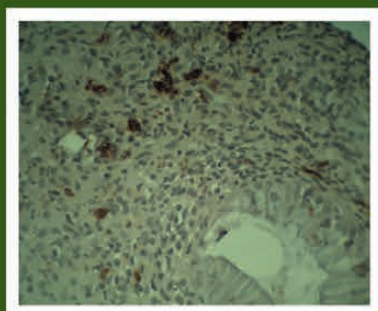




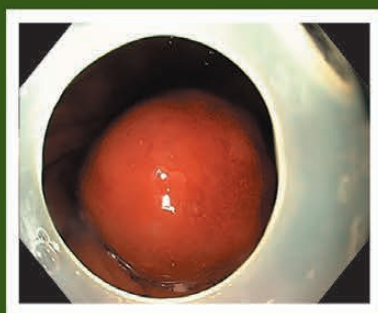
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



■ IgG4-позитивні клітини у слизовій оболонці товстого кишечника — ознака тяжкого перебігу виразкового коліту



■ Ендоскопічна ультрасонографія — високоефективна діагностика підслизових гастроінтестинальних утворень

Том 55,
№ 4,
2021

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

Меверин®

ТОЧНИЙ маршрут до усунення спазму



- **Ефективне усунення спазмів та болю**
- **Вибіркова дія на гладенькі м'язи ШКТ***
- **Нормалізація моторики**

Діюча речовина: 1 капсула містить мебевєрину гідрохлориду, пелети, що містять субстанцію, у перерахуванні на мебевєрину гідрохлорид — 200 мг. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни. Мебевєрин. Код АТХ А03А А04. Клінічні характеристики. Показання. Дорослі та діти віком від 10 років: симптоматичне лікування болю, спазмів, кишкових розладів і відчуття дискомфорту у кишечнику при синдромі подразненого кишечника; лікування шлунково-кишкових спазмів вторинного генезу, спричинених органічними захворюваннями. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого з неактивних компонентів препарату. Побічні реакції. Спостерігалися алергічні реакції переважно з боку шкіри. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя і висипання. Порушення з боку імунної системи: гіперчутливість (анафілактичні реакції).

* ШКТ — шлунково-кишковий тракт.

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу МЕВЕРИН®, капсули по 200 мг. Міжнародне непатентоване найменування: Mebeverine. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Р.П.: № UA/7725/01/01 необмежений від 03.01.2018 р. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 09.11.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM



4 ефекти в одній капсулі*:



Стимулює утворення жовчі



Покращує відтік жовчі



Усуває болісні спазми жовчовивідних проток



Покращує роботу печінки

Склад: 1 капсула містить: моркви дикої плодів і нагідок квітів екстракту густого, (7,75-13,4):1, отриманого із Моркви дикої плодів (*Daucus carota*) та Нагідок квітів (*Calendula officinalis*), екстрагент етанол 70%, в перерахуванні на суху речовину — 60 мг; цмину піщаного квітів екстракту сухого (*Helichrysum arenarium flos*), (40:1), екстрагент етанол 50% (об/об) — 50 мг; куркумін С3 комплексу, отриманого з куркуми довгої коренів (*Curcuma longa rhizomes*), (64-66):1, екстрагент етилацетат — 20 мг; куркуми довгої олії (турмеронової олії) — 5 мг; м'яти перцевої олії — 7,5 мг. **Лікарська форма:** капсули №30. **Показання:** хронічний некалькульозний холецистит. Дискінезія жовчовивідних шляхів. Хронічний гепатит (у складі комплексного лікування).

Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, обструкція жовчних шляхів, холангіт, нагноєння (емпієма) жовчного міхура, жовчнокам'яна хвороба, гострі запальні захворювання печінки та жовчного міхура, тяжка печінкова недостатність, тяжка ниркова недостатність, непрохідність сечовивідних шляхів, гострі захворювання нирок. **Побічні реакції:** з боку системи травлення: відчуття дискомфорту і здуття живота, буркотіння в кишечнику, діарея, свербіж в ділянці заднього проходу, нудота, відрижка. З боку центральної нервової системи: запаморочення, сонливість, головний біль, відчуття тяжкості в голові. Інші побічні ефекти: відчуття жару, почервоніння обличчя.

* Повноцінна комплексна дія лікарського засобу на захворювання печінки та жовчного міхура можлива тільки після курсового лікування, згідно інструкції для медичного застосування. Реєстраційне посвідчення UA/15899/01/01 від 06.04.2017 до 06.04.2022. Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Виробник: АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 09.11.2021.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

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 інструкцією 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 фармакопей), мінімальну аміполітичну 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 аміполітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим[®] капсули 10000 / Мезим[®] капсули 25000, наказ МОЗ України № 527 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

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

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

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

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

UA_MEZ_25_2020_V1-print затв. 26/11/2020.

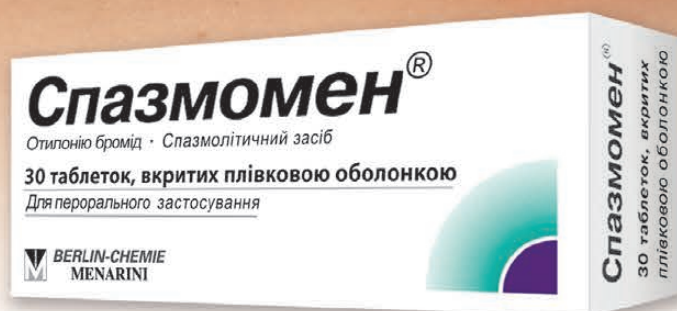


**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Спазмомен®

Отилонію бромід

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



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

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

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

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

¹ Battaglia G. et al.; Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study. Aliment. Pharmacol. Ther. 1998; 12(10):1003-10.

² Clave P. et al.; Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011; 34(4):432-42.

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

Виробник: БЕРЛІН ХЕМІ АГ, 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**

ПЕНТАСА

месалазин

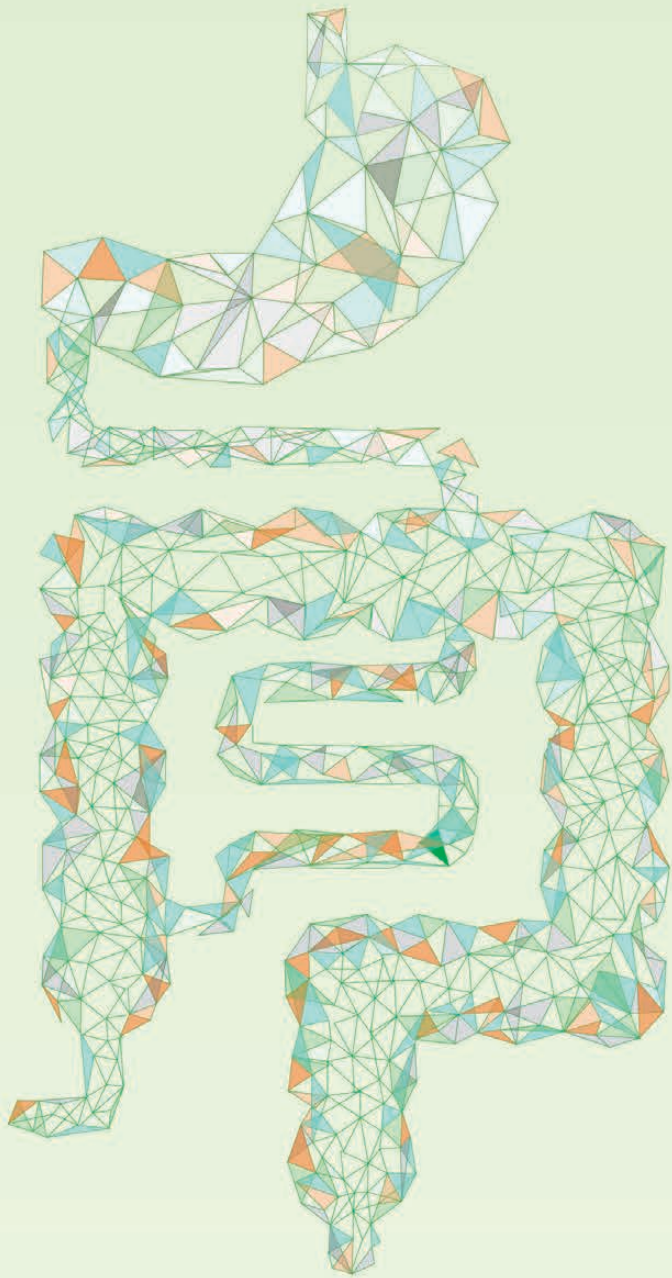
FERRING

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, 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.drz.com.ua/>. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

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

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, № 4, 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, № 4, 2021

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

Передплатний індекс: 86164

УДК 61(091)

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



Засновник

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Адреса редакції:

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

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

http://gastro.zaslavsky.com.ua

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

gastro_sbornik@i.ua
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 № 11 від 30.11.2021 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 та англійською 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. 9,53.
Тираж 3000 прим. Зам. 2021-gastro-82.

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, № 4, 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 11 dated 30.11.2021.

External reviewers:

prof. Abaturon 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 and English

Registration certificate KB № 20330-101301P.

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

Folio 60×84/8. Printer's sheet 9,53.

Circulation 3000 copies. Order 2021-gastro-82.

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 Hatieganu University
of Medicine and Pharmacy (Romania)

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

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:

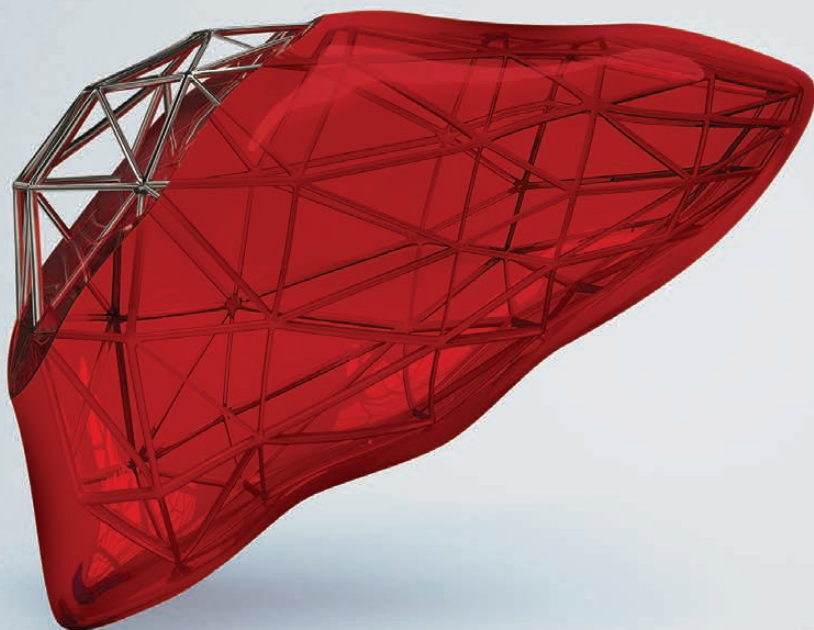
Gravirovska N.H., Candidate of Medical Sciences,
Leading Researcher (Dnipro)

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

ГЕПАМЕТІОН®

ademetionine



ПРОГНОЗОВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ПЕЧІНКИ



Лікарський засіб Гепаметіон®, ліофілізат для розчину для ін'єкцій

Склад: 1 флакон з ліофілізатом містить: діюча речовина: S-аденозил-L-метіонін 1,4 бутандисульфат у перерахуванні на адеметіонін катіон — 400 мг; 1 ампула з розчинником містить: L-лізін, натрію гідроксид, воду для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаза у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки. Внутрішньопечінковий холестаза у вагітних. Депресивні синдроми. **Протипоказання.** Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурию та/або гіпергомоцистемію (наприклад, недостатність цистатіонін бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B₁₂). Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньовенне введення необхідно проводити дуже повільно. Готувати розчин для ін'єкцій потрібно безпосередньо перед застосуванням. **Початкова терапія.** Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5–12 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 400 мг/добу, загальна добова доза не повинна перевищувати 800 мг. Тривалість початкової парентеральної терапії становить 15–20 днів при лікуванні депресивних синдромів та 2 тижні при лікуванні захворювань печінки. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання і визначається лікарем індивідуально. Ліофілізований порошок необхідно розчиняти в спеціальному розчиннику, що додається безпосередньо перед застосуванням. Препарат можна вводити у вигляді внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій. Невикористану частину розчину потрібно викинути. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: здуття живота, біль у животі, діарея, сухість у роті, диспепсія, езофагіт, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкові розлади, нудота, блювання. З боку шкіри і підшкірної клітковини: гіпергідроз, свербіж, шкірні реакції, реакції у місці введення, алергічні шкірні реакції (наприклад, висипання, свербіж, кропив'янка, еритема). З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: артралгія, м'язові судороги.

Дієтична добавка Гепаметіон®, таблетки сублінгвальні

Склад: 1 таблетка містить: активну речовину: S-аденозил-L-метіонін 1,4 бутандисульфат 380 мг (мг) [в перерахуванні на адеметіонін катіон — 200 мг (мг)]; допоміжні речовини: наповнювач: сорбіт (D-сорбіт); розпушувачі: целюлоза мікрокристалічна, полівінілпіролідон (кріосповідон); стабілізатори: кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; підсолоджувач: сахарин; ароматизатор: «Грейпфрут». **Форма випуску:** таблетки сублінгвальні № 10 в блістері, по 2 блістери в пачці з картону. **Рекомендації щодо застосування.** За рекомендацією лікаря в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело амінокислоти адеметіоніну з метою загального зміцнення організму, усунення дефіциту та покращення синтезу ендогенного S-аденозил-L-метіоніну в організмі, поліпшення білкового та ліпідного обміну. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим по 1 таблетці 2 рази на добу за 30–60 хвилин до прийому їжі. Таблетки вживати сублінгвально, поклавши таблетку під язик і повільно розсмоктуючи протягом 15–20 хвилин до повного її розчинення. Курс споживання — 30 днів. У разі необхідності курс можна повторити. **Протипоказання:** індивідуальна підвищена чутливість до складових компонентів; біполярний психоз; вік до 18 років, вагітність та період лактації. **Добавка дієтична. Не є лікарським засобом.**

Інформація наведена у скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ЛЗ Гепаметіон®, ліофілізат для розчину для ін'єкцій, та тексті маркування до дієтичної добавки Гепаметіон®, таблетки сублінгвальні. Виробник: АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Сакаганського, 139. РП № UA/15978/01/01 від 12.05.17 р. до 12.05.2022 р. ТУ У 10.8-00480862-006:2018.

Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 17.11.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

Патологія верхніх відділів
травного каналу

Pathology of Upper
Gastrointestinal Tract

Мосійчук Л.М., Татарчук О.М., Петішко О.П.
Гендерні особливості
цитокінового профілю у пацієнтів
із хронічним атрофічним гастритом 9

Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В., Зигало Е.В.,
Руденко А.І., Демешкіна Л.В., Кислова Р.М.
Особливості взаємозв'язку агресивних
та захисних факторів слизової
оболонки шлунка у хворих на патологію
езофагогастродуоденальної зони
з порушенням адаптаційного потенціалу
та вегетативного гомеостазу
(за даними PRECISE-діагностики) 15

L.M. Mosiychuk, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko
Gender features
of the cytokine profile in patients
with chronic atrophic gastritis 9

B.F. Shevchenko, N.V. Prolom, E.V. Zyhala,
A.I. Rudenko, L.V. Demeshkina, R.M. Kyslova
Peculiarities of the relationship between
aggressive and protective factors
of the gastric mucosa in patients with
esophagogastroduodenal pathology
with impaired adaptive potential and
autonomic homeostasis
(according to PRECISE-diagnostics) 15

Патологія підшлункової залози

Pancreatic Pathology

Сірчак Є.С., Настич М.М.
Імунологічні порушення та дисбіоз
товстої кишки у хворих з ураженням
жовчовивідної системи при цукровому
діабеті 2 типу та ожирінні 21

Ye.S. Sirchak, M.M. Nastych
Immunological disorders
and colonic dysbiosis in patients
with biliary lesions in type 2 diabetes
mellitus and obesity 21

Патологія печінки
і жовчовивідної системи

Pathology of Liver
and Biliary Excretion System

Діденко В.І., Меланіч С.Л.,
Ягмур В.Б., Рубан К.А.
Особливості системи гемостазу у хворих
на неалкогольну жирову хворобу печінки ... 27

Гавриленко Д.І., Силівончик Н.Н.
Застосування шкали Chronic Liver
Failure-Consortium у пацієнтів із цирозом
та бактеріальними інфекціями:
досвід однієї клініки 31

V.I. Didenko, S.L. Melanich,
V.B. Yagmur, K.A. Ruban
Features of the hemostasis system in patients
with non-alcoholic fatty liver disease 27

D.I. Haurylenka, N.N. Silivontchik
Applicability of the Chronic Liver
Failure-Consortium score in patients
with cirrhosis and bacterial infections:
a single-clinic experience 31

Патологія кишечника

Bowel Pathology

Степанов Ю.М., Тарасова Т.С.,
Стойкевич М.В., Гайдар Ю.А., Федорова Н.С.
Вивчення тканинного IgG4
у слизовій оболонці товстої кишки
в пацієнтів із запальними
захворюваннями кишечника 39

Yu.M. Stepanov, T.S. Tarasova,
M.V. Stoikevych, Yu.A. Gaydar, N.S. Fedorova
The study of tissue IgG4
in the mucous membrane
of the colon in patients
with inflammatory bowel disease 39

Фірцак М. Оцінка психічного здоров'я у хворих із синдромом підразненої товстої кишки 45	Fircak M. Assessment of mental health in patients with irritable bowel syndrome 45
--	---

**Хірургічне лікування патології
органів травлення**

Ярешко В.Г., Міхеєв Ю.О., Бабій О.М., Філімонова І.В. Вірсунгектомія в лікуванні панкреатичної гіпертензії при хронічному панкреатиті 51	V.G. Yareshko, I.O. Mikheiev, O.M. Babii, I.V. Fillimonova Wirsungectomy for pancreatic hypertension in chronic pancreatitis 51
--	---

**Surgical Treatment
of Digestive Pathology**

Огляди та лекції

Лів.52® у лікуванні захворювань печінки та жовчного міхура: чому це сьогодні актуально? 57	Liv.52® in the treatment of liver and gallbladder diseases: why is it relevant today? 57
Христич Т.М., Гонцарюк Д.О. Хронічний панкреатит: про деякі ускладнення, особливості патогенезу та перебігу 60	T.N. Hristich, D.O. Hontsariuk Chronic pancreatitis: about some complications and features of their pathogenesis and course 60

Reviews and Lectures

Клінічний випадок

Степанов Ю.М., Пролом Н.В., Коненко І.С., Тарабаров С.О., Дементій Н.П., Адамська І.М. Роль ендоскопічного ультразвукового дослідження в діагностиці підслизових новоутворень шлунка та дванадцятипалої кишки (огляд літератури та власні клінічні спостереження) 67	Yu.M. Stepanov, N.V. Prolom, I.S. Konenko, S.O. Tarabarov, N.P. Dementii, I.M. Adamska The role of endoscopic ultrasound investigation in the diagnosis of submucosal neoplasms of the stomach and duodenum (literature review and our clinical observations) 67
--	--

Case Report

Історія медицини

Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В. Професор Лев Падлевський — директор бактеріологічного інституту 77	M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov Professor Leon Padlewski — director of the bacteriological institute 77
---	---

History of Medicine

Медична книга 82	Medical book 82
------------------------	-----------------------

УДК 616.33-036.3-006-07-055

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.4.2021.247911>

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

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

Гендерні особливості цитокінового профілю у пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом

Резюме. Хронічний атрофічний гастрит, безумовно, залишається актуальною проблемою гастроентерології, однак дані щодо статевих відмінностей вмісту цитокінів при цій патології досить суперечливі.

Мета: оцінити гендерні особливості цитокінового профілю у хворих на хронічний атрофічний гастрит.

Матеріали та методи. В дослідження було включено 120 хворих, які за результатами гістологічного дослідження біоптатів мали атрофію в тілі шлунка. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, серед яких чоловіків та жінок було порівну. В усіх хворих оцінювали рівень інтерлейкінів (ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-18), фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) імуноферментним методом із використанням відповідних наборів реактивів фірми «Вектор-БЕСТ» та аналізатора Stat Fax 303 Plus. **Результати.** У чоловіків із хронічним атрофічним гастритом спостерігається більш виражений дисбаланс у бік прозапальних цитокінів, зокрема рівень ІЛ-18 вищий у 1,7 раза ($p < 0,05$), ніж у жінок. У 46,2 % пацієнтів рівень ІЛ-8 також був підвищеним у чоловіків в 1,3 раза ($p > 0,05$) порівняно з жінками. Рівень протизапального цитокіну (ІЛ-10) не має суттєвої гендерної різниці у хворих із передраковими станами шлунка. Медіана коефіцієнта співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у чоловіків в 2 рази вища порівняно з жінками: 65,36 (21,67; 154,25) проти 32,15 (12,76; 191,85) ($p < 0,05$). В осіб чоловічої статі в 1,5 раза більший і коефіцієнт співвідношення ІЛ-8/ІЛ-10, який становить 2,25 (1,29; 7,68) проти 1,49 (0,75; 9,78), але ця різниця не була статично значущою. Вміст VEGF у сироватці крові чоловіків перевищував аналогічний показник у жінок в 1,4 раза ($p < 0,05$). Встановлені прямі кореляційні зв'язки між вмістом VEGF та рівнем TNF- α ($r = 0,47$; $p < 0,05$), ІЛ-8 ($r = 0,42$; $p < 0,05$), ІЛ-18 ($r = 0,58$; $p < 0,05$) підтверджують дані про посилення експресії VEGF під впливом багатьох проангіогенних факторів росту та прозапальних цитокінів. **Висновки.** Чоловіки при підвищенні рівня ІЛ-18 та VEGF більш як на 30 % потребують динамічного спостереження з метою раннього виявлення структурних змін слизової оболонки шлунка передракової спрямованості.

Ключові слова: атрофічний гастрит; цитокіновий баланс; гендерні особливості.

Вступ

Передракові стани шлунка, до яких належить і хронічний атрофічний гастрит, безумовно, залишаються актуальною проблемою гастроентерології. Незважаючи на певні успіхи в діагностиці та лікуванні цієї патології, на жаль, залишається чимало питань щодо прогнозування перебігу хронічного гастриту на етапах розвитку кишкової метаплазії та дисплазії

слизової оболонки шлунка з урахуванням усіх можливих факторів ризику, зокрема статі пацієнта. Відомо, що чоловіки та жінки різняться не лише біологічно (біологія, фізіологія, генетика), але й за способом життя та звичками (паління, харчування, фізична активність), а також здатністю справлятися зі стресом. Тому існують особливості в поширеності хвороб за статтю [1, 2].

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

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

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

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

У сучасних концепціях патогенезу ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту велике значення надається порушенням у нейроендокринній системі травного тракту, які мають гендерні особливості. Цікавим є вивчення ролі в формуванні ерозивних процесів функції ендотелію, моторної активності шлунково-кишкового тракту, процесів мікроциркуляції і регенерації [3], що також залежать від статі хворих.

Статеві відмінності дуже важливі для фізіології і патології. Наприклад, у постпубертатному віці жінки мають більш високий ризик розвитку хронічних запальних захворювань шлунково-кишкового тракту [4, 5].

На сьогодні широко відоме поняття «гендерна медицина», яке враховує відмінності між чоловіками та жінками щодо всіх патофізіологічних шляхів, клінічних характеристик і фармакологічної чутливості, а також способу життя і культурних аспектів [6].

Активну участь у формуванні та регуляції захисних реакцій організму беруть цитокіни, які зумовлюють широкий спектр біологічних ефектів, регулюють розвиток місцевих запальних процесів у тканинах за участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини й епітелію, у межах імунної системи здійснюють зв'язок між неспецифічними захисними реакціями та специфічним імунітетом. На рівні організму цитокіни забезпечують міжклітинну взаємодію в імунній системі, здійснюють зв'язок між імунною, ендокринною, нервовою та іншими системами, забезпечують їх залучення в організацію й регуляцію захисних реакцій [7, 8].

У деяких працях [9, 10] вказано, що за рівнем прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6), можливо судити про активність запального процесу в гастродуоденальній зоні.

Дані щодо статевих відмінностей рівня захворюваності та вмісту цитокінів досить суперечливі. Так, деякі автори пишуть про відсутність різниці між чоловіками та жінками у світовій популяції [11]. Тоді як, за даними Liou та співавт., чоловіки більш схильні до за-

хворювання на рак шлунка [12]. В дослідженнях Yuan не встановлено статистично значимої різниці рівня трансформуючого фактора росту $\beta 1$ між чоловіками та жінками [13].

Мета роботи: оцінити гендерні особливості цитокінового профілю у хворих на хронічний атрофічний гастрит.

Матеріали та методи

Обстежено 120 хворих на хронічний атрофічний гастрит, які перебували у відділенні захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Подані для публікації матеріали не заперечують положенням біоетики. Критерії відбору до обстеження: атрофія в тілі шлунка за результатами гістологічного дослідження біоптатів.

Серед обстежених пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом переважали жінки ($n = 91$; 75,8 %) віком від 30 до 82 років, у середньому ($62,6 \pm 2,3$) року; чоловіків було 29 (24,2 %) осіб віком від 33 до 81 року, у середньому ($57,5 \pm 4,3$) року. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, серед яких чоловіків та жінок було порівну.

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

Для оптимізації математичної обробки результати вводили в базу даних, що побудована за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистичне опрацювання результатів провели за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1 (серійний номер AGAR909 E415822FA). Відповідність виду розподілу даних до закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. Статистичний аналіз отриманих даних включав розрахунок медіани (Me), нижнього та верхнього квантилів (Q_{25} ; Q_{75}). Порівняння кількісних показників здійснювали за до-

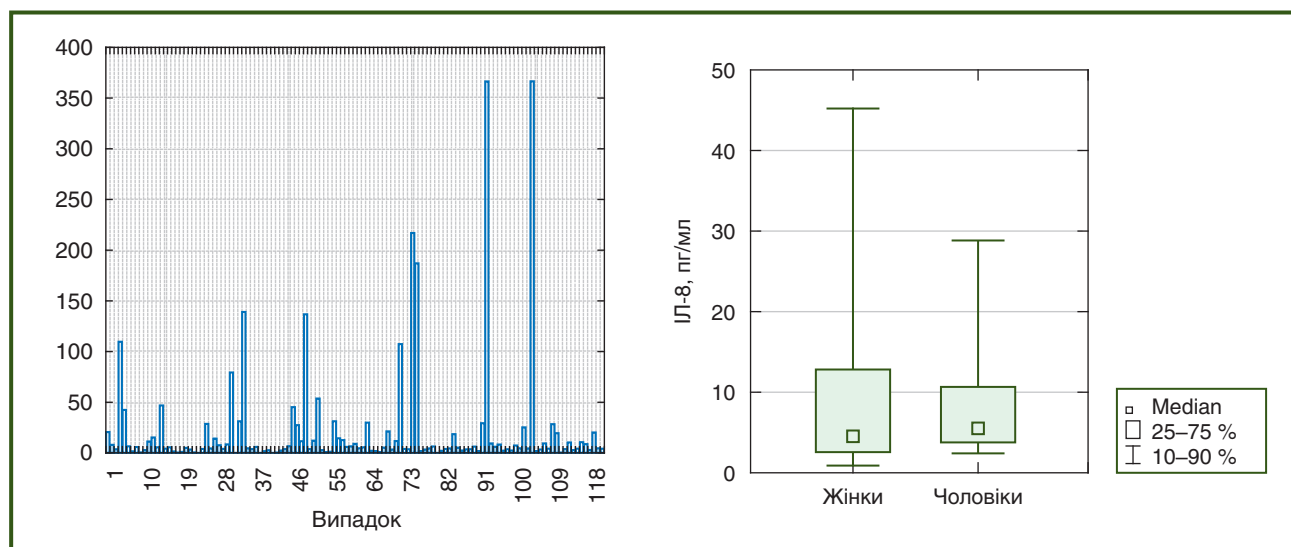


Рисунок 1 — Вміст ІЛ-8 у хворих із передраковими станами шлунка залежно від статі

помогою U-критерію Манна — Уїтні. Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче ніж 95,0 % ($p < 0,05$). Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r).

Результати та обговорення

Проведені нами дослідження показали, що в 46,2 % випадків рівень ІЛ-8 був підвищеним порівняно з показниками в контрольній групі. При цьому дані щодо ІЛ-8 у сироватці крові жінок вірогідно не відрізнялись від контрольних значень: 4,6 (2,55; 12,4) пг/мл проти 3,5 (2,62; 5,2) пг/мл ($p > 0,05$). Водночас у чоловіків вміст цього цитокіну був вірогідно підвищеним до 5,35 (3,63; 10,53) пг/мл ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою та в 1,3 раза ($p > 0,05$) порівняно з жінками (рис. 1).

Аналогічна картина мала місце при аналізі вмісту ІЛ-18, що вірогідно не відрізнявся у жінок від контрольних значень, становлячи 105,6 (64,6; 184,65) пг/мл, тоді як у чоловіків рівень ІЛ-18 був вірогідно підвищеним до 177,7 (129,35; 224,25) пг/мл ($p < 0,05$) проти

101,7 (54,5; 130,9) пг/мл у контрольній групі. Медіана концентрації ІЛ-18 у чоловіків була вище в 1,7 раза ($p < 0,05$) порівняно з жінками (рис. 2).

За результатами кореляційного аналізу встановлено, що рівень ІЛ-18 позитивно корелював із чоловічою статтю хворого ($r = 0,61$; $p < 0,05$) та наявністю кишкової метаплазії в кулі шлунка ($r = 0,56$; $p < 0,05$).

Рівень TNF- α не мав гендерної різниці, дорівнюючи у чоловіків 0,40 (0,20; 2,00) пг/мл та в жінок — 0,30 (0,10; 1,20) пг/мл (рис. 3). Статистично значущої різниці вмісту TNF- α у хворих обох статей та осіб контрольної групи не встановлено, однак у 25 % випадків відзначено підвищення рівня цього цитокіну.

Медіана рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 у жінок та чоловіків була вірогідно зниженою до 3,05 (1,0; 6,08) пг/мл та 2,6 (0,68; 6,38) пг/мл порівняно з контрольною групою — 7,55 (4,3; 13,9) пг/мл та 6,81 (3,9; 11,4) пг/мл відповідно (рис. 4). При цьому статистично значущої різниці щодо концентрації ІЛ-10 залежно від статі виявлено не було.

Подальший аналіз коефіцієнтів співвідношення про- та протизапальних цитокінів показав, що у чо-

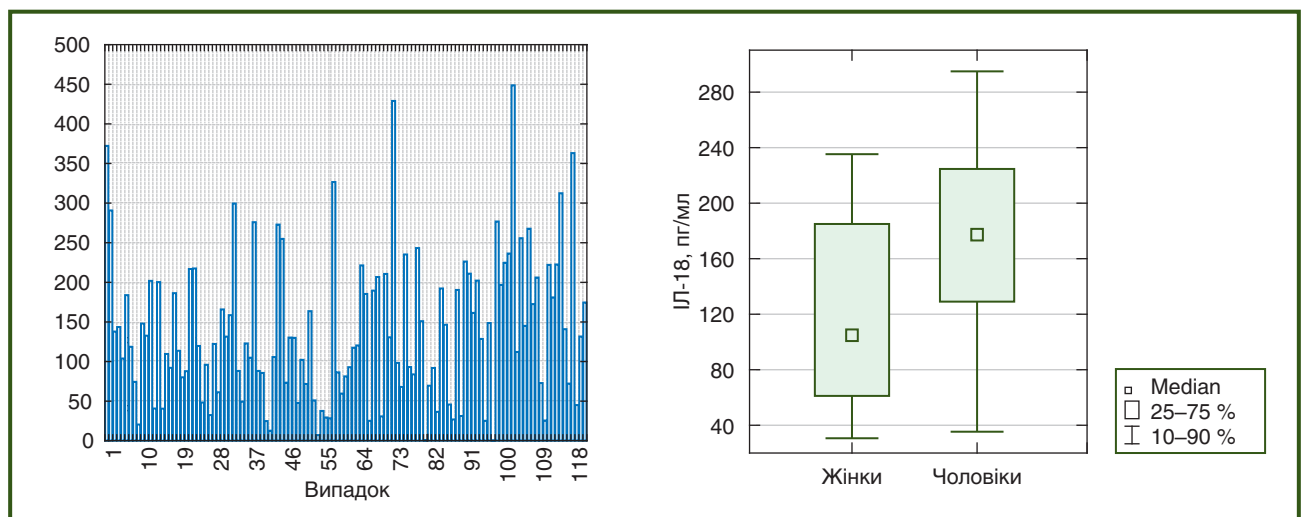


Рисунок 2 — Вміст ІЛ-18 у хворих із передраковими станами шлунка залежно від статі

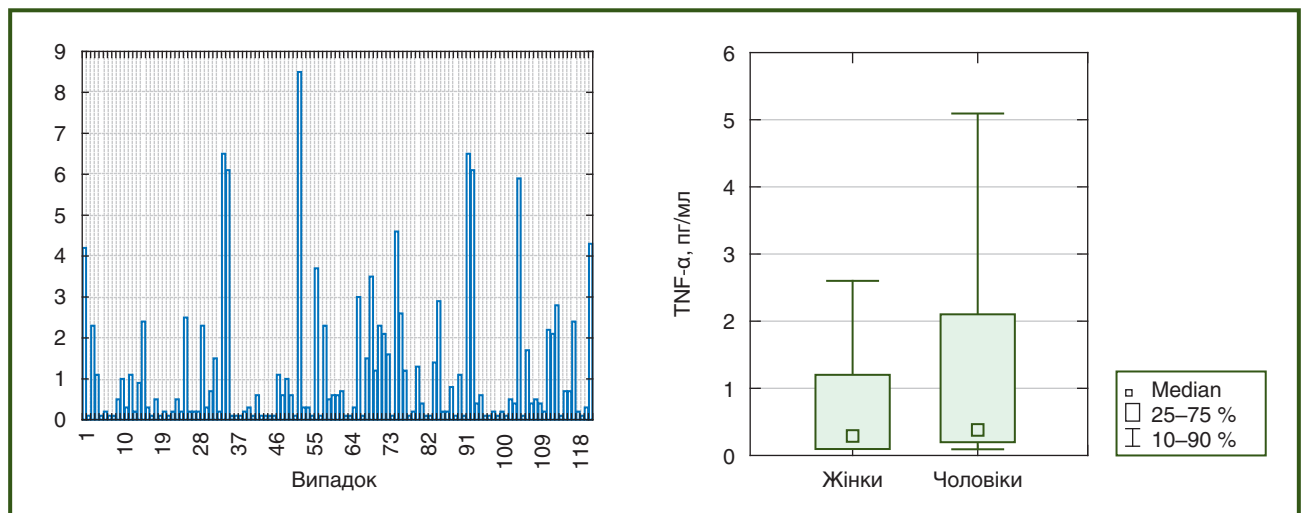


Рисунок 3 — Вміст TNF- α у хворих із передраковими станами шлунка залежно від статі

ловіків спостерігається більш виражений дисбаланс у бік прозапальних цитокінів (рис. 5). Так, медіана коефіцієнта співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у чоловіків в 2 рази вища порівняно з жінками: 65,36 (21,67; 154,25) проти 32,15 (12,76; 191,85) ($p < 0,05$). В осіб чоловічої статі в 1,5 раза більший і коефіцієнт співвідношення ІЛ-8/ІЛ-10, який становить 2,25 (1,29; 7,68) проти 1,49 (0,75; 9,78), але ця різниця не була статично значущою.

