail: mikheev.u.a@gmail.com; моб. тел. +38(097)3940849

For correspondence: Iu.O. Mikheiev, PhD, Assistant Professor at the Department of the surgery and minimally invasive technologies, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Vintera boulevard, 20, Zaporizhzhia, 69096, Ukraine; e-mail: mikheev.u.a@gmail.com; contact phone: +38(097)3940849

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

ною резекцією (ПДР) щодо тривалості операції, потреби в гемотрансфузії, тривалості госпіталізації, набору ваги та дещо кращої екзокринної функції у віддаленому періоді, однак всі операції були рівно ефективні з точки зору контролю болю, післяопераційних ускладнень, ендокринної та екзокринної недостатності. Kai Bachmann та співавт. [3] порівняли у рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) найпоширеніші варіанти ДЗРГПЗ — операції Бегера та Фрея. Через 16 років спостереження рівні післяопераційної летальності, болю та якості життя, частоти ендо-, екзокринної недостатності статистично вірогідно не відрізнялися. У ретроспективному дослідженні Eugen Bellon та співавт. [4], що порівнювало результати гамбурзької модифікації операції Фрея, показано наявність переваг такої операції над іншими ДЗРГПЗ з точки зору контролю больового синдрому та якості життя, а екзо-, ендокринна функція ПЗ не відрізнялась. Водночас автори вказали на дві важливі знахідки: продовження прийому алкоголю після операції було вірогідно пов'язано з рецидивом болю; були відсутні надійні дані щодо тривалості захворювання на ХП, відзначається лише, що майже всі хворі були з термінальною стадією захворювання [4]. У 2012 році нідерландські дослідники дійшли висновку, що хоча заснований на патологічних анатомічних змінах вибір хірургічного втручання дозволяє отримати від чудових до задовільних результатів контролю болю при ХП, однак раннє хірургічне втручання, проведене до багатьох ендоскопічних спроб лікування та виникнення потреби в сильних знеболюючих, може бути вирішальним у запобіганні рецидивам болю після операції з приводу ХП [5]. Частковим підтвердженням вищевказаного може бути робота С. Mel Wilcox та співавт. [6], де шляхом зіставлення опитувань пацієнтів та їхніх візуалізаційних даних не було отримано вірогідного зв'язку між знахідками, наявністю та ступенем тяжкості болю.

Тривалість симптомів хронічного панкреатиту менше ніж 3 роки до операції була встановлена як незалежний фактор зменшення болю та меншої частоти екзокринної недостатності після операції [7]. Темі якомога більш раннього хірургічного лікування присвячена низка ретроспективних когортних досліджень [8, 9], РКД [10], систематичних оглядів [11], кожне з яких засвідчило кращий контроль болю та збереження екзокринної функції ПЗ при ранньому хірургічному лікуванні ХП; загальноприйнятим визначенням ранньої операції став термін три або менше років від початку захворювання. Але одним із висновків цих досліджень є необхідність подальшого наукового пошуку, з урахуванням недовірок, а саме: ретроспективний характер та невелика кількість пацієнтів [8, 9], порівняння в першу чергу з ендоскопічними методами лікування [10], мало великих РКД, присвячених ранньому хірургічному лікуванню [11].

Мета дослідження: проаналізувати короткотривалі та довготривалі результати хірургічного лікування хронічного панкреатиту відносно термінів і, відповідно, занедбаності захворювання.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 147 хворих за період з 2001 по 2020 рік, оперованих з приводу хронічного панкреатиту. Критерії включення у дослідження: хворі, в яких основним втручанням була хірургічна операція, спрямована на головні клініко-патогенетичні ознаки ХП, такі як панкреатична протокова та/або паренхіматозна гіпертензія. Критерії виключення: хворі, яким проводилися лише ізольовані інтервенційні втручання або ізольовані ендоскопічні транспапілярні або дренуючі втручання, що у подальшому не були підготовчим етапом до виконання дренуючих, резекційно-дренуючих, резекційних втручань на підшлунковій залозі; хворі, яким була проведена ізольована хірургічна операція з приводу ускладнень ХП, таких як біліарна стриктура з/без механічної жовтяниці, дуоденального стенозу, зовнішнє дренування псевдокісти або цистектомія псевдокісти, що не була пов'язана з головною панкреатичною протокою (ГПП), операції на спланхнічних нервах.

Хворі були розподілені на дві групи за тривалістю симптомів хронічного панкреатиту. Пацієнти, які вважали себе хворими протягом 3 років і більше, були включені в контрольну групу (група пізньої хірургії, або друга група), а пацієнти, які відзначали симптоми ХП менше ніж 3 роки, були включені в досліджувану групу (група ранньої хірургії, або перша група).

Усі хворі під час візиту, телефоном або поштою заповнювали опитувальники EORTC QLQ-30, SF-36, а також розроблений авторами дослідження опитувальник, що включає візуальну аналогову шкалу болю (ВАШ) від 1 до 10, значення «5» не відмічається та використовується задля розділення трьох категорій відповідей: 0 — біль відсутній, 1–4 — помірний біль, 6–10 — сильний біль; інформацію про ендокринну функцію на основі двох категорій відповідей: «немає цукрового діабету/покращення», «вперше виник/погіршення»; інформацію про екзокринну функцію — відповіді розділені на дві категорії: «стеаторея є», «стеаторея відсутня»; наявність факторів ризику паління та алкоголю, відповіді оцінювалися за двома категоріями відповідно — «ніколи не палив/не палю», «кинув палити/палю» та «протягом року вживав алкоголь», «не вживав». Хворі, оперовані до 2011 року, були опитані протягом 2011 р. у різні терміни після операції; починаючи з 2011 р. оперованих хворих планово опитували через рік після операції.

Статистичний аналіз проводився за допомогою IBM SPSS Version 28 (SPSS Inc., США, Чикаго, Іллінойс). Безперервні та категоріальні дані відображено як середнє зі стандартними відхиленнями (СВ) та проценти, абсолютні/відносні частоти відповідно. Перед виконанням статистичного аналізу безперервні дані перевірялися на нормальність за допомогою критерію узгодженості Колгоморова — Смирнова. Для порівняння нормально розподілених безперервних даних використано однофактор-

ний дисперсійний аналіз MANOVA (post-hoc аналіз не застосовувався, оскільки в незалежній змінній «Клінічна група» лише дві категорії — ранньої хірургії та пізньої хірургії) і двосторонній t-тест Стьюдента. Порівняння категоріальних даних проведено з використанням χ^2 Пірсона або точного критерію Фішера залежно від кількості очікуваних частот. Рівень статистичної значимості встановлений при $p < 0,05$.

Результати

До групи ранньої хірургії були включені 73 хворих, до групи пізньої хірургії — 74. Середній вік усіх хворих становив 46,22 року, діапазон — 28–74 роки, стандартне відхилення (СВ) — 10,47. За класифікацією ВООЗ (2009), хворих першої групи (ранньої хірургії) за віком було розподілено так: 33 особи (44,6 %) — молодого віку (25–44 роки); 35 осіб (47,3 %) — середнього/зрілого віку (44–60 років); 6 осіб (8,1 %) — пізньої зрілості (60–75 років). У другій групі (пізньої хірургії) за віком хворих розподілили так: 32 особи (43,8 %) — молодого віку (25–44 роки); 31 особа (42,5 %) — середнього/зрілого віку (44–60 років); 10 осіб (13,7 %) — пізньої зрілості (60–75 років). Групи за віковим складом статистично вірогідно не відрізнялись ($\chi^2 = 1,251$; $p > 0,05$). Усього в обох групах нараховувалося 117 (79,6 %) чоловіків та 30 жінок (20,4 %); групи за статевим складом статистично вірогідно не відрізнялись ($\chi^2 = 0,603$; $p > 0,05$). Серед супутніх захворювань в обох групах перше місце за поширеністю посідали цироз печінки та портальна гіпертензія: 12 хворих (16,2 %) у першій групі (ранньої хірургії) та 10 хворих (13,7 %) у другій групі (пізньої хірургії); на другому місці за поширеністю була жовчнокам'яна хвороба: 5 (6,8 %) та 5 хворих (6,9 %) відповідно; на третьому місці — ішемічна хвороба серця: 3 (4,1 %) та 6 (8,2 %) хворих відповідно. За характером та наявністю супутньої патології групи статистично вірогідно не відрізнялись ($p > 0,05$). Ускладнення ХП з боку підшлункової залози та оточуючих органів підсумовані в табл. 1.

Більшу занедбаність захворювання у групі пізньої хірургії відображає статистично вірогідно ($p < 0,05$) більша кількість хворих з ускладненнями з боку оточуючих органів. У групі ранньої хірургії порівняно з групою пізньої хірургії симптоматичний стеноз дванадцятипалої кишки (ДПК) спостерігався в 1 (1,4 %) та у 8 хворих (11,0 %) відповідно; біліарна стриктура (гіпертензія) з клініко-лабораторними ознаками механічної жовтяниці (МЖ) — у 13 (17,8 %) та у 17 хворих (23,9 %) відповідно; біліарна стриктура (гіпертензія) без МЖ на момент госпіталізації, але з інтермітуючими епізодами механічної жовтяниці в анамнезі та/або інструментальними (діаметр холедоха ≥ 10 мм) та лабораторними ознаками (підвищення лужної фосфатази ≥ 3 рази від норми) спостерігалася в 1 (1,4 %) та у 7 хворих (9,9 %) відповідно.

Розподіл пацієнтів за проведенням на підшлунковій залозі оперативним втручанням подано у табл. 2. Статистично вірогідних відмінностей між групами за видами операцій не було ($p > 0,05$).

Післяопераційна летальність була вищою в групі пізньої хірургії — 3 пацієнти померли в ранньому післяопераційному періоді (1 від внутрішньоочеревинної кровотечі, 1 від печінкової недостатності, 1 внаслідок неспроможності гастроентероанастомозу) та 1 протягом 90 днів з моменту операції. У групі ранньої хірургії летальність відсутня. В групах ранньої та пізньої хірургії відповідно: післяопераційні панкреатичні фістули виникли в 4 (2,7 %) та 10 хворих (6,8 %), всі класу «В» за ISGPS, закрилися самостійно; транзиторні жовчні нориці виникли у 2 (1,4 %) та 5 (3,4 %) хворих, закрилися самостійно; післяопераційна кровотеча — у 3 (2,1 %) та 4 (2,7 %) хворих, всі класу «В» за ISGPS, гемостаз досягнутий шляхом релапаротомії в усіх випадках. Статистично вірогідних відмінностей між групами за частотою вказаних ускладнень не було ($p > 0,05$). За середньою тривалістю операції — 140,27 хвилини, СВ — 47,31, та 152,4 хвилини, СВ — 37,95, групи статистично вірогідно не відрізнялися: $t(145) = -1,713$; p (двост.) = 0,08.

Таблиця 1 — Локальні органні ускладнення ХП, по групах, до операції

Ускладнення		Клінічна група				Статистичний тест	
		Ранньої хірургії (менше ніж 3 роки)		Пізньої хірургії (понад 3 роки)			
		Кількість	% від групи	Кількість	% від групи	χ^2 ; p	Точний критерій Фішера, p
Кальцинати паренхіми		31	41,9	42	57,5	3,597; 0,058	
Конкременти ГПП		16	21,6	22	30,1	1,390; 0,238	
Псевдокісти		52	70,3	52	71,2	0,16; 0,89	
Стеноз ДПК		1	1,4	8	11,0		0,017
Панкре- атичні фістули	зовнішня	7	9,5	4	5,5		0,286
	внутрішня	2	2,7	0	0,0		0,286
Біліарна гіпертензія	Біліарна стриктура з МЖ	13	17,8	17	23,9		0,04

Таблиця 2 — Розподіл оперативних втручань на ПЗ

Тип операції на ПЗ	Клінічна група		Усього, в обох групах
	Ранньої хірургії (менше ніж 3 роки)	Пізньої хірургії (понад 3 роки)	
Дистальна резекція ПЗ	13	13	26
	8,8 %	8,8 %	17,7 %
Операція Фрея	27	24	51
	18,4 %	16,3 %	34,7 %
Вірсунгектомія	2	3	5
	1,4 %	2,0 %	3,4 %
Операція Бегера	3	11	14
	2,0 %	7,5 %	9,5 %
ПДР	4	5	9
	2,7 %	3,4 %	6,1 %
ПЕА/ЦПЕА (панкреатоєюноанастомоз/цистопанкреатоєюноанастомоз)	21	13	34
	14,3 %	8,8 %	23,1 %
Дистальна резекція + операція Фрея	1	1	2
	0,7 %	0,7 %	1,4 %
Дистальна резекція + ПЕА	3	3	6
	2,0 %	2,0 %	4,1 %

Таблиця 3 — Результати опитувальників SF-36 по групах (середнє зі СВ), рівень значимості (p), отриманий при дисперсійному аналізі

Опитувальник SF-36	Клінічна група	Середнє	СВ	Кількість	p, MANOVA
Physical Functioning (Фізичне функціонування)	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	80,4730	11,70906	74	0,430
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	81,9565	10,61413	69	
Role Physical Functioning (Рольове фізичне функціонування)	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	74,5946	17,31570	74	< 0,001
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	48,5507	26,38936	69	
Bodily Pain (Біль)	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	72,5000	13,47067	74	< 0,001
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	50,5217	18,80520	69	
General Health (Загальний стан здоров'я)	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	67,7432	16,02828	74	< 0,001
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	55,2899	15,35090	69	
Vitality (Якість життя)	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	71,8919	10,71750	74	< 0,001
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	65,5797	11,03258	69	
Social Functioning (Соціальне функціонування)	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	83,2297	12,78569	74	< 0,001
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	68,8406	19,72038	69	
Role Emotional (Рольове емоційне функціонування)	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	72,4873	23,65010	74	< 0,001
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	54,1064	26,26177	69	
Mental Health (Психологічне здоров'я)	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	78,3243	5,99568	74	< 0,001
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	72,6957	12,64830	69	

Дані опитувальників SF-36 були отримані від 74 та 69 осіб з груп ранньої та пізньої хірургії, EORTC QLQ-30 — від 74 та 66 осіб відповідно (4 пацієнти з групи пізньої хірургії не заповнили або заповнили не повністю опитувальник EORTC QLQ-30).

Як показано в табл. 3, статистично вірогідно, за всіма показниками опитувальника SF-36, окрім «Фізичного функціонування», група ранньої хірургії переважає над групою пізньої хірургії ($p < 0,05$). Особливо виражена різниця середніх у ключових показниках для хворого на ХП, таких як «Біль»: 72,5, СВ — 13,47, проти 50,52, СВ — 18,8; «Рольове фізичне функціонування»: 74,59, СВ — 17,31, проти 48,55, СВ — 26,38.

Група ранньої хірургії порівняно з групою пізньої хірургії мала статистично вірогідно ($p < 0,05$)

кращі середні показники за всіма функціональними шкалами опитувальника EORTC QLQ-30, окрім показника «Когнітивне функціонування». Серед симптоматичних шкал (в опитувальнику EORTC QLQ-30 на відміну від SF-36, чим вище симптоматична шкала, тим сильніше виражений відповідний симптом) статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) отримані в показниках «Біль» та «Діарея». Група ранньої хірургії мала кращі середні показники порівняно з групою пізньої хірургії: «Біль» — 27,7, СВ — 15,17, проти 52,02, СВ — 22,55, «Діарея» — 7,65, СВ — 14,11, проти 22,72, СВ — 23,5. Середній показник шкали «Загальний стан здоров'я/Якість життя» статистично вірогідно ($p < 0,05$) був кращий у групі ранньої хірургії.

Таблиця 4 — Результати опитувальників EORTC QLQ-30 по групах (середнє зі СВ), рівень значимості (p), отриманий при дисперсійному аналізі

Опитувальник EORTC QLQ-30	Клінічна група	Середнє	СВ	Кількість	p, MANOVA
Фізичне функціонування	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	83,3333	11,58648	74	0,018
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	78,8889	10,16670	66	
Рольове функціонування	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	78,3784	16,02171	74	< 0,001
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	55,3030	17,08678	66	
Емоційне функціонування	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	82,9955	11,15813	74	0,005
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	76,6414	14,99428	66	
Соціальне функціонування	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	79,0541	17,01929	74	< 0,001
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	68,6869	16,67055	66	
Когнітивне функціонування	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	86,9369	14,92505	74	0,191
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	83,8384	12,73319	66	
Біль	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	27,7027	15,17955	74	< 0,001
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	52,0202	22,55386	66	
Слабкість	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	25,3754	15,44429	74	0,175
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	28,6195	12,33601	66	
Нудота/блювання	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	3,3784	9,93883	74	0,239
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	1,7677	5,17125	66	
Задишка	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	11,2613	21,56511	74	0,82
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	12,1212	23,12091	66	
Порушення сну	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	15,3153	25,39741	74	0,127
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	21,7172	23,74539	66	
Втрата апетиту	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	14,8649	20,00144	74	0,41
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	22,2222	22,13659	66	
Запор	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	11,7117	22,36574	74	0,769
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	10,6061	22,00162	66	
Діарея	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	7,6577	14,11768	74	< 0,001
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	22,7273	23,50420	66	
Фінансові складності	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	33,3333	27,02950	74	0,068
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	41,9192	28,23019	66	
Загальний стан здоров'я/якість життя	ранньої хірургії (менше ніж 3 р.)	77,4775	13,06594	74	< 0,001
	пізньої хірургії (понад 3 р.)	61,3636	13,68419	66	

Дані авторського опитувальника отримані від 74 та 69 пацієнтів з груп ранньої та пізньої хірургії відповідно (1 пацієнт з групи пізньої хірургії не надав відповіді на питання «ВАШ», «Паління», «Вживання алкоголю». Результати наведені у табл. 5.

Групи ранньої та пізньої хірургії статистично вірогідно не відрізнялись ($p > 0,05$) за пунктами «Паління» та «Вживання алкоголю за останній рік», але вірогідно відрізнялись ($p < 0,05$) за наявністю та ступенем болю за ВАШ («сильний біль» — у 2 (2,7 %) проти 31 особи (45,6 %) відповідно); за наявністю та ступенем ендокринної недостатності («вперше виявлений ЦД/погіршення ЦД» — у 26 (35,1 %) проти 46 осіб (66,7 %) відповідно); за наявністю екзокринної недостатності («немає екзокринної недостатності» — у 29 (39,2 %) та у 15 осіб (21,7 %) відповідно).

Обговорення

Недоліком цього дослідження був його ретроспективний характер, а також те, що місце проведення дослідження є закладом вторинного рівня надання допомоги. Це суттєво утруднювало збір даних від раніше оперованих та негоспіталізованих на момент дослідження пацієнтів, особливо контроль лабораторних показників у динаміці. Метою створеного автором опитувальника було отримання дихотомічних, клінічно значущих відповідей: «так/ні», «є/немає» замість отримання важко порівнюваних сурогатних результатів, таких як рівень лабораторного показника, кількість балів за шкалою, що, на думку низки дослідників, є хоча й подекуди необхідним, але все-таки одним із потенційних недоліків багатьох сучасних наукових робіт [12–14]. Щодо методів ла-

бораторної оцінки функції ПЗ, зокрема екзокринної функції, популярним є визначення рівня фекальної еластази. Варто відзначити, що в систематичному огляді та метааналізі Rohini R. Vanga та співавт. [15] дійшли висновку, що хоча нормальний рівень еластази-1 в калі дозволяє виключити екзокринну недостатність ПЗ при синдромі подразненого кишечника та звичайній, не пов'язаній із ХП діареї, однак знижений рівень (< 200) цього лабораторного показника у багатьох випадках є хибнопозитивним. Тому, щоб спростити отримання інформації про стан ендокринної та екзокринної функції, особливо за допомогою телефонного опитування або поштою, питання були сформульовані так, що пацієнти, які сумлінно дотримувались рекомендацій при виписці з клініки та перебували під спостереженням спеціалістів поліклініки, сімейних лікарів, надали нам головний результат — чи з'явилося або погіршилося відповідне ускладнення хронічного панкреатиту.

При плануванні дослідження ми розглядали низку опитувальників, особливо з точки зору їх інформативності про клінічні прояви ХП, такі як біль, стеаторея. Для оцінки болю найбільш підходящою, на перший погляд, була шкала болю Ізбичького (англ. Izbicky pain score), значущість та інформативність якої підтверджена в багатьох дослідженнях, присвячених ХП [10, 16]. Виникає складність отримання такої інформації, як непрацездатність протягом року внаслідок ХП (що важко б застосовувалося та інтерпретувалося серед непрацюючих хворих), також неприйнятним є пункт щодо виду знеболювання — серед можливих варіантів відповіді були наркотичні анальгетики, але в Україні застосування трамадолу

Таблиця 5 — Результати за авторським опитувальником по групах, частоти (%), рівень значимості відмінностей між групами (p)

Показник		Клінічна група				χ^2 Пірсона, р
		Ранньої хірургії (менше ніж 3 роки)		Пізньої хірургії (понад 3 роки)		
		Кількість	% від групи	Кількість	% від групи	
ВАШ болю	немає болю	7	9,5	4	5,9	36,564 < 0,01
	помірний біль	65	87,8	33	48,5	
	сильний біль	2	2,7	31	45,6	
ЦД після операції	вперше виявлений ЦД/погіршення ЦД	26	35,1	46	66,7	14,201 < 0,01
	немає ЦД/покращення ЦД	48	64,9	23	33,3	
Екзокринна недостатність ПЗ (стеаторея)	немає екзокринної недостатності	29	39,2	15	21,7	5,104 0,024
	екзокринна недостатність	45	60,8	54	78,3	
Паління	ніколи не палив	29	39,2	27	39,7	0,004 0,95
	кинув/палю в даний час	45	60,8	41	60,3	
Вживання алкоголю за останній рік	не вживав взагалі	45	60,8	44	64,7	0,23 0,632
	вживав	29	39,2	24	35,3	

та морфіну не є стандартною практикою у знеболюванні хворих на хронічний панкреатит. Тому автори дослідження використали для оцінки болю ВАШ власного опитувальника та відповідні симптоматичні шкали опитувальників SF-36, EORTC QLQ-30. Підтвердженням корисності цього опитувальника, що плавно поєднує початкову частину обговорення із завершенням, є праця S.S. Olesen та співавт. [17], де при застосуванні EORTC QLQ-30 автори встановили, що біль та наявність етіологічних факторів (паління, вживання алкоголю) є головною детермінантою якості життя хворого на хронічний панкреатит. Слід відзначити, що в нашому дослідженні наявність факторів ризику не відрізнялась між групами, що нівелює вплив такого важливого потенційного кофактора на якість життя.

Можливо, термін проведення операції має вплив на контроль больового синдрому не тільки на рівні прямого взаємозв'язку «більша тривалість захворювання — більш виражений фіброз — більша біль», а й шляхом попередження виникнення патологічних нервових ланцюжків до формування стійкого вогнища нейропатичного болю в ЦНС [18], яке не піддається у подальшому хірургічним та інтервенційним втручанням [19], направленим на переривання ноцицепції із ПЗ. Така гіпотеза може бути перспективною при розробці детального механізму оцінки наявності/відсутності нейропатичних механізмів та їх клінічного застосування.

Висновки

Це дослідження не ставило за мету відкинути індивідуалізований підхід у виборі операції при ХП (вибір операції залежно від наявності певних патологічних змін анатомії ПЗ та оточуючих органів — наприклад, при збільшенні головки краще провести ДЗРГПЗ, ніж простий ПЕА) або порівняти один вид операції з іншим. При схожих операціях та їх короткотривалих результатах у пацієнтів, оперованих до 3 років з початку симптомів ХП, порівняно з пацієнтами із більшою тривалістю захворювання якість життя, больовий синдром, функція ПЗ (зокрема, екзокринна) були кращими. Тому, зважаючи на порівняну безпечність з точки зору ризику типових ускладнень ранньої операції — післяопераційної панкреатичної фістули, кровотечі, можна стверджувати, що не вибір операції, а термін захворювання є головним фактором успіху хірургічного лікування хронічного панкреатиту щодо довготривалих результатів.

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

Інформація про фінансування. У дослідження відсутні сторонні джерела фінансування.

Внесок авторів: Ярешко В.Г. — концепція та дизайн дослідження; Міхесв Ю.О. — концепція та дизайн дослідження, збирання та обробка матеріалів,

аналіз отриманих даних, написання тексту; Шниленко О.Ф. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Бабій О.М. — концепція та дизайн дослідження.

Список літератури

1. Шевченко Б.Ф., Бабій А.М., Гравировская Н.Г., Петишко О.П. Валидность лучевых методов в оценке активности воспаления и фиброзной трансформации поджелудочной железы при хроническом панкреатите. *Новости хирургии*. 2016. № 3. С. 240-248.
2. Zhao X. Surgical strategies in the treatment of chronic pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96. P. e6220.
3. Bachmann K., Tomkoetter L., Erbes J. et al. Beger and Frey procedures for treatment of chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up. *Journal of American College of Surgery*. 2014. Vol. 219. P. 208-16.
4. Bellon E., Roswora M.D., Melling N. et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection: A retrospective analysis of the Hamburg Modification. *Surgery*. 2019. Vol. 165. P. 938-945.
5. Van der Gaag N.A., van Gulik T.M., Busch O.R. et al. Functional and medical outcomes after tailored surgery for pain due to chronic pancreatitis. *Annals of Surgery*. 2012. Vol. 255. P. 763-70.
6. Wilcox C.M., Yadav D., Ye T. et al. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2014. Vol. 13. P. 552-60.
7. Ahmed Ali U., Nieuwenhuijs V.B., van Eijck C.H. et al. Clinical outcome in relation to timing of surgery in chronic pancreatitis: a nomogram to predict pain relief. *Archives of Surgery*. 2012. Vol. 2012. P. 925-32.
8. Yang C.J., Bliss L.A., Freedman S.D. et al. Surgery for chronic pancreatitis: the role of early surgery in pain management. *Pancreas*. 2015. Vol. 44. P. 819-23.
9. Ke N., Jia D., Huang W. et al. Earlier surgery improves outcomes from painful chronic pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97. P. e0651.
10. Issa Y., Kempeneers M.A., Bruno M.J. et al. Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020. Vol. 323. P. 237-247.
11. Yang C.J., Bliss L.A., Schapira E.F. et al. Systematic review of early surgery for chronic pancreatitis: impact on pain, pancreatic function, and re-intervention. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014. Vol. 18. P. 1863-9.
12. Lowe M.E., Goodman M.T., Coté G.A. et al. Accelerating the Drug Delivery Pipeline for Acute and Chronic Pancreatitis: Summary of the Working Group on Drug Development and Trials in Recurrent Acute Pancreatitis at the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas*. 2018. Vol. 47. P. 1193-1199.
13. Pedrazzi V., Figueiredo F.A., Adami L.E. et al. Surrogate endpoints: when to use and when not to use? A critical appraisal of current evidences. *Braz. Oral. Res*. 2020. Vol. 34. P. e074.
14. Kemp R. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? *BMC Med*. 2017. Vol. 15. P. 134.

15. Vanga R.R., Tansel A., Sidiq S. et al. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatology*. 2018. Vol. 16. P. 1220-1228.