При оцінці вмісту VEGF у хворих із передраковими станами шлунка залежно від статі встановлено, що у чоловіків рівень VEGF був вірогідно підвищений в

1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з жінками: 288,35 (173,68; 415,50) мОд/мл проти 229,90 (126,10; 329,0) мОд/мл (рис. 6).

Отже, встановлене підвищення рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові не індукє секрецію протизапальних цитокінів, що може сприяти прогресуванню запальних процесів у хворих на хронічний атрофічний гастрит. У чоловіків уміст прозапальних цитокінів і VEGF вірогідно вищий, ніж у жінок. Крім того, встановлені прямі кореляційні зв'язки між умістом VEGF і рівнем TNF- α ($r = 0,47$; $p < 0,05$), ІЛ-8

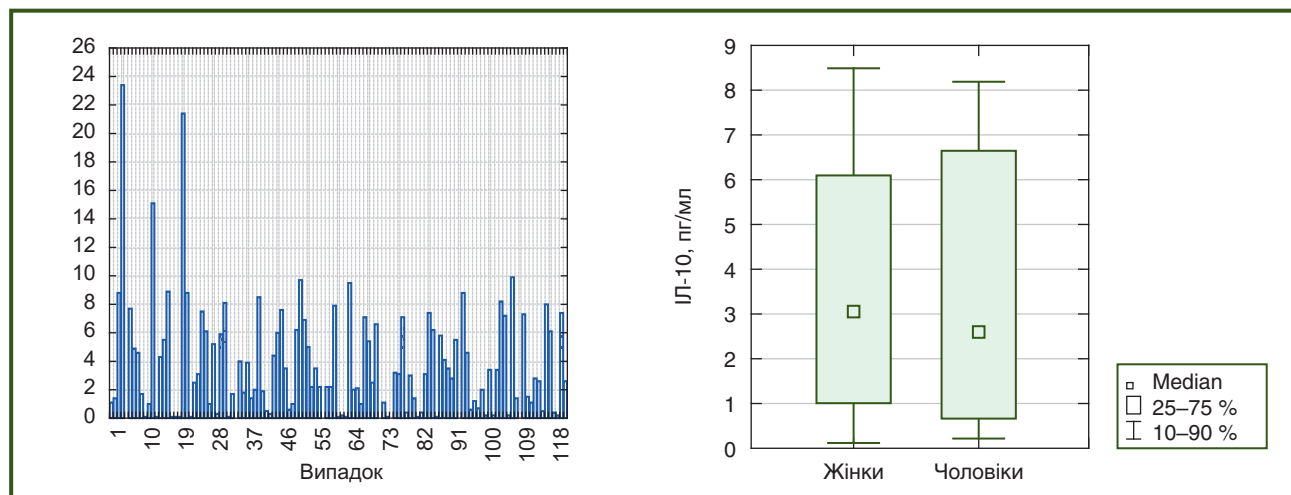


Рисунок 4 — Вміст ІЛ-10 у хворих із передраковими станами шлунка залежно від статі

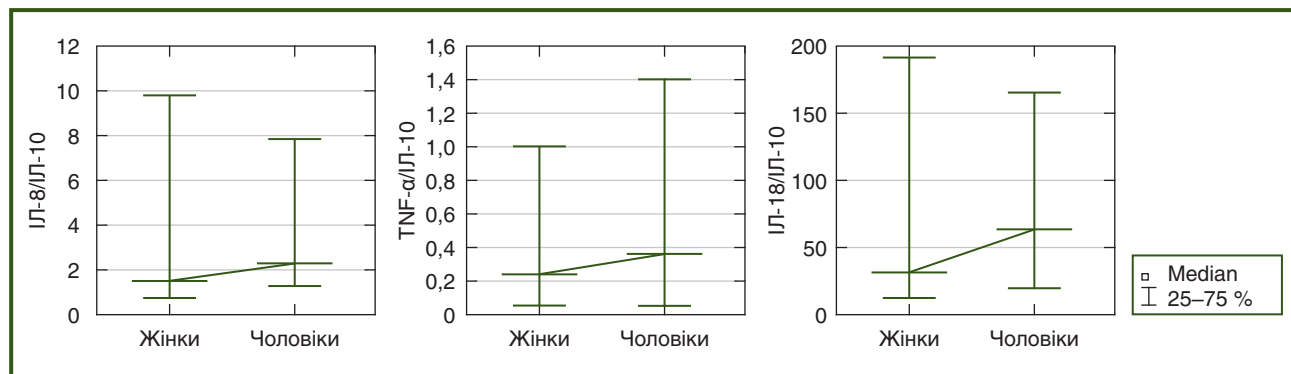


Рисунок 5 — Співвідношення про- та протизапальних цитокінів у обстежених хворих

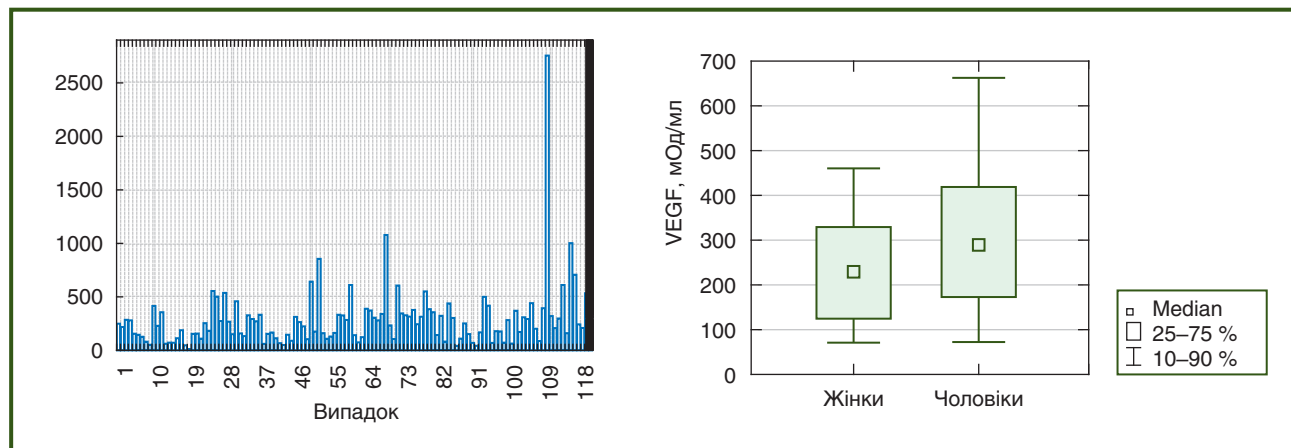


Рисунок 6 — Вміст VEGF у хворих із передраковими станами шлунка залежно від статі

($r = 0,42$; $p < 0,05$), ІЛ-18 ($r = 0,58$; $p < 0,05$) підтверджують дані про посилення експресії VEGF під впливом багатьох проангіогенних факторів росту та прозапальних цитокінів.

Висновки

1. У чоловіків із хронічним атрофічним гастритом спостерігається більш виражений дисбаланс у бік прозапальних цитокінів, зокрема рівень ІЛ-18 вищий у 1,7 раза ($p < 0,05$) в осіб чоловічої статі, ніж у жінок. Вміст VEGF у сироватці крові чоловіків перевищував аналогічний показник у жінок у 1,4 раза ($p < 0,05$).

2. Рівень протизапального цитокіну (ІЛ-10) не має суттєвої гендерної різниці у пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом.

3. Чоловіки при підвищенні рівня ІЛ-18 та VEGF більш як на 30 % потребують динамічного спостереження з метою раннього виявлення структурних змін слизової оболонки шлунка передракової спрямованості.

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

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

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

Список літератури

1. Асфандиярова Н.С. и др. Гендерная и возрастная структура множественных хронических заболеваний пациентов Рязанской области. *Клиницист*. 2017. № 11(3–4). С. 65–72. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-65-72>

2. Дзюба О.М., Чепелевська Л.А., Карамзіна Л.А. Сучасні тенденції смертності населення працездатного віку від хвороб органів травлення. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2016. № 1(67). С. 24–29.

3. Gonzalez, Z., Loganathan, P., Sarosiek, I., McCallum, R.W. Gender-related differences in gastroparesis. *The American journal of the medical sciences*. 2020. Vol. 360(5). P. 474–483.

4. Greuter T. et al. Gender differences in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2020. Vol. 101. Suppl 1. P. 98–104.

5. Першко А.М. и др. Частные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018. № 5(153). С. 140–149.

6. Ostan R. et al. Gender, aging and longevity in humans: an update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. *Clinical Science*. 2016. Vol. 130. No 19. P. 1711–1725.

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

8. Yoshimura A. et al. Negative regulation of cytokine signaling in immunity. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2018. Vol. 10(7). P. a028571.

9. Negovan A. et al. Cytokine TGF- β 1, TNF- α , IFN- γ and IL-6 gene polymorphisms and localization of premalignant gastric lesions in immunohistochemically H. pylori-negative patients. *International journal of medical sciences*. 2021. Vol. 18(12). P. 2743–2751.

10. Esedov E.M., Akhieva D.S. Proinflammatory cytokines in the gastric juice in acid-related diseases before and after standard therapy. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019. № 64(8). С. 484–489.

11. Ng S.C. Emerging leadership lecture: Inflammatory bowel disease in Asia: emergence of a “Western” disease. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2015. Vol. 30. No 3. P. 440–445.

12. Liou J-M. et al. RANTES-403 polymorphism is associated with reduced risk of gastric cancer in women. *J. Gastroenterol*. 2008. Vol. 43(2). P. 115–123.

13. Yuan X-L. et al. Gastric cancer cells induce human CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells through the production of TGF- β 1. *World J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 17(15). P. 2019–2027.

Отримано/Received 28.10.2021

Рецензовано/Revised 10.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.11.2021 ■

Information about authors

L.M. Mosyichuk, MD, PhD, Head of the Department of gastrointestinal and duodenal diseases, dietetics and medical nutrition, State Institution “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Dnipro, Ukraine; e-mail: lidiya.gastro@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9296-9473>

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

O.P. Petishko, Researcher of the Department of scientific-organizational, methodical work and information technologies, State Institution “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. **Financial Support.** The work is performed in accordance with the research plan of the State Institution “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” within the framework of the research work “To study the features of comorbid status and cytokine balance in patients with precancerous gastric conditions and to substantiate new approaches to diagnostic and treatment tactics” (state registration number 0117U000579). All patients signed an informed consent to participate in this study.

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

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

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

Gender features of the cytokine profile in patients with chronic atrophic gastritis

Abstract. Background. Chronic atrophic gastritis certainly remains an urgent problem of gastroenterology but data on sexual differences in the content of cytokines in this pathology are quite contradictory. The purpose of the study: to assess the gender characteristics of the cytokine profile in patients with chronic atrophic gastritis. **Materials and methods.** The study included 120 patients with gastric atrophy, according to histological examination of biopsies. The control group consisted of 20 healthy individuals, men and women equally. In all patients, we have evaluated the levels of interleukins (IL-8, IL-10, IL-18), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), vasculoendothelial growth factor (VEGF) by enzyme-linked immunosorbent assay using appropriate reagent from Vector-BEST kits and the Stat Fax 303 Plus analyzer. **Results.** In men with chronic atrophic gastritis, there is a more pronounced imbalance towards pro-inflammatory cytokines, in particular the level of IL-18 is 1.7 times higher ($p < 0.05$) than in women. In 46.2 % of cases, the content of IL-8 was also elevated in men by 1.3 times

($p > 0.05$) compared to women. The level of anti-inflammatory cytokine IL-10 does not have a significant gender difference in patients with precancerous conditions of the stomach. The median of IL-18/IL-10 ratio in men is 2 times higher than in women: 65.36 (21.67; 154.25) vs. 32.15 (12.76; 191.85) ($p < 0.05$). In males, IL-8/IL-10 ratio is also 1.5 times higher, which is 2.25 (1.29; 7.68) vs. 1.49 (0.75; 9.78) but this difference was not statically significant. Serum content of VEGF in men exceeded the same indicator in women by 1.4 times ($p < 0.05$). Direct correlation between VEGF content and the levels of TNF- α ($r = 0.47$, $p < 0.05$), IL-8 ($r = 0.42$, $p < 0.05$), IL-18 ($r = 0.58$, $p < 0.05$) confirm the evidence of increased VEGF expression under the influence of many pro-angiogenic growth factors and proinflammatory cytokines. **Conclusions.** With an increase in the level of IL-18 and VEGF by more than 30 %, men require dynamic monitoring for early detection of precancerous structural changes in the gastric mucosa.

Keywords: atrophic gastritis; cytokine balance; gender features

УДК 616.33-018.73-071:616.839-008.6:612.017

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.4.2021.247912>

Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В., Зигало Е.В., Руденко А.І., Демешкіна Л.В., Кислова Р.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України, м. Дніпро, Україна

Особливості взаємозв'язку агресивних та захисних факторів слизової оболонки шлунка у хворих на патологію езофагогастродуоденальної зони з порушенням адаптаційного потенціалу та вегетативного гомеостазу (за даними PRECISE-діагностики)

Резюме. Актуальність. Дисбаланс взаємодії симпатичної і парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи призводить до вегетативної дисрегуляції серцевого ритму, наслідком якої є недостатня стійкість до стресів, порушення адаптації та виснаження захисних механізмів слизової оболонки шлунка, тому метою нашого дослідження було оцінити адаптаційний потенціал організму залежно від агресивних та захисних факторів шлункового соку. **Матеріал та методи.** Був обстежений 71 хворий із патологією езофагогастродуоденальної зони з використанням PRECISE-діагностики. У шлунковому вмісті визначали рівень рН, пепсину, глікопротеїнів, фукози та сілових кислот. Хворі були розподілені на 3 репрезентативні групи: I — 30 пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми; II — 20 хворих на ахалазію кардії; III — 21 пацієнт із ускладненим перебігом виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. **Результати.** 85,2 % пацієнтів мали дисбаланс симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної системи. Симпатичні механізми домінували в 71,3 % пацієнтів. У той же час більшість пацієнтів з ахалазією кардії мали ваготонію. Адаптаційний та компенсаторний механізми були виявлені після вивчення взаємозв'язку між факторами агресії та захистом слизової оболонки шлунка. При аналізі співвідношення агресивних та захисних факторів шлункового соку були виділені такі адаптаційно-компенсаторні варіанти: 1) гіперреактивний — одночасне підвищення рівня факторів як агресії, так і захисту; 2) компенсаторний — збільшення рівня агресивних факторів на фоні нормальних захисних показників; 3) декомпенсаторний — підвищення рівня агресивних факторів одночасно зі зниженням рівня факторів захисту. **Висновки.** Адаптаційний потенціал організму 85,2 % хірургічних хворих, переважно пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії, за даними PRECISE-діагностики, визначений як знижений у вигляді зриву адаптації при декомпенсаторному варіанті співвідношення агресивних та захисних факторів шлункового соку.