16. Kuhlmann L., Teo K., Olesen S.S. et al. Development of the Comprehensive Pain Assessment Tool Short Form for Chronic Pancreatitis: Validity and Reliability Testing. *Clin. Gastroenterol. Hepatology*. 2021. Vol. 5. P. 594-6.

17. Olesen S.S., Nøjgaard C., Novovic S. et al. Pain and aetiological risk factors determine quality of life in patients with chronic pancreatitis, but a brick in the puzzle is missing. *Pancreatology*. 2020. Vol. 20. P. 1347-1353.

18. Atsawarungrangkit A. Current understanding of the neuro-pathophysiology of pain in chronic pancreatitis. *World Journal Gastrointest Pathophysiology*. 2015. Vol. 6. P. 193-202.

19. Drewes A.M., Kempeneers M.A., Andersen D.K. et al. Controversies on the endoscopic and surgical management of pain in patients with chronic pancreatitis: pros and cons! *Gut*. 2019. Vol. 68. P. 1343-1351.

Отримано/Received 29.06.2021

Рецензовано/Revised 13.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 17.07.2021 ■

Information about authors

Volodymyr G. Yaresko, MD, Professor, Head of the Department of the surgery and minimally invasive technologies, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: yaresko2004@ukr.net; contact phone: +380679337007; <https://orcid.org/0000-0002-8159-3244>

Iu.O. Mikheiev, PhD, Assistant Professor at the Department of the surgery and minimally invasive technologies, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: mikheiev.u.a@gmail.com; contact phone: +38(097)3940849; <https://orcid.org/0000-0002-0305-1570>

Oleh Shpylenko, Assistant at the Department of the surgery and minimally invasive technologies, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: stude2018@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2264-235X>

Oleksandr M. Babii, MD, PhD, Senior Research Fellow, SI "Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; contact phones: +38(056)2270559, +38(067)9020042; e-mail: Aleksandr_babii@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

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 are no external sources of funding in the study.

Authors' contribution: V.G. Yaresko — concept and design of the study; Iu.O. Mikheiev — concept and design of research, collection and processing of materials, analysis of the received data, writing the text; O.F. Shpylenko — analysis of the received data, writing the text; O.M. Babii — research concept and design.

V.G. Yaresko¹, Iu.O. Mikheiev¹, O.F. Shpylenko¹, O.M. Babii²

¹ State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine

² Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medicine Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Optimal time for surgical treatment of chronic pancreatitis or optimal surgery?

Abstract. Background. The majority of studies on the surgical treatment of chronic pancreatitis (CP) compare treatment outcomes by the type of the procedure. However, some studies, especially systematic reviews and meta-analyses, indicate the equality of different surgeries by their long-term results. During last 5–9 years, several studies showed advantages of early surgery in chronic pancreatitis, within three years after symptoms onset. Objective: to analyze the short- and long-term results of surgical treatment for chronic pancreatitis regarding timing and, accordingly, the neglect of the disease. **Materials and methods.** Retrospective analysis of data of 147 patients from 2001 to 2020, the main intervention was surgery aimed at the main manifestations of CP, such as pancreatic ductal and/or parenchymal hypertension. Patients who suffered from CP symptoms 3 years or more were included in the control group (late surgery), and those who noted symptoms of CP for less than 3 years were included in the study group (early surgery). All patients completed the EORTC QLQ-30, SF-36 questionnaires, as well as the questionnaire developed by the study authors, via telephone or mail, or during the visit. **Results.** According to all scales

of the SF-36 questionnaire, except for Physical functioning, the group of early surgery prevails over the group of late surgery. The early surgery group had the best average scores on all functional scales of the EORTC QLQ-30 questionnaire compared to the late surgery group, except for the Cognitive functioning. Of the symptomatic scales, the early surgery group had the best averages on Pain and Diarrhea. The average Health/Quality of life scale was significantly better in the early surgery group. **Conclusions.** The quality of life, pain control, pancreatic function in patients operated within 3 years from the onset of CP symptoms were better compared to those with longer disease duration, with the same short-term results. The duration of the disease is a major factor for the success of surgical treatment of chronic pancreatitis in terms of long-term results. The early surgery is effective approach to obtain better long-term outcomes in chronic pancreatitis.

Keywords: chronic pancreatitis; chronic pain; steatorrhea; duodenal obstruction; duodenal stenosis; pancreaticoduodenectomy; duodenum-preserving pancreatectomy; pancreaticojejunal anastomosis

Урсофальк

Урсодезоксихолева кислота

Оригінальний препарат УДХК
з доведеною ефективністю та безпекою

Дозування та тривалість терапії Урсофальком

ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ БІЛІАРНОГО ТРАКТУ¹⁻⁸:



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 ПЕЧІНКИ¹⁻⁸:



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; ⁵Ittoh S, Kono M, Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. Clin Exp Dermatol. 2007; 32(4):398-400; ⁶Ikegami 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, необмежений з 07.10.2020. Урсофальк капсули РП № UA/3746/02/01, необмежений з 07.10.2020. Урсофальк таблетки РП № UA/3746/03/01, необмежений з 18.11.2020.

Виробник: Д-р Фальк Фарма ГмбХ (Німеччина). Уповноважений представник в Україні: 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.

Ексклюзивний представник в Україні:
«Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG),
Берн, Швейцарія.



УДК 616.9(578.834):005.521

Осьодло Г.В., Федорова О.О.

Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Перспективи застосування урсодезоксихолевої кислоти у профілактиці та лікуванні печінкових і легеневих ускладнень COVID-19

Резюме. Стаття присвячена огляду даних сучасної літератури щодо клінічного застосування урсодезоксихолевої кислоти в умовах пандемії COVID-19, а саме у профілактиці та лікуванні печінкових і легеневих ускладнень COVID-19. Пошук літератури проведений по базах даних Scopus, Web of Science, CyberLeninka, PubMed та інших. Розглянуті патогенез коронавірусної хвороби, механізми ураження печінки і легень при COVID-19, особливості клінічної фармакології урсодезоксихолевої кислоти. Висвітлені позитивні фармакологічні ефекти урсодезоксихолевої кислоти з огляду на результати експериментальних і клінічних досліджень. Акцентована увага на численних плейотропних ефектах урсодезоксихолевої кислоти та позитивному впливі не тільки на печінку, а й на бронхолегеневу систему. Доведено, що додатковою перевагою використання урсодезоксихолевої кислоти в комплексному лікуванні COVID-19 є універсальна здатність молекули гальмувати розвиток фіброзу, регулювати апоптоз і виявляти виражену системну цитопротективну, імунomodulatory, протизапальну дію, що є актуальним для профілактики фіброзу легень — наслідку коронавірусної хвороби.

Ключові слова: урсодезоксихолева кислота; коронавірусна хвороба; профілактика, лікування; ускладнення COVID-19; огляд

Пандемія коронавірусної хвороби COVID-19 є однією із найбільш руйнівних подій сучасності. COVID-19 характеризується високою контагіозністю, летальністю, залученістю в патогенез практично всіх органів і систем. Поширення коронавірусної інфекції є небезпечним щодо декомпенсації хронічних захворювань внутрішніх органів, особливо у випадках тяжкого її перебігу. При цьому арсенал ефективних засобів, методів профілактики й лікування коронавірусної хвороби вкрай обмежений. Усі міжнародні медичні спільноти перебувають у пошуках ефективного лікування пацієнтів із COVID-19 [4, 41].

COVID-19 — це гостре інфекційне захворювання, що викликається високопатогенним (II клас патогенності) одноланцюговим РНК-вірусом SARS-CoV-2,

має повітряно-крапельний (основний), повітряно-пиловий і контактний шляхи передачі, характеризується ураженням респіраторного тракту (особливо його нижніх відділів) і низки інших органів і систем (травної, серцево-судинної, нервової), ускладненнями якого можуть бути гостра дихальна недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром, сепсис, інфекційно-токсичний шок, тромбози і тромбоемболії [3, 27, 30].

Патогенез SARS-CoV-2-інфекції визначається наявністю в клітин різних органів і тканин поверхневих рецепторів, що дозволяють вірусу проникнути у клітину-мішень. Вірус SARS-CoV-2 виявляє тропність до келихоподібних клітин слизової оболонки дихальних шляхів, кишечника, кон'юнктиви очей, проток під-

шлункової залози та привушних слинних залоз. Активна реплікація вірусу значно знижує захисні функції келихоподібних клітин, що також сприяє проникненню вірусу в організм людини [12].

Імовірно вважають два шляхи потрапляння до клітини-мішені: рецептором вірусу може служити рецептор до ангіотензинперетворюючого ферменту 2 типу (АПФ2) або трансмембранний глікопротеїн CD147. Вірусний S-білок дозволяє SARS-CoV-2 отримати доступ до клітин-мішеней через рецептор АПФ2, експресія якого відбувається у клітинах легень, серця, судин і шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Механізм проникнення у клітину із використанням рецептора CD147 є таким же, як і при проникненні через АПФ2. Рецептор CD147 належить до родини імуноглобулінів. Обидва рецептори АПФ2 і CD147 представлені на поверхні епітеліоцитів респіраторного і травного трактів [1, 4].

У нижніх відділах дихальних шляхів вірус SARS-CoV-2 досягає альвеолоцитів I і II типів, ендотеліоцитів і тканинних макрофагів легень. Дифузне альвеолярне ураження проявляється підвищенням проникності альвеоло-капілярної мембрани, посиленням транспорту рідини, яка збагачена альбуміном, в інтерстиціальну тканину легень і просвіт альвеол, у результаті чого виникає інтерстиціальний і альвеолярний набряк, що додатково ускладнюється спазмом і тромбозом дрібних судин. Альвеолоцити руйнуються і гинуть внаслідок апоптозу, не в змозі забезпечити життєздатність альвеол легень [1, 14]. Альвеоли заповнюються лейкоцитами, еритроцитами і продуктами зруйнованих клітин. Таким чином відбувається затоплення альвеол, порушення функції та продукції ендогенного сурфактанта, що призводить до колапсу альвеол. У результаті значного погіршення газообміну розвивається гостре пошкодження легень і гострий респіраторний дистрес-синдром. У легенях формуються гіалінові мембрани із великим вмістом фібрину, що здійснює додаткову бар'єрну функцію і перешкоджає доступу кисню до альвеолоцитів. Тобто формується своєрідний «фізико-хімічний пневмоніт», що обтяжує стан пацієнта і знижує ефективність штучної вентиляції легень. Далі вірус SARS-CoV-2 потрапляє у кровотік і може проникнути в органи, клітини яких містять АПФ2 і/або CD147: стравохід, кишечник, печінку, нирки, сечовий міхур, тестикули, серце, судини, мозок. Висока експресія рецепторів АПФ2 при COVID-19 відмічена не тільки в альвеолоцитах 2 типу, але і в холангіоцитах та залозистих епітеліальних клітинах шлунка, дванадцятипалої кишки і прямої кишки. РНК вірусу знайдено в епітеліоцитах стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки і прямої кишки в пацієнтів із діареєю і симптомами гастроентериту. SARS-CoV-2 виявляється у фекаліях навіть після зникнення клінічних симптомів і може поширюватися фекально-оральним шляхом [12, 14, 30, 46]. Симптоми, що пов'язані з інфекцією SARS-CoV-2, можуть бути викликані прямою вірусною атакою на ШКТ, а також пошкодженням тканин і органів унаслідок імунної відповіді [39, 67].

Учені виявили особливу властивість вірусу SARS-CoV-2 — тропність до ендотелію судин через взаємодію з рецепторами АПФ2, що призводить до ендотеліальної дисфункції, гіперпроникності, порушення мікроциркуляції. Показано, що SARS-CoV-2 активно реплікується у ниркових каналцях, що може бути причиною дисфункції нирок і гострої ниркової недостатності. Гостра серцева недостатність може виникнути внаслідок прямого ураження кардіоміоцитів і ендотелію великих судин на тлі дихальної недостатності і системного запалення. SARS-CoV-2 здатний інфікувати лімфоцити, зокрема функціонально важливі Т-лімфоцити, що призводить до лімфопенії, яка суттєво ускладнює захворювання і підвищує ризик летальності в пацієнтів із низьким вмістом CD3+, CD4+, CD8+ Т-лімфоцитів [35, 40, 68].

Доведено, що тяжкі форми коронавірусної хвороби супроводжуються гіперімунним запаленням, дисбалансом ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, розвитком ендотеліальної дисфункції й особливих форм васкулопатій (тромботична мікроангіопатія та внутрішньосудинна коагулопатія) [11]. Характерною рисою SARS-CoV-2 є висока залученість у патогенез системи імунітету, яка, з одного боку, на ранніх етапах здійснює контроль і елімінацію вірусу, а з іншого — на пізніх стадіях сприяє розвитку тяжкого запального захворювання з великим, часто фатальним руйнуванням багатьох систем і органів, у першу чергу дихальної системи [4, 54].

Патогенез тяжких форм COVID-19 пов'язаний із поліорганною недостатністю в результаті «цитокінового шторму» — системної запальної реакції внаслідок неконтрольованої продукції ендогенних імуномодуляторів. «Цитокіновий шторм» характеризується синтезом значної (аномальної) кількості прозапальних інтерлейкінів (ІЛ) (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8), а також фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) та хемокінів при одночасному зниженні вмісту Т-лімфоцитів у крові [36, 48, 57].

Факторами ризику розвитку тяжкого перебігу COVID-19 є похилий вік, супутні захворювання серцево-судинної системи, у тому числі і артеріальна гіпертензія, цукровий діабет (ЦД), метаболічний синдром та інші ендокринні порушення, хронічні захворювання печінки, злоякісні новоутворення, імунодефіцитні стани, хронічні декомпенсовані захворювання, пізні стадії ВІЛ-інфекції [12, 30].

Висока частота ураження печінки в пацієнтів із коронавірусною хворобою обумовлена прямим впливом вірусу SARS-CoV-2 через рецептори АПФ2 на холангіоцити, а також ендотеліальні, перивенулярні клітини і, можливо, гепатоцити [46]. В одному з досліджень за участю 460 хворих на COVID-19 встановлено, що більш тяжке ураження легень спостерігалось у пацієнтів із супутнім захворюванням ШКТ і печінки ($p = 0,0099$) — 46 % від загальної кількості учасників дослідження. Порівняльний аналіз проводився з групою пацієнтів без супутніх захворювань. Основні маркери запалення печінкової тканини — аланінова й аспарагінова трансамінази залишалися нормальними тільки у третини

пацієнтів (32,4 і 30,6 % відповідно). Крім того, виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем аланінової трансамінази й гарячкою ($p = 0,0118$), між рівнем феритину і тяжкістю змін у легенях при комп'ютерній томографії ($p = 0,0021$). У таких пацієнтів вірогідно частіше необхідними були респіраторна підтримка ($p = 0,002042$) та інтенсивна терапія ($p = 0,0085$), більш високим було значення D-димеру ($p = 0,00041$) і про-кальцитоніну ($p = 0,001474$). Ці дані дають підстави визнати факт про залучення печінки в системний запальний процес, що й спостерігається при інших тяжких інфекціях, зокрема при сепсисі будь-якого генезу [11, 47].

У пацієнтів із коронавірусною хворобою виявлені підсилення апоптозу, ацидофільні тіла, мікровезикулярний стеатоз гепатоцитів та помірне лобулярне й портальне запалення. Нова коронавірусна інфекція, як і інші системні вірусні інфекції, за рахунок розвитку системної запальної реакції та цитокінової агресії можуть спричинити реактивний гепатит і погіршити перебіг хронічних дифузних захворювань печінки [3].

На сьогодні механізми ураження печінки при COVID-19 вивчені недостатньо, проте визначені основні патогенетичні впливи вірусу SARS-CoV-2 на печінку: імунна активація й запалення, що викликані циркулюючими цитокінами з ініціацією «цитокінового шторму» й поліорганної недостатності; пряма цитотоксичність унаслідок активної реплікації вірусу в клітинах печінки за участю АПФ2 як рецепторів для проникнення у клітину; тяжка гіпоксія, що призводить до посилення запальних процесів, окиснювального стресу, гіпоксемії, гіпоксії, розвитку симптомів гострого респіраторного дистрес-синдрому та поліорганної недостатності; медикаментозне ураження печінки; пряма гепатотоксична дія; імуніопосередковане пошкодження; реактивація раніше існуючих захворювань печінки (гепатиту В, С і Е), прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки, прогресування й декомпенсація цирозу печінки [4, 26].

Відомо, що в пацієнтів із декомпенсованими хронічними захворюваннями печінки спостерігається підвищений рівень експресії АПФ2, що є воротами для проникнення коронавірусу в клітину. Крім того, такі пацієнти є схильними до інфікування внаслідок наявної імунної дисфункції. Клініцистам важливо розуміти, що в пацієнтів із COVID-19 у критичному стані можуть спостерігатись ознаки порушення функції печінки, а пацієнтам із хронічним захворюванням печінки в період пандемії необхідне призначення профілактичної й базової терапії. При інфекції COVID-19 гепатобіліарна система відчуває підвищене навантаження внаслідок тяжкої інтоксикації, прийому нестероїдних протизапальних засобів, антибактеріальних і противірусних засобів, що вимагає уважного моніторингу. Необхідно проводити оцінку основних біохімічних синдромів ураження печінки (цитолітичного, холестатичного, імунізапального та печінкової недостатності). Крім того, у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки, цирозами печінки, після трансплантації печінки спостерігаються супутні

стани — надлишкова маса тіла, ожиріння, ЦД, атеросклероз, хронічна серцева недостатність (ХСН), які є також негативними прогностичними факторами при коронавірусній хворобі [3, 12, 37].

Поширення COVID-19 супроводжується безпрецедентним збільшенням числа клінічних досліджень. Наприклад, із березня 2020 р. реєстрували до 160 клінічних досліджень на тиждень. Більшість досліджень проводилися або проводяться в Китаї, Західній Європі і США [15, 71]. У систематичному огляді з метааналізом R. Mao, Y. Qiu, J.-S. He et al. проведена оцінка результатів 35 досліджень (6686 пацієнтів із COVID-19) [47]. У 29 дослідженнях ($n = 6064$) повідомлялося про шлунково-кишкові симптоми, що виявлені в пацієнтів із COVID-19 на етапі встановлення діагнозу. При цьому поширеність супутніх захворювань органів травлення становила лише 4 %. Гастроінтестинальні симптоми встановлені в 15 % пацієнтів, найбільш частими з них були нудота/блювання, діарея і втрата апетиту. Про порушення печінкових показників повідомлено у 12 дослідженнях ($n = 1267$) — 19 % хворих. У 10 % пацієнтів були наявні тільки шлунково-кишкові симптоми без ознак ураження органів дихання [3, 34].

Тому важливо пам'ятати, що в пацієнтів, уражених вірусом SARS-CoV-2, потрібно досліджувати всі органи й системи організму для своєчасного розпізнавання й лікування загрозливих ускладнень COVID-19. В аналізі факторів, що пов'язані з тяжким перебігом і несприятливим прогнозом COVID-19, відзначено, що профілактичні заходи в період пандемії COVID-19 повинні складатися як із заходів щодо запобігання коронавірусній хворобі та лікування її, так і заходів, спрямованих на оптимальний контроль супутньої патології [2, 66].

Нині немає універсальних рекомендацій щодо лікування COVID-19. Лікування ґрунтується на уявленнях про патогенез захворювання і має синдромний підхід. Багато лікарських препаратів та їх комбінацій застосовуються off label. У таких умовах особливе значення має безпека фармакотерапії, облік ризиків можливих взаємодій лікарських засобів, що особливо актуально в коморбідних пацієнтів [2, 35].

При призначенні ліків клініцисти повинні керуватись основною тезою клінічної фармакології — правильні ліки в необхідній дозі для конкретного пацієнта, а враховуючи тяжкість захворювання та в контексті пандемії ще можна додати «якнайшвидше» [15]. У лікуванні пацієнтів із COVID-19 слід віддавати перевагу молекулам із плейотропними ефектами, що впливають відразу на кілька патологічних процесів, дозволяють значно зменшити фармакологічне навантаження та ризик медикаментозного ураження печінки. Прикладом такого препарату є урсодезоксихолева кислота (УДХК), яка вірогідно знижує як гепатологічні, так і серцево-судинні ризики в пацієнтів із коморбідною патологією. Такого ефекту в інших гепатотропних засобів не встановлено [6, 23].

УДХК — лікарський засіб, який широко застосовується у клініці внутрішніх хвороб. Загальновідомо, що УДХК є препаратом першого вибору для патології

нетичної терапії захворювань печінки та жовчовивідних шляхів. Позитивний досвід застосування УДХК у гастроентерології у поєднанні з поглибленням знань щодо механізмів її дії — одне з важливих досягнень сучасної клінічної медицини [22]. Перш за все УДХК позиціонується як ендегенний гепатопротектор, що безпосередньо бере участь у регуляції та перебігу метаболічних процесів у гепатоцитах як фізіологічна субстанція організму людини [28]. УДХК є препаратом з найбільшою доказовою базою клінічної ефективності порівняно з іншими гепатопротекторами. Незважаючи на 60-літню історію застосування УДХК, на сьогодні ще не повністю розкриті всі її терапевтичні можливості [24]. Результати нещодавно завершених, а також продовження клінічних та клініко-експериментальних досліджень дозволяють знову і знову знаходити позитивні багатогранні властивості УДХК [24].

Сучасна назва молекули УДХК дана у 1927 році японським дослідником Shoda, який виділив її з жовчі ведмеда та кристалізував, а точна структура кислоти була визначена іншим японським хіміком Iwasaki у 1936 році [13]. Застосування засобу східної традиційної медицини — жовчі чорного гімалайського ведмеда, основним компонентом якої (90 %), особливо в періоді зимової сплячки, є УДХК, налічує кілька століть. У державній фармакопеї Китаю є опис 28 лікарських засобів, які містять жовч ведмеда. Цей засіб народної медицини використовувався для лікування не тільки захворювань печінки й жовчного міхура, а й розладів зору (14 із 28 препаратів китайської фармакопеї) [19].

Організм людини здатний синтезувати цю сполуку в дуже незначних кількостях (менше від 3 %, за даними деяких авторів, близько 4 % пулу жовчних кислот (ЖК)). УДХК є третинною ЖК, що утворюється ендегенним шляхом в організмі. УДХК синтезується в печінці з 7-кетолітохолової кислоти і є продуктом бактеріального окиснення хенодезоксихолієвої кислоти. Відмінність УДХК від хенодезоксихолієвої кислоти полягає тільки в орієнтації 7-гідроксильної групи, що визначає її більш гідрофільні властивості порівняно з іншими ЖК, що мають дві або три гідроксильні групи. УДХК, як і інші ЖК, є стероїдом та здатна емульгувати жири кишкового вмісту. Молекулярна формула ($C_{24}H_{40}O_4$) й особливості її стереоконфігурації обумовлюють найбільшу полярність і гідрофільність молекули, а також повну відсутність токсичності до клітин організму. Тобто УДХК є єдиною нетоксичною серед ЖК і конкурує з токсичними ЖК у процесі абсорбції в тонкій кишці і на мембрані гепатоцитів, тим самим виявляє захисну дію. Завдяки їй відбувається модифікація пулу ЖК, зниження рівня ендегенних токсичних ЖК і підвищення рівня нетоксичних екзогенних. Гідрофільна УДХК захищає гепатоцити і холангіоцити від некрозу і апоптозу, що викликані гідрофобними ЖК при холестази. Також УДХК виявляє пряму стабілізуючу дію на мембрани гепатоцитів, перш за все здатна пригнічувати формування змішаних холестеринових міцел у клітинах [5, 6, 28, 38, 56].

Механізми дії УДХК численні. На сьогодні достатньо вивченими й доведеними є літолітичний, холеретичний, цитопротективний, імуномодуючий, гіпохлестеринемічний, антиоксидантний. Літолітичний ефект проявляється зниженням літогенності жовчі внаслідок формування рідких кристалів із молекулами холестерину, запобіганням утворенню холестеринових конкрементів і їх розчиненням. Холеретичний ефект УДХК досягається, по-перше, витісненням пулу токсичних гідрофобних ЖК за рахунок конкурентного захоплення у клубовій кишці, по-друге, стимуляцією екзоцитозу в гепатоцитах шляхом активації Ca^{2+} -залежної α -протеїнкінази, що приводить до зменшення концентрації гідрофобних ЖК, по-третє, індукцією бікарбонатного холерезу, що сприяє посиленню виведення гідрофобних ЖК у кишечник [44, 45]. Гіпохлестеринемічний ефект полягає у зменшенні всмоктування холестерину в кишечнику, зниженні його синтезу в печінці і екскреції в жовч. Тому УДХК може бути застосована при лікуванні пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних подій. За рахунок холеретичного, літолітичного й гіпохлестеринемічного механізмів дії УДХК забезпечується ефективне зменшення вираженості холестатичного синдрому [9, 23]. Безперечними перевагами УДХК є опосередкована антифібротична дія, ефективність при лікуванні тяжких холестатичних захворювань печінки, практично повна відсутність побічних ефектів на тлі тривалого застосування [8, 42]. Цитопротективний ефект УДХК є результатом безпосереднього вбудовування її молекули у фосфоліпідний шар клітинної мембрани гепатоцитів і холангіоцитів завдяки гідрофільній групі (7 β -гідроксил), унаслідок чого відновлюється структура клітин і підвищується стійкість до пошкоджуючих факторів (вірусів, ліків, алкоголю тощо). Механізми цитопротекції УДХК не є унікальними лише для клітин печінки: збільшення мембранної резистентності можливе у всіх клітинах організму, що й служить обґрунтуванням застосування УДХК в комплексному лікуванні інших захворювань [29, 59].

Імуномодуючий ефект УДХК — це зниження експресії молекул HLA I класу на гепатоцитах та HLA II класу на холангіоцитах, нормалізація активності цитотоксичних Т-лімфоцитів, вплив на утворення інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6), а також TNF- α , γ -інтерферону, експресію дипептидилпептидази, зниження рівня еозинофілів, а також синтезу імуноглобуліну М у поєднанні зі зменшенням продукції аутоантитіл. У той же час УДХК має структурну подібність до стероїдних гормонів і модулює активацію ядерного рецептора стероїдів [24, 39].

Після відкриття у 1999 році ядерних фарнезоїдних Х-рецепторів (FXR) УДХК стала розглядатися як речовина, що здатна регулювати вуглеводний обмін [9]. FXR експресуються в печінці, кишечнику, нирках, жировій тканині. Природними лігандами їх є ЖК, у тому числі і УДХК. FXR є регуляторами великої кількості генів, які відповідають за синтез і транспорт ЖК, метаболізм ліпідів і гомеостаз глюкози. Також FXR контролюють метаболізм глюкози і глікогенолізу в печін-

ці, чутливість периферичних тканин до інсуліну [18, 45]. На сьогодні у світі проведені 7 досліджень щодо впливу УДХК на вуглеводний обмін, результати яких продемонстрували із високим ступенем доказовості незалежний позитивний вплив УДХК на вуглеводний обмін, зокрема на гомеостаз глюкози. Виявлене значне зниження глюкози крові натще після курсу терапії УДХК ($p = 0,034$), а також зниження рівня глікозильованого гемоглобіну ($p = 0,042$) та нормалізація рівня інсуліну в крові ($p = 0,025$). Автори зробили висновок щодо сприятливої дії УДХК на обмін глюкози в організмі людини із зазначенням доцільності використання УДХК при ЦД 1 та 2 типів як додаткової мішені, оскільки для цих захворювань є характерним вторинне ураження печінки, що є прямим показанням до застосування УДХК [25, 38].

Наявність численних фармакологічних ефектів УДХК визначає велику кількість захворювань, за яких препарат може успішно застосовуватись, що зумовлює значне розширення показань до призначення. УДХК стала базовим препаратом не тільки при лікуванні хронічних дифузних захворювань печінки, а й низки генетично детермінованих захворювань, зокрема муковісцидозу, а також внутрішньопечінкового холестазу різного генезу (холестаз, зумовлений повним парентеральним харчуванням, СНІД-асоційована холангіопатія, доброякісний оборотний внутрішньопечінковий холестаз, холестаз вагітних). Найбільше клінічне значення УДХК набула в лікуванні й профілактиці токсичних уражень печінки, зокрема медикаментозних. Застосування УДХК як гепатопротектора при призначенні антибіотикотерапії запобігає наслідкам негативного ксенобіотичного медикаментозного навантаження на гепатоцити. Саме ця властивість УДХК дозволяє використовувати її як у пульмонології, так і у фтизіатрії як гепатопротектор першого вибору [22].

В одному з клінічних досліджень застосовували комбіновану терапію статинами і УДХК у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з патологією печінки. Дослідниками встановлене посилення гіполіпідемічного ефекту терапії статинами й поліпшення біохімічних печінкових тестів у даній категорії пацієнтів, а за даними контрольної біопсії печінки були відзначені зменшення індексу гістологічної активності, нормалізація діаметра порталних трактів, зменшення їх фіброзу та інфільтрації лімфоцитами, а також зменшення ознак холестазу [16].

У 2012 році були опубліковані результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого перехресного дослідження з вивчення застосування УДХК у пацієнтів із ХСН, у розвитку якої важливу роль відіграє ендотеліальна дисфункція. Відомо, що при ХСН погіршується кровопостачання кишки і змінюється склад кишкової мікрофлори. При цьому збільшується концентрація бактеріальних ліпополісахаридів (ЛПС), унаслідок чого починається запалення і порушення функції ендотелію. Вченими доведено, що застосування УДХК у пацієнтів із ХСН асоціюється з поліпшенням периферичного кровотоку

і функціонального стану печінки. Міжнародне дослідження УСПЕХ показало, що використання УДХК у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки у дозі 15 мг/кг/добу впродовж 6 місяців забезпечило зменшення активності запалення в печінці, ступеня її стеатозу, поліпшило параметри ліпідного обміну, що є проявом антиатерогенної дії. Отримані результати дають підстави до широкого використання УДХК також і в пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи [17].

За даними гістологічних досліджень і морфометричного аналізу, УДХК виявляє позитивний цитопротективний вплив на слизову оболонку верхніх відділів ШКТ, сприяє відновленню її структури, збільшує експресію антиоксидантів, тим самим запобігає токсичному впливу агресивних ЖК. УДХК була досліджена у процесі лікування функціональних, запальних захворювань кишечника та раку товстої кишки [18]. Доведена пряма антисекреторна дія УДХК на епітелій товстої кишки як у клітинних моделях, так і в природних умовах. Дослідники вважають за можливе використання УДХК як лікарського засобу для лікування кишкових захворювань, що пов'язані з діареєю [22]. УДХК може стабілізувати плазматичні мембрани, знижує цитотоксичність ЖК, змінює експресію їх переносників та модулює імунологічні властивості організму, що особливо актуальне при автоімунних порушеннях. Встановлений позитивний вплив УДХК на структурний стан хрящової тканини і пригнічення відчуття болю при остеоартрозі [18, 20]. У клініко-експериментальних дослідженнях виявлено, що УДХК має протипухлинні властивості (препарат індукує шляхом активації каспаз вироблення ферментів, що класично пов'язані із забезпеченням апоптозу ракових клітин) [18, 20, 22].

Таким чином, механізми дії УДХК є досить різноманітними і не можуть бути зведені до дії на один патологічний процес, а потребують продовження вивчення, особливо на субклітинному рівні. Здатність УДХК впливати на декілька мішеней, які запускають біохімічні процеси в організмі, характеризує її як лікарський засіб, який має виражену плейотропність. І цей факт підкреслюється в різних літературних джерелах найавторитетніших дослідників [5, 10, 18, 28]. Крім того, результати сучасних клінічних і клініко-експериментальних досліджень свідчать, що УДХК здатна впливати на апоптоз — повільну програмовану смерть клітини. Апоптоз — це фундаментальна основа більшості патологічних станів усіх клітин організму. У дослідженні Н. Yu, Q.R. Fu, Z.J. Huang, J.Y. Lin (2019) за допомогою поточної цитометрії проведено аналіз, який показав, що УДХК зменшує мітохондріальний мембранний потенціал і збільшує рівень активних форм кисню у клітинах M14 [70]. Аналогічні результати регулюючої дії УДХК на апоптоз в різних експериментальних моделях наводять інші автори [25, 52]. S. Vang, K. Longley, C.J. Steer, W.C. Low (2014) провели огляд досліджень, у якому стверджували, що антиапоптичний ефект УДХК може бути корисним не тільки при холестатичних за-

хворюваннях печінки, при яких вона давно й успішно застосовується, а і при ураженнях серця, нервової системи та інших станах, що пов'язані з апоптозом [62]. УДХК сприятливо впливає на функціонування дофамінергічних нейронів, унаслідок чого покращується вироблення дофаміну у смугастому тілі, а завдяки антиапоптичній і протизапальній дії знижується нейротоксичність. Опубліковані роботи щодо сприятливого впливу УДХК при нейродегенеративних захворюваннях, травмах спинного мозку, а також при дегенеративних захворюваннях сітківки ока [45, 50]. Саме здатність сприятливо впливати на апоптоз вважається основним позитивним плейотропним ефектом УДХК; враховуючи цей факт, багато інфекційних і неінфекційних захворювань можуть бути потенційними терапевтичними мішенями УДХК [22, 31].

Окрім регулюючого впливу на апоптоз, останніми роками дослідники вивчали вплив УДХК на імунні процеси і фіброгенез [49, 60, 69]. У дослідженні F. Meng et al. (2018) вивчали антиалергічні ефекти УДХК, зокрема, вплив на стан тучних клітин. Авторами встановлено, що *in vitro* УДХК суттєво зменшує виділення гістаміну тучними клітинами, водночас знижує інтенсивність проліферації та фіброзування, що може бути додатковим механізмом її сприятливої дії не тільки при первинному склерозуючому холангіті, а і при інших захворюваннях, які пов'язані з активацією тучних клітин [49].

У 2019 році китайські вчені провели експериментальне дослідження, яке показало, що УДХК запобігає набряку та фіброзу легень, що є характерними ускладненнями COVID-19. Дослідники вивчали вплив УДХК на набряк легень, що викликаний бактеріальним ліпополісахаридом (ЛПС). Дослідження продемонстрували, що УДХК позитивно впливає на бронхолегеневу систему: знижується ЛПС-індуковане ураження, зменшується співвідношення сухого й вологого кашлю. Позитивним наслідком цього процесу стала ліквідація набряку і запалення легень. Отримані дані дають усі підстави клініцистам використовувати УДХК як для профілактики, так і для лікування легеневого набряку різної етіології [51].

У 2020 році результати роботи вчених Шанхайського університету опубліковані у статті «Дослідження ролі і механізмів дії урсодезоксихолевої кислоти при гострому респіраторному дистрес-синдромі». Зокрема, учені звернули увагу, що застосування УДХК значно зменшує запальну клітинну інфільтрацію й руйнування альвеол, покращує індекс оксигенації, сприяє нормалізації проникності альвеолярно-капілярної мембрани. Таким чином, з урахуванням результатів клініко-експериментальних досліджень можна стверджувати, що УДХК здатна запобігти не тільки фіброзу легень як типовому наслідку коронавірусної хвороби, а і смертельним її ускладненням, а саме ризику «цитокінового шторму» та набряку легень.

Використання УДХК не як гепатотропного препарату, а як засобу для лікування дихальних шляхів не є абсолютно новітнім, а має тривалу історію. Результа-

ти незалежних досліджень учених різних країн свідчать про сприятливий вплив УДХК на дихальну систему. Так, у 2012 році бельгійські дослідники дійшли висновку, що УДХК не тільки проявляє позитивні ефекти на рівні ШКТ, а і здатна пригнічувати еозинофільне запалення шляхом пригнічення функції дендритних клітин через ядерний FXR [65]. Вітчизняними вченими у 2014 р. досліджена ефективність УДХК при комплексному застосуванні з рофлуміластом та нуклеїнатом у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень та супутнім безкам'яним холециститом. У результаті застосування зазначеної комплексної терапії встановлене зниження оксидативного стресу, ендотоксикозу, відновлення активності антиоксидантного захисту та природної системи детоксикації, підсилення активності колагенлізу із гальмуванням активності фактора росту фібробластів та синтезу колагену, що сприяло стабілізації процесів прогресування пневмосклерозу та запального ремоделювання бронхів, запобігло прогресуванню легеневої недостатності [7].

Іспанські вчені у 2017 році опублікували результати клініко-експериментального дослідження щодо оцінки ефективності лікування УДХК при алергічній хворобі дихальних шляхів. Були досліджені ефекти УДХК щодо ремоделювання дихальних шляхів, апоптозу епітелію та Th-2-похідних рівнів цитокінів на мишачій моделі хронічної астми. Установлено, що УДХК у дозі 150 мг/кг привела до зниження товщини епітелію, субепітеліальних гладеньких м'язів, кількості келихоподібних і тучних клітин порівняно з плацебо. Дослідники дійшли висновку, що сприятливий вплив УДХК на реконструкцію дихальних шляхів та апоптоз епітелію може бути пов'язаний з її здатністю запобігати синтезу запальних цитокінів та факторів росту при хронічній астмі [43].

Спектр застосування УДХК постійно збільшується. УДХК може бути використана в лікуванні захворювань, що спровоковані бактерією *Clostridium difficile*. Тяжкі псевдомембранозні коліти, що пов'язані з *Clostridium difficile*, усе частіше виникають при захворюваннях, які потребують антибіотикотерапії, у тому числі і при коронавірусній хворобі.

У своїй публікації B.I. Webb, A. Brunner et al. повідомляють про «рятівну терапію» препаратами УДХК у 16 пацієнтів із тяжкою інфекцією *Clostridium difficile*, які мали високий ризик частих рецидивів. Автори продемонстрували, що при застосуванні УДХК відбулось заміщення і припинення дії токсичних ЖК, що сприятливо вплинуло на перебіг захворювання. При цьому відповідно знизилась частота рецидивів інфекції *Clostridium difficile* до дуже низького рівня (12,5 %) [63]. Дослідниками з Університету Північної Кароліни (США) встановлено, що УДХК у подібних випадках перешкоджає виходу бактерій із спор, їх росту та продукуванню бактеріальних токсинів [61]. Тому препарати УДХК можуть бути перспективними в лікуванні клостридіальної інфекції і запобіганні її рецидивам. Аналогічні дані щодо успішного лікування клостридіального ілеїту, дивертикуліту товстої кишки та інших

відділів кишечника за допомогою УДХК наводяться у спеціальному дослідженні A.R. Weingarden, C. Chen, N. Zhang et al. [64].

Завдяки здатності пригнічувати імунні медіатори УДХК має особливий потенціал ефективності щодо запобігання і боротьби з «цитокіновим штормом». Дана концепція потребує найшвидшого проведення клінічних досліджень. З урахуванням численних плейотропних ефектів УДХК, які реалізуються системно, у тому числі і в легенях, ученими різних країн ініціюється пропозиція щодо включення препарату в поточні протоколи лікування COVID-19. На підставі великої кількості попередніх досліджень, висвітлених у літературних джерелах щодо імунотективної, імунотулюючої та протизапальної дії УДХК, група вчених Міннесотського університету (США) під керівництвом Subbaya Subramanian рекомендувала провести клінічне дослідження УДХК у пацієнтів із ранніми симптомами COVID-19, особливо в пацієнтів із групи високого ризику (ожиріння, ЦД, хронічні захворювання серця і легень, імунodefіцитні стани) [3, 32, 58].

Таким чином, розглянуті позитивні фармакологічні ефекти УДХК створюють нові багатообіцяючі терапевтичні мішені та все більш широкі можливості їх клінічного використання в умовах пандемії COVID-19. Оптимізація показників обміну речовин за допомогою УДХК у пацієнтів із COVID-19 також може позитивно вплинути на прогноз захворювання [25].

Додатковою й безцінною перевагою використання УДХК у комплексній терапії COVID-19 є універсальна здатність молекули гальмувати розвиток фіброзу, регулювати апоптоз і виявляти виражену системну цитотективну, імунотулюючу, протизапальну дію, що є актуальним для профілактики фіброзу легень — наслідку коронавірусної хвороби [58, 65].

В умовах пандемії COVID-19 застосування УДХК при захворюваннях печінки є доцільним не тільки для медикаментозного супроводу основного захворювання, а й для лікування коронавірусної хвороби та її ускладнень. Позитивний вплив УДХК на функцію легень, зменшення ступеня альвеолярного ушкодження та запобігання фіброзу дозволяє уникнути поліпрагмазії при профілактиці й лікуванні ускладнень COVID-19.

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

Список літератури

1. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. 12(1). 7-21.
2. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощичин 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). 135-172.
3. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. 179(7). 4-51.
4. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. Вестник РАМН. 2020. 75(4). 318-325.
5. Дегтярева И.И., Скрыпник И.Н., Невойт А.В. и др. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Новые мед. технологии. 2002. 6. 18-23.
6. Драпкина О.М., Буеверова Е.Л. Урсодезоксихолевая кислота: терапевтическая ниша в практике интерниста. Терапевтический архив. 2015. 87(4). 84-90.
7. Дудка Т.В., Хухліна О.С. Ефективність рофлуміласту, урсодезоксихолевої кислоти та нуклейнату у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супровідним хронічним некаменевим холециститом. Клінічна медицина. 2014. XIX (4, 14). 43-49.
8. Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М., Лопина Н.А. Применение урсодезоксихолевой кислоты во внутренней медицине. Практикующий лікар. 2014. 4. 25-33.
9. Журавлева Л.В., Шеховцова Ю.О. Патогенетичне обґрунтування використання урсодезоксихолевої кислоти в клінічній практиці. Практикующий лікар. 2018. 2. 2(26). 45-51.
10. Радченко О.М., Стрільчук Л.М., Кім З.М. та ін. Застосування урсодезоксихолевої кислоти в кардіології. Врacheб. дело. 2019. 1-2. 29-34.
11. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. 30(3). 7-13.
12. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. Архивъ внутренней медицины. 2020. 10(3). 18.
13. Казюлин А.Н. Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз. Медицинский алфавит. 2017. 4 (40). 50-60.
14. Коган Е.А. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Судебная медицина. 2020. 6 (2). 8-30.
15. Колбин А.С. COVID-19 и клиническая фармакология. Клин. фармакол. тер. 2020. 29(3). DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3.
16. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты и статинов для уменьшения сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Российские медицинские вести. 2011. 16(3). 57-63.
17. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019. 29(6). 22-29.
18. Маевская М.В. Особенности терапии неалкогольной жировой болезни печени у коморбидных пациентов. Медицинский совет. 2020. 21. 136-143.

19. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ «АРИАЛ», 2013. 384 с.
20. Махов В.М., Угрюмова Л.Н., Балахонов А.А., Мамиева З.А. Урсодезоксихолевая кислота: взгляд терапевта. Медицинский совет. 2017. 15. 112-116.
21. Оковитый С.В. и др. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2012. Т. 84. 2. 62-68.
22. Потяженко М.М., Невойт А.В., Китуря О.Е. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты — дополнительный аргумент в пользу расширения клинического применения. Сучасна гастроентерологія. 2017. 2(94). 120-125.
23. Радченко О.М. Урсодезоксихолевая кислота: достижения, перспективы та проблеми застосування. Рациональна фармакотерапія. 2012. 2(23). 28-32.
24. Райхельсон К.Л., Прашинова М.К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения. Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. 12(113). 50-56.
25. Рейзис А.Р. Урсодезоксихолевая кислота и неожиданные сферы ее применения. Медицинский совет. 2020. 5. 77-85.
26. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С. Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2020. 16. 15. 18-23.
27. Галушка А.М., Савицький В.Л., Осьодло Г.В. та ін. Тимчасові методичні рекомендації щодо діагностики та лікування гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2 на рівнях медичного забезпечення [ВП 7-35(04)36.01] (друге видання). За заг. ред. І.П. Хоменка. К., 2020. 116 с.
28. Фадеенко Г.Д., Никифорова Я.В. Урсодезоксихолевая кислота: только ли гепатопротекция? Ліки України. 2010. 139. 46-50.
29. Шиповская А.А., Курбатова И.В., Дуданова О.П. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты у пациентов неалкогольным стеатогепатитом с нарушенным гликемическим контролем. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. 183(11). 34-38.
30. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение. Инфекция и иммунитет. 2020. 10. 3. 421-445. doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473.
31. 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. Mol. Neurobiol. 2016. 53(2). 79-810.
32. Abdulrab S., Al-Maweri S., Halboub E. Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm [published online ahead of print, 2020 May 30]. Med. Hypotheses. 2020. 143. 109897.
33. Chen Y.S., Liu H.M., Lee T.Y. Ursodeoxycholic acid regulates hepatic energy homeostasis and white adipose tissue macrophages polarization in leptin-deficiency obese mice. Cells. 2019. 8. 253.
34. Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2020 Apr 3. S0016-5085(20)30448-0. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
35. Colson P., Rolain J.M., Lagier J.C., Brouqui P., Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Int. J. Antimicrob. Agents. 2020. 105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
36. England J.T., Abdulla A., Biggs C.M. et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. Blood Rev. 2020.
37. Fobar R. China Promotes Bear Bile As Coronavirus Treatment. Available online: <https://www.nationalgeographic.com/animals/2020/03/chinese-government-promotes-bear-bile-as-coronavirus-covid19-treatment/> (accessed on 25 March 2020).
38. Guo C., Xi S., Chi Z. et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome. Immunity. 2016. 45. 802-816.
39. Hang S., Paik D., Yao L. et al. Bile acid metabolites control T_H17 and T_{reg} cell differentiation. Nature. 2019. 576. 143-148.
40. Hanley B., Lucas S.B., Youd E. et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases. J. Clin. Pathol. 2020. 73(5). 239-42.
41. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020. 395. 497-506.
42. Iones H., Madeka T. et al. Ursodeoxycholate inhibits mast cell activation and reverses biliary injury and fibrosis in $Mdr2^{-/-}$ mice and human primary sclerosing cholangitis. Lab. Invest. 2018. 98(11). 1465-1477.
43. Isik S., Karaman M., Çilaker Micili S. et al. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid via inhibition of airway remodelling, apoptosis of airway epithelial cells, and Th2 immune response in murine model of chronic asthma. Allergol. Immunopathol. 2017. 45. 339-349.
44. Keely S.J., Steer C.J., Lajczak-McGinley N.K. Ursodeoxycholic acid: A promising therapeutic target for inflammatory bowel diseases? Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2019. 317. G872-G881.
45. Ko W.K., Kim S.J., Jo M.J. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits inflammatory responses and promotes functional recovery after spinal cord injury in rats. Mol. Neurobiol. 2019. 56. 267-277.
46. Lutz C., Maher L., Lee C., Kang W. COVID-19 preclinical models: Human angiotensin-converting enzyme 2 transgenic mice. Hum. Genomics. 2020. 14. 20.
47. Mao R., Qiu Y., He J.S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in Lancet. Gastroenterol. Hepatol. 2020 Jul. 5(7). e6]. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. 5(7). 667-678. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
48. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020. 395(10229). 1033-1034.
49. Meng F., Kennedy L., Hargrove L., Demieville I., Iones H., Madeka T. et al. Ursodeoxycholate inhibits mast cell activation and reverses biliary injury and fibrosis in $Mdr2^{-/-}$ mice and human primary sclerosing cholangitis. Lab. Invest. 2018. 98(11). 1465-1477.
50. Min J.H., Hong Y.H., Sun J.J. et al. Oral solubilized ursodeoxycholic acid therapy in amyotrophic lateral sclerosis: A randomized cross-over trial. J. Korean Med. Sci. 2012. 27. 200-206.
51. Niu F., Xu X., Zhang R. et al. Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway. J. Cell. Physiol. 2019. 234. 20057-20065.
52. Pang L., Zhao X., Liu W., Zhang W., Yang M., Li G.L. et al. Anticancer Effect of Ursodeoxycholic Acid in Human Oral Squamous

Carcinoma HSL-3 Cells through the Caspases. *Nutrients*. 2015. 7(5). 3200-3218.

53. von Haehling S., Schefold J.C., Jankowska E.A. et al. Ursodeoxycholic acid in patients with chronic heart failure: a doubleblind, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. 59(6). 585-592.

54. Shi Y., Wang Y., Shao C. et al. COVID-19 infection: The perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020. 27. 1451-1454.

55. Shinagawa H., Inomata T., Koitabashi T. et al. Prognostic significance of increased serum bilirubin levels coincident with cardiac decompensation in chronic heart failure. *Circ. J.* 2008. 72. 364-9.

56. Song X., Sun X., Oh S. et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut ROR γ regulatory T cell homeostasis. *Nature*. 2020. 577. 410-415.

57. Soy M., Keser G., Atagündüz P. et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin. Rheumatol.* 2020. 39.

58. Subramanian S., Iles T., Ikramuddin S., Steer C.J. Merit of an Ursodeoxycholic Acid Clinical Trial in COVID-19 Patients. *Vaccines (Basel)*. 2020. 8(2). 320. Published 2020 Jun 19.

59. Talebian R., Panahipour L., Gruber R. Ursodeoxycholic acid attenuates the expression of proinflammatory cytokines in periodontal cells. *J. Periodontol.* 2020. 91(8).

60. Tang N., Zhang Y., Liang Q., Liu Z., Shi Y. The role of ursodeoxycholic acid on cholestatic hepatic fibrosis in infant rats. *Mol. Med. Rep.* 2018. 17(3). 3837-3844.

61. Winston A.J., Rivera A.J., Cai J. et al. Ursodeoxycholic Acid (UDCA) Mitigates the Host Inflammatory Response during *Clostridioides difficile* Infection by Altering Gut Bile Acids. *Infect Immun.* 2020. 88. <http://iai.asm.org/>

62. Vang S., Longley K., Steer C.J., Low W.C. The unexpected uses of urso- and tauroursodeoxycholic acid in the treatment of non-liver diseases. *Glob. Adv. Health Med.* 2014. 3. 58-69.

63. Webb B.J., Brunner A., Lewis J., Ford C.D., Lopansri B.K. Repurposing an Old Drug for a New Epidemic: Ursodeoxycholic Acid

to Prevent Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Clin. Infect. Dis.* 2019. 68(3). 498-500.

64. Weingarden A.R., Chen C., Zhang N., Graiziger C.T., Dosa P.I., Steer C.J. et al. Ursodeoxycholic Acid Inhibits *Clostridium difficile* Spore Germination and Vegetative Growth, and Prevents the Recurrence of Ileal Pouchitis Associated With the Infection. *Clin. Gastroenterol.* 2016. 50(8). 624-630.

65. Willart M.A.M., van Nimwegen M., Grefhorst A. et al. Ursodeoxycholic acid suppresses eosinophilic airway inflammation by inhibiting the function of dendritic cells through the nuclear farnesoid X receptor. *Allergy*. 2012. DOI: 10.1111/all.12019.

66. Williamson B.N., Feldmann F., Schwarz B. et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020.

67. Xu X., Barth R.F., Buja L.M. A call to action: the need for autopsies to determine the full extent of organ involvement associated with COVID-19 infections. *CHEST*. 2020.

68. Yang Y., Shen C., Li J. et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020 Jul. 146(1). 119-127.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.027.

69. Ye H.L., Zhang J.W., Chen X.Z., Wu P.B., Chen L., Zhang G. Ursodeoxycholic acid alleviates experimental liver fibrosis involving inhibition of autophagy. *Life Sci.* 2020. 242. 117175.

70. Yu H., Fu Q.R., Huang Z.J., Lin J.Y., Chen Q.X., Wang Q., Shen D.Y. Apoptosis induced by ursodeoxycholic acid in human melanoma cells through the mitochondrial pathway. *Oncol. Rep.* 2019. 41(1). 213-223.

71. Zhang W., Zhao Y., Zhang F. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin. Immunol.* 2020. 214. 108393.

Отримано/Received 20.06.2021

Рецензовано/Revised 02.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 09.07.2021 ■

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>
O.O. Fedorova, PhD, Associate Professor, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

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.

G.V. Osyodlo, O.O. Fedorova
Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Prospects of the ursodeoxycholic acid use in the prevention and treatment of liver and pulmonary complications of COVID-19

Abstract. The article deals with a review of the current literature on the clinical use of ursodeoxycholic acid in a pandemic of COVID-19, namely, in the prevention and treatment of hepatic and pulmonary complications of COVID-19. The literature was searched in databases Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, and others. The pathogenesis of coronavirus disease, mechanisms of liver and lung damage in COVID-19, features of clinical pharmacology of ursodeoxycholic acid are considered. The positive pharmacological effects of ursodeoxycholic acid are highlighted based on the results of experimental and clinical studies. Emphasis is placed on the numerous pleio-

tropic effects of ursodeoxycholic acid and its positive effect not only on the liver but also on the bronchopulmonary system. It is proved that an additional advantage of using ursodeoxycholic acid in complex therapy of COVID-19 is the universal ability of the molecule to inhibit the development of fibrosis, regulate apoptosis, and show a pronounced systemic cytoprotective, immunomodulatory, anti-inflammatory effect, which is relevant for the prevention of pulmonary fibrosis — the consequence of COVID-19.

Keywords: ursodeoxycholic acid; coronavirus disease; prevention; treatment; complications of COVID-19; review

Степанов Ю.М., Пролом Н.В., Коненко І.С., Тарабаров С.О., Недзвецька Н.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Ендоскопічна ультразвукова сонографія в діагностиці патології шлунково-кишкового тракту

Резюме. Ендоскопічна ультрасонографія є порівняно новим методом дослідження для визначення інвазії пухлини шлунково-кишкового тракту, виявлення й визначення розмірів утворень підшлункової залози, діагностики хронічного панкреатиту, патології жовчовивідних шляхів. Метод поєднує можливості двох досліджень: ендоскопічного та ультразвукового. Дослідження проводиться за допомогою відеоендоскопа, на кінці якого розташований скануючий ультразвуковий датчик. Перевагою ендоскопічного ультразвуку перед традиційним ультразвуковим дослідженням через передню стінку живота полягає в тому, що ультразвуковий датчик по просвіту травної трубки під візуальним контролем можна провести безпосередньо до досліджуваного об'єкта. Використання під час дослідження дуже високих частот ультразвуку забезпечує високу якість зображення з роздільною здатністю менше 1 мм, що не властиве іншим методам дослідження (ультра звуковому дослідженню, комп'ютерній та магнітно-резонансній томографіям, ендоскопічній холангіопанкреатографії).