Ключові слова: агресивні та захисні фактори; слизова оболонка шлунка; вегетативний тонус; адаптаційний потенціал; варіабельність серцевого ритму; езофагогастродуоденальна зона

Вступ

У регуляції секреції соляної кислоти в шлунку беруть участь центральні та периферичні механізми. Нейрогенні структури, такі як вегетативна нервова система (ВНС), кірково-підкіркові зони, ретикулярна формація, відіграють важливу роль у формуванні гастродуоденальної патології. Доведена роль стресу як головного або до-

поміжного етіологічного фактора виразкових уражень слизової оболонки шлунка (СОШ) [1]. Це означає, що за певних умов стрес-реакція перетворюється із загальної ланки адаптації організму до різних факторів навколишнього середовища в патогенний механізм. Серед численних методів оцінки рівня стресу в людини найбільш простим й загальнодоступним визначений аналіз

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

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

Для кореспонденції: Пролом Н.В., ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; конт. тел.: +38 (056) 756-44-40.
For correspondence: N.V. Prolom, SI «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Slobozhanskii ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; contact phone: +38 (056) 756-44-40.

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

варіабельності серцевого ритму (BCP) [1–3]. Система кровообігу може слугувати індикатором адаптаційних реакцій організму загалом і стресу зокрема. Таким чином, аналіз BCP дозволяє оцінити як результат адаптаційної реакції організму, так і ступінь участі в цій реакції різних рівнів і ланок регуляторних механізмів [4]. Сьогодні визначення параметрів BCP визнано найбільш інформативним неінвазивним методом кількісної оцінки вегетативної регуляції серця, що допомагає вивчити взаємозв'язок мозку і внутрішніх органів [5]. Співвідношення низьких і високих частот (LF/HF) використовується як індекс симпатико-парасимпатичного балансу. ВНС впливає як на моторику шлунково-кишкового тракту, так і на показники секреції шлункового соку (ШС) [6, 7]. Таким чином, особливості вегетативного статусу і функціонування гомеостатичних систем організму, які об'єднують секреторні, моторно-тонічні і трофічні розлади езофагогастроудоденальної зони (ЕГДЗ), визначають клінічну своєрідність захворювань цієї зони і можуть розглядатися як функціональні предиктори обтяження хвороби [8]. Такі порушення підсилюють дію інших агресивних факторів, які у фізіологічних умовах урівноважені захисними механізмами слизової оболонки верхніх відділів травного каналу [7]. Щодо захисних властивостей епітеліального бар'єра ЕГДЗ, то вони обумовлені його проникністю, внутрішньоклітинним і міжклітинним іонним обміном та станом мікроциркуляції та репарації. Безперервний шар слизового гелю та бікарбонатні іони є головними компонентами цитопротекції гастроцитів [9]. У нормальних умовах цілісність слизової оболонки підтримується захисними механізмами, які включають просвітні, преепітеліальні фактори, епітеліальний бар'єр, безперервне відновлення клітин, адекватну мікроциркуляцію слизової оболонки, сенсорну іннервацію, генерацію простагландинів й оксиду азоту, а також широкий спектр речовин, що розглядаються як медіатори запалення. Застосування аналізу BCP як методу оцінки адаптаційних можливостей організму або поточного рівня стресу становить практичний інтерес для спеціалістів різних галузей медицини. В осіб із хронічними захворюваннями підвищення ризику порушення адаптації та виснаження функціональних резервів організму може призвести до обтяження хвороби або її ускладнень [2].

Досліджуючи BCP, можна зробити висновок про функціональний резерв та адаптаційний потенціал організму людини, рівень стресостійкості, стан ВНС, що має важливе прогностичне і діагностичне значення [2]. Нещодавно, у 2018 р., в Україні було впроваджено PRECISE-діагностику, за допомогою якої проводиться аналіз BCP із використанням хмарної технології автоматизованої інтерпретації елекрокардіограми із аналізом більше 700 параметрів на основі Міннесотського коду [10]. За допомогою PRECISE-діагностики аналізують стан ВНС, рівень стресу, адаптації та ризику серцево-судинних захворювань.

Мета дослідження: оцінити вегетативний тонус, адаптаційний потенціал за показниками BCP у хворих на патологію ЕГДЗ залежно від співвідношення факторів агресії та захисту СОШ.

Матеріали та методи

Обстежений 71 пацієнт із захворюваннями ЕГДЗ, які були розподілені на 3 репрезентативні групи: I — 30 хворих із грижею стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) (42,3 %); II — 20 пацієнтів із ахалазією кардії (АК) (28,2 %); III — 21 хворий із ускладненим перебігом виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ВХДПК) (29,5 %).

Оцінку BCP проводили за результатами PRECISE-діагностики за допомогою електрокардіографа CONTECT 8000GW (Китай) із блютуз-з'єднанням і програмним забезпеченням. Для інтерпретації результатів електрокардіограми виконане підключення до вебсервісу Amazon [10]. Аналізували такі показники: симпатовагальний баланс LF/HF для визначення вегетативного тону (VT): до 0,9 — ваготонічний, від 0,9 до 1,6 — нормотонічний, більше 1,6 — симпатикотонічний; RMSSD (кількісна оцінка виснаження резервів адаптації) для визначення рівня адаптації: до 20 м/с — порушення адаптації, від 20 до 100 м/с — нормальна адаптація.

Шлункову секрецію збирали під час езофагогастроудоденоскопічного дослідження методом відсмоктування в градуйовану пробірку. У шлунковому вмісті визначали: рівень рН, концентрацію пепсину, глікопротеїнів. Функціональну активність поверхнево-епітеліальних клітин СОШ визначали за концентрацією загальних глікопротеїнів у ШС [11]. Рівень сілових кислот вивчали за методом I. Warren [12]. Вміст фукози визначали за методом, що запропонував L. Dische, за допомогою реакції із солянокислим цистеїном [13]. Концентрацію гексозамінів у ШС визначали за реакцією з ацетилацетоном у лужному середовищі за методом R. Palmer [13]. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерних програм Statistica 6.0 та Microsoft Excel 7.0. Оцінку статистичної значимості відмінностей у розподіленні відповідей у групах порівняння здійснювали з використанням критерію Стюдента і критерію χ^2 -квадрат [14].

Результати та обговорення

Показники функціонального стану надсегментарного відділу ВНС у хворих із патологією сфінктерного апарату ЕГДЗ за результатами PRECISE-діагностики наведені в табл. 1.

Аналіз співвідношення LF/HF виявив значне його підвищення у хворих I та III груп до $(3,67 \pm 1,50)$ та $(4,25 \pm 1,20)$ відповідно, що свідчить про збільшення симпатичної регуляції та зменшення парасимпатичного впливу на серцеву діяльність ($p < 0,05$). Вегетативний баланс у третини хворих II групи був порушеним у бік ваготонії з вірогідним зниженням індексу LF/HF до $(0,17 \pm 0,18)$ ($p < 0,05$). Аналіз частоти різних видів тону ВНС серед хірургічних хворих, які були обстежені, показав, що у всіх групах переважала частота симпатикотонії (57,8 %) і ваготонії (26,8 %) із перевагою останньої в 40,0 % хворих на АК ($p < 0,05$). Таким чином, проведені дослідження продемонстрували наявність у більшості хірургічних хворих (84,6 %) дисбалансу ВНС.

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

Група хворих	M ± m	Тип вегетативного тону					
		нормотонія		ваготонія		симпатикотонія	
		M ± m	n (%)	M ± m	n (%)	M ± m	n (%)
I (n = 30)	1,87 ± 1,40	1,34 ± 1,30	4 (13,3)	0,61 ± 0,12	6 (20,0)	3,67 ± 1,50*	20 (66,7)
II (n = 20)	1,21 ± 0,82	1,22 ± 1,20	3 (15,0)	0,17 ± 0,18*	8 (40,0)	2,25 ± 0,90*	9 (45,0)
III (n = 21)	1,5 ± 0,9	1,03 ± 0,60	4 (19,0)	0,46 ± 0,19*	5 (23,8)	4,25 ± 1,20	12 (57,1)

Примітка. * — $p < 0,05$ — вірогідність розбіжностей між ваготонічними та симпатикотонічними типами ВТ.

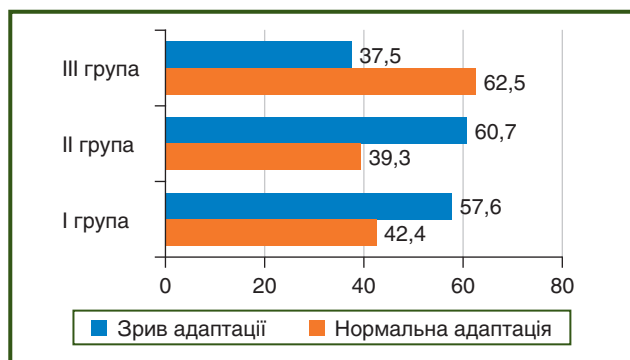


Рисунок 1 — Адаптаційний потенціал організму хірургічних хворих за показником RMSSD

У досліджених хворих за результатами PRECISE-діагностики (рис. 1) середні значення RMSSD, що характеризує адаптаційні можливості організму, були знижені у хворих I та II груп, в яких даний показник становив $(13,2 \pm 4,6)$ м/с та $(11,5 \pm 1,8)$ м/с відповідно, порівняно з хворими III групи, у яких показники коливалися в межах референтних значень ($p < 0,05$). Аналіз отриманих даних виявив, що в I та II групах переважали хворі зі зривом адаптації (рис. 1).

Результати дослідження кислотоутворюючої функції шлунка в пацієнтів із патологією ЕГДЗ наведені

в табл. 2, з якої ми бачимо, що в 76,0 % досліджених пацієнтів із ГСОД та АК переважала гіперацидна секреція. В інших нозологічних групах — анацидна. Максимальне зниження рівня рН шлункового соку відмічалось у пацієнтів II групи — $(1,4 \pm 0,3)$, що у півтора раза ($p < 0,01$) менше за контрольні показники — $(2,51 \pm 0,35)$. У 95,2 % хворих з ускладненим перебігом ВХ ДПК також переважала гіперацидна і нормаацидна секреція.

Максимальне зниження рН ШС відмічалось у пацієнтів з ускладненим перебігом ВХ ДПК $(1,10 \pm 0,25)$, що у 2,3 раза менше за контрольні показники. Ферментотворююча функція головних клітин (пепсину) була підвищеною у 40,0 % пацієнтів I групи, у яких активність пепсину зростала у 2,5 раза ($p < 0,05$) відносно контрольної групи та порівняно з II та III групами, де ферментотворююча функція головних клітин була збереженою в 63,4 % випадків. Пригнічена ферментативна активність відмічалась у 23,3 % хворих I групи — до $(0,10 \pm 0,03)$ мг/мл, що в 6 разів ($p < 0,01$) менше за контроль, та у 25,0 % пацієнтів II групи, в яких активність пепсину знижувалась до $(0,03 \pm 0,03)$ мг/мл, що у 20 разів ($p < 0,01$) менше за контроль.

Результати дослідження основного захисного фактора СОШ глікопротеїну у хворих із патологією ЕГДЗ наведені в табл. 3.

Таблиця 2 — Кислотоутворююча функція шлунка у хворих із патологією езофагогастроудоденальної зони, n (%); M ± m

Показник	Група хворих			
	I (n = 30)	II (n = 20)	III (n = 21)	Контрольна (n = 20)
Секреція:				
рН				
гіперацидна	12 (40,0) 1,40 ± 0,09	6 (30,0) 1,20 ± 0,08	5 (23,8) 1,10 ± 0,25	
нормаацидна	11 (36,7) 2,0 ± 0,6*	12 (60,0) 1,9 ± 0,7	15 (71,4) 1,8 ± 0,5	2,01 ± 0,35
анацидна	7 (23,3) 7,6 ± 0,5	2 (10,0) 7,9 ± 0,6	1 (4,8) 7,0 ± 0	
Ферментотворююча функція:				
Пепсин, мг/мл				
підвищена	12 (40,0) 1,50 ± 0,12	3 (15,0) 2,70 ± 0,44*	4 (19,0) 1,60 ± 0,44	
збережена	11 (36,7) 0,40 ± 0,14	12 (60,0) 0,38 ± 0,11	14 (66,7) 0,40 ± 0,13	0,60 ± 0,04
пригнічена	7 (23,3) 0,10 ± 0,03	5 (25,0) 0,03 ± 0,01	2 (14,3) 0,05 ± 0,03	

Примітка. * — $p < 0,01$ — вірогідність розбіжностей між показниками хворих та осіб контрольної групи.

Установлено, що концентрація глікопротеїнів у шлунковому соку в 64,8 % хворих була збереженою. У спектрі виявлених порушень підвищена активність глікопротеїнів спостерігалась переважно у хворих на ГСОД (60,0 %) із зростанням у 4,7 раза — до $(0,47 \pm 0,09)$ мг/мл ($p < 0,05$) відносно контрольних значень. Кількісний склад компонентів захисного фактора глікопротеїнового гелю (сіалові кислоти, фукоза, гексозаміни) був неоднаковим в усіх досліджених групах. Результати досліджень компонентів глікопротеїнового гелю наведені в табл. 4, з якої бачимо, що концентрація сіалових кислот підвищувалась в усіх групах. Так, у хворих II групи даний показник збільшився до $(0,47 \pm 0,17)$ ммоль/л, III групи — до $(0,39 \pm 0,07)$ ммоль/л, що відповідно в 5,2 і 4,3 раза вище від показника групи контролю ($p < 0,001$). У той же час у більшості досліджених пацієнтів концентрація фукози, навпаки, знизилась у середньому до $(0,58 \pm 0,20)$ ммоль/л. Рівень глікозамінів вірогідно зменшився до $(0,24 \pm 0,15)$ ммоль/л у пацієнтів із АК, що в 1,8 раза менше відносно контролю ($p < 0,05$).

Таким чином, у всіх пацієнтів із захворюванням ЕГДЗ співвідношення факторів агресії і захисту було різноспрямованим. Вірогідно підвищений фактор агресії відмічався у 23,8 % пацієнтів із компенсованим стенозом гастродуоденальної зони виразкового генезу, у яких рН шлункового соку знижувався до $(1,10 \pm 0,25)$, що в 1,7 раза ($p < 0,01$) менше за контроль, а протеолітична активність пепсину зростала в 3,5 раза ($p < 0,05$) відносно контролю. Слід зазначити, що підвищення активності парієтальних і головних клітин супроводжувалось активацією діяльності поверхнево-епітеліальних клітин СОШ. Концентрація глікопротеїнів у ШС зростала у цих пацієнтів відносно контрольних показників ($p < 0,01$). Зміна кількісного складу захисного фактора глікопротеїнового гелю призводила до того, що окремі його компоненти, зокрема

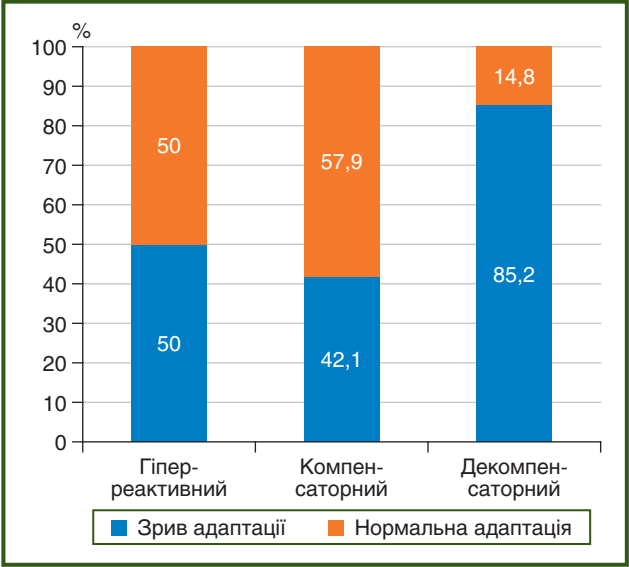


Рисунок 2 — Аналіз адаптаційних можливостей організму обстежених хворих залежно від варіантів співвідношення факторів агресії та захисту в ШС

сіалові кислоти, ставали агресивним фактором щодо поверхнево-епітеліальних клітин СОШ.

При аналізі співвідношення факторів агресії та захисту ШС були виділені такі адаптаційно-компенсаторні варіанти: 1) гіперреактивний — одночасне підвищення факторів як агресії, так і захисту; 2) компенсаторний — підвищення рівня агресивних факторів на фоні нормальних захисних показників; 3) декомпенсаторний — підвищення рівня агресивних факторів одночасно зі зниженням факторів захисту. У 65,4 % пацієнтів із ГСОД переважав декомпенсаторний варіант співвідношень, тоді як у 80,0% хворих на АК спостерігався компенсаторний варіант. У 85,3 % пацієнтів зі стенозом гастродуоденальної зони виразкового генезу

Таблиця 3 — Стан захисного фактора слизової оболонки шлунка у хворих із патологією езофагогастродуоденальної зони, n (%); $M \pm m$

Показник	Група хворих			
Концентрація глікопротеїну, мг/мл	I (n = 30)	II (n = 20)	III (n = 21)	Контрольна (n = 20)
збережена	18 (60,0) $0,15 \pm 0,02$	16 (80,0) $0,10 \pm 0,03$	12 (57,1) $0,13 \pm 0,03$	
підвищена	12 (40,0) $0,47 \pm 0,09$	4 (20,0) $0,20 \pm 0,07^*$	9 (42,9) $0,30 \pm 0,13$	$0,10 \pm 0,01$
зменшена	—	—	—	

Примітка. * — $p < 0,05$ — вірогідність розбіжностей між показниками хворих та осіб контрольної групи.