Ключові слова: ендосонаографія; еластометрія; захворювання шлунково-кишкового тракту

Вступ

Ендоскопічний ультразвук став незамінним інструментом у сучасній гастроентерології та абдомінальній хірургії. Ендоскопічна ультразвукова сонографія (ЕУС) — це метод ендоскопічної діагностики, під час якої проводиться внутрішньопросвітне ультразвукове сканування стінок досліджуваного органа шлунково-кишкового тракту, а також прилеглих до нього анатомічних структур і тканин, та єдиний метод візуалізації шарів стінки стравоходу, шлунка й товстої кишки [1]. ЕУС дозволяє визначити шар стінки органа, з якого новоутворення виходить, і визначити його справжні розміри й напрямок росту (у просвіт органа або в клітковину, що розташована навколо). За ультразвуковими характеристиками можна припустити гістологічну структуру новоутворення, пояснити причину деформації стінки органа, з'ясувавши, чи пов'язана вона з наявністю підслизового новоутворення або виникла внаслідок здавлення сусіднім органом.

Даний метод корисний для диференціації солідних і кістозних уражень підшлункової залози й оцінки ново-

утворень жовчних шляхів, підслизових новоутворень і лімфатичних вузлів. При ранньому раку метод дозволяє визначити можливість виконання ендоскопічного видалення пухлини завдяки досить точному визначенню глибини інвазії й виявленню змін у регіональних лімфатичних вузлах. Якщо пухлинний процес дуже поширений, виконання ЕУС до і після хіміопроменевої терапії дозволяє оцінити ефективність проведеного лікування. Порівняно з усіма іншими ендоскопічними методами він має найбільш інноваційний потенціал [2]. Нові технології в ЕУД були розроблені через необхідність поліпшити діагностичну цінність ЕУС і ЕУС-пункційної аспірації [3].

Мета: показати значущість ендоскопічної ультразвукової сонографії в дослідженні патології шлунково-кишкового тракту.

ЕУС використовується із середини 1980-х років, спочатку як діагностичний інструмент, потім — як терапевтичний, малоінвазивний хірургічний інструмент, що значно впливає на діагностику й лікування цілої низки доброякісних і злоякісних захворювань. Так, літератур-

ні джерела розглядають сучасні свідчення про застосування, безпеку й ефективність ЕУС при захворюваннях верхнього й нижнього відділів шлунково-кишкового тракту, заднього середостіння, підшлункової залози (ПЗ), жовчних проток, жовчного міхура, заочеревинного простору, печінки, наднирників та нирок [4].

Методика поєднує перевагу ендоскопії та діагностичні можливості ультразвукового методу. Перевага ендоскопічного ультразвуку перед традиційним сонографічним дослідженням трансабдомінальним доступом полягає в тому, що ендоскопічний ультразвуковий датчик можна провести по просвіту травної трубки під візуальним контролем безпосередньо до досліджуваного об'єкта.

При дослідженні ендоскопічний ультразвуковий датчик, розташований на дистальному кінці ендоскопа, проводиться в шлунок або дванадцятипалу кишку. Після видалення повітря й заповнення порожнини водою виконують сканування оточуючих тканин у радіусі до 12 см. Огляд ділянок, менших за 1 міліметр, можливий завдяки використанню високих частот ультразвуку (7,5–20 МГц), що робить ендоскопічну ультрасонографію провідним методом візуалізації, найсучаснішим з усіх наявних сьогодні. На сьогодні існують два різні типи ехоендоскопів — з ультразвуковими датчиками радіального й конвексного типу сканування. Радіальне сканування дозволяє отримати панорамне зображення (360°), перпендикулярне до осі ендоскопа (рис. 1А). Це найбільш ранні й найпоширеніші моделі ехоендоскопів, що використовуються тільки в діагностичних цілях. Ехоендоскопи конвексного типу сканування введені в клінічну практику з 1990-х років і дозволяють отримувати 100° секторне ультразвукове зображення, паралельне осі ендоскопа (рис. 1Б).

Використання апаратів даного типу, оснащених інструментальним каналом, дозволяє проводити пункційну біопсію під ЕУС-контролем. Комплектація ехосканерів доплерівськими й еластометричними опціями значно розширює діагностичні та лікувальні можливості [5, 6].

Особливості проведення. Для створення оптимального середовища проведення ультразвукових хвиль і достатньої фокусної відстані, що становить 2 см, ультразвуковий датчик ехоендоскопа покривається змінним латексним балоном, який заповнюється водою на час

дослідження. Підносячи датчик упритул до підозрілого просвіту, дослідник здатний оцінити ураження стінки порожнього органа, ехографічні характеристики утворень, що прилягають до досліджуваної ділянки. Балон, що заповнений водою, знаходиться зверху датчика, що дозволяє здійснити тісний контакт датчика і новоутворення та забезпечує оптимальні умови сканування. Однак балон може здавлювати новоутворення, що досліджується, провокуючи появу артефактів, та ускладнювати інтерпретацію даних. Для подолання даних перешкод використовується методика наповнення шлунка 200–500 мл води, що дозволяє отримати чіткі ультразвукові зображення структур без появи будь-яких артефактів, що зумовлюється компресією [5, 7].

Для досягнення чіткої візуалізації всіх відділів ПЗ використовують місцеві анатомічні орієнтири, включаючи навколишні залозу, судини й органи. Зазвичай огляд проводиться з шести точок розташування датчика: три — у дванадцятипалій кишці (ДПК) й три — у шлунку. Для досягнення першої позиції датчик просувається в низхідну частину ДПК до візуалізації дистального відділу холедоха, вірсунгової протоки й головки ПЗ. У другій позиції датчик розташовується в дистальній частині цибулини ДПК, у третій позиції — також знаходиться в цибуліні ДПК. У четвертій позиції датчик розташовується в антральному відділі шлунка, у п'ятій — у тілі шлунка, шостій позиції — в ділянці дна шлунка. Такі положення датчика є основними при візуалізації ПЗ. Індивідуальні анатомічні особливості можуть вимагати проведення сканування з інших місць розташування датчика, щоб забезпечити візуалізацію всіх відділів ПЗ [5, 8, 9].

Основні показання до виконання діагностичної ЕУС:

- діагностика підслизових новоутворень стравоходу, шлунка, дванадцятипалої й товстої кишки (фіброма, ліпома, лейоміома);
- діагностика пухлин травного тракту та визначення стадії злоякісного процесу й глибини ураження;
- діагностика вираженості змін паренхіми й протоки ПЗ при різних видах хронічного панкреатиту і його ускладнень;
- діагностика об'ємних утворень ПЗ, БДС, внутрішньопротокових пухлин, а також стадії їх поширення;



Рисунок 1 — А — радіальний ультразвуковий датчик; Б — конвексний ультразвуковий датчик

- діагностика доброякісних змін жовчного міхура, жовчних проток (холедохолітазу);
- діагностика змін фатерового сосочка;
- діагностика лімфаденопатії й новоутворень середостіння;
- діагностика портальної гіпертензії (варикозне розширення вен стравоходу);
- визначення ризику рецидиву кровотечі з ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту [5, 7, 10–12].

Основні ділянки для застосування ЕУС

Патологія стравоходу: новоутворення; ускладнення після оперативних втручань.

Об'ємні утворення стінки шлунково-кишкового тракту: епітеліальні новоутворення (поліпи, злоякісні новоутворення); неепітеліальні (внутрішньостіночні) новоутворення (ліпони, ліпосаркоми, лейоміоми, лейоміосаркоми, метастази в стінку шлунково-кишкового тракту з інших органів, гастроінтестинальні стромальні пухлини, лімфоми, нейрогенні пухлини).

Патологія ПЖ: панкреатит (гострий і хронічний); пухлини ПЗ (рак, ендокринні пухлини, метастатичне ураження).

Патологія жовчного міхура та жовчовивідних шляхів: холедохолітаз, пухлини БДС, пухлини жовчного міхура й позапечінкових жовчних проток.

Об'ємні утворення грудної клітки та черевної порожнини: центральний рак легенів, нейрогенні пухлини, поширення пухлини шлунка на стравохід; лімфаденопатія, виявлення віддаленого метастазування в середостіння; об'ємні новоутворення, прилеглі до шлунка й дванадцятипалої кишки, заочеревинні пухлини; лімфаденопатія верхнього поверху черевної порожнини [5, 13, 14].

Діагностика уражень слизової оболонки й внутрішньостінкових утворень. Висока роздільна здатність ЕУС дозволяє чітко диференціювати шари стінки шлунково-кишкового тракту [5, 7, 15]. При проведенні УЗД незмінена стінка стравоходу й шлунка виглядає як

п'ятишарова структура товщиною від 3 до 5 мм відповідно. Шари стінки шлунка складаються з ехошарів: 1 — відображення ехосигналу від слизової оболонки (гіперехогенний), 2 — м'язова пластинка слизової оболонки (гіпоехогенний), 3 — підслизовий шар (гіперехогенний), 4 — м'язова оболонка (гіпоехогенний), 5 — адвентиція (гіперехогенний). На п'ятишаровій будові стінки заснована діагностика й диференціальна діагностика уражень слизової, підслизових утворень і пухлин шлунково-кишкового тракту (рис. 2).

Поліпи при проведенні ЕУС визначаються як новоутворення підвищеної ехогенності з чіткими контурами, які виходять із слизової оболонки. У поліпів великих розмірів може бути неоднорідна структура [5, 7]. Наявність ділянок зі зниженою ехогенністю в неоплазіях — це застереження щодо процесів малігнізації.

Підслизові новоутворення шлунка й ДПК є одним з основних показань до проведення ЕУС. За допомогою ЕУС можна чітко диференціювати екстрамуральну компресію, судинне ураження й солідну пухлину і, крім того, точно визначити шар стінки порожнього органа, з якого виникла пухлина. Серед підслизових утворень при ЕУС найбільш часто спостерігаються лейоміоми. Лейоміоми зазвичай гіпоехогенні, однорідні, мають чіткі контури, тоді як ліпони — однорідне утворення підвищеної ехогенності, що добре відмежоване і розташоване в межах підслизового шару. Карциноїдні пухлини в основному розташовані в третьому (підслизовому) шарі, мають середню ехогенність і чітко виражені контури. Кістозні утворення — це анехогенні вогнища, із чіткими контурами, що достатньо відмежовані та розташовані в підслизовому шарі. Також у підслизовому шарі нерідко спостерігається ектопована тканина підшлункової залози, структура якої аналогічна панкреатичній паренхімі з дрібними гіперехогенними ділянками, а в окремих випадках і з трубчастими структурами правильної форми. Крім цього, виділяють гастроінтестинальні пухлини — потенційно злоякісні новоутворення, тактиці лікування яких приділяється особлива увага. ЕУС надає нові можливості діагностиці підсли-

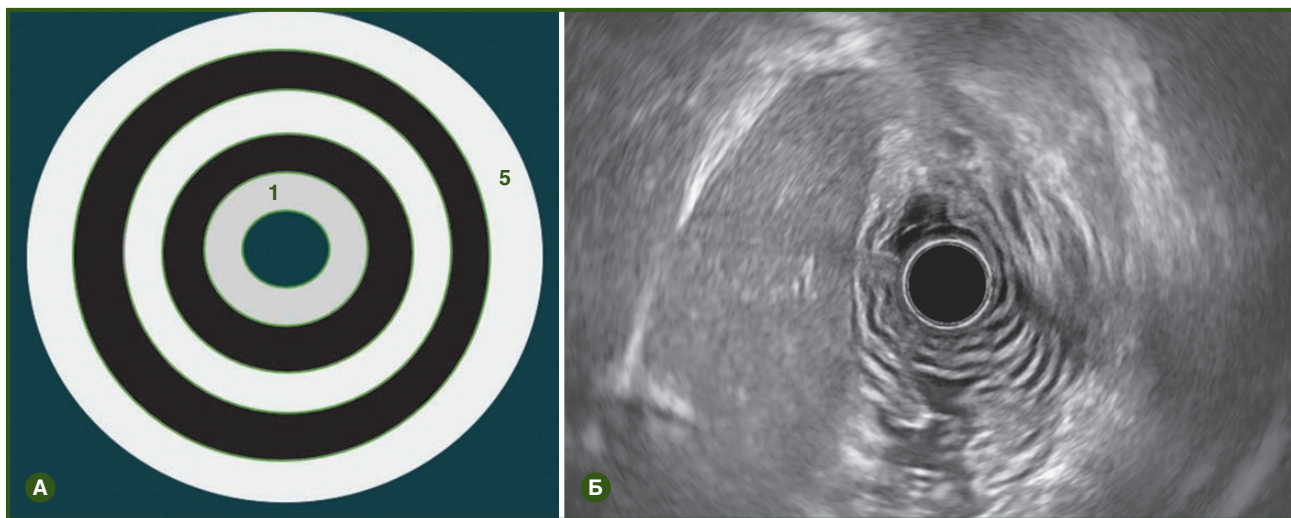


Рисунок 2 — А — схематичне зображення стінки шлунково-кишкового тракту, де 1 — це внутрішній шар, 5 — серозна оболонка; Б — ендоскопічне ультразвукове дослідження стінки шлунка

зових утворень. Першим завданням є розмежування утворень стінки й пухлин, що розміщені поза органом та деформують просвіт порожнього органа [5, 7].

Крім доказів зв'язку новоутворення зі стінкою органа, перед ЕУС постає завдання з'ясування можливого діагнозу, характеру новоутворення і його локалізації щодо шарів стінки шлунка та ДПК, на підставі чого можна передбачити характер ураження. Сукупність цих даних відіграє важливу роль у визначенні лікувальної тактики та методу видалення пухлини в кожному конкретному випадку [13, 16].

Основними характеристиками пухлини, які визначаються при дослідженні ЕУС, є розмір, ехогенність, внутрішня будова, чіткість контуру і шар, з якого вона виходить. У більшості спостережень для остаточного визначення гістологічного характеру пухлини необхідно отримати тканину для проведення гістологічного та імуногістохімічного дослідження. Тому пункційна біопсія при ЕУС надала нові можливості для морфологічного й імуногістохімічного аналізу підслизових утворень [6, 15, 17].

Злоякісні ураження слизової оболонки зазвичай візуалізуються у вигляді пухлинної тканини різної ехогенності, що порушує регулярну пошарову будову стінки органа; мають нечіткі контури, можливе

потовщення стінки органа. ЕУС дозволяє визначити протяжність новоутворень, що є вкрай актуальним щодо інфільтративних процесів, які схильні поширюватися в підслизовому шарі без візуалізованих змін на слизовій [5, 7].

Діагностика захворювань панкреатобіліарної системи. Трансабдомінальне ультразвукове дослідження й транзитрна еластометрія не відображають змін структури печінки на початкових стадіях у важкодоступних сегментах, таких як 1, 2, 8, тим самим позбавляючи можливості візуалізації вогнищевої патології, що, зі свого боку, збільшує ризик хибнонегативних висновків. У пацієнтів із надлишковою масою тіла частіше спостерігаються вузькі міжреберні проміжки, які ускладнюють візуалізацію за рахунок вимушеного положення трансдюсера, через що зростає суб'єктивізація методу і з'являються певні ускладнення для отримання правильного результату дослідження. Важливість адекватної та своєчасної оцінки вираженості патологічного процесу в паренхімі печінки сьогодні не викликає сумнівів: вона необхідна в клінічній практиці для визначення стадії, прогнозу захворювання й можливості своєчасного коригування тактики ведення хворих. Тому ЕУС — один із найперспективніших методів діагностики захворювань печінки [18].

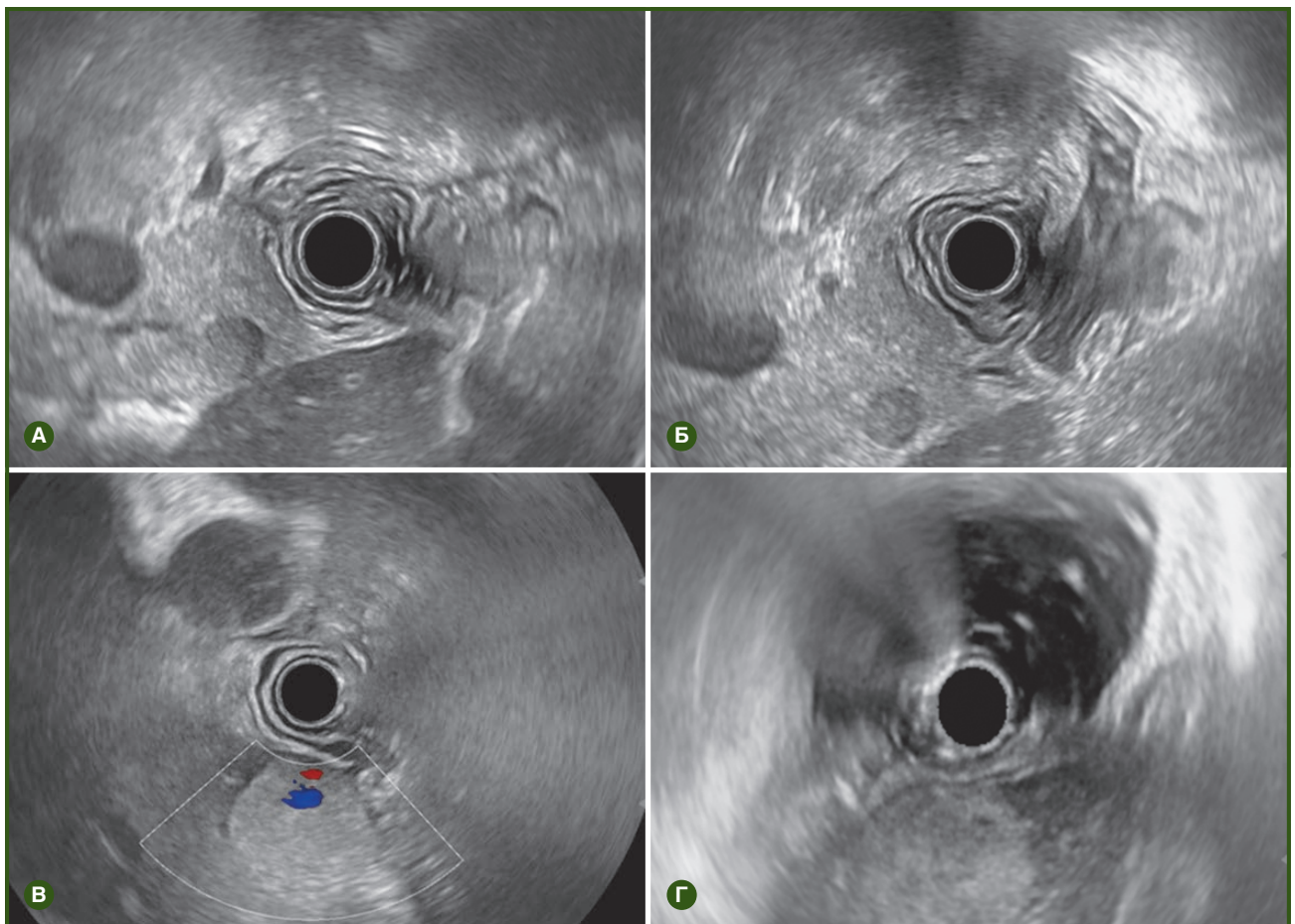


Рисунок 3 — Ендосонограми гепатобіліарної зони: А, Б — вогнищеве утворення підшлункової залози на різних рівнях сканування у 2D-режимі; В — ендосонограма з кольоровим картуванням вогнищевого утворення лівої частки печінки в II сегменті; Г — вогнищеве утворення лівої частки печінки в II сегменті, що контурує через стінку шлунка по великій кривизні у 2D-режимі

ЕУС відразу зарекомендувала себе інформативним методом у діагностиці панкреатитів і новоутворень ПЗ (рис. 3, 4) [9, 19, 20]. З огляду на можливості візуалізації тканини ПЗ через стінку ДПК такі перешкоди, як га-зоутворення в кишечнику, ожиріння, спайковий процес черевної порожнини, що ускладнюють проведення трансабдомінального УЗД, виявилися незначними при ЕУС. Особливу цінність ЕУС набуває в діагностиці вогнищевої патології малих розмірів до 5 мм, виявлення якої на КТ ускладнене.

Дослідження довели, що ЕУС відіграє провідну роль для діагностики та прогнозування тактики ведення хворих зі злоякісними пухлинами ПЗ. ЕУС може надати зображення підшлункової залози з високою роздільною здатністю. Якість даного дослідження значно перевершує трансабдомінальне УЗД, комп'ютерну томографію, а також магнітно-резонансну томографію [8, 17, 21]. ЕУС особливо корисне для виявлення незначних уражень ПЗ, тоді як ендоскопічне ультразвукове дослідження і пов'язані з ним методи, такі як ЕУС із контрастуванням, ендоскопічна ультразвукова еластографія і тонкогілкова аспірація під ендоскопічним ультразвуковим скануванням, також корисні в диференціальній діагностиці солідних або кістозних уражень підшлункової залози і визначенні стадії (стадії T, N і M) раку підшлункової залози [22]. У діагностиці уражень підшлункової залози ЕУД із контрастним посиленням та еластографією відіграють додаткову роль порівняно зі звичайним ЕУС.

Еластографія — новий метод ультразвукового дослідження, що дозволяє отримувати зображення і вимірювання, пов'язані з жорсткістю тканин. Сьогодні для обстежень ЕУС доступною є тільки компресійна еластографія. Це якісний метод, в основі якого лежить відповідь тканини на зовнішню або внутрішню деформуючу силу (рис. 4). Він полягає в тому, що більш жорсткі тканини мають меншу деформацію. Це означає, що досліджувана ділянка деформується менше

при компресії порівняно з референтними тканинами, які деформуються значніше. За допомогою компресійної еластографії надається порівняльна характеристика деформації тканин, що спричинена компресією в досліджуваній ділянці. Еластографія за допомогою ЕУС-дослідження оцінює еластичність пухлин, які складно діагностувати за допомогою звичайного ультразвукового трансабдомінального сканування. До таких утворень можна віднести вогнища підшлункової залози і середостіння, черевні лімфатичні вузли. Ендоскопічна ультразвукова еластографія підвищує діагностичну цінність процедури. Важливо відзначити, що ЕУС-еластрографія не вважається методом, що може замінити біопсію. Попри це метод ЕУС — важливе доповнення для тонкогілкової аспіраційної біопсії, що підвищує її точність завдяки можливості більш точного націлювання на підозрілу ділянку. За умови відбору зразків із використанням тонкогілкової аспірації під контролем ЕУС активація опції еластографії спроможна диференціювати вогнищеві ураження. Ендоскопічна ультразвукова еластографія — необхідна ланка у верифікації діагнозу раку підшлункової залози [3, 23, 24].

Нехірургічні паліативні засоби лікування обумовлюють важливість передопераційного визначення стадії раку ПЗ й оцінки можливості радикальної резекції.

Для кандидатів на виконання радикального хірургічного лікування однією з важливих передумов має бути відсутність віддалених метастазів, а також можливість для повного видалення пухлини, що означає відсутність інвазії у великі судини й ложе ПЗ. Традиційно визначення пухлинної інвазії в порталній й мезентеріальній судини проводилося за допомогою мезентеріальної ангіографії. Однак вже доведено, що ЕУС — засіб візуалізації, що дозволяє точно визначити стадію раку підшлункової залози більше ніж у 90 % випадків [5, 6].

Вторинні ураження ПЗ (метастази, лімфома) не мають характерних ознак відмінності щодо первинних новоутворень. Це доводить важливість цитологічних

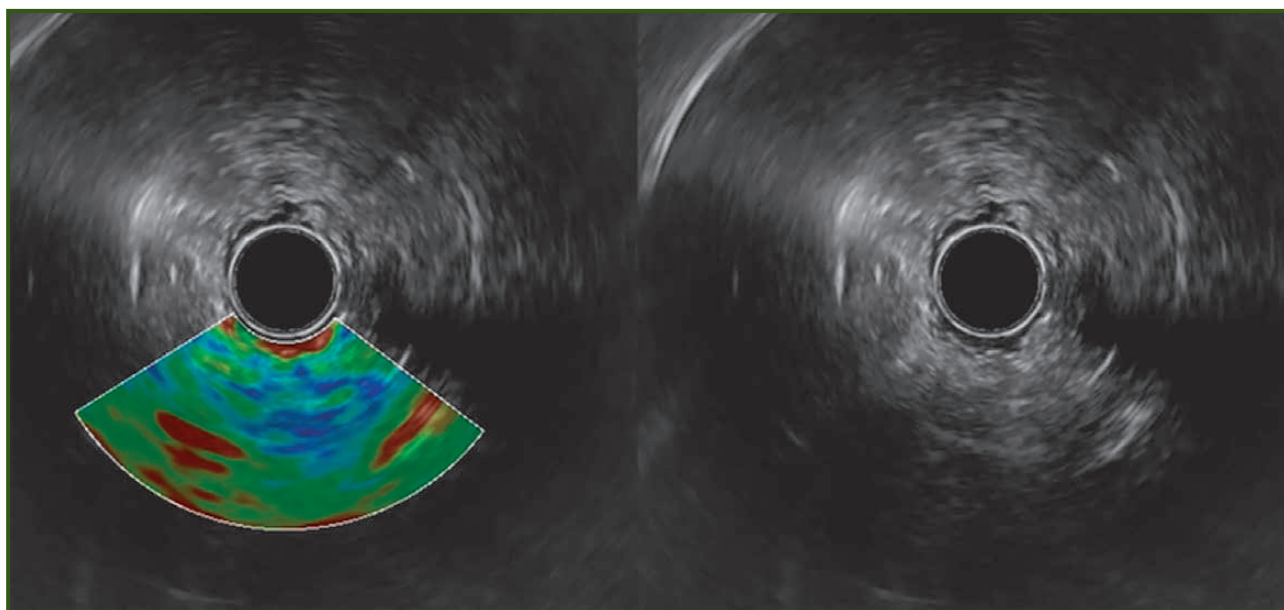


Рисунок 4 — Ендоскопічна ультразвукова еластографія радіальним трансдюсером

даних. Кістозні пухлини мають вигляд багатокамерних і неоднорідних структур. Вони можуть визначатися як ізольовані скупчення безлічі дрібних кіст, оточених пухлиною, або як велика солідна кіста з нерівномірно потовщеною стінкою, оточеною неоднорідною пухлинною тканиною.

При захворюваннях жовчного міхура та жовчовивідних шляхів ЕУС використовується для диференціальної діагностики утворень жовчного міхура (поліпи, аденоміоз, біліарний сладж, конкременти, запальні зміни стінки жовчного міхура) і виявлення патології позапечінокових жовчних проток (пухлини, доброякісні звуження, конкременти) [14, 16, 25, 26]. ЕУС зарекомендувала себе методом вибору в діагностиці конкрементів термінального відділу холедоха (особливо мікролітіазу) та у визначенні лікувальної тактики ведення таких пацієнтів, тому що точність методу перевершує інші неінвазивні методи діагностики [27].

Таким чином, ендоскопічна ультрасонографія — сучасний і високоінформативний метод діагностики. Він поєднує можливості двох досліджень — ендоскопічного та ультразвукового. З одного боку, ЕУС значно підвищила інформативність ендоскопічного дослідження, тому що з'явилася можливість визначення поширеності патологічного процесу та ступеня внутрішньостінкової інвазії, а також диференціальної діагностики підслизових новоутворень. З іншого боку, стали доступними для ультразвукового дослідження органи, візуалізація яких при рутинному УЗД була унеможливленою або малоінформативною (термінальний відділ холедоха, великий дуоденальний сосочок, новоутворення підшлункової залози, органи середостіння). Але попри всі вищезазначені переваги ЕУС не можна розглядати методом універсального скринінгу захворювань травної системи. Це високоточний спеціальний метод дослідження, орієнтований на вирішення чітко окресленого клінічного завдання.

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

Список літератури

1. Fu W.X., Wang Q., Zhang Y.S. et al. Application of ultrasound technology in the diagnosis and treatment of digestive tract diseases. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015 Feb. 19(4). 602-606. PMID: 25753877 Review.
2. Hocke M., Braden B., Jenssen C., Dietrich C.F. Present status and perspectives of endosonography 2017 in gastroenterology. *Korean J. Intern. Med.* 2018 Jan. 33(1). 36-63. doi: 10.3904/kjim.2017.212. Epub 2017, Nov 23. PMID: 29161800 Free PMC article. Review.
3. Seicean A., Mosteanu O., Seicean R. Maximizing the endosonography: The role of contrast harmonics, elastography and confocal endomicroscopy. *World J. Gastroenterol.* 2017, Jan 7. 23(1). 25-41. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.25. PMID: 28104978 Free PMC article. Review.
4. Simons-Linares C.R., Wander P., Vargo J., Chahal P. Endoscopic ultrasonography: An inside view. *Cleve Clin. J. Med.* 2020, Mar. 87(3). 175-183. doi: 10.3949/ccjm.87a.19003. PMID: 32127442 Review.
5. Тишкова Н.В., Дриго С.А. Эндосонография: новый уровень диагностики в гастроэнтерологии: практ. пособие для врачей. Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2014. 30 с.
6. Ветшева Н.Н., Кармазановский Г.Г. Дифференциальная диагностика солидно-псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского.* 2018. Т.6. № 2. С. 40-47. DOI: 10.24411/2308-1198-2018-12005.
7. Годжелло Э.А., Хрусталева М.В., Булганина Н.А. и др. Комплексная диагностика и лечение редкого новообразования пищевода (клиническое наблюдение). *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского.* 2018. Т.6. № 2. С. 87-92. DOI: 10.24411/2308-1198-2018-12012.
8. Kitano M., Yoshida T., Itonaga M., Tamura T., Hatamaru K., Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J. Gastroenterol.* 2019 Jan. 54(1). 19-32. doi: 10.1007/s00535-018-1519-2. Epub. 2018, Nov 7. PMID: 30406288 Free PMC article. Review.
9. Солоницын Е.Г., Кащенко В.А., Шишкова Е.А. и соавт. Эндоскопическая ультрасонография в дифференциальной диагностике хронического панкреатита. Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии», 28–29 марта 2013 г. Санкт-Петербург. С. 111-112.
10. Qiu E.Q., Guo W., Cheng T.M., Yao Y.L., Zhu W., Liu S.D., Zhi F.C. Diagnostic classification of endosonography for differentiating colorectal ulcerative diseases: A new statistical method. *World J. Gastroenterol.* 2017, Dec 14. 23(46). 8207-8216. doi: 10.3748/wjg.v23.i46.8207. PMID: 29290657 Free PMC article.
11. Candoli P., Ceron L., Trisolini R. Competence in endosonographic techniques. *Panminerva Med.* 2019 Sep. 61(3). 249-279. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03570-X. Epub. 2018, Nov 9. PMID: 30421897 Review.
12. Двойникова Е.Р., Стегний К.В., Гончарук Р.А. и др. Оценка эффективности тонкоигольной аспирационной и инцизионной биопсии под контролем эндосонографии при заболеваниях поджелудочной железы на этапе освоения методики. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2018. № 1. С. 57-59. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.1.57-59.
13. Годжелло Э.А., Булганина Н.А., Хрусталева М.В. Эндоскопическое ультразвуковое исследование — современный метод диагностики гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2013. № 2. С. 78-90.
14. Domagk D., Oppong K.W., Aabakken L., Czakó L. et al. Performance measures for ERCP and endoscopic ultrasound: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy.* 2018 Nov. 50(11). 1116-1127. doi: 10.1055/a-0749-8767. Epub. 2018, Oct 19. PMID: 30340220.
15. Старков Ю.Г., Солоднина Е.Н., Новожилова А.В. Подслизистые новообразования желудочно-кишечного тракта в эндоскопической практике. *Хирургия.* 2010. № 2. С. 51-59.
16. Балалыкин А.С., Оноприев А.В., Муцуров Х.С. и соавт. Эндоскопическая диагностика и лечение опухолей большого дуоденального сосочка. Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции Актуальные вопросы эндоскопии, 28–29 марта 2013 г., Санкт-Петербург. С. 22-24.
17. Sato H., Liss A.S., Mizukami Y. Large-duct pattern invasive adenocarcinoma of the pancreas—a variant mimicking pancreatic cystic neoplasms: A minireview. *World J. Gastroenterol.* 2021,

Jun 21. 27(23). 3262-3278. doi: 10.3748/wjg.v27.i23.3262. PMID: 34163110; PMCID: PMC8218369.

18. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Диагностические возможности эластографии печени при эндосонаграфии. Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21. № 1. С. 44-47.

19. Krupa Ł., Lorenc J., Staroń R., Partyka M., Chmielarz Ł., Gutkowski K. Endosonography guided treatment of a large infected pseudocyst sustained after posttraumatic acute pancreatitis in a critically ill patient. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2018, May 30. 128(5). 317-318. doi: 10.20452/pamw.4248. Epub. 2018, Apr 17. PMID: 29870031 No abstract available.

20. Somani P., Sunkara T., Sharma M. Role of endoscopic ultrasound in idiopathic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2017, Oct 14. 23(38). 6952-6961. doi: 10.3748/wjg.v23.i38.6952. PMID: 29097868 Free PMC article. Review.

21. Issa Y., Kempeneers M.A., van Santvoort H.C., Bollen T.L., Bipat S., Boermeester M.A. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2017 Sep. 27(9). 3820-3844. doi: 10.1007/s00330-016-4720-9. Epub. 2017, Jan 27. PMID: 28130609 Free PMC article. Review.

22. Vilmann A.S., Menachery J., Tang S.J., Srinivasan I., Vilmann P. Endosonography guided management of pancreatic fluid collections. *World J. Gastroenterol.* 2015, Nov 7. 21(41). 11 842-11853. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11842. PMID: 26557008 Free PMC article. Review.

23. Wangermez M. Endoscopic ultrasound of pancreatic tumors. *Diagn. Interv. Imaging.* 2016 Dec. 97(12). 1287-1295. doi: 10.1016/j.diii.2016.10.002. Epub. 2016, Nov 17. PMID: 27866871 Review.

24. Cui X.W., Chang J.M., Kan Q.C., Chiorean L., Ignee A., Dietrich C.F. Endoscopic ultrasound elastography: Current status and future perspectives. *World J. Gastroenterol.* 2015. 21(47). 13212-13224 [PMID: 26715804 DOI: 10.3748/wjg.v21.i47.13212.

25. Nakai Y., Sato T., Hakuta R. et al. Management of Difficult Bile Duct Stones by Large Balloon, Cholangioscopy, Enteroscopy and Endosonography. *Gut. Liver.* 2020, May 15. 14(3). 297-305. doi: 10.5009/gnl19157. PMID: 31581389 Free PMC article. Review.

26. Giljaca V., Gurusamy K.S., Takwoingi Y., Higgle D., Popopat G., Štimac D., Davidson B.R. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, Feb 26. 2015(2). CD011549. doi: 10.1002/14651858.CD011549. PMID: 25719224 Free PMC article. Review.

27. Manes G., Paspatis G., Aabakken L. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2019 May. 51(5). 472-491. doi: 10.1055/a-0862-0346. Epub. 2019, Apr 3. PMID: 30943551.

Отримано/Received 20.06.2021

Рецензовано/Revised 03.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.07.2021 ■

Information about authors

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

Prolom N.V., PhD, Head The Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics. Senior researcher at the Department of Surgery of digestive organs; SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: prolom1978y@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8134-8735.

Konenko I.S., PhD, Senior researcher at the Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: ilynkonenko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7619-699X.

Sergey O. Tarabarov, endoscopist at the Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, SI "Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: mozya@ua.fm; https://orcid.org/0000-0002-5298-5433.

Nedzvetskaya N.V., PhD, Senior Researcher at the Department of bowel diseases, Researcher at the Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: knopchkanv@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-8378-9427.

Conflict of interest. The authors declare the absence of a conflict of interest in the preparation of this article.

Yu.M. Stepanov, N.V. Prolom, I.S. Konenko, S.O. Tarabarov, N.V. Nedzvetskaya

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

Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pathology of the gastrointestinal tract

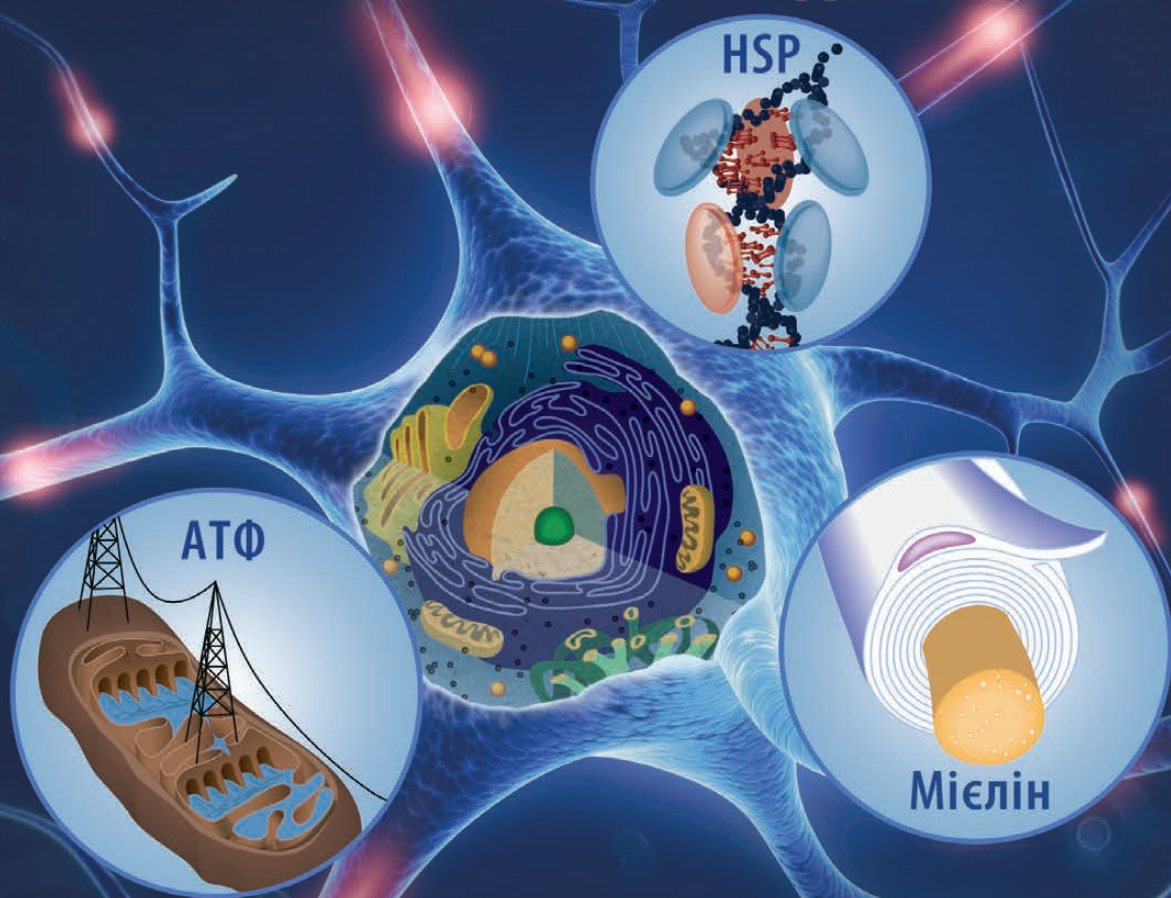
Abstract. Endoscopic ultrasonography is a relatively new endoscopic method of examination to determine the invasion of tumors of the gastrointestinal tract, detection and sizing of pancreatic tumors, diagnosis of chronic pancreatitis, pathology of the biliary tract. The method combines the possibilities of two studies: endoscopic and ultrasound. The study is performed using a video endoscope, at the end of which is a scanning ultrasound sensor. The advantages of endoscopic ultrasound over traditional ultrasound examination through the anterior abdominal wall are that

the ultrasound sensor under visual control through the lumen of the digestive tract can be carried out directly to the investigated object. The use of very high frequencies of ultrasound provides high image quality with a resolution of less than 1 mm, inaccessible to other research methods (ultrasound, computer tomography and magnetic resonance imaging, endoscopic cholangiopancreatography).

Keywords: endosonography; elastometry; diseases of the gastrointestinal tract

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку змріонів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропі засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та блокує синтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейрона. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозковині руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, збільшує регулюючий вплив на біосекреторну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гепатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширенню діапазону адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованому і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бісвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабоумстві судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хвороби Дауна, синдромом Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічу з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійкими цефалгіями, млявими паралічами. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сінильна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хореоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферійно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UA75160101 від 17.01.2018



РЕХОЛ – ДОВЕДЕНО ЕФЕКТИВНА ТЕРАПІЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ



Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу РЕХОЛ

Склад. Діюча речовина: адеметіонін; 1 таблетка містить 760 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфату, що еквівалентно 400 мг адеметіоніну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Адеметіонін. Код АТХ A16A A02. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. S-аденозил-L-метіонін (адеметіонін) – натуральна амінокислота, присутня майже у всіх тканинах і рідких середовищах організму. Глютаціон, найпотужніший антиоксидант у печінці, відіграє важливу роль у печінковій детоксикації. Адеметіонін підвищує рівень печінкового глютаціону у пацієнтів з ураженням печінки як алкогольного, так і неалкогольного генезу. **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. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B₁₂). **Спосіб застосування та дози.** Початкова терапія. Для перорального (внутрішнього) застосування рекомендована доза становить 10–25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу (2 таблетки), загальна добова доза не повинна перевищувати 1600 мг (4 таблетки). **Упаковка.** По 8 таблеток у блістері, по 1 блістеру у паці з картону. Або по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у паці з картону. Або по 8 таблеток у блістері, по 3 блістери у паці з картону. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед призначенням треба ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. РП № UA/17043/01/01, № 2142 від 20.11.2018 р.

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу ви можете за телефоном: +38 (050) 309-83-54 (цілодобово). Інструкції для медичного застосування надано у скороченій формі. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

УДК 616.36–003.826:616.379

Швець О.В.
м. Київ, Україна

Клінічне ведення дорослих пацієнтів із патологічними результатами печінкових біохімічних тестів

Резюме. Підвищення показників біохімічних печінкових тестів може виникати внаслідок гострого або хронічного пошкодження печінки. Відповідно до співвідношення ключових маркерів виділяють гепатоцелюлярний, холестатичний, змішаний варіанти та ізольовану гіпербілірубінемію. Результати первинної оцінки пацієнта з елевацією печінкових біохімічних маркерів зумовлюють тактику діагностичного пошуку та подальшого лікування хворого.

Ключові слова: трансамінази; лужна фосфатаза; білірубін; холестаз; адеметіонін

Вступ

Підвищення рівнів печінкових ферментів та інших маркерів пошкодження органа є надзвичайно поширеним у клінічній практиці. Частина патологічних результатів печінкових проб пов'язана з високою ймовірністю патології печінки. Інша частина — це випадкові знахідки, часто після самостійно виконаних людиною відповідних досліджень.

Збільшення рівня біохімічних печінкових маркерів вище від прийнятої норми часто зустрічається у здорових людей та в пацієнтів, у яких немає жодних інших симптомів ураження печінки [1]. Великі епідеміологічні дослідження демонструють значне поширення патологічних результатів біохімічних печінкових тестів. Наприклад, популяційні дані, отримані у США між 1999 та 2002 роками, демонструють, що 8,9 % респондентів мали підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ).

Біохімічні маркери патології печінки

Аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза (АСТ) та білірубін є маркерами ушкодження печінки. Рівні альбуміну, білірубіну та протромбіну відображають стан гепатоцелюлярної функції.

Зростання рівнів печінкових ферментів і білірубіну часто є свідченням пошкодження печінки або обструкції жовчовивідних шляхів.

Порушення синтетичної функції печінки, окрім інших клінічних ознак, може проявлятися зниженням рівнів протромбіну та альбуміну. Рівень сироваткового білірубіну частково відображає детоксикаційну здатність печінки та її спроможність транспортувати органічні аніони в жовч.

До печінкових ферментів, рівень яких має клінічне значення, відносяться:

- сироваткові трансамінази: аланінамінотрансфераза та аспартатамінотрансфераза;
- лужна фосфатаза (ЛФ);
- гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТ);
- 5'-нуклеотидаза;
- лактатдегідрогеназа (ЛДГ).

Походження та нормальні показники печінкових біохімічних маркерів

Визначення нормальних показників біохімічних печінкових тестів є складним та відповідальним клініко-епідеміологічним процесом, результат якого має періодично переглядатися відповідно до нових даних, що характеризують контрольну групу суб'єктів із відсутністю патологічних змін у печінці.

Останні коригування були спричинені значним поширенням неалкогольної жирової хвороби печінки в популяції з відповідними змінами середніх показників певних біохімічних маркерів.

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

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

Для кореспонденції: Швець Олег Віталійович, к.м.н., доцент, голова Асоціації дієтологів України, член президії Української гастроентерологічної асоціації, м. Київ, Україна; e-mail: hyppocrat@gmail.com

For correspondence: Oleg Shvets, PhD, Associate Professor, Head of the Association of dietologists of Ukraine, member of the Presidium of the Ukrainian Gastroenterological Association, Kyiv, Ukraine; e-mail: hyppocrat@gmail.com

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

На прикладі АЛТ спробуємо обговорити визначені нормальні показники, що застосовують як референсні у західних країнах, а також розглянемо кореляцію діагностичної точності цього печінкового ферменту з верхньою межею норми (ВМН).

У дорослих людей коливання нормальних показників АЛТ встановлені на рівні 29–33 Од/л для чоловіків та 19–25 Од/л для жінок. Якщо результати вищі від ВМН, необхідне обстеження для діагностики/виключення захворювання печінки [2].

Чутливість та специфічність печінкових трансаміназ (включно з АЛТ) вірогідно пов'язана із граничними показниками, що проводять межу між нормальним та патологічним результатом тесту. У популяційному дослідженні здоров'я й харчування у США, яке проводиться на національному рівні щоп'ять років, порівняли пацієнтів (n = 259) із підтвердженою інфекцією вірусного гепатиту С та здорових суб'єктів із низькою ймовірністю патології печінки (n = 3747) з метою встановлення оптимальної ВМН. Цей показник був визначений на рівні 29 Од/л для чоловіків і 22 Од/л для жінок [3].

В українських лабораторіях порогові показники верхньої та нижньої межі норми для печінкових біохімічних тестів найчастіше встановлюються відповідно до інструкції виробника тест-системи. Причиною цього є брак досліджень, які б визначили національні референсні значення маркерів ураження печінки.

Перевищення рівня ВМН для біохімічних печінкових тестів не повинне однозначно трактуватися як ознака патології печінки, адже більшість використовуваних маркерів можуть мати позапечінкове походження. У табл. 1 наведені показники ВМН, рекомендовані American College of Gastroenterology, аналогічні показники, що використовуються у низці комерційних лабораторій України, а також джерела походження біохімічних печінкових маркерів.

Варто зазначити, що нижчі показники ВМН, поліпшуючи чутливість біохімічних печінкових тестів, негативно впливають на специфічність. Це зумовлює

проведення великої кількості непотрібних додаткових досліджень, оскільки у 36 % здорових чоловіків та у 28 % здорових жінок реєструються підвищені рівні трансаміназ [2].

Амплітуда підвищення рівнів печінкових біохімічних маркерів

Дотепер не отримано достатніх доказів для трактування амплітуди збільшення трансаміназ та інших біохімічних печінкових маркерів з огляду на їх кореляцію з тяжкістю морфологічних або функціональних змін у печінці і прогнозом прогресування захворювання. Водночас установлені три ступені підвищення біохімічних печінкових маркерів (рис. 1).

Підвищення рівнів певних показників біохімічних печінкових тестів, зокрема АЛТ та АСТ, більшою мірою зумовлене гепатоцелюлярним пошкодженням [4]. Таке підвищення має виражені індивідуальні особливості в кожного пацієнта, але результати проведених досліджень демонструють такі закономірності зростання АЛТ та АСТ:

- алкогольна жирова хвороба печінки: АСТ менше у 8 разів від ВМН (менше 8 × ВМН); АЛТ < 5 × ВМН;
- неалкогольна жирова хвороба печінки: АСТ та АЛТ < 4 × ВМН;

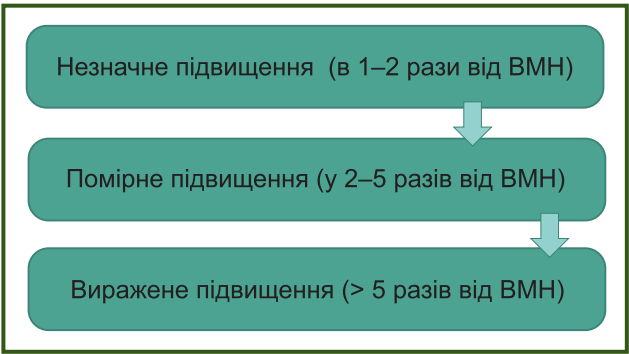


Рисунок 1 — Ступені підвищення рівнів печінкових біохімічних маркерів щодо ВМН

Таблиця 1 — Нормальні рівні та джерела походження біохімічних печінкових маркерів

Показник	ВМН		Походження
	Україна	США [2]	
АЛТ, Од/л	31 (чоловіки); 31 (жінки)	33 (чоловіки); 25 (жінки)	Печінка, м'язи
АСТ, Од/л	31 (чоловіки); 31 (жінки)	40 (чоловіки); 32 (жінки)	Печінка, м'язи, міокард, клітини крові, головний мозок
ЛФ, Од/л	129 (чоловіки); 104 (жінки)	115 (чоловіки); 100 (жінки)	Печінка, кістки, кишечник, нирки, плацента
ГГТ, Од/л	36 (чоловіки); 36 (жінки)	61 (чоловіки); 36 (жінки)	Печінка, кишечник, підшлункова залоза, нирки, передміхурова залоза
Білірубін, мкмоль/л	21 (чоловіки); 21 (жінки)	17 (чоловіки); 17 (жінки)	Печінка, гемоліз еритроцитів
Протромбіновий час, с	9,6–11,8 (для чоловіків та жінок)	11,0–13,7 (для чоловіків та жінок)	Печінка
Альбумін, г/л	35–50 (для чоловіків та жінок)	33–50 (для чоловіків та жінок)	Печінка

— гострий вірусний або токсичний гепатит із жовтяницею: АСТ та АЛТ $> 25 \times \text{ВМН}$;

— ішемічний гепатит (ішемічна гепатопатія, шокова печінка, гіпоксичний гепатит): АСТ та АЛТ $> 50 \times \text{ВМН}$ (з одночасним значним зростанням ЛДГ);

— хронічний вірусний гепатит С: широка варіабельність, зазвичай нормальні показники або підвищені не більше від двох ВМН, нечасто спостерігається виражене підвищення ($10 \times \text{ВМН}$ та більше);

— хронічний вірусний гепатит В: рівні біохімічних печінкових маркерів варіабельні, АСТ та АЛТ можуть бути в межах норми при неактивних формах захворювання; водночас більшість пацієнтів має підвищення близько $2 \times \text{ВМН}$.

Варіанти змін результатів біохімічних печінкових тестів

Розрізняють низку різновидів патологічних результатів печінкових проб за тривалістю: гострі (до шести тижнів), підгострі (від шести тижнів до пів року) та хронічні зміни (понад шість місяців). Залежно від переважного підвищення окремих біохімічних показників зміни класифікують як гепатоцелюлярні, холестатичні, змішані та ізольовану гіпербілірубінемію (рис. 2).

Співвідношення АСТ та АЛТ

У більшості випадків гепатоцелюлярні пошкодження супроводжуються більш значним збільшенням АЛТ порівняно з АСТ. Якщо співвідношення підвищених трансаміназ АСТ : АЛТ становить $2 : 1$ або більше, то це, ймовірно, свідчить про алкогольне пошкодження печінки, особливо при одночасному підвищенні ГГТ [5].

Дослідження із включенням 271 пацієнта з підтвердженими морфологічно захворюваннями печінки встановило, що понад 90 % випадків, у яких співвідношення АСТ/АЛТ становило ≥ 2 , були пов'язані з алко-

гольною хворобою печінки [6]. Цей показник зростає до 96 %, якщо АСТ/АЛТ перевищує 3,0.

У той же час слід пам'ятати, що превалювання АСТ над АЛТ (співвідношення не досягає 2,0) може іноді зустрічатись при неалкогольній жировій хворобі печінки й досить часто в пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С із цирозом печінки. Аналогічні особливості елевачії трансаміназ можуть бути при хворобі Вільсона.

Первинна оцінка пацієнта

Первинна оцінка стану пацієнта виконується для виявлення факторів ризику патології печінки шляхом ретельного збору анамнезу; фізикальні дані допомагають установити ознаки патології печінки та їх можливі причини.

Подальше ведення пацієнтів, включаючи план додаткових обстежень, терапевтичні та інші інтервенції значною мірою залежать від варіанта змін результатів біохімічних печінкових тестів та висновків після первинної оцінки конкретного клінічного випадку (рис. 3).

Підвищення сироваткових трансаміназ

Унаслідок пошкодження гепатоцитів АЛТ та АСТ потрапляють у кров, що зумовлює підвищення сироваткового рівня цих ензимів. Диференціальна діагностика в таких випадках включає широкий перелік причин: вірусні гепатити, медикаментозні та токсичні пошкодження печінки, алкогольний та ішемічний гепатити, злоякісні новоутворення тощо.

Гостра печінкова недостатність виникає внаслідок гострого печінково-клітинного пошкодження зі збільшенням показників біохімічних печінкових тестів понад $10 \times \text{ВМН}$ та супутньою печінковою енцефалопатією з подовженням протромбінового часу.