Таблиця 4 — Фактори захисту шлункового соку в обстежених хворих

Група хворих	Сіалові кислоти, ммоль/л	Фукоза, ммоль/л	Гексозаміни, ммоль/л
I (n = 30)	$0,35 \pm 0,07^*$	$0,60 \pm 0,11^*$	$0,83 \pm 0,11$
II (n = 20)	$0,47 \pm 0,17^*$	$0,59 \pm 0,22^*$	$0,24 \pm 0,15^*$
III (n = 21)	$0,39 \pm 0,07^*$	$0,56 \pm 0,19^*$	$0,62 \pm 0,10$
Контрольна (n = 20)	$0,09 \pm 0,01$	$1,14 \pm 0,02$	$0,89 \pm 0,03$

Примітка. * — $p < 0,05$ — вірогідність розбіжностей між показниками хворих та осіб контрольної групи.

переважав гіперреактивний варіант співвідношень. Аналіз адаптаційних можливостей організму хірургічних хворих залежно від різновидів дисбалансу агресивних і захисних механізмів СОШ показав, що при декомпенсаторному варіанті у 85,2 % випадків спостерігається зрив адаптаційних можливостей організму (рис. 2). Таким чином, дефіцит і диспропорція компонентів полімерних структур слизового гелю призводить до зменшення стійкості глікопротеїнів, що сприяє агресивним діям протеолітичних ферментів із подальшим формуванням патологічного процесу в слизовій оболонці ЕГДЗ на фоні зниження адаптаційних можливостей організму.

Висновки

1. За даними дослідження ВСР за допомогою PRECISE-діагностики, у 55,8 % обстежених хворих визначено суттєве порушення адаптаційних можливостей організму за рахунок хворих на ГСОД та АК, причому вираженість змін та частота виникнення були притаманні більшості хворих на ГСОД ($p < 0,05$).

2. ВНС у 85,7 % хірургічних хворих із патологією ЕГДЗ функціонує в режимі дисбалансу її симпатичної та парасимпатичної ланок із превалюванням частоти симпатикотонії (71,2 %) у спектрі виявлених порушень із ваготонічною домінантою у 40,0 % хворих на АК ($p < 0,05$).

3. При аналізі співвідношення факторів агресії та захисту ШС були виділені такі адаптаційно-компенсаторні варіанти: 1) гіперреактивний — одночасне підвищення факторів як агресії, так і захисту; 2) компенсаторний — підвищення рівня агресивних факторів на фоні нормальних захисних показників; 3) декомпенсаторний — підвищення рівня агресивних факторів одночасно зі зниженням факторів захисту.

4. Визначені основні варіанти співвідношень агресивних та захисних факторів у хворих на ГСОД: у 65,4 % випадків переважав декомпенсаторний варіант, у 80,0 % хворих на АК та у 75,3 % хворих на стеноз пілородуоденальної зони спостерігався компенсаторний варіант.

5. Адаптаційний потенціал організму 85,2 % хірургічних хворих, за даними PRECISE-діагностики, визначений як знижений у вигляді зриву адаптації при декомпенсаторному варіанті співвідношення факторів агресії та захисту в шлунковому соку.

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

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

Внесок авторів: Б.В. Шевченко — концепція та дизайн дослідження; Н.В. Пролом — вступ, висновки, редагування тексту; Е.В. Зигало — обробка клінічних та статистичних даних, виконання інструментальних досліджень, аналіз отриманих результатів, написання статті.; А.І. Руденко — обробка клінічних та статистич-

них даних, виконання функціональних досліджень; Л.В. Демешкіна — редагування статті, вступ; Р.М. Кислова — виконання інструментальних досліджень.

Список літератури

1. 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. № 15(3). P. 235-245. doi: 10.30773/pi.2017.08.17.
2. Clinical investigation report. Randomized, prospective, sham-controlled, blinded, cross-over clinical study of the effect of the virtual reality (VR) technology on the recovery of the indicators of the autonomic nervous system in healthy volunteers affected by moderate stress. *Pure Purr virtual reality techn.* 1000 N. West St., Ste 1501, City of Wilmington, Delaware 19801, 2019. 40 p.
3. Mondéjar-Guerra V., Rouco J., Novo J., Penedo M., Ortega M. Heartbeat classification fusing temporal and morphological information of ECGs via ensemble of classifiers. *Biomedical Signal Processing and Control.* 2019. Vol. 47. P. 41-48. doi: org/10.1016/j.bspc.2018.08.007.
4. 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. V. 28(7). P. 72-101. <https://doi.org/10.1063/1.5038818>
5. Sessa F., Anna V., Messina G. et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging (Albany NY).* 2018. № 10(2). P. 166-177. doi: 10.18632/aging.101386.
6. Еремина Е.Ю., Зверева С.И., Козлова Л.С. Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018. Вып. 157. № 9. С. 10-14.
7. Чижиков Д.А., Фомин Л.Б., Борисов В.И. Использование методики определения вариабельности ритма сердца для дифференциальной диагностики язвенной болезни и идиопатических язв двенадцатиперстной кишки. *Современные технологии в медицине.* 2015. Т. 7. № 2. С. 99-104. doi: 10.17691/stm2015.7.213.
8. Nadaletto B.F., Herbella F.A., Patti M.G. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery.* 2016. Vol. 159. № 2. P. 475-486. doi: 10.1016/j.surg.2015.04.034.
9. Yandrapu H., Sarosiek J. Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2015 Jun. № 17(6). P. 24. doi: 10.1007/s11894-015-0452-2.
10. PRECISE automated ECG interpretation. California, 90291, United States. 2018.
11. Шелекетина И.И., Кожухарь Н.П., Минько А.Ф., Руденко А.И. Количественный метод определения гастромукопротеидов: Инф. письмо. 1983. Вып. 63. 3 с.
12. Руденко А.И., Майкова Т.В., Мосійчук Л.М. та ін. Клініко-лабораторна оцінка функціонального стану секреторних залоз шлунка: Методичні рекомендації. 2004. 23 с.
13. Шелекетина И.И., Кожухарь Н.П., Минько А.Ф., Руденко А.И. К методике определения активности пепсина в желудочном соке. *Лаб. дело.* 1981. № 4. С. 254-255.
14. Мамаев А.Н. Основы медицинской статистики. М.: Практическая медицина, 2011. 128 с.

Отримано/Received 27.10.2021

Рецензовано/Revised 12.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 24.11.2021 ■

Information about authors

B.F. Shevchenko, MD, PhD, Professot, Head of Department of surgery of the organs of digestive system, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences Ukraine", Dnipro, Ukraine

N.V. Prolom, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; contact phone: +38 (056) 756-44-40.

Elvira V. Zyhala, PhD, Senior Researcher of the Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5026-0992>.

A.I. Rudenko, PhD, Senior Researcher of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6754-0023>.

Larysa V. Demeshkina, PhD, Senior Researcher of the Department of the Diseases of Stomach and Duodenum, Dietetics and Clinical Nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7301-1857>.

Raisa Mykolaivna Kyslova, Junior Research Fellow at the Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences Ukraine", Dnipro, 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. Information about funding. The work is performed in accordance with the research plan of 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: B.F. Shevchenko — study conception and design, the text editing; N.V. Prolom — conclusions, article editing; E.V. Zyhala — analysis and interpretation of results; draft manuscript preparation; A.I. Rudenko — analysis of statistical data, data collection; L.V. Demeshkina — article editing, resume; R.M. Kyslova — data collection.

B.F. Shevchenko, N.V. Prolom, E.V. Zyhala, A.I. Rudenko, L.V. Demeshkina, R.M. Kyslova

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

Peculiarities of the relationship between aggressive and protective factors of the gastric mucosa in patients with esophagogastrroduodenal pathology with impaired adaptive potential and autonomic homeostasis (according to PRECISE-diagnostics)

Abstract. Background. An imbalance of interaction between the sympathetic and parasympathetic links of the autonomic nervous system leads to autonomic dysregulation of the heart rate resulting in insufficient stress resistance, impaired adaptation and depletion of the protective mechanisms of the gastric mucosa. Therefore, the purpose of our research was to study adaptive potential of the body depending on the aggressive and protective factors of the gastric juice. **Materials and methods.** Seventy-one patients with esophagogastrroduodenal pathology were examined using the method of PRECISE-diagnostics. The level of pH, pepsin, glycoproteins, fucose and sialic acids in the gastric contents was determined. The patients were divided into 3 representative groups: I — 30 individuals with hiatal hernia; II — 20 patients with achalasia cardia; III — 21 people with duodenal ulcer disease complicated by stenosis. **Results.** An imbalance of sympathetic and parasympathetic links of autonomic system was detected in 85.2 % of patients. The sympathetic mechanisms dominated in 71.3 % of cases. At the same time, most patients with achalasia cardia had vagotonia. The adaptive and

compensatory mechanisms were identified after studying the relationship between the aggressive and protective factors of the gastric mucosa. When analyzing the correlation of aggressive and protective factors of gastric juice, the following adaptive and compensatory options were revealed: 1) hyperreactive, with simultaneous increase in the factors of both aggression and protection; 2) compensatory (an increase in the level of aggressive factors against the background of normal protective indicators); 3) decompensatory (an increase in the level of aggressive factors simultaneously with a decrease in protective factors). **Conclusions.** The adaptive potential of the body in 85.2 % of surgical patients, mostly those with hiatal hernia and achalasia cardia, according to PRECISE-diagnostics was defined as reduced, in the form of impaired adaptation in decompensatory type of the relationship between aggressive and protective factors of gastric juice.

Keywords: aggressive and protective factors; gastric mucosa; autonomic tone; adaptive potential; heart rate variability; esophagogastrroduodenal zone

Immunological disorders and colonic dysbiosis in patients with biliary lesions in type 2 diabetes mellitus and obesity

Abstract. Background. The microbiome plays a crucial role in maintaining homeostasis. The purpose of the research was to study the peculiarities of changes in immunological status and their relationship with colonic dysbiosis in patients with biliary lesions on the background of type 2 diabetes mellitus (DM) and obesity. **Materials and methods.** The study included 54 patients with type 2 DM and obesity of varying severity, who underwent a comprehensive examination. Two groups of those examined for type 2 DM and obesity were formed, depending on the type of lesion of the biliary system. Thus, group I included 24 patients with chronic acalculous cholecystitis, and group II consisted of 30 patients with gallstone disease. **Results.** The results of the analysis of the quantitative and qualitative composition of the colonic microflora indicate dysbiotic changes in patients with type 2 DM, obesity, and lesions of the biliary system. More pronounced disorders in the quantitative and qualitative composition of colonic microflora were diagnosed in patients of group II (with type 2 DM and obesity in combination with gallstone disease). The patients of group II significantly more often developed an increase in the number of *Enterobacter* (14.2 %; $p < 0.05$), *Citrobacter* (31.8 %; $p < 0.01$), *Staphylococcus* (16.7 %; $p < 0.05$), and *Clostridium* (11.8 %; $p < 0.05$) compared with the data of group I. More pronounced increase in all immunoglobulin parameters was found in patients with gallstone disease associated with type 2 DM and obesity. At the same time, the increase in IgA and IgG levels, which is indisputable evidence of activation of the humoral part of the body's immunocompetent system, was found in patients with biliary lesions and type 2 DM and obesity. **Conclusions.** In patients with type 2 DM and obesity in combination with lesions of the biliary system (mainly gallstone disease), changes in the quantitative and qualitative composition of the colonic microflora (a decrease in the number of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* and an increase in the concentration of *Clostridium*, *Staphylococci*, *Proteus*, and *Klebsiella*) were detected. Impairment of immunological status in patients with type 2 DM and obesity in combination with lesions of the biliary tract was diagnosed, which manifested in increased levels of IgA, IgG, IgM, IgG and a decrease in serum C3 and C4 in patients with gallstone disease. The increase in IgA and IgG directly depends on the change in the number of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Proteus* in the microbiological examination of feces in patients with type 2 DM and obesity in combination with the biliary system (mainly gallstone disease).

Keywords: biliary system; type 2 diabetes mellitus; obesity; immunity; dysbiosis

Introduction

The microbiome plays a crucial role in maintaining homeostasis. Recent data provide new knowledge for understanding the interaction between the microbiota and the human organism. However, the vast majority of such studies have analyzed the interactions occurring in the intestinal tract [1, 2]. Cholecystitis and cholangitis are known to be caused by an intestinal bacterial infection [3]. Therefore,

the study of the gastrointestinal microbiota, including fecal microflora and bile microbiota, is a necessary element for understanding the processes affecting the biliary system, especially in patients with metabolically associated diseases such as type 2 diabetes mellitus (DM) and obesity. Studies indicate that chronic inflammation of the biliary tract is more often caused by infections of intestinal bacteria, in particular *E. coli* [3].

The functional and morphological state of the hepatobiliary system largely depends on the intestinal microflora. Normally, the gastrointestinal tract has physical (intestinal and mucosal) and chemical (secretory IgA and antimicrobial peptides) barriers that prevent the translocation of bacteria and their toxins toward the liver. Only a small number of bacteria enter the portal vein and reach the liver, but due to the mechanism of immunotolerance, this process is not accompanied by an immune response. When the intestinal barrier is broken, a large number of bacteria and their metabolites enter the liver that can potentiate hepatobiliary inflammation and fibrosis. This principle underlies the hypothesis of intestinal permeability. The portal vein system provides the metabolic link between the intestine and the liver. Inflammatory processes in the intestine lead to disruption of the intestinal barrier (disruption of the enterocytes' tight junction) and dysbiosis, allow entry into the liver of microorganisms and pathogen-associated molecules, which can cause damage to the hepatobiliary system.

D.M. Giordano et al. (2018) showed the association of dysbiosis with the development and progression of cholangiopathies. According to this study, in patients with cholangiopathies, the composition of the intestinal microflora differs significantly from that in healthy people. Under normal conditions, cholangiocytes that line the bile duct are involved in the formation of the final composition and amount of bile. Under the influence of certain exogenous or endogenous factors, cholangiocytes may undergo some phenotypic changes. Reactive cholangiocytes provoke the release of pro-inflammatory molecules and activate the innate immune response against the activity of microorganisms or products of their activity, which enter the hepatobiliary system through enterohepatic circulation [4]. Intestinal dysbiosis is associated with metabolic disorders, such as non-alcoholic fatty liver disease, obesity, insulin resistance, and type 2 DM. The study of intestinal dysbiosis in metabolically associated diseases and its relationship with immunological status is important for understanding the processes occurring in the lesions of the hepatobiliary tract in this group of patients.

The purpose was to study the peculiarities of changes in immunological status and their relationship with colonic dysbiosis in patients with biliary lesions on the background of type 2 DM and obesity.

Materials and methods

A comprehensive examination of patients was conducted on the clinical basis of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Medical Faculty of Uzhhorod National University. The study included 54 patients with type 2 DM and obesity of varying severity, who were treated in the Endocrinology and Gastroenterology Departments of Municipal Non-Profit Enterprise “Andrii Novak Transcarpathian Regional Clinical Hospital”, in the Surgery Department No. 1 of St. Martin Mukachevo Central District Hospital, or were on outpatient observation by district family doctors in the period of 2019–2021 and 2020–2021.

All studies were performed with the consent of patients, and their methodology was in line with the Helsinki Declaration on Human Rights of 1975 as revised in 1983, the

Council of Europe Convention on Human Rights and Bio-medicine, and the legislation of Ukraine.

The patients were aged from 21 to 65 years, the average age was (49.6 ± 5.3) years; there were 32 males (59.3 %) and 22 females (40.7 %). The control group included 30 healthy individuals. The control group included 18 males (60.0 %) and 12 females (40.0 %) with an average age of (48.3 ± 5.1) years.

All patients were examined using general clinical methods. To verify the diagnosis, attention was paid to the nature of complaints and medical history. In anthropometric research, height and weight were measured, and body mass index (BMI) was calculated. According to WHO recommendations, patients were distributed depending on the BMI, at which BMI of 16.0 or less is considered underweight (a pronounced deficit of body weight); 16.0–18.5 — underweight (insufficient body weight); 18.5–24.9 — normal weight; 25.0–29.9 — overweight; 30.0–34.9 — grade I obesity; 35.0–39.9 — grade II obesity; 40.0 and more — grade III obesity [5].

All patients underwent ultrasound examination of the abdominal cavity using conventional methods, with an emphasis on the state of the biliary system. Standard general and biochemical studies were performed in the blood serum with an emphasis on carbohydrate metabolism (glucose, insulin, glycosylated hemoglobin (HbA1c, %), and glucose tolerance test).