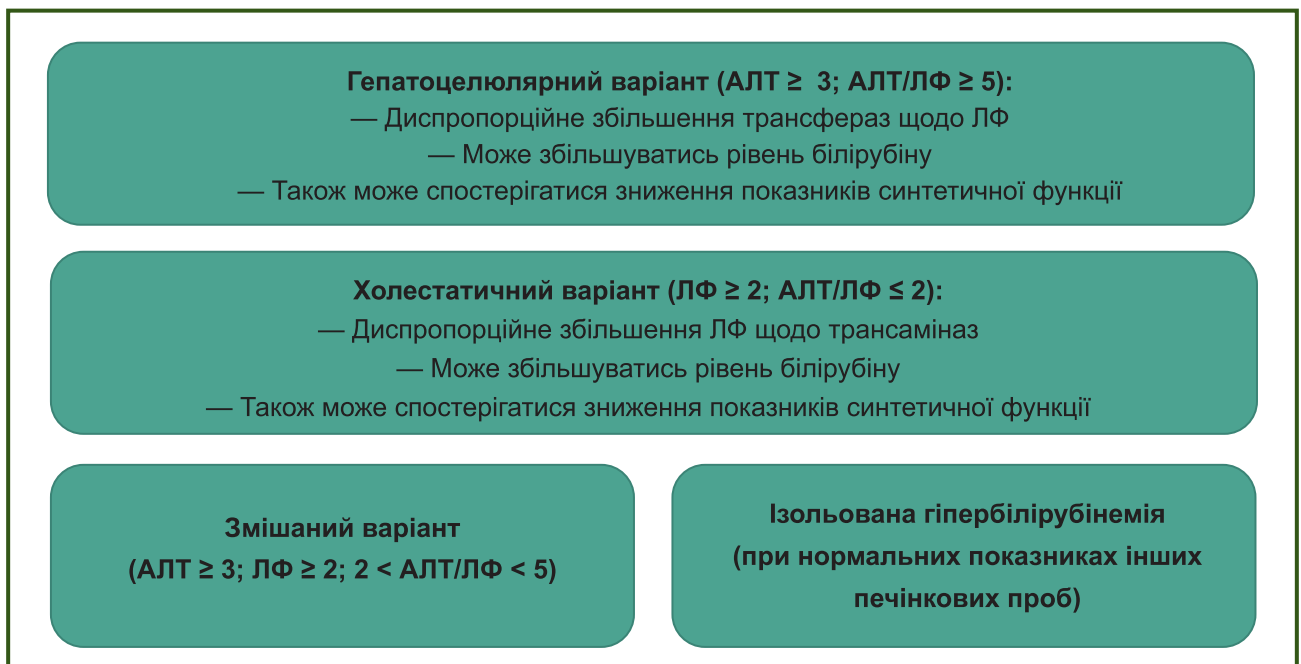


Рисунок 2 — Варіанти змін результатів біохімічних печінкових тестів

Таблиця 2 — Причини та оцінка пацієнта зі значною гіпертрансаміназемією

Причини значного підвищення АЛТ і АСТ	Обстеження пацієнтів із значним підвищенням АЛТ і АСТ
Вживання парацетамолу. Ідіосинкразійні медикаментозні та токсичні пошкодження печінки. Гострі вірусні гепатити. Алкогольний гепатит. Автоімунний гепатит. Ішемічний гепатит. Синдром Бадда — Кіарі та інші венооклюзійні стани. HELLP-синдром. Метастатичні пухлини печінки. Резекція печінки. Сепсис. Тепловий удар. Патологія м'язів та надмірні навантаження (марафонський біг тощо)	Кількість парацетамолу у крові. Токсикологічний скринінг. Серологічні тести на вірусні гепатити. Автоімунні маркери (антинуклеїнові антитіла, антигладком'язові антитіла, мікросомальні антипечінкові/антиниркові антитіла, IgG). Абдомінальна ультрасонографія. Тест на вагітність, аналіз сечі. Комп'ютерна томографія і магнітно-резонансна томографія. Рівень сироваткового церулоплазміну та кількість міді в сечі. Рівень сироваткової креатинкінази або альдолази

Значна гіпертрансаміназемія без печінкової недостатності виникає при гострому гепатиті та іноді при хронічних формах патології печінки (хвороба Вільсона або загострення вірусного гепатиту В). Мегаелевація амінотрансфераз (> 5000 Од/л) зазвичай спричинена ішемічним гепатитом або медикаментозним ураженням печінки.

Причини та додаткові тести при значній елевації АЛТ і АСТ наведені в табл. 2.

Якщо результати вищенаведених тестів негативні, рекомендується печінкова біопсія у випадках, коли спостерігається стійке підвищення рівня сироваткових трансаміназ або в пацієнта з'являються ознаки печінкової недостатності.

При зниженні трансаміназ до $5 \times \text{ВМН}$ та менше доцільною є тактика спостереження із повторною оцінкою біохімічних печінкових тестів кожні 3–6 місяців.

Помірне й незначне підвищення АЛТ та АСТ переважно спостерігається при хронічній патології печінки, коли рівні трансаміназ не перевищують $15 \times \text{ВМН}$. Водночас така амплітуда елевації трансаміназ може спостерігатися при помірному токсичному пошко-

дженні печінки, включаючи наслідки прийому нетоксичних доз парацетамолу.

Покрокова оцінка пацієнтів із помірною елевацією трансаміназ наведена нижче.

Ведення пацієнта з помірною гіпертрансаміназемією

Крок перший

- Виключення можливого зв'язку з прийомом медикаментів, дієтичних добавок, фітопрепаратів і наркотичних засобів.
- Скринінг зловживання алкоголем (анамнез, скринінгові опитувальники: CAGE та інші, співвідношення АСТ/АЛТ > 2 : 1).
- Серологічні тести на гепатити В і С (HBsAg, анти-HBs, анти-HBc, анти-HCV).
- Виключення гемохроматозу (Fe/залізо зв'язуюча ємність сироватки > 45 %).
- Виявлення жирового гепатозу (АСТ/АЛТ < 1, ультрасонографія печінки).

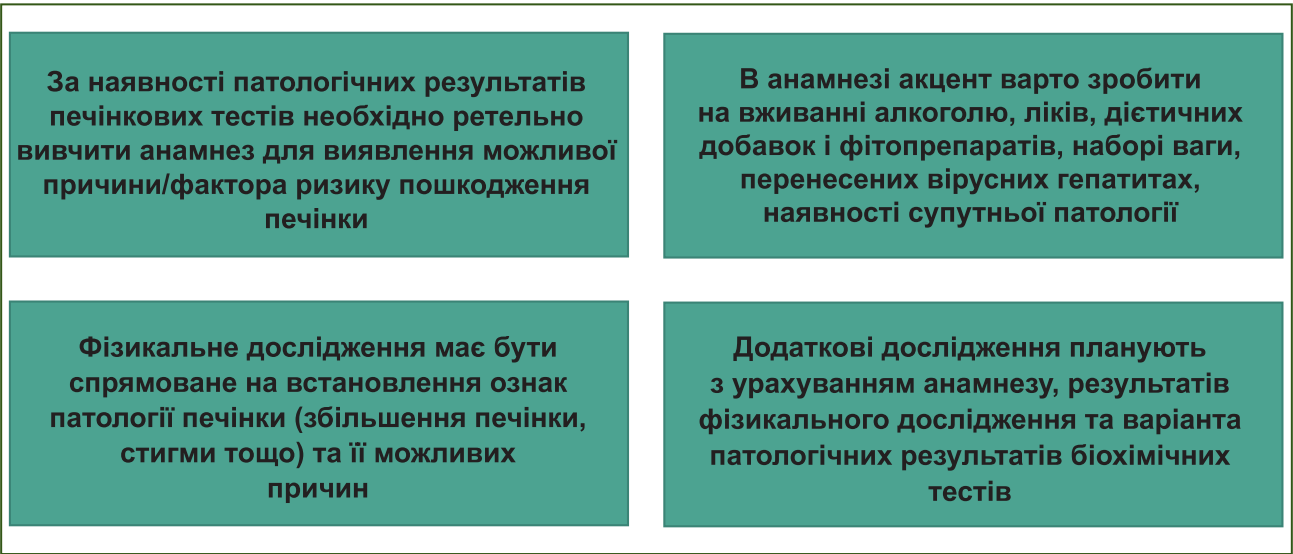


Рисунок 3 — Принципи первинної оцінки пацієнта з патологічними результатами печінкових біохімічних тестів

Крок другий (якщо первинна оцінка не забезпечує результату)

— Виключення автоімунного гепатиту, зокрема в жінок та в пацієнтів з історією інших автоімунних захворювань (визначення білкових фракцій, антинуклеарні антитіла, якщо позитивні, то додатково антигладком'язові антитіла).

— Проведення функціонального дослідження щитоподібної залози (тиреотропний гормон, T4 та T3).

— Слід виключити целиацію, особливо за наявності діареї та ідіопатичної залізодефіцитної анемії, шляхом визначення антитіл до тканинної трансглутамінази IgA.

Крок третій: виключення непоширених причин (якщо дві перші лінії обстеження не визначили причину)

— Слід розглянути ймовірність хвороби Вільсона, особливо в пацієнтів, молодших від 40 років (визначення сироваткового церулоплазмину, наявності кілець Кайзера — Флайшера).

— Необхідно виключити дефіцит альфа-1-антитрипсину, зокрема в пацієнтів з емфіземою, яка не може бути пояснена віком та анамнезом куріння тютюну (визначення рівня альфа-1-антитрипсину).

— Проведення дослідження сироваткового кортизолу о 7:00, АКТГ для діагностики недостатності кори наднирників.

— Виключення м'язової патології (контроль рівня креатинкінази або альдолази).

Крок четвертий: виконання біопсії печінки (якщо на перших трьох етапах не було визначено форму печінкової патології)

— Спостереження, якщо рівень АЛТ та АСТ не більше $2 \times \text{ВМН}$.

— В іншому випадку розглянути проведення біопсії печінки.

Підвищення лужної фосфатази

Холестаз може виникати внаслідок позапечінкової або внутрішньопечінкової біліарної обструкції. За наявності холестазу в типових ситуаціях амплітуда підвищення лужної фосфатази становить щонайменше $4 \times \text{ВМН}$. При цьому ступінь перевищення показника верхньої межі норми не дозволяє диференціювати позапечінковий холестаз від внутрішньопечінкового.

Менша амплітуда елевачії ЛФ є неспецифічною ознакою та зустрічається при різній патології печінки, включаючи вірусні гепатити, інфільтративні захворювання печінки, та при застійній гепатопатії.

Рівень гамма-глутамілтранспептидази також може збільшуватись за наявності холестазу. Водночас його збільшення зустрічається також і при інших станах.

Пацієнтам із холестатичним варіантом збільшення біохімічних печінкових маркерів рекомендують проведення абдомінальної ультрасонографії як першого інструментального дослідження з метою диференціювання внутрішніх та зовнішніх причин холестазу. В останньому випадку спостерігається розширення біліарних проток.

Підтвердження печінкового походження підвищеної ЛФ. За наявності в пацієнта ізольованого підвищення ЛФ першим кроком оцінки ситуації має бути підтвердження печінкового походження цього явища. Лужна фосфатаза також може походити з інших органів, наприклад з кісток або плаценти.

У випадках, коли спостерігається елевачія інших біохімічних печінкових маркерів (зокрема, білірубину), печінкове походження ЛФ не потребує додаткового підтвердження.

Одночасне підвищення рівня ГГТ та ЛФ підтверджує наявність холестазу, тоді як нормальні показники ГГТ на фоні підвищеної ЛФ можуть бути ознакою патології кісток із відповідним походженням ферменту. Остеомаліяція, хвороба Паже, остеогенна саркома, кісткові метастази пухлин, загоєння переломів кісток, гіперпаратиреоз можуть бути причиною зростання ЛФ із нормальними показниками ГГТ. У таких випадках рекомендується консультація ендокринолога, сцинтиграфія кісток, визначення кількості кальцію, паратгормону та 25-гідроксिवітаміну D в сироватці крові.

Диференціальна діагностика. Якщо підвищення лужної фосфатази має підтверджене печінкове походження (при одночасно нормальних показниках інших біохімічних печінкових маркерів) та спостерігається протягом тривалого часу, причиною можуть бути хронічні холестатичні або інфільтративні захворювання печінки.

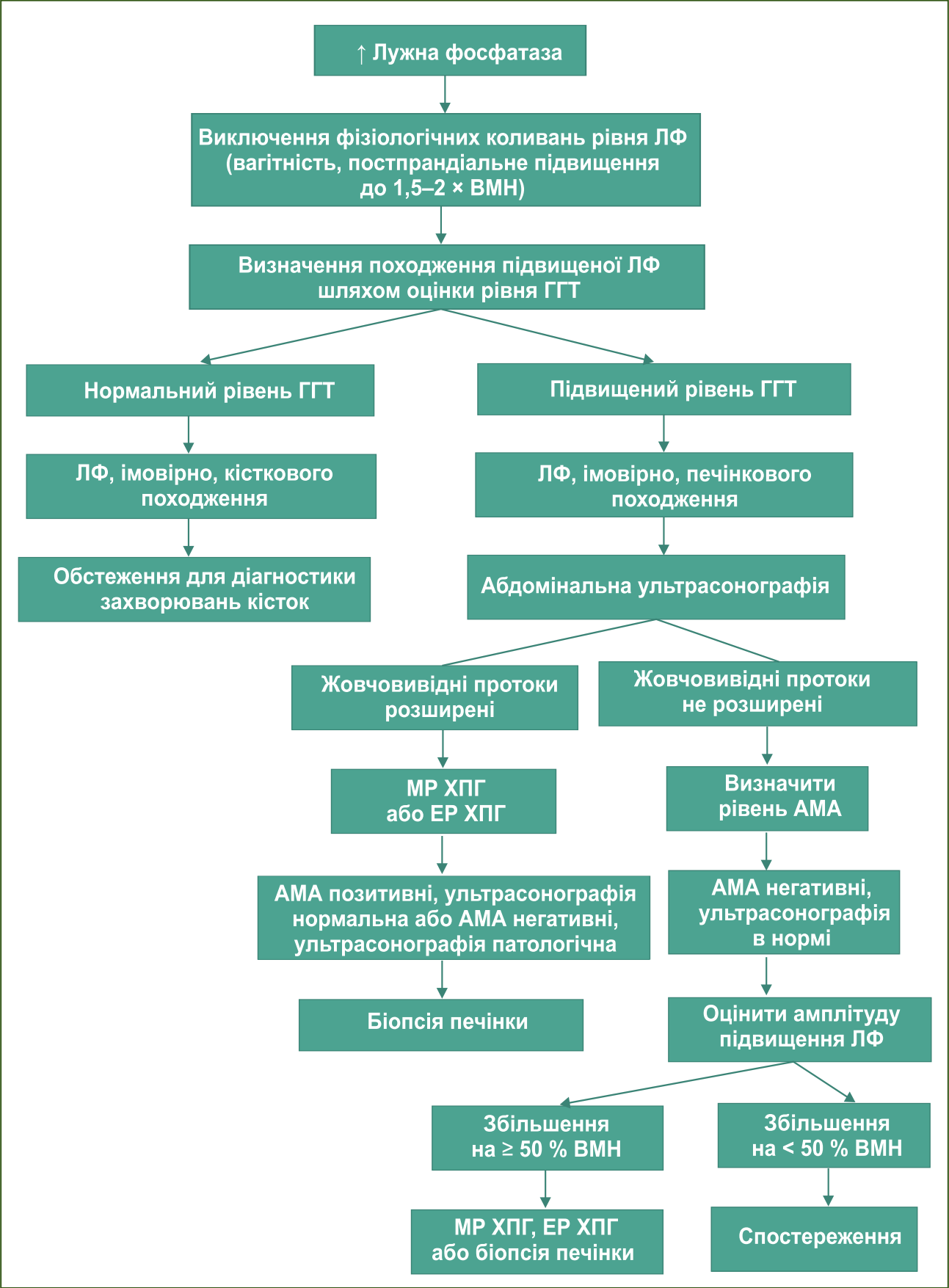
Найбільш поширені причини подібних варіантів патологічних результатів біохімічних печінкових тестів включають первинний біліарний холангіт (ПБХ), первинний склерозуючий холангіт (ПСХ), прийом певних лікарських засобів (наприклад, анаболічних стероїдів). Інфільтративні захворювання, які зумовлюють холестатичні зміни, включають саркоїдоз та інші гранулематозні захворювання, амфілоїдоз, а також метастатичний рак печінки.

Гостре або хронічне підвищення лужної фосфатази з одночасним зростанням рівня інших біохімічних печінкових маркерів може бути зумовленим позапечінковими причинами (наприклад, конкрементами в жовчних протоках, ПСХ, пухлинною біліарною обструкцією) або внутрішньопечінковими причинами (ПБХ, ПСХ, інфільтративні захворювання печінки).

Досить рідкісними є випадки, коли збільшення ЛФ зумовлене присутністю макролужної фосфатази. Цей феномен виникає внаслідок утворення комплексів лужної фосфатази з імуноглобулінами, такі комплекси мають набагато гіршу елімінацію через нирки порівняно з нез'язаною ЛФ [7]. Клінічне значення таких комплексів залишається нез'ясованим.

Діагностичний пошук за підвищення ЛФ. Першим інструментальним обстеженням у таких ситуаціях має бути абдомінальна ультрасонографія (рис. 4) для оцінки стану печінкової паренхіми та жовчних проток.

Розширення проток свідчить про позапечінкове походження холестазу, а відсутність такого — про внутрішньопечінковий холестаз. Виявлення розширених проток може бути утрудненим в деяких клінічних ситуаціях, включаючи часткову обструкцію проток, у пацієнтів із цирозом печінки або ПСХ (коли утворення рубців перешкоджає розширенню проток).



Примітки: МР ХПГ — магнітно-резонансна холангіопанкреатографія; ЕР ХПГ — ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія; АМА — антимітохондріальні антитіла.

Рисунок 4 — Алгоритм обстеження пацієнта з підвищенням ЛФ

Підвищення ГГТ, білірубину, патологічні показники синтетичної функції печінки

Підвищення рівня сироваткової ГГТ може спостерігатись при досить широкому колі патологічних станів, включаючи захворювання підшлункової залози, інфаркт міокарда, ниркову недостатність, хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет, алкоголізм. Також високі цифри ГГТ можуть спостерігатись при прийомі низки медикаментів, наприклад барбітуратів. Цей фермент має високу чутливість для діагностики захворювань печінки, але його практичне застосування значно обмежене низькою специфічністю.

Збільшення ГГТ при нормальних показниках решти біохімічних печінкових тестів (включно із ЛФ) не повинно бути причиною для проведення подальших обстежень із метою виявлення патології печінки. Рекомендується використовувати ГГТ як допоміжний показник — для визначення печінкового походження ЛФ або для підтвердження алкогольної природи патології печінки при підвищенні АСТ та $АСТ/АЛТ > 2$.

Ізольована гіпербілірубінемія. Некон'югована гіпербілірубінемія може визначатись при достатньо великому переліку захворювань. Зазвичай такі випадки класифікують на пов'язані з гіперпродукцією білірубину (гемоліз, порушення еритропоезу) та розлади, зумовлені порушенням захоплення або кон'югації білірубину (наприклад, синдром Жильбера, синдром Криглера — Наяра, прийом певних фармакологічних препаратів).

Додаткові обстеження зазвичай включають загальний аналіз крові для виключення гемолітичної анемії. У випадках, коли пацієнт має анамнез синдрому Жильбера (стабільне підвищення білірубину з нормальними показниками амінотрансфераз та лужної фосфатази, розвиток жовтяниці внаслідок стресу й натще) та помірне підвищення білірубину (< 4 мг/дл), немає необхідності в проведенні додаткових досліджень [2].

Генетичні тести можуть допомогти в підтвердженні діагнозу в незрозумілих ситуаціях. У пацієнтів із персистуючою ідіопатичною некон'югованою гіпербілірубінемією, симптоматичною гіпербілірубінемією або при наявності підвищених амінотрансфераз показана біопсія печінки.

Ізольовані патологічні показники синтетичної функції печінки. Патологічні результати тестів із визначенням вмісту білірубину та протромбінового часу разом із порушеннями інших біохімічних печінкових маркерів часто зустрічаються при хронічних захворюваннях печінки. Водночас ізольовані зміни цих показників найчастіше є проявами позапечінкової патології.

Клінічний випадок

Пацієнтка Р., 42 років, звернулась зі скаргами на загальну слабкість, розумову та фізичну втомлюваність, відчуття важкості в правому підребер'ї. Симптоми виникли невдовзі після курсу антигелікобактерної терапії, коли пацієнтка протягом двох тижнів приймала пантопразол 80 мг/добу, вісмуту субцитрат 480 мг/добу,

амоксацилін 2000 мг/добу, кларитроміцин 1000 мг/добу. Не курить, алкоголь майже не вживає, у даний час ніяких ліків і дієтичних добавок не приймає, про алергічні реакції та харчову непереносимість не повідомляє. Мати пацієнтки (71 рік) хворіє на цукровий діабет 2-го типу, батько помер у віці 67 років від раку легень.

Вага пацієнтки — 57 кг, зріст — 173 см, ІМТ — $19,0$ кг/м², при фізикальному обстеженні даних щодо патології внутрішніх органів не отримано.

Результати додаткових досліджень: загальний аналіз крові та сечі — норма; цукор крові — $5,4$ ммоль/л; загальний холестерин — $4,4$ ммоль/л; біохімічні печінкові тести: АЛТ — 22 Од/л, АСТ — 24 Од/л, $\uparrow$ ЛФ — 124 Од/л; ГГТ — 48 Од/л; загальний білірубін — 14 мкмоль/л. Абдомінальна ультрасонографія — органи черевної порожнини без патологічних змін; антимітохондріальні антитіла — негативні.

Таким чином, у пацієнтки спостерігається незначна елевация лужної фосфатази печінкового походження (з урахуванням підвищення ГГТ), імовірно, внаслідок внутрішньопечінкового холестазу, спричиненого прийомом лікарських засобів.

Рекомендовано:

1. Дотримання збалансованої дієти, пріоритетною моделлю харчування є середземноморська дієта (рекомендації EASL, 2018) із збільшенням споживання рослинної їжі (овочі, фрукти, ягоди, цільні злаки, бобові, горіхи та насіння), помірним споживанням білкової їжі (яйця, м'ясо птиці, молочні продукти з низькою жирністю), регулярним вживанням морської риби та оливкової олії, максимальним обмеженням червоного й обробленого м'яса, алкоголю, солодощів та солодких напоїв.

2. Прийом препарату Рехол 400 мг (адеметіонін) по одній таблетці тричі на день протягом місяця.

3. Контрольні біохімічні печінкові тести (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ, білірубін) через 30 днів.

Вибір препарату Рехол (адеметіонін) зумовлений високою ефективністю адеметіоніну в лікуванні внутрішньопечінкового холестазу, що підтверджується позитивною динамікою показників патологічних біохімічних печінкових тестів за результатами низки досліджень¹.

Крім того, під час застосування Рехолу (адеметіоніну) в пацієнтів із клінічними ознаками холестазу відмічається вірогідна динаміка полегшення таких клінічних проявів, як жовтяничність і свербіж шкіри, спостерігається освітлення кольору сечі (рис. 5).

Дослідження, проведені для порівняння ефективності Рехолу з оригінальним препаратом адеметіоніну, підтвердили біоеквівалентність за всіма визначеними кінцевими точками порівняння — зниження або нормалізація АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ та білірубину (рис. 6).

¹ Згідно з внутрішніми даними й результатами рандомізованого подвійного сліпого порівняльного дослідження у паралельних групах для оцінки ефективності та переносимості препарату Рехол у пацієнтів із хронічними гепатитами та синдромом внутрішньопечінкового холестазу порівняно з оригінальним препаратом.

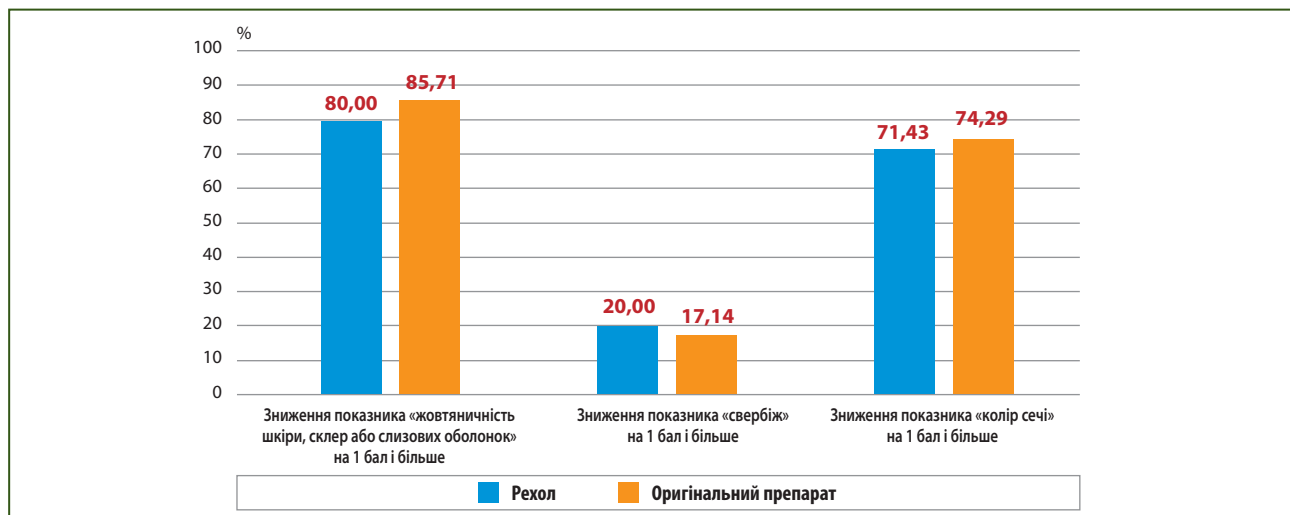


Рисунок 5 — Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось зниження клінічних симптомів холестазу на 1 бал і більше

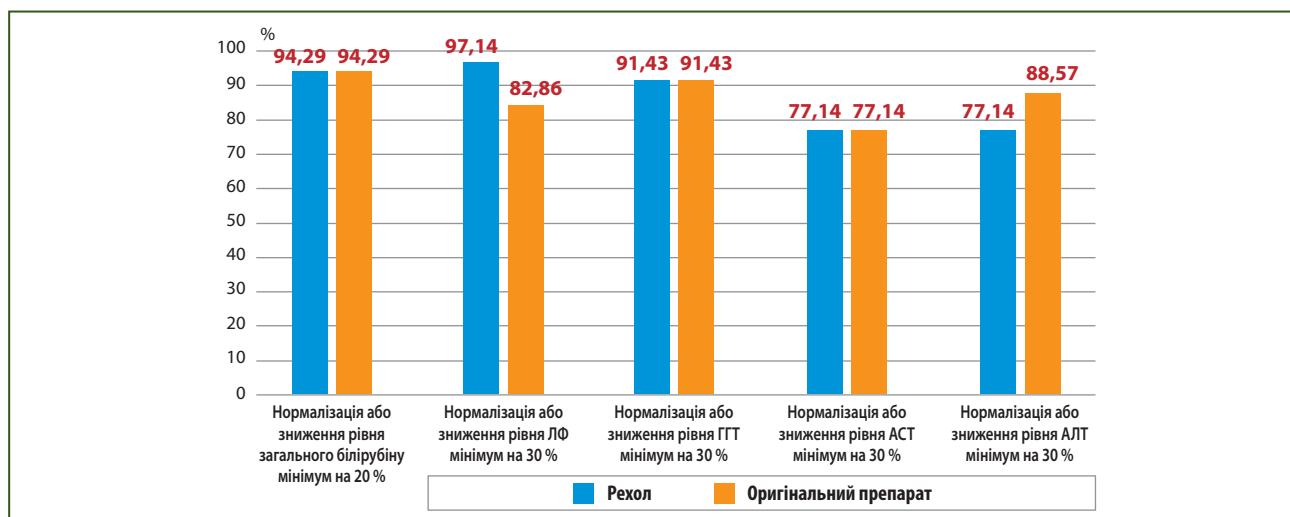


Рисунок 6 — Кількість пацієнтів, у яких спостерігалися нормалізація або зниження показників біохімічного аналізу крові

Висновки

1. До діагностичних біохімічних тестів, які часто застосовують для діагностики захворювань печінки, відносять визначення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ), тести для оцінки синтетичної функції печінки (альбумін, протромбіновий час), рівень сироваткового білірубіну.