The diagnosis of type 2 DM was established based on the recommendations of the IDF (2005), as well as taking into account the criteria of a unified clinical protocol (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1118 of 21.12.2012) [6, 7]. The severity of type 2 DM was assessed by the level of HbA1c (normal: up to 6.0 %).

Patients underwent fecal analysis for dysbiosis, with quantitative determination of microorganisms grown on agar, Sabouraud, Endo, and 5% blood agar in 1 g of feces. Besides, hemolytic forms of both intestinal and coccal microflora, the percentage of total colonies grown, and the ratio of intestinal and coccal microflora were determined on a 5% blood agar plate. The presence of *Bifidobacteria* was determined by the nature of growth on Blaurock medium and microscopy of Gram-stained smears. The number of *Bifidobacteria* and *Lactobacilli* per one gram of feces was determined by the limiting dilution at which their growth was observed. The degree of intestinal dysbiosis was assessed according to the classification of I.B. Kuvaieva, K.S. Ladodo (1991).

The levels of C3, C4 complement components and the concentration of immunoglobulins (Ig) A, M, G were deter-

Table 1 — Distribution of examined patients with type 2 DM depending on BMI, %

Obesity	Examined patients with type 2 DM	
	group I (n = 24)	group II (n = 30)
Grade I (BMI: 30.0–34.9)	37.5*	26.6
Grade II (BMI: 35.0–39.9)	45.8	56.7*
Grade III (BMI: over 40.0)	16.7	16.7

Note. * — the differences between the indicators in patients of groups I and II are significant at $p < 0.05$.

mined using chromogenic analysis on the Sysmex 500 and 560 (Japan) with Siemens reagents.

Two groups of those examined for type 2 DM and obesity were formed, depending on the type of lesion of the biliary system. Thus, group I included 24 patients with chronic acalculous cholecystitis, and group II consisted of 30 patients with gallstone disease.

The exclusion criteria were: type 1 DM, type 2 DM in the decompensation stage, normal and overweight, history of cholecystectomy.

Analysis and processing of the examination results of patients were carried out using Statistica 10.0 (StatSoft Inc.,

USA) computer program by parametric and non-parametric methods for evaluating the results.

Results

After clinical and laboratory tests, all patients were diagnosed with type 2 DM, mostly mild to moderate, in combination with obesity of varying severity.

Anthropometric examination of patients of both groups revealed obesity of grade II more often. In patients of group II, it was 10.9 % more frequent than in patients of group I ($p < 0.05$). Obesity of grade I was more common in patients of group I (37.5 % of subjects; $p < 0.05$) (Table 1).

Table 2 — Changes in the quantitative and qualitative composition of the colonic microflora in the examined patients

Indicator	Group I (n = 24)	Group II (n = 30)	Control group
<i>Bifidobacterium</i>			
frequency (%)	79.2*	73.3**	100.0
Ig, CFU/g	$6.24 \pm 0.17^{**}$	$6.12 \pm 0.11^{**}$	8.58 ± 0.12
<i>Lactobacillus</i>			
frequency (%)	83.3*,+	70.0**	100.0
Ig, CFU/g	$5.44 \pm 0.15^*$	$5.26 \pm 0.12^*$	6.77 ± 0.20
<i>Escherichia</i>			
frequency (%)	87.5*,+	76.7*	100.0
Ig, CFU/g	$6.56 \pm 0.18^*$	$6.28 \pm 0.15^{**}$	7.85 ± 0.15
<i>Enterococcus</i>			
frequency (%)	50.0**,+	33.3**	100.0
Ig, CFU/g	$6.41 \pm 0.13^*$	$6.17 \pm 0.15^*$	7.56 ± 0.12
<i>Enterobacter</i>			
frequency (%)	45.8*	60.0**,+	26.7
Ig, CFU/g	$2.78 \pm 0.10^{**}$	$3.01 \pm 0.14^{**}$	1.14 ± 0.09
<i>Citrobacter</i>			
frequency (%)	29.2	60.0**,++	33.3
Ig, CFU/g	$2.30 \pm 0.14^*$	$2.51 \pm 0.16^*$	1.50 ± 0.11
<i>Staphylococcus</i>			
frequency (%)	50.0*	66.7**,+	33.3
Ig, CFU/g	$4.51 \pm 0.23^*$	$4.77 \pm 0.14^*$	3.18 ± 0.16
<i>Klebsiella</i>			
frequency (%)	37.5*	46.7**	20.0
Ig, CFU/g	$3.05 \pm 0.22^{**}$	$3.46 \pm 0.18^{**}$	1.15 ± 0.07
<i>Clostridium</i>			
frequency (%)	29.2*	40.0**,+	16.7
Ig, CFU/g	$5.26 \pm 0.10^*$	$5.41 \pm 0.18^*$	4.23 ± 0.15
<i>Proteus</i>			
frequency (%)	29.2*	33.3**	13.3
Ig, CFU/g	$2.28 \pm 0.11^{**}$	$2.51 \pm 0.17^{**}$	0.42 ± 0.07
<i>Candida</i>			
frequency (%)	16.7*	20.0*	6.7
Ig, CFU/g	$4.25 \pm 0.17^*$	$4.55 \pm 0.23^*$	3.05 ± 0.14

Notes: the differences between the indicators in the control group and in patients of groups I and II are significant at * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; differences between indicators in patients of groups I and II are significant at + — $p < 0.05$; ++ — $p < 0.01$.

The results of the analysis of the quantitative and qualitative composition of the colonic microflora indicate dysbiotic changes in the colon in patients with type 2 DM, obesity, and lesions of the biliary system. This manifested in a decrease in the frequency and number of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, and an increase in the frequency of detection of *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Clostridium*, and *Candida* compared with the control group in patients of both study groups (Table 2).

At the same time, more pronounced disorders in the quantitative and qualitative composition of colonic microflora were diagnosed in patients of group II (patients with type 2 DM and obesity in combination with gallstone disease). The patients of group II significantly more often developed an increase in the number of *Enterobacter* (14.2 %, $p < 0.05$), *Citrobacter* (31.8 %, $p < 0.01$), *Staphylococcus* (16.7 %, $p < 0.05$), and *Clostridium* (11.8 %, $p < 0.05$) compared with the group I patients. Also, patients in group II significantly more often experienced a decrease in the number of *Lactobacillus* (by 13.3 %, $p < 0.05$), *Escherichia* with normal enzymatic properties (by 10.8 %, $p < 0.05$), and *Enterococcus* (by 13.3 %, $p < 0.05$) compared with patients in group I.

Changes in the quantitative and qualitative composition of colonic microflora in those with lesions of the biliary system on the background of type 2 DM and obesity were

also accompanied by changes in immunoglobulin levels and complement parameters in serum (Table 3).

In patients with chronic acalculous cholecystitis and gallstone disease on the background of type 2 DM and obesity, an increase in serum IgA levels was found, with the most pronounced deviation from the norm in patients of group II. An increase in serum IgM and IgG was also diagnosed in both groups of examined patients. Also, a more pronounced increase in all immunoglobulin parameters was found in patients with gallstone disease associated with type 2 DM and obesity. At the same time, the increase in IgA and IgG levels, which is indisputable evidence of activation of the humoral part of the body's immunocompetent system, was found in patients with biliary lesions, type 2 DM, and obesity. Decreases in the C3 and C4 parameters of the complement system were also observed in both groups of the examined patients.

A correlation analysis was performed to determine the relationship between the species composition of the colonic microflora and indicators of the immunological status of the organism in the examined patients (Table 4).

The relationship between a decrease in the amount of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* and an increase in the concentration of IgA and IgG, as well as the level of complement C3 in patients with gallstone disease (group II), was found. In patients of group I, the amount of *Lactobacillus* also correlated with IgA, IgG, and C3 levels. There was a correlation

Table 3 — Change in serum immunological status in the examined patients, g/L

Indicator	Control group	Examined patients	
		group I (n = 24)	group II (n = 30)
IgA	2.21 ± 0.12	8.16 ± 0.40**	12.17 ± 0.25**, +
IgM	2.25 ± 0.07	3.99 ± 0.26*	4.87 ± 0.11**, +
IgG	12.03 ± 0.18	18.45 ± 0.31*	22.15 ± 0.33**, +
C3	1.45 ± 0.06	0.86 ± 0.06*, +	0.76 ± 0.05**
C4	0.24 ± 0.04	0.20 ± 0.03	0.18 ± 0.04*

Notes: the differences between the indicators of the control group and the examined group are significant at * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; differences between the indicators in patients of groups I and II are significant at + — $p < 0.05$.

Table 4 — Comparison of indicators of immunological status with the species composition of the colonic microflora in the examined patients

Indicators of the microbial composition of the colon	Examined patients					
	group I			group II		
	Indicators of immunological status					
	IgA	IgG	C3	IgA	IgG	C3
<i>Bifidobacterium</i>	r = 0.88; p < 0.01	–	r = 0.52; p < 0.05	r = 0.90; p < 0.01	r = 0.64; p < 0.05	r = 0.60; p < 0.05
<i>Lactobacillus</i>	r = 0.74; p < 0.05	r = 0.58; p < 0.05	r = 0.60; p < 0.05	r = 0.80; p < 0.01	r = 0.62; p < 0.05	r = 0.52; p < 0.05
<i>Staphylococcus</i>	r = 0.72; p < 0.05	–	–	r = 0.82; p < 0.01	r = 0.70; p < 0.05	r = –0.54; p < 0.05
<i>Clostridium</i>	r = 0.56; p < 0.05	–	–	r = 0.72; p < 0.05	–	–
<i>Proteus</i>	–	–	r = 0.50; p < 0.05	r = –0.84; p < 0.01	r = 0.76; p < 0.01	–

between the increase in the number of *Staphylococci* in the composition of the colon microflora and the level of IgA, IgG in patients of group II, and a negative relationship with complement C3. The increase in the level of *Clostridium* directly affects the IgA serum level in both groups of examined patients. There was also a correlation between *Proteus* and IgA and C3 levels mainly in patients of group II.

Discussion

In recent years, numerous studies have shown that biliary tract diseases and chronic liver diseases are affected by microbiota. Much attention has been paid to the study of intestinal microbiota as it has been shown that proinflammatory cytokines enter the liver through enterohepatic circulation and cause liver inflammation. However, the suggestion that the biliary system itself may contain a complex microbiota opens a discussion about the possible links between biliary dysbacteriosis and inflammatory diseases of the biliary and hepatocellular systems. Studies of the biliary microbiota show that chronic diseases are associated with extensive changes in microbial content. Knowledge of the influence of intestinal and biliary microflora on biliary tract disorders is important not only for a better understanding of the etiology of these diseases but can also provide therapeutic solutions in the future [8].

The results of our studies showed pronounced changes in the quantitative and qualitative composition of the colonic microflora in patients with biliary tract disease on the background of type 2 DM and obesity. Moreover, more pronounced changes in the composition of feces were found in gallstone disease than in chronic acalculous cholecystitis on the background of metabolic changes. The analysis of the results indicates a decrease in the number of *Bifidobacteria* and *Lactobacilli*, as well as an increase in *Clostridium*, *Proteus*, and *Staphylococci*. T. Wu, Z. Zhang et al. (2013) also found that the composition of the intestinal microflora in patients with gallstone disease differs from the composition of the microflora in healthy people. Thus, an increase in the number of proteobacteria *Escherichia*, *Salmonella*, *Helicobacter* spp. and reduction of *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Roseburia* spp. were found in patients with gallstone disease [9]. The works of Liu et al. (2015) indicate that *E. coli* is the main pathogen of the biliary tract, among others, such as *Klebsiella* spp., *Clostridium perfringens*, *Citrobacter freundii*, and *Enterobacter cloacae*. Besides, the amount of bile endotoxin significantly correlated with the number of *Enterobacteriaceae*, especially *Escherichia coli*. *Enterobacteriaceae* may play a significant role in the pathogenesis and/or progression of acute cholecystitis. Kose et al. (2018) in the analysis of pigmented stones found that the formation of the biofilm involved mainly pathogenic *Klebsiella* and *Enterococci*. *Klebsiella* was also present in one of the cholesterol gallstones, while the other cholesterol stones analyzed showed a predominance of Gram-positive bacteria that were not detected in the pigmented stones [1].

However, despite the many studies conducted, the scientific community has not yet succeeded in finding out whether colonic dysbiosis is a consequence of gallstone disease or vice versa. The further study of the immunological status of patients with lesions of the biliary system in metabolically

induced diseases is of particular interest. The proven link between the intestinal microflora and the hepatobiliary system opens another goal of therapeutic effect in the complex treatment of patients with biliary tract disorders, aimed at correcting dysbiosis, especially in patients with type 2 DM and obesity.

Conclusions

1. In patients with type 2 DM and obesity in combination with lesions of the biliary system (mainly gallstone disease), changes in the quantitative and qualitative composition of the colonic microflora (a decrease in the number of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* and an increase in the concentration of *Clostridium*, *Staphylococci*, *Proteus*, and *Klebsiella*) were detected.

2. Impairment of immunological status in patients with type 2 DM and obesity in combination with lesions of the biliary tract was diagnosed, which manifested in increased levels of IgA, IgG, IgM and a decrease in serum C3 and C4 in patients with gallstone disease.

3. The increase in IgA and IgG directly depends on the change in the number of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Proteus* in the microbiological examination of feces in patients with type 2 DM and obesity in combination with the disorders of the biliary system (mainly in patients with gallstone disease).

References

1. Nicoletti A., Ponziani F.R., Nardella E. et al. Biliary tract microbiota: a new kid on the block of liver diseases? European review for medical and pharmacological sciences. 2020. 24 (5). 2750-2775. doi: 10.26355/eurrev_202003_20548.
2. Sagar N.M., Cree I.A., Covington J.A. et al. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds. Gastroenterology research and practice. 2015. 6 p. doi: 10.1155/2015/398585.
3. Ito Z., Koido S., Kato K. et al. Dysbiosis of the faecal and biliary microbiotas in biliary tract cancer. 2021. 11 p. doi: 10.21203/rs.3.rs-628022/v1.
4. Опарін О.А. Вплив кишкової мікрофлори на роботу жовчовивідної системи. Здоров'я України. 2020. 1 (52). 22-23.
5. World Health Organization. Global Database on Body Mass Index — 2013.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) допомоги: цукровий діабет 2 типу. Наказ МОЗ України. 08.05.2014. № 1118. 118.
7. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) допомоги: цукровий діабет 2 типу. Наказ МОЗ України. 08.05.2014. № 1118. 343 с.
8. Verdier J., Luedde T., Sellge G. Biliary Mucosal Barrier and Microbiome. Visceral Medicine. 2015. 31. 156-161. doi: 10.1159/000431071.
9. Wu T., Zhang Z., Liu B. et al. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study. BMC Genomics. 2013. 14 (1). 11 p. doi: 10.1186/1471-2164-14-669.

Received 02.11.2021

Revised 11.11.2021

Accepted 18.11.2021 ■

Information about authors

Mariia Nastych, PhD student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: nastychmasha6@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8650-5306>

Yelyzaveta Sirchak, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: sirchakliza777@gmail.com; phone: +38 (050) 976-17-94; <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. Authors are responsible for the content and it does not necessarily represent the official views of the National Institutes.

Information about funding. The scientific research was carried out within the scientific topic of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases (Polymorbid pathology in diseases of the digestive system, features of pathogenesis, the possibility of correction (state registration number 0118U004365)).

Authors' contributions: Nastych M.M. — collecting and processing materials, writing text; Sirchak Ye.S. — research concept and design, analysis of the results, selection of eligible patients.

Сірчак Є.С., Настич М.М.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Імунологічні порушення та дисбіоз товстої кишки у хворих з ураженням жовчовивідної системи при цукровому діабеті 2 типу та ожирінні

Резюме. Актуальність. Мікробіом відіграє вирішальну роль у підтримці гомеостазу організму. **Мета дослідження:** вивчити особливості змін імунологічного статусу та їх зв'язок з дисбактеріозом товстої кишки у хворих з ураженням жовчовивідних шляхів на фоні цукрового діабету (ЦД) 2 типу та ожиріння. **Матеріали та методи.** У дослідження були включені 54 пацієнти з ЦД 2 типу та ожирінням різного ступеня тяжкості. Сформовані дві групи обстежених пацієнтів із ЦД 2 типу та ожирінням залежно від типу ураження жовчовивідної системи: в І групу увійшли 24 хворі з хронічним безкам'яним холециститом, а ІІ групу становили 30 пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ). **Результати.** Визначення кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки вказує на дисбіотичні зміни у хворих на ЦД 2 типу з ожирінням та ураженням жовчовивідної системи. Більш виражені порушення в кількісному та якісному складі мікрофлори товстої кишки діагностовані в пацієнтів ІІ групи (ЦД 2 типу та ожиріння у поєднанні з ЖКХ). У хворих ІІ групи вірогідно частіше встановлене збільшення кількості *Enterobacter* (на 14,2 %, $p < 0,05$), *Citrobacter* (на 31,8 %, $p < 0,01$), *Staphylococcus* (на 16,7 %, $p < 0,05$), *Clostridium* (на 11,8 %, $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами І групи. У пацієнтів із ЖКХ при ЦД

2 типу та ожирінні встановлене більш виражене збільшення всіх показників імуноглобулінів. Зростання рівнів IgA та IgG є безперечним доказом активізації гуморальної ланки імунокомпетентної системи організму у хворих з ураженням жовчовивідної системи при ЦД 2 типу та ожирінні. **Висновки.** У хворих на ЦД 2 типу та ожиріння в поєднанні з ураженням жовчовивідної системи (переважно при ЖКХ) виявлена зміна кількісного і якісного складу мікрофлори товстої кишки (зменшення кількості *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* та збільшення концентрації *Clostridium*, стафілококів, *Proteus* та *Klebsiella*). Встановлене порушення імунологічного статусу у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння в поєднанні з ураженням жовчовивідної системи, що проявляється збільшенням рівнів IgA, IgG, IgM, IgG та зменшенням показника С3 та С4 у сироватці крові, переважно в пацієнтів із ЖКХ. Збільшення рівня IgA та IgG прямо залежить від зміни кількості *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Proteus* при мікробіологічному дослідженні фекалій у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння в поєднанні з ураженням жовчовивідної системи (переважно ЖКХ).