2. Підвищення рівнів біохімічних печінкових тестів може відповідати одному з чотирьох найбільш поширених варіантів — гепатоцелюлярному, холестатичному, змішаному та ізольованій гіпербілірубінемії.

3. Діагностичний пошук при визначенні патологічних результатів біохімічних печінкових тестів планується з урахуванням анамнезу, даних фізикального обстеження, варіанта підвищення біохімічних печінкових маркерів, які звужують коло ймовірних причин.

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

Список літератури

1. Pratt D.S., Kaplan M.M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N. Engl. J. Med.* 2000. 342. 1266.
2. Kwo P.Y., Cohen S.M., Lim J.K. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am. J. Gastroenterol.* 2017. 112. 18.
3. Ruhl C.E., Everhart J.E. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology.* 2012. 55. 447.
4. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007. 45. 507.
5. Moussavian S.N., Becker R.C., Piepmeyer J.L. et al. Serum gamma-glutamyl transpeptidase and chronic alcoholism. Influence of alcohol ingestion and liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 1985. 30. 211.
6. Cohen J.A., Kaplan M.M. The SGOT/SGPT ratio — an indicator of alcoholic liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 1979. 24. 835.
7. Owen M.C., Pike L.S., George P.M. et al. Macro-alkaline phosphatase due to IgG kappa complex: demonstration with polyethylene glycol precipitation and immunofixation. *Ann. Clin. Biochem.* 2002. 39. 523.

Отримано/Received 02.07.2021

Рецензовано/Revised 13.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 16.07.2021 ■

Information about author

Oleg Shvets, PhD, Associate Professor, Head of the Association of dietologists of Ukraine, member of the Presidium of the Ukrainian Gastroenterological Association, Kyiv, Ukraine; e-mail: hyppocrat@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1434-4344>

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.

*O.V. Shvets
Kyiv, Ukraine*

**Clinical management of adult patients with pathological values
of hepatic biochemical tests**

Abstract. The hepatic biochemical values may increase due to acute or chronic liver impairment. Based on the ratio of important markers, there are hepatocellular, cholestatic, combined variants, and isolated hyperbilirubinemia. The results of the primary assessment of patients with elevated hepatic biochemical markers determine the tactics of diagnostic search and further treatment of a patient.

Keywords: transaminases; alkaline phosphatase; bilirubin; cholestasis; ademetonine

Catastrophic antiphospholipid syndrome (Asherson's syndrome) caused by a suspected intestinal neuroendocrine tumor: a case report

Abstract. Background. Every year, the number of people with rare forms of the disease is increasing worldwide. One of these is the catastrophic antiphospholipid syndrome — Asherson's syndrome. To date, it is being actively studied, but the pathophysiological mechanisms of its development have not yet been fully investigated. Our work is the first attempt to describe Asherson's syndrome on the example of a clinical case in Ukraine. Objective: to determine the factors and mechanisms that led to the death of a patient with Asherson's syndrome in Ukraine.

Materials and methods. The structural-logical analysis and the clinical-statistical method were used. **Results.** Based on clinical and laboratory criteria, our medical team established a clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus complicated by a catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). Despite treatment with glucocorticoids and anticoagulants according to international guidelines, the patient died. The autopsy results showed that the immediate cause of death was a large blood clot that blocked the pulmonary artery and its main branches. Histological examination revealed thrombosis of small vessels of the kidneys and brain; a neuroendocrine tumor (G2; pT3pNxM1b) of the small intestine with metastases to the liver, brain, myocardium and kidneys was suspected. An additional immunohistochemical study was performed to clarify the histological diagnosis. The morphological picture and results of immunohistochemical study mostly correspond to the moderately differentiated (G2) non-keratinizing squamous cell carcinoma (ICD-O code: 8070/3) with damage to the walls of the small intestine, liver, lungs, kidneys, myocardium and brain. **Conclusions.** These data emphasize that despite the rarity of Asherson's syndrome, it is always necessary to consider its probability in the presence of signs of multiple thrombosis and multiple organ failure. Because its development is the result of serious diseases, including connective tissue diseases, malignancies, infections, the etiotropic and pathogenetic treatment can prevent the development of CAPS and death.

Keywords: catastrophic antiphospholipid syndrome; systemic lupus erythematosus; squamous cell carcinoma

Introduction

The term “catastrophic antiphospholipid syndrome” (CAPS) was first described and introduced into medical terminology in 1992 by R. Asherson [1]. CAPS or Asherson's syndrome is the most severe variant of the antiphospholipid syndrome (APS) and is characterized by multiple thromboses and multiple organ failure with poor outcomes and a high rate of mortality. Approximately 1 % of patients with classic APS develop CAPS, but with 37–50 % of fatal outcomes [2, 3, 6, 19]. In 2000, the international registry of patients with CAPS was created to

investigate and develop clinical approaches and therapeutic guidelines in this condition [4]. Since 1992, it has been described approximately 500 cases of CAPS [5, 20], but there are no literature data about the registration of CAPS in Ukraine.

A precipitating factor of CAPS can be established in 50–65 % of patients, and the most frequent is infection. In 10–16 % of cases, CAPS is caused by malignancy [3, 5, 6, 19]. In this article, we described a clinical case of Asherson's syndrome caused by squamous cell carcinoma and probable systemic lupus erythematosus.

Case report

A 40-year-old Caucasian woman presented to the neurological department of Kyiv City Clinical Hospital No. 18 (clinical base of Department of Internal Medicine No. 1 of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine) with complaints of numbness and weakness in the right side of the face, right arm, pronounced general weakness, shakiness when walking, cough. Previous medical history: in 2012, a hysterectomy was performed for cervical cancer, followed by radiotherapy and chemotherapy. A month before her current admission, the patient took a course of antibiotics due to pneumonia, but cough and weakness have continued to bother. Physical examination revealed body temperature 38.5 °C, acrocyanosis, swelling of the right lower limb, arterial pressure 90/60 mmHg, heart rate 100 bpm, rhythmic pulse, dullness to percussion in basal parts of the lungs, bilaterally decreased breath sounds. Neurological examination revealed horizontal nystagmus, tongue deviation to the right, bilateral ataxia.

Initial laboratory investigations showed mild normocytic normochromic anemia, elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, a decrease in urine density. Coagulogram (fibrinogen, prothrombin time and index, thrombin time, international normalized ratio) was normal. Electrocardiography showed sinus tachycardia with signs of P-pulmonale, short PQ syndrome. The deep venous thrombosis was excluded by duplex ultrasound of the lower extremities.

Computed tomography (CT) scan of the brain revealed small hyperdense inclusions of up to 3 mm in the frontoparietal regions of the brain. CT of the chest organs showed right atrial thrombus, pulmonary thrombosis, areas of lung tissue consolidation of 21 × 36 mm in the S2 of the right lung

(probably due to pulmonary embolism), liquid in the left pleural cavity and pericardial cavity, mediastinal lymphadenopathy. CT scan of the abdominal cavity, retroperitoneal space, and pelvis revealed multiple hypodense multifocal changes of up to 22 mm in the liver parenchyma, multiple multifocal changes in the spleen, multiple wedge-shaped perfusion defects in both kidneys, small amount of liquid in the retrovesical space, absence of uterus, supravascular lymphadenopathy (Fig. 1).

Magnetic resonance imaging of the brain revealed multiple irregular foci with fuzzy contours ranging from 3–6 to 9–12 mm in the cortical-subcortical regions of the left frontal, parietal, occipital, right frontal, and parietal lobes of the brain, in the left hemisphere of the cerebellum.

Due to the suspicion of systemic connective tissue disease and antiphospholipid syndrome, the patient was transferred to the therapeutic department for further examination and treatment under the supervision of the staff of the Department of Internal Medicine No. 1 of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine). Additional laboratory investigations showed highly positive antinuclear antibodies (1 : 3200) and positive lupus anticoagulant (antiphospholipid antibodies). Based on previous medical history, current clinical picture, additional investigations data, as well as using SLICC [7] and CAPS criteria [8, 9], the clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) complicated by probable catastrophic antiphospholipid syndrome was made, but at the same time, the risk of recurrent cervical cancer with multiple metastases was not excluded. The treatment with glucocorticoids, parenteral anticoagulants (heparin), and then oral anticoagulants (warfarin) in appropriate and recommended doses was initiated under the control of the relevant indicators

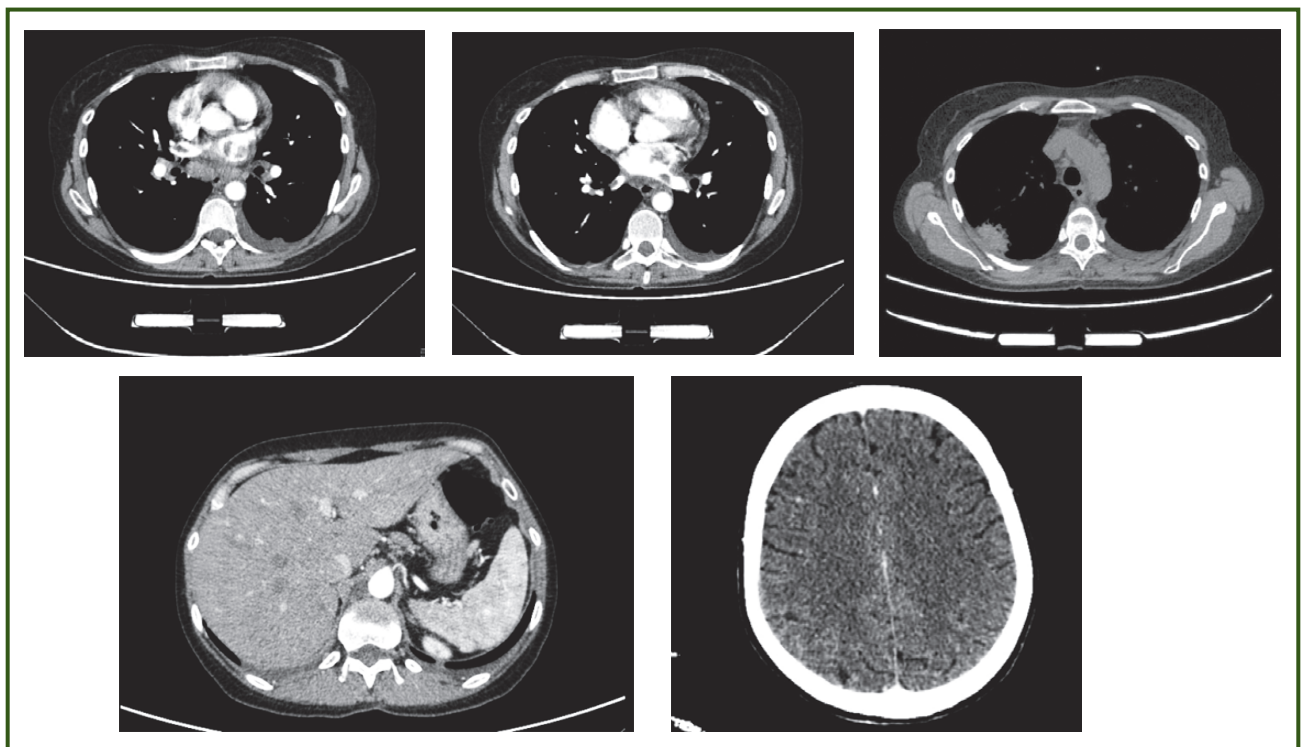


Figure 1 — CT scans of the brain, organs of the chest and abdomen

of coagulogram [10, 11]. Within several days after the start of treatment, the patient noted a slight improvement in her condition, a decrease in temperature. But over the next 8 days, the woman had increased shortness of breath and general weakness. On day 12 of treatment, palpitations, severe shortness of breath, loss of consciousness, BP 70/30 mmHg, heart rate 125 bpm were detected. The patient was transferred to the intensive care unit with a preliminary diagnosis of high-risk acute pulmonary embolism, and emergency treatment was initiated [12]. Unfortunately, the patient died the next day.

The autopsy showed that the immediate cause of death was a large thromboembolus occluding the pulmonary artery and its main branches. Histological investigation revealed thrombosis of the small vessels of the kidneys and brain; a neuroendocrine tumor (G2; pT3pNxpM1b) of the small intestine with metastases to the liver, brain, myocardium, and kidneys was suspected. To clarify the histological diagnosis, an additional immunohistochemical study was conducted. The results were as follows: tumor cells turned

out to be negative for chromogranin A and synaptophysin, which allows excluding the neuroendocrine origin of the tumor. Tumor cells were positive for general cytokeratin, cytokeratin 5, p40, and p63. The grade of nuclear pleomorphism is moderate. Signs of keratinization are not detected. The morphological picture and the results of immunohistochemical investigation most closely correspond to a moderately differentiated (G2) non-keratinizing squamous cell carcinoma (ICD-O code: 8070/3) with damage to the wall of the small intestine, liver, lung, kidney, myocardium, and brain (Fig. 2). However, the localization of the primary tumor remained unknown (probably, it was cervical cancer).

Discussion

To the present day, the pathophysiological mechanisms of CAPS development are not fully understood, which is associated with a rather rare occurrence of this syndrome, especially in cancer patients, but the concept of thrombotic storm was proposed [11, 13]. Different malignancies are associated with the presence and production of antiphospholipid

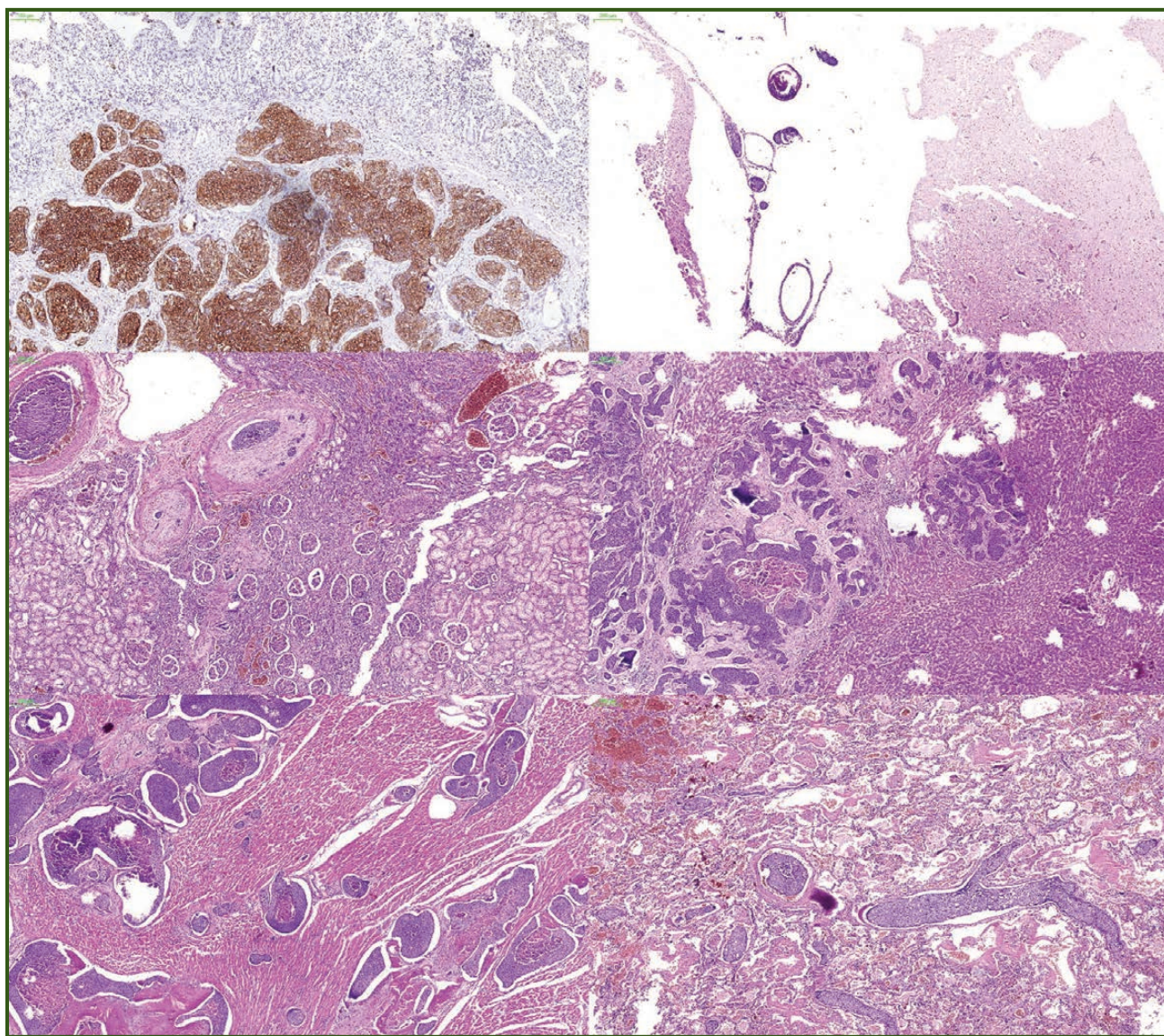


Figure 2 — Results of histological and immunohistochemical investigation of the small intestine, brain, kidneys, liver, myocardium, and lungs

antibodies followed by the launch of the thrombophilic cascade and further development of APS and CAPS [6, 14, 18]. The clinical picture of CAPS requires a differential diagnosis with sepsis, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome, acute disseminated intravascular coagulation and haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome [11, 15].

In this article, we presented a clinical case in a patient with the clinical diagnosis of SLE complicated by CAPS, but further investigation of autopsy material didn't reveal the histological signs of SLE (lupus nephritis) [8]. On the other hand, there were multiple foci of the moderately differentiated non-keratinizing squamous cell carcinoma, which, in our opinion, probably were metastasis of cervical cancer. We assume that the main trigger factor in the development of CAPS in this patient was squamous cell carcinoma. However, we cannot explain such a high antinuclear antibodies titer even though some tumors may be accompanied by an increase of these antibodies [16, 17]. Therefore, the question remains open for us whether the patient had systemic lupus erythematosus or not. In our opinion, it is possible that SLE could act as another triggering and complicating factor. Furthermore, according to literature data, the high titer of antinuclear antibodies is associated with a higher mortality rate [15].

Conclusions

This clinical case of Asherson's syndrome is first described in Ukraine. Its practical significance lies in the fact that, despite rare occurrence, it is always necessary to consider its likelihood in the presence of signs of multiple thromboses and multiple organ failure. Since its development is a consequence of serious diseases, including connective tissue diseases, malignancies, infections, the etiologic and pathogenetic treatment can prevent the development of CAPS and death.

References

1. Asherson R.A. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.* 1992. 19(4). 508-12.
2. Cervera R., Piette J.C., Font J. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002. 46. 1019-27.
3. Bucciarelli S., Espinosa G., Cervera R. et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006. 54. 2568-2576.
4. Cervera R. CAPS Registry. *Lupus.* 2012. 21(7). 755-7.
5. Rodríguez-Pintó I., Shoenfeld Y., Erkan D., Garriga R.E., Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Lupus.* 2016. 25. 12-3.
6. Miesbach W. Malignancies and catastrophic anti-phospholipid syndrome. *Clinic Rev. Allerg. Immunol.* 2009. 36. 91-97.
7. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012. 64(8). 2677-86.
8. Asherson R.A., Cervera R., de Groot P. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003. 12. 530-534.
9. Cervera R., Font J., Gómez-Puerta J.A. et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2005. 64. 1205-1209.
10. Legault K., Schunemann H., Hillis C. et al. McMaster RA-RE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2018. 16(8). 1656-1664.
11. Carmi O., Berla M., Shoenfeld Y., Levy Y. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev. Hematol.* 2017 Apr. 10(4). 365-374.
12. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014. 35(43). 3033-69, 3069a-3069k.
13. Kitchens C.S. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am. J. Med.* 1998. 104. 381-385.
14. Asherson R.A. Antiphospholipid antibodies, malignancies and paraneoplastic syndromes. *J. Autoimmun.* 2000 Sep. 15(2). 117-22.
15. Sciascia S., Lopez-Pedraza C., Roccatello D., Cuadrado M.J. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2012 Aug. 26(4). 535-41.
16. Heegaard N.H., West-Nørgaard M., Tanassi J.T. et al. Circulating antinuclear antibodies in patients with pelvic masses are associated with malignancy and decreased survival. *PLoS One.* 2012. 7(2). e30997.
17. Fernández-Madrid F., VandeVord P.J., Yang X. et al. Antinuclear antibodies as potential markers of lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 1999 Jun. 5(6). 1393-1400.
18. Gökhan Özgür, Cengiz Beyan. Therapeutic apheresis in the treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfusion and Apheresis Science.* 2018. 57(1). 13-15.
19. Rodríguez-Pintó I., López-Benjume B., Espinosa G., Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2021. 28(1). 39-43.
20. Ruffatti A., Silvestro G., Marson P. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Lessons from 14 cases successfully treated in a single center. *J. Autoimmun.* 2018. 93. 124-130.

Received 13.06.2021

Revised 28.06.2021

Accepted 06.07.2021 ■

Information about authors

V.P. Shypulin, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: shypulin@me.com; <https://orcid.org/0000-0002-6780-130X>
 V.V. Cherniavskiy, MD, PhD, Professor of the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Vvch1979@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5831-8810>
 L.S. Hvozdecka, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: lesyasg@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3973-762X>
 A.V. Neverovskiy, PhD Candidate, Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ArtemNeverovskiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2618-6347>
 V.V. Tishchenko, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: vtishchenko2@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4157-4428>

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

Funding information. This research received no specific funding or grant during its writing.

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

Катастрофічний антифосфоліпідний синдром (синдром Ашерсона), обумовлений ймовірною нейроендокринною пухлиною кишечника: випадок із практики

Резюме. Актуальність. Щороку в усьому світі кількість людей із рідкісними формами хвороб збільшується. Однією з них є катастрофічний антифосфоліпідний синдром — синдром Ашерсона. На сьогодні він активно досліджується, однак патофізіологічні механізми його розвитку ще не вивчені до кінця. Наша робота є першою спробою опису синдрому Ашерсона на прикладі клінічного випадку в Україні. **Мета:** визначення факторів і механізмів, що призвели до смерті пацієнта з синдромом Ашерсона в Україні. **Матеріали та методи.** Під час роботи використані структурно-логічний аналіз і клініко-статистичний метод. **Результати.** На основі комплексу клінічних і лабораторних критеріїв наша медична група поставила пацієнту клінічний діагноз системного червоного вовчак, ускладненого катастрофічним антифосфоліпідним синдромом. Незважаючи на лікування глюкокортикоїдами та антикоагулянтами відповідно до міжнародних рекомендацій, пацієнт помер. Результати розтину показали, що безпосередньою причиною смерті став великий тромб, який закупорював легеневу артерію та її основні гілки. При гістологічному дослідженні було

виявлено тромбоз дрібних судин нирок і мозку, підозрювали нейроендокринну пухлину (G2; pT3pNxрM1b) тонкої кишки з метастазами в печінку, мозок, міокард та нирки. Для уточнення гістологічного діагнозу було проведено додаткове імуногістохімічне дослідження. Морфологічна картина і результати імуногістохімічного дослідження найбільше відповідають помірно диференційованому (G2) незроговілому плоскоклітинному раку (код МКХ-О: 8070/3) із пошкодженням стінок тонкої кишки, печінки, легенів, нирок, міокарда та мозку. **Висновки.** Наведені дані підкреслюють, що, незважаючи на рідкість синдрому Ашерсона, завжди необхідно враховувати його ймовірність у разі ознак множинного тромбозу та поліорганної недостатності. Оскільки його розвиток є наслідком серйозних захворювань, серед яких захворювання сполучної тканини, злоякісні утворення, інфекції, етіотропне та патогенетичне лікування може запобігти розвитку катастрофічного антифосфоліпідного синдрому та смерті.

Ключові слова: катастрофічний антифосфоліпідний синдром; системний червоний вовчак; плоскоклітинний рак

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 «Дніпровський державний медичний університет», м. Дніпро, Україна

Брати Аскоченські: Аристарх — лікар, Віктор — публіцист

Резюме. У статті наведені життєвий шлях і професійна діяльність братів Аскоченських із роду священнослужителів. Старший Віктор (1813–1879) обрав собі за місію вдосконалення і розвиток духовної сфери людини. Молодший Аристарх (1817–1896) здобув медичну освіту. Працював земським лікарем на Катеринославщині (сучасній Дніпропетровщині). Став доктором медицини, військовим лікарем. Брати Аскоченські зробили вагомий внесок у розвиток медичної науки і практики, в публіцистичну та культурно-освітню сферу.

Ключові слова: Віктор та Аристарх Аскоченські; публіцист; земський лікар; Тимофіївська глина; Катеринославщина (Дніпропетровщина)

У середині XIX століття в культурному світі Катеринослава вирізнялися колоритні постаті братів Аскоченських. Старший Віктор (1813–1879) обрав собі за місію вдосконалення і розвиток духовної сфери, а молодший Аристарх (1817–1896) — медичну ниву, лікував тіло. Доля Аристарха виявилася недостатньо вивченою під час його перебування на Катеринославщині.

Походження

Відомо, що батько братів Аскоченських, Іпатій Оскошний, був потомственным священником. Заслугує на увагу епізод із його життя про зміну прізвища. З цього приводу писав у своєму щоденнику син церковнослужителя Віктор Іпатійович: «Генеалогія моя вовсе не состоит из тех лиц, которые пузаты и знаменитостью, и богатством. Мой прадедущка был поп; Господь благословил его обзавестись детками; один из сынов его, по имени Иван, родился в селе Аскошном Землянского уезда Воронежской губернии. Дедушки мои, которых числом, кажется, было до десятка, под скромным прозванием Поповых разошлись по разным селам в качестве небольших, весьма небольших сановников церковной иерархии, а родной мой дедушка Иван Иванович остался в том же Аскошном в

должности стихарного дьячка. Из благодарности к месту, видевшему рождение как самого о. Ивана, так и детей его, мой дедушка переименовал фамилию Поповых на Аскошных и повелел вперед именоваться так всему своему потомству...» [1].