Ключові слова: жовчовивідна система; цукровий діабет 2 типу; ожиріння; імунітет; дисбактеріоз

УДК 616.36-003.826-005.3-08-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.4.2021.247914>

Діденко В.І., Меланіч С.Л., Ягмур В.Б., Рубан К.А.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Особливості системи гемостазу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

Резюме. Актуальність. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки. Останнім часом активно вивчаються порушення в системі гемостазу та їх роль у прогресуванні захворювань печінки та розвитку серцево-судинних ускладнень при НАЖХП. **Мета:** вивчити особливості системи гемостазу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. **Матеріали та методи.** Обстежено 36 хворих на НАЖХП (20 жінок та 16 чоловіків) віком 29–73 роки. Усім пацієнтам проводилось антропометричне, загальноклінічне, біохімічне дослідження сироватки крові з визначенням тромбоцитів, протромбінового індексу (ПТІ), міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС), фібриногену, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини з еластометрією з подальшою статистичною обробкою даних. **Результати.** Серед хворих на НАЖХП переважали ожиріння II ступеня та надмірна вага (по 30,6 %), ожиріння I ступеня (27,8 %). При цьому, за даними САР, у 38,9 % спостерігався тяжкий ступінь стеатозу, у 33,3 % — помірний та у 27,8 % — легкий. Серед показників гемостазу в 44,4 % хворих визначалось вірогідне підвищення рівня фібриногену до $(4,9 \pm 0,5)$ г/л; ступінь вираженості порушень вмісту фібриногену мав тенденцію до підвищення зі зростанням ступеня стеатозу печінки. **Висновки.** У 44,4 % хворих на НАЖХП зі збільшенням ступеня стеатозу печінки зростала схильність до гіперкоагуляції з підвищенням вмісту фібриногену в 1,6 раза ($p < 0,001$). Зміни показників МНС, ПТІ та тромбоцитів визначались у поодиноких випадках: більше ніж у 83,3 % хворих на НАЖХП порушень з боку цих показників не встановлено.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки; гемостаз; фібриноген

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки. НАЖХП об'єднує спектр клініко-морфологічних змін печінки, які представлені неалкогольним жировим гепатозом, неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), фіброзом, цирозом печінки (ЦП) та гепатоцелюлярною карциномою, що розвиваються у пацієнтів, які не вживають алкоголь в гепатотоксичних дозах [1].

Згідно з епідеміологічними дослідженнями, захворюваність на НАЖХП у всьому світі варіює від 28,01 до 52,34 на 1000 осіб на рік, поширеність у популяції становить 10–40 %. Приблизно в 20 % пацієнтів із НАЖХП розвивається НАСГ, що в 10 % випадків трансформується у ЦП. Середня швидкість прогресування фіброзу від НАСГ до ЦП дорівнює 0,09 на рік [2]. На жаль, захворюваність на НАЖХП та її поширеність в Україні вивчені недостатньо.

Останнім часом у дослідженнях НАЖХП вчені більш активно вивчають порушення в системі гемостазу та їх роль у прогресуванні захворювань печінки та розвитку серцево-судинних ускладнень при НАЖХП і метаболічному синдромі [3–6]. Оскільки більша частина факторів згортання, зокрема фібриноген, тромбін і фактори V, VII, IX та X, синтезуються саме в печінці, зміни складових системи згортання часто спостерігаються на просунутих стадіях захворювання печінки [3, 7]. Крім того, подальша трансформація факторів згортання крові також проходить в гепатоцитах, і при ураженні останніх з розвитком захворювання печінки їх функція може кількісно та якісно змінюватися [3].

Також є дослідження, в яких показано, що більш високі рівні факторів згортання крові корелювали із вмістом жиру в печінці [8].

Тому **метою** нашого дослідження стало вивчення особливостей системи гемостазу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходились 36 пацієнтів з НАЖХП віком від 29 до 73 років, серед них 20 жінок (55,6 %) та 16 чоловіків (44,4 %).

Для встановлення діагнозу НАЖХП проводили антропометричні, загальноклінічні обстеження, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, отримували дані контрольованого параметра затухання ультразвуку (CAP) за допомогою апарату FibroScan 502 Touch F 60156 (стеатометрія).

Критеріями виключення були наявність хронічних вірусних гепатитів, хвороб накопичення та алкогольної хвороби печінки.

Оцінку трофологічного статусу проводили згідно з рекомендаціями міжнародної групи з вивчення ожиріння [9] за розрахунком індексу маси тіла (ІМТ). При ІМТ менше 18,5 кг/м² масу тіла вважали недостатньою. ІМТ 18,5–24,9 кг/м² відповідав нормальній вазі. Надлишковою вага вважалась при ІМТ 25,0–29,9 кг/м². Ожиріння I та II ступеня визначали при ІМТ 30,0–34,9 та 35,0–39,9 кг/м² відповідно. ІМТ більше 40,0 кг/м² вказував на патологічне ожиріння III ступеня.

Розподіл хворих за ступенем стеатозу проводили згідно з даними контрольованого параметра затухання ультразвуку з використанням апарата FibroScan 502 Touch F 60156 (Echosens, Франція). Показник CAP менше за 232 дБ/м відповідав S0 ступеню стеатозу, при якому менше 10 % гепатоцитів містили жир. Значення CAP від 233 до 255 дБ/м вказувало на S1 (легкий) ступінь стеатозу з накопиченням жиру в 11,0–33,0 % гепатоцитів. S2 (помірний) ступінь стеатозу встановлювали при показниках 256–289 дБ/м з ураженням 34,0–66,0 % гепатоцитів, та S3 (тяжкий) ступінь стеатозу характеризувався CAP вище 290 дБ/м з пошкодженням більше 67,0 % гепатоцитів [10]. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Для оцінки системи гемостазу вивчали такі показники, як протромбіновий індекс (ПТІ), міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), вміст фібриногену, кількість тромбоцитів. ПТІ — розрахункова величина — відношення протромбінового часу (ПТЧ) нормальної плазми до ПТЧ досліджуваної плазми, виражене у відсотках. ПТЧ визначали за Квіком з використанням тромбопластин-кальцієвої суміші [11]. МНС — співвідношення ПТЧ пацієнта та ПТЧ нормальної плазми, зведене у ступінь міжнародного індексу чутливості реагента, вказаного виробником. Вміст

фібриногену досліджували оптичним методом за Клаусом [11]. Кількість тромбоцитів визначали на автоматичному гематологічному аналізаторі MicroCC Plus (НТІ, США).

Для статистичного аналізу даних використовували описативну статистику. Порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стюдента) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальній шкалі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Для порівняння розподілу часток двох або більше змінних використовували χ^2 -тест.

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

Результати

За трофологічним статусом серед хворих на НАЖХП однаково часто (по 30,6 %) зустрічались пацієнти з ожирінням II ступеня та надмірною вагою, трохи рідше — з ожирінням I ступеня (рис. 1).

Нормальна вага визначалась у кожного 12 з обстежених, ожиріння III ступеня — лише в поодиноких випадках.

За даними CAP (табл. 1), у обстежених хворих найчастіше спостерігався тяжкий ступінь стеатозу печінки з накопиченням жиру в 67,0–100,0 % гепатоцитів. У третини пацієнтів визначався помірний ступінь стеатозу та більше ніж у четвертій частини — легкий ступінь жирової дистрофії.

Вивчення показників системи гемостазу (рис. 2, табл. 2) — МНС та ПТІ, зміни яких також відображають стан синтетичної функції печінки, показало наявність порушень у поодиноких випадках. Зміни вмісту тромбоцитів також спостерігались рідко.

Більш характерною була схильність до гіперкоагуляції за рахунок підвищення рівня фібриногену в 1,6 раза порівняно з контролем ($p < 0,001$), що спостерігалось дещо менше, ніж у половини хворих.

При цьому ступінь вираженості порушень вмісту фібриногену мав тенденцію до підвищення зі зростанням ступеня стеатозу печінки (рис. 3).

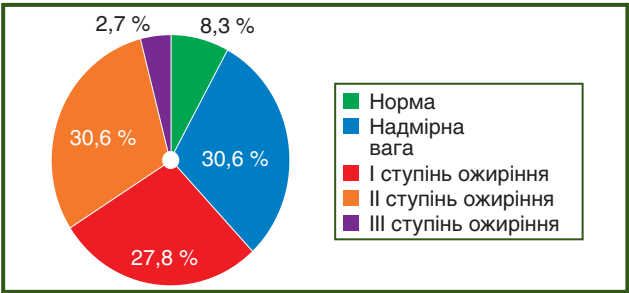


Рисунок 1 — Характеристика хворих на НАЖХП за трофологічним статусом

Таблиця 1 — Характеристика хворих за ступенем стеатозу печінки за даними CAP

Ступінь стеатозу	Хворі на НАЖХП (n = 36)	Показник CAP
	%	M ± m, дБ/м
S0	0	—
S1	27,8	241,4 ± 12,7
S2	33,3	277,8 ± 11,9
S3	38,9	305,2 ± 9,8

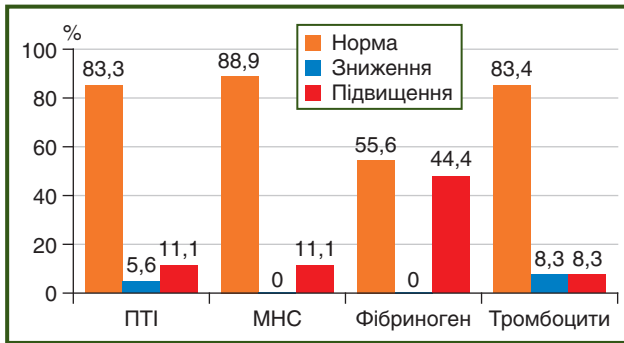


Рисунок 2 — Частота змін показників гемостазу

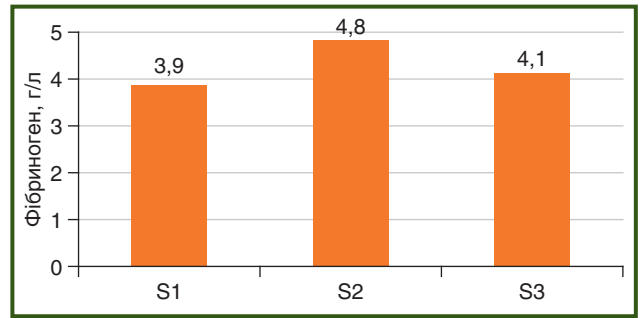


Рисунок 3 — Зміни рівня фібриногену залежно від ступеня стеатозу

Таблиця 2 — Характеристика показників системи гемостазу

Показники	Контрольна група (n = 10)	Хворі на НАЖХП (n = 36)
	M ± m	M ± m
ПТІ, %	85,6 ± 1,9	91,6 ± 6,9**
знижений		75,7 ± 0,0
підвищений		103,2 ± 0,0*
МНС	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1
знижене		0
підвищене		1,40 ± 0,01*
Фібриноген, г/л	3,1 ± 0,3	4,1 ± 0,9***
знижений		—
підвищений		4,9 ± 0,5*
Тромбоцити, кл × 10 ⁹	246,4 ± 50,2	229,5 ± 49,4
знижені		150,3 ± 9,6
підвищені		336,0 ± 0,0

Примітки: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,05$ — вірогідність розбіжностей між показниками хворих і групою контролю.

Обговорення

У нашій роботі вивчалися особливості системи гемостазу в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки. Показники САР-функції підтвердили наявність стеатозу печінки різного ступеня у всіх обстежених хворих. НАЖХП спостерігалась як у людей з надмірною вагою та ожирінням різного ступеня, так і при нормальній масі тіла. Відомо, що порушення ваги та НАЖХП провокують протромботичні стани. Згідно з кількома дослідженнями (Targher G. et al., 2008; Northup P.G. et al., 2008, 2012), НАЖХП незалежно асоціюється з дисфункцією судинного ендотелію та хронічним прозапальним станом, який через порушення у процесах гемостазу, зміни в каскаді згортання, зниження фібринолітичної активності або їх поєднання може призводити до протромботичного стану. A. Verrijken та співавт. (2014) при вивченні НАЖХП відзначали збільшення рівня інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1), фібриногену, фактора VIII, фактора фон Віллебранда (vWF) та зниження антитромбіну III. Декілька інших досліджень (Targher G. et al., 2008; Northup P.G. et al., 2012; Anstee Q.M. et al., 2009; Kotronen A. et al., 2011; Bilgir O. et al., 2014; Yeung E.N. et al., 2015) у пацієнтів з НАЖХП/НАСГ виявили більш високі рівні факторів VII, VIII, IX, XII, vWF і тканинного фактора, а також підвищену агрегацію мікрочастинок прокоагулянтів і

тромбоцитів, імовірно пов'язаних з більш високим рівнем С-реактивного білка, PAI-1 та вмістом фібриногену. Дослідження A. Tripodi et al. (2014) серед хворих з НАЖХП з різними стадіями пошкодження печінки виявило значну схильність до гіперкоагуляції, що посилювалась у пацієнтів з більш тяжкою патологією порівняно з простим стеатозом. Також отримані нами дані узгоджуються з результатами дослідження A. Kotronen та співавт. (2011), в якому було показано, що більш високі рівні факторів згортання крові VIII, XI та XII корелювали із вмістом жиру в печінці, який оцінювали за допомогою протонної магнітно-резонансної спектроскопії.

Висновки

1. У 44,4 % хворих на НАЖХП спостерігалась схильність до гіперкоагуляції з підвищенням вмісту фібриногену в 1,6 раза ($p < 0,001$), яка зростала зі збільшенням ступеня стеатозу печінки.

2. Зміни показників МНС, ПТІ та тромбоцитів визначались у поодиноких випадках: більше ніж у 83,3 % хворих на НАЖХП порушень з боку цих показників не встановлено.

Коливання синтезу печінкових факторів згортання крові потребують подальшого вивчення і можуть частково пояснити схильність до протромботичного стану при ожирінні та НАЖХП.

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

Внесок авторів: Диденко В.І. — концепція та дизайн дослідження, затвердження тексту; Меланич С.Л. — збір матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту; Ягмур В.Б. — проведення досліджень; Рубан К.А. — проведення досліджень.

Список літератури

1. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. *The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases*. *Hepatology*. 2018. Vol. 67. № 1. P. 328–357.
2. Imajo K., Kessoku T., Honda Y. et al. *Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography*. *Gastroenterology*. 2016. № 150. P. 626–637.
3. Virović-Jukić L., Stojavljević-Shapeski S., Forgač J. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease — a procoagulant condition? REVIEW*. *Croat. Med. J.* 2021. № 62. P. 25–33. <https://doi.org/10.3325/cmj.2021.62.25>
4. Madan S.A., John F., Pitchumoni C.S. *Nonalcoholic fatty liver disease and mean platelet volume: a systemic review and meta-analysis*. *J. Clin. Gastroenterol.* 2016. № 50. P. 69–74. *Medline*: 25984978. doi: 10.1097/MCG.0000000000000340.
5. Verrijken A., Francque S., Mertens I. et al. *Prothrombotic Factors in Histologically Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis*. *Hepatology*. 2014. Vol. 59. № 1. P. 121–129.
6. Potze W., Siddiqui M.S., Sanyal A.J. *Vascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015. № 41. P. 488–493. *Medline*: 26049073. doi: 10.1055/s-0035-1550433.
7. Tripodi A., Fracanzani A.L., Primignani M. et al. *Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. *J. Hepatol.* 2014. № 61. P. 148–154. *Medline*: 24657400. doi: 10.1016/j.jhep.2014.03.013.
8. Kotronen A., Joutsu-Korhonen L., Sevastianova K. et al. *Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease*. *Liver Int.* 2011. № 31. P. 176–183. *Medline*: 21134109. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02375.x.
9. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. *Избыточный вес и ожирение*. Под общ. ред. Мухина Н.А. М.: Бином, 2004. 239 с.
10. Sasso M. et al. *Novel controlled attenuation parameter (CAP™) for non-invasive assessment of steatosis using FibroScan®: validation in chronic hepatitis C*. *J. Viral Hepatitis*. 2011. Vol. 19. P. 224–253.
11. Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т.* Минск: Беларусь, 2009. Т. 2. 465 с.
12. *Медицинская статистика: учебное пособие*. Под ред. Басовской М.Т. Ростов-на-Дону: Феникс, 2017. 324 с.