Голові родини Іпатію з часом не сподобалося прізвище Аскошний, і він змінив його на Оскошний. Згодом отець Іпатій чомусь почав підписуватися Отскоченський. Його діти, Віктор та Аристарх, під цим прізвищем пішли до школи. За спогадами старшого, Віктора, у школі їх дражили «отскочками». Брати сердилися, плакали, билися через таке глузування, але змінити нічого не могли. Тоді Віктор почав підписуватися Аскоченський, невдовзі до нього приєднався й Аристарх. Діти стійко відстоювали свої погляди. Мало-помалу до цього прізвища всі звикли [2].

За тогочасним звичаєм священнослужителі самі навчали грамоти своїх дітей. Не була винятком й родина Аскоченських. Віктор та Аристарх навчилися дома не тільки грамоти, а й церковних співів. Отець Іпатій мав авторитет у церковних співах в усій Воронежській губернії. Тому його діти заохотки бігали до церкви і співали на криласі стихарі. Брати підтримували дружні родинні стосунки все життя, хоча їх професійні вподобання розійшлися.



Місто Катеринослав.
Головний корпус губернської земської лікарні.
Початок XX століття

Аристарх Аскоченський

Аристарх народився в 1817 році. Скінчив Воронежську духовну семінарію, вступив до Московського університету, звідки був випущений у 1843 році зі званням лікаря. Потрапив на Катеринославщину. Обіймав посаду земського лікаря у Верхньодніпровському повіті Катеринославської губернії, у 1849–1857 роках працював ординатором у губернській лікарні. Успішно склавши іспит на ступінь доктора медицини, у 1858 році Аристарх Аскоченський переїхав до Курської губернії. Там він працював старшим лікарем у закладі Громадського піклування (1858–1864). Згодом фахівець став інспектором Таврійської і Тульської губернських лікарських управ. У 1876 році працював на посаді старшого ординатора клініки душевних хвороб при Петербурзькому госпіталі. Успішно захистив докторську дисертацію в Імператорській (Санкт-Петербурзькій) медико-хірургічній академії.

Під час Російсько-турецької війни (1877–1878) Аристарх Іпатійович — головний лікар 49-го госпіталю. А ще він активно займався науковою і видавничою діяльністю. Друкувався в періодиці, зокрема у виданнях «Архив судебной медицины», «Современная медицина», «Друг здоровья» та інших. Доктор медицини Аристарх Аскоченський у багатьох життєвих питаннях поділяв позицію старшого брата Віктора, був відданим його соратником й активним публіцистом.

Після відставки військовий лікар А. Аскоченський оселився на Катеринославщині. У 1862 році працював у міській лікувальній управі. На той час у нашому краї популярністю користувалася так звана тимофіївська глина або, як її ще називали, алюмінієво-залізний глей. Назва пішла від прізвища поміщика Олександра Олександровича Тимофієва — власника села Спокойствие Верхньодніпровського повіту Катеринославської губернії (територія сучасного Софіївського району). У Девладовій балці (названа на честь місцевого землевласника й підприємця Девладова) виявили глину з лікувальною дією. Зокрема, її використовували при захворюваннях шкіри і суглобів. Поміщик О.О. Тимофієв розсилав безко-



Так виглядав інтер'єр корпусу губернської земської лікарні до реконструкції



У 1880-х роках на землях поміщика Девладова видобували цілющу глину. Залізнична станція Девладове. 2009 рік

штовно цю глину не тільки по своєму повіту, а й по всій губернії. Він порекомендував її Аристарху Іпатійовичу для лікування дружини. Пересвідчившись у властивостях глини, лікар опублікував результати її хімічного аналізу, проведеного в Петербурзі магістром фармації Бремом. Аристарх Аскоченський підтримав, на відміну від деяких медиків, використання цієї глини в медичній практиці. Він написав книгу під назвою «Алюмино-железистый глей. Глина г. Тимофеева, как новое лекарство против застарелого ревматизма, хронических кожных сыпей и других болезней» (Верхньодніпровськ, 1886–1887 pp.) [3].

У газеті «Степь» від 1886 року в номері 22 опублікована стаття В.М. Стадіона «Книга доктора Аскоченського» [4]. Її автор, Веніамін Михайлович Стадіон, був землевласником Попельнастівської волості Верхньодніпровського повіту, володарем 1488 десятин на 1894 рік. Рецензент характеризував автора брошури, лікаря Аскоченського, як людину правдолюбну, із критичним ставленням до предмета, що вивчається, і хоча дещо запальну, «но не в такой мере, чтобы оступиться от пути истины и преднамеренно исказить добытые им факты».



**Успенський собор,
який не зберігся до нашого часу.
Зі старої листівки**

Веніамін Стадіон підкреслював, що брошура написана не з метою реклами, а з щирим переконанням у користі цієї речовини, благородним наміром звернути увагу лікарів і тим зробити послугу людству. Будучи принциповим рецензентом, В.М. Стадіон вважав, що брошура трохи «розтягнута». Він писав: «Если бы вместо 134 стр. она заключала в себе только 13, т.е. вдесятеро меньше, это облегчило бы восприятие материала». Землевласник стверджував, що благотворна дія тимофіївської глини при ревматизмі, травмах, висипних і виразкових подразненнях шкіри після наведених автором фактів не викликає сумніву. На його думку, про позитивний вплив глини на інші численні хвороби можна говорити тільки після більш ґрунтовних досліджень різних фахівців, а не обмежуватися незначними дослідженнями, малою кількістю спостережень одного лікаря, тим паче похилого віку.

Актуальним і нині є висловлювання В. Стадіона про необхідність раціонального впровадження медичних препаратів у лікарську практику після ретельних розглядів у наукових студіях і підтверджень. Учений навів приклади використання нових ліків, «которые ежедневно появляются с подобающими восхвалениями в медиц. журналах, чтобы через полгода или год погрузиться навсегда в реку забвения. Что сказать обо всех тех каиринях, резарцинах, пропильяминах, антипиринах и прочих «аминах», которые чуть появляются, как снова исчезают, не оставляя никаких следов эфемерного существования, кроме заметного отлива в карманах бедных пациентов». Велика кількість нових ліків надходить із-за кордону й дорого коштує, а деякі лікарі виписують їх, аби «щегольнуть современностью» [4]. Наприкінці відгуку на цю брошуру В. Стадіон радив лікарям звернути увагу на нову речовину, хімічний склад якої вже відомий, але потребує різноаспектного вивчення. Він рекомендував медичним працівникам ознайомитися з дослідженнями д-ра Аскоченського і звертатися за глиною до безкорисного і гуманного власника її — Олександра Олександровича Тимофієва. Вивченням властивостей тимофіївської глини займався й лікар Василь Скрильников — автор брошур «Лечение глиной. Врачебная экскурсия в Девладову балку» (1889), «Наблюдение над пользованием глиною из Девладовой балки г. Тимофеева» (1892).

Недалеко від місця, де видобували цю глину, землями поміщика Девладова пролягла Катерининська (нині Придніпровська) залізниця, що стала до ладу в 1884 році. Збудували проміжну станцію, що мала назву, як і навколишнє поселення, Девладове. Торгували там зерном, деревиною, сільськогосподарськими машинами і знаряддям. Будівля станції збереглася до наших часів.

Аристарх Аскоченський помер у 1896 році, переживши свого брата Віктора на 17 років.



**Олександрівський проспект, сьогодні — проспект Тараса Шевченка.
Зі старої листівки**



Публіцист Віктор Іпатійович Аскоченський
(брат лікаря)

Віктор Аскоченський

Віктор був на чотири роки старший від брата Аристарха. Після домашньої підготовки юнак вступив до Воронежського духовного училища, потім до місцевої духовної семінарії. Навчався старанно, співав у семінарському хорі, писав вірші. Як один із кращих випускників семінарії вирішив вступати до університету. Віктор написав прохання про звільнення з духовного звання, але йому відмовили. За наполяганням тодішнього ректора духовної семінарії архімандрита Євтихіана (Лестева) Віктора Аскоченського направили до Київської духовної семінарії. Разом із ним навчалися Яків Амфітеатров (майбутній архієпископ Казанський і Свіязький Антоній), дещо пізніше — Михайло Булгаков, який став відомим письменником. Крім занять церковнословесними та історичними науками, Вікторове захоплення церковним співом тривало. А ще він почав писати церковну музику, зокрема, створив кафізму для Великої суботи, канон архангелу Михаїлу та інші церковні твори. Його випускню роботу «Об обряде погребения в Церкви христианской» рецензував сам митрополит Московський Філарет (Дроздов), давши загалом позитивну оцінку.

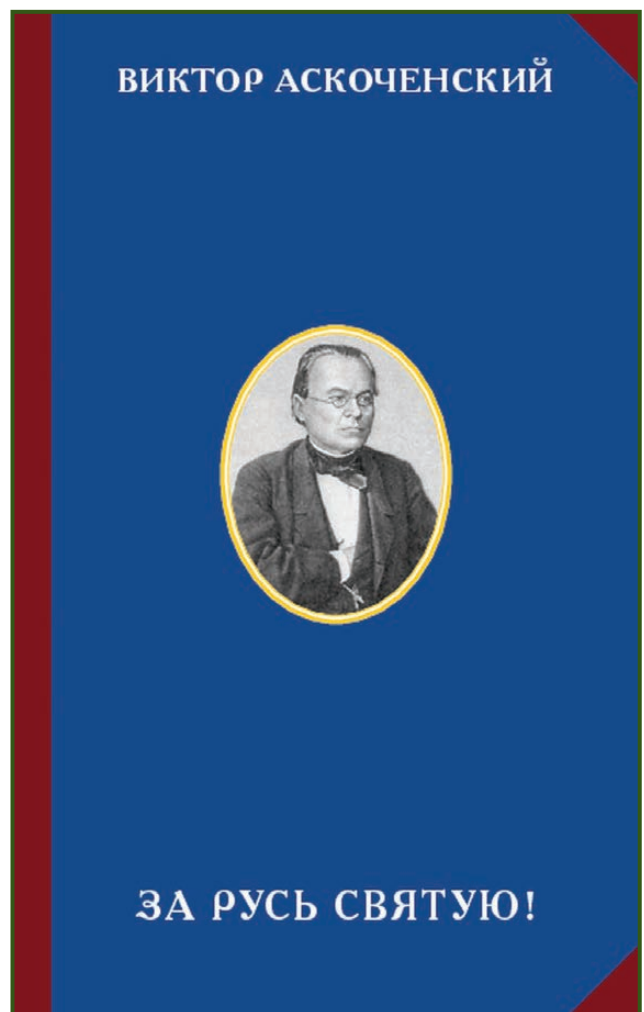
У 1839 році, коли Віктор Аскоченський закінчив навчання й отримав ступінь магістра богослов'я, його призначили бакалавром академії. Спочатку він викладав польську й німецьку мови, вивчав грецьку. З 1841-го читав курс патології. Перші публікації В.І. Аскоченського з'явилися в журналах «Воскресное чтение» (під псевдонімом «Віктор А-ий»), «Маяк», «Москвитянин», «Иллюстрации еженедельного издания всего полезного и изящного» [5].

У цей час відбулися зміни в особистому житті нашого героя. Віктор Аскоченський одружився, але сімейне щастя було короточасним. У 1844-му помер його син-немовля, згодом від сухот і кохана дружина Софія. Віктор тяжко переживав ці втрати.

У 1844 році він звільнився від духовного сану. На запрошення генерал-губернатора Південно-Західного краю Б.Г. Бібікова Віктор Іпатійович став викладачем-наставником племінника його дружини — Сергія Сипяніна, яким подружжя опікувалося. Згодом Віктор Аскоченський присвятив своєму вихованцеві збірку літературних творів. Поступово розширювалося коло його спілкування. Він товаришував з відомими письменниками, художниками, зокрема з Тарасом Шевченком, публікувався у пресі. У 1846 році навіть видав твір «Краткое начертание истории русской литературы».

З листопада 1846 року В.І. Аскоченський став радником Волинського губернського правління в Житомирі. Займався редагуванням неофіційної частини «Волинских губернских ведомостей» [6, 7]. Та негаразди не забарилися: загострилися стосунки з місцевими чиновниками, у 1847-му померла його друга дружина, залишивши сина-немовля.

У 1849 році Віктора Іпатійовича перевели до Кам'янець-Подільського на посаду голови совісного суду з виконанням обов'язків голови цивільної палати. На новому місці В.І. Аскоченський прослужив недовго. Через конфлікти з чиновницьким середовищем був змушений піти у відставку в чині колезького радника [8].



Обкладинка книги Віктора Аскоченського
«За Русь святую», перевиданої в наш час

Згодом Віктор Іпатійович переїхав до Києва й активно займався літературною діяльністю. Успішно працював над твором «История Киевской Духовной Академии, по преобразовании ее в 1819 году», видав свій перший роман «Асмодей нашего времени», друкував статті різної тематики, переважно в тижневику «Киевские губернские ведомости».

У 1857 році письменник переїхав до Петербурга, де заснував журнал «Домашняя беседа для народного чтения», перший номер якого побачив світ у липні 1858-го. Редактор-видавець нового тижневику ставив за мету «крепко стоять на твердой почве святого Православия и народности русской», протистояти «духу века сего». Він засуджував прояви атеїзму, лібералізму, безпринципності в науці, літературі, громадському та державному житті. Видання вирізнялося ідеями на захист православ'я, гострою полемічністю, про що свідчив епіграф «Служить, так не картавить; картавить, так не служит». Редакторів надходила велика пошта з інших куточків православного світу, від осіб різних віросповідання й соціальних станів. Діячі російської культури, навіть деякі священнослужителі, вказуючи на неабиякий талант Аскоченського, критикували його за гостру безкомпромісну діяльність [9].

Разом із цим відбулися й позитивні зміни в особистому житті Віктора Іпатійовича. У 1863 році, після п'ятнадцяти років вдівства, він одружився із сиротою, колишньою вихованкою, а потім помічницею начальниці Іванівської школи Санкт-Петербурга. Через кілька років у подружжя було вже троє дітей. Напружена літературна робота невдовзі далася взнаки: у письменника розвинувся ревматизм, згодом — запалення головного мозку. Віктор Аскоченський помер 18 травня 1879 року, похований у Троїце-Сергіївській пустині під Петербургом, неподалік від Стрільни. Дружина залишилася з чотирма дітьми.

Брати Аскоченські достойно прожили життя, зробили вагомий внесок у розвиток медичної науки, у публіцистичну та культурно-освітню сферу.

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

Список літератури

1. Дневник В.И. Аскоченского. Исторический вестник. 1882. Т. VII. С. 89-90.
2. Каплин А.Д. Крепкий и бестрепетный стоятель за веру Православную. Памяти Виктора Ипатьевича Аскоченского (1/14 октября 1813—18/31 мая 1879). Харьков, 2013.
3. Савчук В. «Тимофіївська глина»: до історії вивчення геологічного минулого Придніпров'я. Скарби Придніпровського степу: краєзнавчий альманах. Січеславщина. 2002. В. 4.
4. Стадион В.М. Книга доктора Аскоченского. Степь. 1886. № 22. С. 335.
5. Русские писатели. 1800—1917: Биографический словарь. Аскоченский В.И. М., 1989. Т. 1. С. 117-118.
6. О производстве чиновников. Подольские губернские ведомости. 1851. № 6. С. 45.
7. Виктор Ип. Аскоченский (Некролог). Волынские епархиальные ведомости. 1879. № 13. С. 510-511.
8. Скрипник А. Чиновники губернского Кам'яця: сторінки історії. Подольанин. 2005. 4 лютого. С. 5.
9. Критико-биографический словарь русских писателей и ученых: от начала русской образованности до наших дней. СПб., 1889. Вып. 1/2. С. 827.

Отримано/Received 16.06.2021

Рецензовано/Revised 26.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.06.2021 ■

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 "Dnipro State Medical University", 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

Askochensky brothers: Arystarkh — a doctor, Victor — a publicist

Abstract. The article presents the life path and professional activity of Askochensky brothers from the clergy family. The elder brother Victor (1813—1879) chose for himself the mission of improving and developing the spiritual sphere of a person. The younger brother Arystarkh (1817—1896) received medical education. He worked as a zemstvo doctor in the Yekaterynoslav region (modern Dnipro-

petrovsk region). He became a doctor of medicine, a military doctor. The Askochensky brothers made a significant contribution to the development of medical science and practice, to the journalistic and cultural-educational spheres.

Keywords: Victor and Arystarkh Askochensky; publicist, zemstvo doctor; Tymofiiivska clay; Yekaterynoslav-Dnipropetrovsk region

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення: +380 (67) 325-10-26.

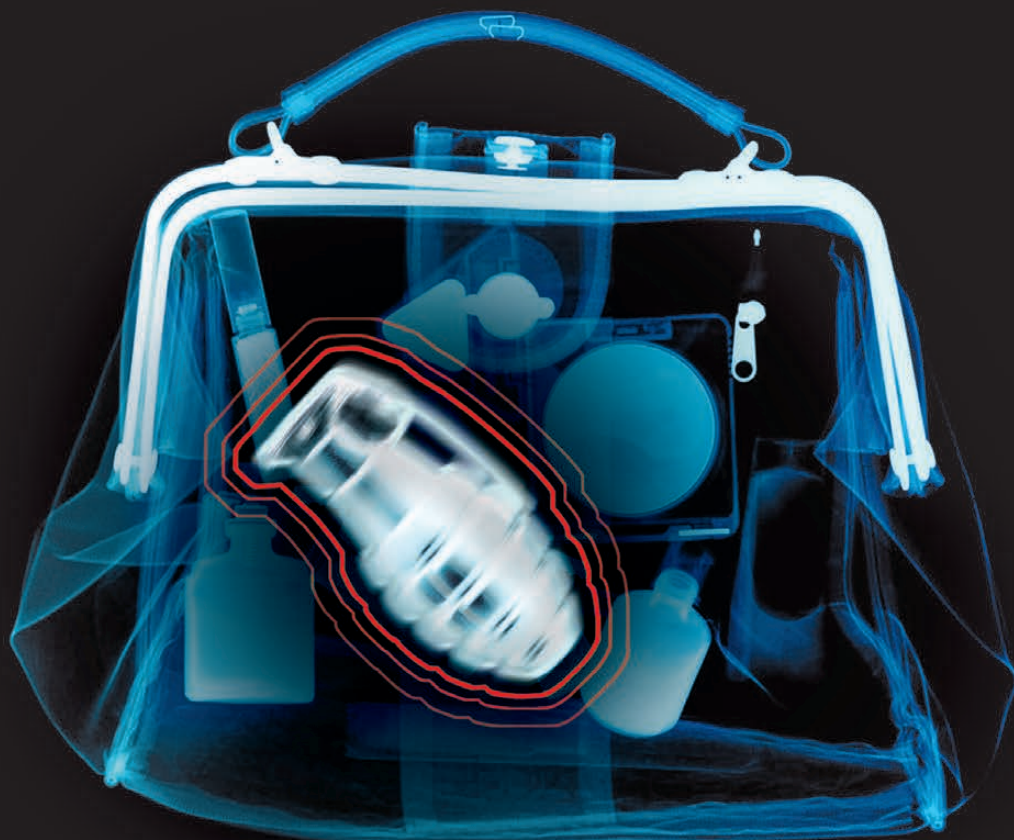
Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ		
Г01063	¹³ C дихальний тест гастроентеролога / С.И. Рапопорт, Н.А.Шубина, Н.В.Семенова. — 136 с.	120,00
Г01006	Алкогольная болезнь органов пищеварения: клинические очерки / Под ред. Н.Б. Губергриц, Н.В. Харченко. — 180 с.	120,00
Г01064	Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста / В.Т. Ивашкин. — 102 с.	50,00
Г01120	Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей / Д.И. Трухан, И.А. Викторова, Е.А. Лялюкова. — 127 с.	81,00
Г01107	Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей (2-е изд., перераб. и доп.) / Ильченко А.А. — 880 с.	555,00
Г01126	Болезни кишечника / Тарасова Л.В. — 144 с.	191,00
Г01051	Болезни печени у детей (книга + CD-диск) / И.А. Московская. — 536 с.	286,00
Г01056	Боли в животе у детей: практическое руководство / Ю.К. Абаев. — 288 с.	50,00
Г01053	Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение / И.Л. Халиф, И.Д. Лоранская. — 94 с.	95,00
Г01057	Гастроэнтерологические заболевания у детей: учеб. пособие / А.А. Звягин, А.С. Блинова, А.В. Почивалов. — 96 с.	50,00
Г01127	Гастроэнтерология / Авундук К. — 752 с.	750,00
Г01122	Гастроэнтерология / Вялов С.С. — 192 с.	102,00
Г01048	Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / А.В. Калинин и др. — 600 с.	279,00
Г01033	Гастроэнтерология. Гепатология / под ред. Николоса А. Буна, Ники Р. Колледжа, Брайана Р. Уолкера и др. — 192 с.	272,00
Г01008	Гастроэнтерология. Комплексное лечение заболеваний желудка: учеб. пособие / Р.Ш. Вахтангишвили, В.В. Кржечковская. — 320 с.	71,00
Г01025	Гастроэнтерология. Справочник практического врача / А.В. Калинин. — 320 с.	206,00
Г01059	Гастроэнтерология: актуальная лекарственная терапия: учеб. пособие / С.М. Носков. — 400 с.	69,00
Г01060	Гастроэнтерология: заболевания пищевода / Р.Ш. Вахтангишвили, В.В.Кржечковская. — 480 с.	58,00
Г01034	Гастроэнтерология: клинические рекомендации / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 208 с.	204,00
Г01061	Гастроэнтерология: конспект лекций / Н.Н. Полушкина. — 322 с.	50,00
Г01117	Гастроэнтерология: национальное руководство. Краткое издание / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. — 480 с.	493,00
Г01105	Гериатрическая гастроэнтерология: Избранные лекции / Денисова Т.П., Тюльтеяева Л.А. — 336 с.	236,00
Г01035	Детская гастроэнтерология: руководство / Т.Г. Авдеева. — 192 с.	158,00
Г01115	Диета при заболеваниях органов пищеварения / Гурвич М.М. — 288 с.	55,00
Г01086	Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром. Современное состояние проблемы / Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. — 304 с.	115,00
Г01062	Заболевания органов пищеварения у детей: учеб.пособие / О.Г. Максимова, И.И. Петрухина. — 144 с.	50,00

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД» на сайті:
WWW.BOOKVAMED.COM.UA**

ПРОПЕС®

ЗНЕШКОДЖУЄ ЗАГРОЗУ. ЗБЕРІГАЄ ЖИТТЯ



- ідентифікує антигени атипових клітин і формує потужну антиген-специфічну протипухлинну імунну відповідь
- дає початок активації протиінфекційного клітинного і гуморального імунітету
- знищує патогени, рекрутує макрофаги і активує фагоцитоз, зупиняє реплікацію вірусів



ПРОПЕС® – препарат для цілеспрямованої і раціональної терапії злоякісних новоутворень, передракових станів, хронічних інфекцій та вторинних імунodefіцитів. Регуляторні пептиди Пропесу – α -дефенсини і β -дефенсини – взаємодіють з неімуногенними фрагментами антигенів атипових клітин, перетворюючи їх на імуногенні. В результаті пухлина стає вразливою для імунної системи. Дефенсини знищують інфекційні патогени і одночасно індукують проліферацію імунокомпетентних клітин – CD4 і CD8. У разі будь-якої небезпеки імунна система вчасно отримує здатність організувати потужну антиген-специфічну протидію у відповідь.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm



Гепта-Мерц

L-орнітин-L-аспарат

ОЧІКУВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ТА ЗАХИСТ МОЗКУ^{1,4}



- Відновлює синтетичну та детоксикаційну функції печінки²⁻⁴
- Швидко зменшує показники цитолізу клітин печінки^{1,4}
- Зменшує ступінь енцефалопатії²
- Оригінальний німецький L-орнітин-L-аспарат



1. Ермолова Т.В. и соавт., 2009. 2. Корсунская И.М. и соавт., 2008. 3. De Bandt J.P., Cynober L.A., 1998; цит. по: Зингеренко В.Б., 2007; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2008. 4. Мається на увазі зменшення печінкових показників протягом першого тижня застосування згідно з Бурков С.Г. и соавт., 2010

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ГЕПА-МЕРЦ. **Склад:** ампл.: 10 мл концентрату містять L-орнітину-L-аспарату 5 г; **саше:** 1 пакет містить L-орнітину-L-аспарату 3,00 г. Фармакотерапевтична група. Гепатотропні препарати. Код АТС А 05В А 06. **Показання для застосування.** Ампл.: симптоматичне лікування латентної та вираженої печінкової енцефалопатії; лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки) із симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії. **Спосіб застосування та дози.** Ампл.: застосовувати внутрішньовенно. Зазвичай доза становить до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі прекоми або коми вводити до 8 ампул (80 мл) протягом 24 годин, залежно від тяжкості стану. Інфузійний концентрат Гепта-Мерц можна змішувати зі звичайними інфузійними розчинами. Вміст ампул слід змішувати з розчином для інфузії лише безпосередньо перед застосуванням. Перед введенням вміст ампул додати до 500 мл інфузійного розчину, але не слід розчиняти більше 6 ампул у 500 мл інфузійного розчину. Максимальна швидкість введення L-орнітину-L-аспарату становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування визначає лікар залежно від клінічного стану хворого.

Саше: вміст 1–2 пакетиків розчинити у достатній кількості рідини (склянки води, чаю або соку). Розчин приймати всередину, 2–3 рази на день. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку у крові та станом хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2–3 місяці. Немає клінічних даних щодо застосування Гепта-Мерц гранулят у дітей. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспарат діє на два основні шляхи детоксикації амонію — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амінокислотам орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється в навіоловенозних гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину карбамойлтрансфери та карбамойлфосфатсинтети, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається у навіоловенозних гепатоцитах. При патологічних станах аспартат та дикарбоксилати містяться у навіоловенозних клітинах печінки, де відіграють роль субстрату або стимулятора активації синтезу глутаміна, рівень якого при цирозі печінки зменшується на 20 % порівняно з нормальним. Це призводить до збільшення зв'язування аміаку у формі глутаміну. Глутамін фізіологічно та патофізіологічно не тільки нетоксична форма для виведення аміаку, але ще й важливий активатор синтезу сечовини (міжклітинний

обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітин та аспартат не пригнічують синтез сечовини. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що посилення глутамінового синтезу є механізмом, що знижує вміст аміаку. В деяких клінічних дослідженнях спостерігалось покращення співвідношення розгалужених амінокислот до ароматичних. **Побічна дія.** При дотриманні рекомендованих доз Гепта-Мерц звичайно добре переноситься. Можливі алергічні реакції до компонентів препарату, нудота, блювання. **Протипоказання.** Надчутливість до L-орнітину-L-аспарату чи будь-якого компонента препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень креатиніну в сироватці вище 3 мг/100 мл). **Категорія відпуску:** ампл.: за рецептом; саше: без рецепта. РЛ. МОЗ України: UA/0039/02/01. **Виробник:** Мерц Фарма ГмбХ і Ко. KraA/Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «АСІНО Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів.

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

UA-HEME-IMI-092021-003