Отримано/Received 13.10.2021

Рецензовано/Revised 01.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 08.11.2021 ■

Information about authors

V.I. Didenko, MD, PhD, Deputy Director for Research of the SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8953-396x>

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

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

K.A. Ruban, Biologist of the Research sector, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1305-9936>

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

Contribution of authors: Didenko V.I. — concept and design of research, text approval; Melanich S.L. — collection of material, statistical data processing, writing text; Yahmur V.B. — conducting research; Ruban K.A. — conducting research.

V.I. Didenko, S.L. Melanich, V.B. Yahmur, K.A. Ruban

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

Features of the hemostasis system in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Abstract. Background. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease. In recent years, disorders in the hemostasis system, their role in the progression of liver diseases and the development of cardiovascular complications in NAFLD have been actively studied. The purpose was to investigate the features of the hemostasis system in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Materials and methods.** We examined 36 individuals with NAFLD (20 women and 16 men) aged 29–73 years. All patients underwent an anthropometric, general clinical, biochemical study of blood serum with the determination of platelets, prothrombin time ratio, international normalized ratio, fibrinogen, ultrasound examination of the abdominal cavity organs with elastometry, followed by statistical data processing. **Results.** Among patients with NAFLD, class 2 obesity and overweight

(30.6 % each), class 1 obesity (27.8 %) prevailed. At the same time, according to the controlled attenuation parameter, 38.9 % of people had a severe degree of steatosis, 33.3 % — moderate and 27.8 % — mild. Regarding the indicators of hemostasis, a significant increase in the level of fibrinogen up to (4.9 ± 0.5) g/l was detected in 44.4 % of patients, its severity tended to grow with an increase in the degree of hepatic steatosis. **Conclusions.** In 44.4 % of NAFLD patients, with an increase in the degree of hepatic steatosis, the tendency to hypercoagulability has grown with an increase in fibrinogen content by 1.6 times ($p < 0.001$). Changes in the international normalized ratio, prothrombin time ratio and platelets were determined in isolated cases: more than 83.3 % of patients with NAFLD didn't have violations of these parameters.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; hemostasis; fibrinogen

D.I. Haurylenka¹, N.N. Silivontchik²

¹ State Institution "Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology", Gomel, Belarus

² Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education", Minsk, Belarus

Applicability of the Chronic Liver Failure-Consortium score in patients with cirrhosis and bacterial infections: a single-clinic experience

Abstract. Background. The frequency and characteristics of acute-on-chronic liver failure (ACLF) are reported in numerous articles from different countries. The aim of the study was to assess the cirrhosis decompensation in patients with bacterial infections based on the Chronic Liver Failure-Consortium (CLIF-C) score in one of the city clinics in Belarus. **Materials and methods.** The patients underwent laboratory and instrumental studies during the hospitalization. The assessment of the syndrome of acute-on-chronic liver failure was performed using the CLIF-C score. Bacterial infections were diagnosed on the basis of standard criteria. **Results.** The study included 151 cirrhotic patients, 87 males and 64 females. Median age was 55 years (Q1 = 43; Q3 = 61). Cirrhosis was predominantly due to alcohol addiction — 83 patients (55 %). ACLF was diagnosed in 44 of 151 patients with cirrhosis (29.1 %; 95% confidence interval (CI) 22.0–37.1). Bacterial infections were detected in 67 people (44.4 %; 95% CI 36.3–52.7). Most often patients had liver failure that was detected by an increase in serum bilirubin level. Among individuals with upper gastrointestinal bleedings, number needed to harm for developing ACLF was 3.3 (95% CI 2.2–4.4). The risk of developing ACLF grade 2 and 3 in cirrhotic patients with infections was 8.2, with 95% CI 1.0–69.6 (number needed to harm was 12.9; 95% CI 10.7–15.0). Bacterial infections increase the risk of acute decompensation in patients with cirrhosis (odds ratio = 2.0, $p = 0.048$). **Conclusions.** The CLIF-C score is quite applicable in our cohort of patients with cirrhosis.

Keywords: cirrhosis; acute-on-chronic liver failure; bacterial infections

Introduction

Bacterial infections are being discussed as the most important complications of end-stage liver disease in terms of frequency, severity, cost of services and adverse outcomes due to developing acute decompensation of cirrhosis associated with infectious process [1, 2]. In addition, bacterial infection is a common acute decompensating event in liver cirrhosis, which may result in acute-on-chronic liver failure (ACLF), the syndrome characterized by hepatic and extra-hepatic organ failure and associated with high short-term mortality [3, 4].

European Association for the Study of the Liver (EASL) — Chronic Liver Failure (CLIF) Consortium and the European Foundation for the Study of Chronic Liver

Failure have defined the ACLF criteria, and also designed grades of severity based on the Sequential Organ Failure Assessment (CLIF-SOFA) score [3, 5]. It has been shown that ACLF is most frequently associated with bacterial infections [6, 7]. Episodes of spontaneous bacterial peritonitis or pneumonia were more often associated with the development of ACLF compared to infections of other localizations [3, 7].

It should be noted that the definition of ACLF syndrome has not yet been unified among continental associations for the study of liver diseases [3, 8, 9].

Currently, ACLF is the subject of numerous studies [3, 4, 7, 9]. Leading experts in this field (R. Moreau, P.S. Kamath, R. Jalan, P. Ginès, G. García-Tsao, B. Schnabl, S. Piano) consider ACLF the most severe form of acute decompen-

sation in cirrhosis [1], and the field of research related to ACLF is prospective. In 2000, one thematic article was published, when in 7 months of 2021, 475 papers were already published. The features of ACLF forms are being studied in subgroups of patients with single kidney failure, failure of any organ other than kidney (non-kidney ACLF), of a single organ with serum creatinine level $> 133 \mu\text{mol/L}$, with primary liver injury (for example, due to alcohol or acute viral hepatitis B) and influence of common complications (eg, spontaneous bacterial peritonitis, sepsis) [10, 11].

We attempted to assess cirrhosis decompensation in gastroenterology unit patients with bacterial infections and complications according to the ACLF criteria. For this purpose, a retrospective analysis was performed of possible risk factors and consequences of ACLF syndrome in a group of patients admitted to the gastroenterology unit of a city hospital.

The purpose of the study was to assess the decompensation of cirrhosis in patients with bacterial infections based on the CLIF-C score.

Materials and methods

Retrospective data analysis was performed of all cirrhotic patients consecutively admitted to the gastroenterology unit of a city clinic between 2011 and 2014. Three patients were excluded from the study: in two patients, along with cirrhosis, a malignant neoplasm with peritoneal carcinomatosis was diagnosed, and in one person we missed the data necessary for the ACLF score.

The study included 151 cirrhotic patients, 84 males and 67 females. Their age varied from 25 to 76 years, with median (Me) of 55 (Q1 = 43; Q3 = 61) years. Laboratory and instrumental studies were performed in accordance with the clinical protocol for the diagnosis and treatment of patients with digestive system diseases. Multidrug-resistant bacteria were defined as strains resistant to at least three of the main antibiotic classes, including beta-lactam antibiotics.

The syndrome of acute-on-chronic liver failure was diagnosed based on the criteria proposed by R. Moreau et al. using the Chronic Liver Failure-Consortium (CLIF-C) score, created on the basis of the original SOFA (Vincent J.L. et al., 1996) score [6]. The Child-Pugh and ACLF scores were used at the time of admission for all patients and in case of deterioration of the patient's condition. Severity of hepatic encephalopathy (HE) was assessed using the West Haven criteria [12].

Precipitating factors and decompensating events were determined according to the CANONIC study [6]. The accepted period to assess the influence of the precipitating event on hospitalization with acute decompensation was 3 months. Alcohol as a trigger was defined as a significant consumption of alcohol within the last 3 months before admission.

Statistical processing of the research results was performed in the Windows XP operating system using the Statistica 6.0 software package (StatSoft, GS-35F-5899H; USA) and MedCalc (version 9.6.2.0; Belgium). The distribution of quantitative traits was assessed using the Shapiro-Wilk test and Levene's test for equality of variances. Since the data differed from the normal distribution, nonparametric statistical methods were used. The median, mini-

mum (Min) and maximum (Max) values, 25 (Q1) and 75 (Q3) percentiles, 95% confidence interval (95% CI) were calculated. When analyzing the primary data, pairwise comparison of independent samples was performed according to quantitative or ordinal attribute using the Mann-Whitney U test. When analyzing the qualitative (binary) attribute of two independent samples, we used a two-tailed test of Fisher's exact test, χ^2 and χ^2 with Yates' correction for continuity. For assessing risk factors, number needed to harm (NNH) was calculated. To determine the informative value of research methods, receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

Among 151 patients, 44 met ACLF criteria (29.1 %; 95% CI 22.0–37.1) while assessing cirrhosis manifestations. Median age was 55 years, 56.8 % of patients were males. The basic parameters of patients with ACLF are presented in Table 1.

Median Child-Pugh score at admission was 11. Among patients with ACLF, 98 % had hepatic encephalopathy. Ascites as a decompensating event was detected in 96 % of patients, all of them had grade 1 to 3 (as the first episode of ascites or a recurrent episode).

More than half of patients had oesophago-gastric varices (59 %). In 23 %, upper gastrointestinal bleeding was the cause of urgent hospitalization.

Potential precipitating events were as follows: bacterial infections — 25 patients (57 %), alcohol — 17 (39 %), upper gastrointestinal (GI) bleeding — 10 (23 %). In some cases, combinations of possible triggers have been identified. Despite the differences, we tried to compare some of our findings with those in the CANONIC study. In the CANONIC study, no precipitating event was identified in 43.6 % of patients with ACLF. At the same time, there were no patients in our cohort for whom potential triggers were not found and 41.0 % had more than one precipitating event (vs 13.5 % in the CANONIC study). It is difficult to explain; the clue probably lies in the approach to evaluating the triggers. According to our data, the main triggers were bacterial infections (57.0 versus 32.6 %) but can any episode of bacterial infection be a trigger? Among our patients with ACLF, the most common bacterial complication was urinary tract infection (UTI) — 30 % (half of the cases was isolated urinary infection).

The prevalence of ACLF grades in our patients and the CANONIC study was similar — grade 1 (20 and 11 %) predominated over grade 3 (4.6 and 3.5 %). Most often our patients had liver failure (70 %) that was defined by an increase in serum bilirubin level of $206 \mu\text{mol/L}$ ($> 12 \text{ mg/dl}$), according to the ACLF criteria. Kidney failure was diagnosed in 12 patients (27 %). A rather high frequency of ACLF with kidney failure should be noted — the so-called kidney-ACLF, which is considered an unfavorable form of ACLF, even with its low total score [11].

Circulatory failure and HE were less common — each of the syndromes was observed in one of four patients with ACLF or 7.3 % in the total group. Coagulation disorders and respiratory failure were present in minority of patients.

Table 1 — Baseline characteristics of patients with acute-on-chronic liver failure, n (%)*

Variables	Patients with ACLF, n = 44
Age, years, Me [Q1-Q3]	55 [43–61]
Males	25 (56.8)
Females	19 (43.2)
Etiology of cirrhosis	
Alcohol	27 (61.0)
Viral hepatitis C	2 (5.0)
Alcohol + viral hepatitis C	3 (7.0)
Autoimmune hepatitis	1 (2.0)
Unknown	11 (25.0)
Child-Pugh score, Me [Q1-Q3]	11 [10–11]
Hepatic encephalopathy	
None	1 (2.0)
1–2	39 (89.0)
3–4	4 (9.0)
Ascites	23 (52.0)
Oesophago-gastric varices	26 (59.0)
Potential triggers	
Bacterial infections	25 (57.0)
Alcohol	17 (39.0)
Upper GI bleeding	10 (23.0)
Two or more triggers	18 (41.0)
ACLF grades	
1	30 (68.0)
2	7 (16.0)
3	7 (16.0)
ACLF components (organ failures)	
Liver	31 (70.0)
Kidney	12 (27.0)
Cerebral (HE grade)	11 (25.0)
Coagulation	3 (6.0)
Circulation	11 (25.0)
Respiratory failure	2 (4.0)
Bacterial infections	
Spontaneous bacterial peritonitis	3 (7.0)
Urinary tract infection	13 (30.0)
Pneumonia	7 (16.0)
Sepsis	1 (2.0)
Bacteremia	3 (7.0)
Cellulitis	2 (4.0)
Others	6 (13.0)
Length of hospital stay, days, Me [Q1-Q3]	23 [15–28]
In-hospital death	7 (16.0)
Cause of in-hospital death, n	
Hepatorenal syndrome	2
Hepatic encephalopathy	1
Variceal bleeding	3
Acute alcoholic hepatitis	1

Notes: * — unless otherwise stated; GI — gastrointestinal.

Bacterial infections are considered major complications of cirrhosis due to immune abnormalities related to advanced liver disease [11]. The frequency of detection of infections is associated with the sensitivity of diagnostic methods, as well as with clinician's awareness of these complications. We investigated the maximum possible loci of bacterial infection when the condition worsens, regardless of inflammation signs (fever, leukocytosis, etc.). This probably explains the frequency of diagnosed bacterial infections in people with ACLF (57 %) and all included patients (44.4 %; 95 % CI 36.5–52.3).

The most common infection was UTI — 30 % (20.5 % of all patients). A microbiological agent was identified in 76 % of UTI cases. The predominant uropathogens were Gram-negative microorganisms (12/17; 70 %) of which in half of the cases, *Escherichia coli* was detected. Gram-positive bacteria in 4 of 5 cases were *Enterococcus faecalis*. Among uropathogens, multidrug-resistant bacteria were detected (24 %) such as *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, *Pantoea agglomerans*, *Enterococcus faecalis*. These strains were resistant to the third-generation cephalosporins, which are most commonly used for empirical therapy of community-acquired infections in our unit. UTI pathogens were sensitive to fluoroquinolones in 94 % of cases. One of the important observations is that we didn't find a significant number of cases of quinolone-resistant Enterobacteriaceae.

Microbiological agents were identified in 7 of 21 (24.0 %) blood samples and in 3 of 57 (5.0 %) ascitic fluid samples. Microorganisms isolated from ascitic fluid were *Raoultella terrigena*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus xylosus*.

The most common microorganisms isolated in blood-stream infections were Gram-positive bacteria (*Staphylococcus* species), in two cases — methicillin-resistant staphylococci. Gram-negative bacteria were detected in one case (*Escherichia coli*). Median length of hospital stay was 23 (15–28) days.

Further, we compared baseline characteristics in patients with and without ACLF (Table 2).

In compared groups, there were no statistically significant differences in sex, age of patients, and etiology of cirrhosis. Not surprisingly, in the ACLF group, the median Child-Pugh score was statistically significantly higher (11 versus 9) than in patients without ACLF ($p < 0.001$). HE grade 1–2 and varicose veins were equally common in compared groups, while HE grade 3–4 and the incidence of ascites were higher in patients with ACLF ($p = 0.026$ and $p = 0.006$, respectively).

There were more cases of bacterial infections among patients with ACLF ($p = 0.048$). At the same time, no differences were found when analyzing the types of infections in ACLF and non-ACLF groups. In 13 patients (8.6 %; 95 % CI 4.7–14.3), infections were classified as nosocomial. The median incubation period for hospital-acquired infections was 13 days (Min = 3, Max = 25; Q1 = 10; Q3 = 17). There was no difference in the frequency of these episodes.

Bleedings from the upper GI tract were found to be more frequent in patients with ACLF (22.7 versus 7.0 %, $p = 0.010$), including variceal haemorrhage (13.6 versus 1.9 %, $\chi^2 = 7.85$, $p = 0.008$). Calculations showed that the risk of developing ACLF in people with bleeding from the

upper GI tract is increased with a likelihood of 4.2 (95% CI 1.5–11.9, $\chi^2 = 6.64$, $p = 0.010$) and for variceal haemorrhage — with a likelihood of 8.3 (95% CI 1.6–42.8, $p = 0.008$). On average, one of three individuals with cirrhosis and bleeding from the upper GI tract develops ACLF (NNH = 3.3; 95% CI 2.2–4.4).

Patients with ACLF had lower mean arterial pressure and were more likely to be dependent on vasopressors while

in the intensive care unit. They also had a higher white cell count, higher total bilirubin and serum creatinine levels than those without ACLF.

For a more detailed assessment of the role of bacterial infections in the development of ACLF, a comparative analysis was performed of ACLF grades in 67 patients with infections and 84 individuals without them (Table 3).

Table 2 — Parameters in ACLF and non-ACLF patients

Variable	ACLF, n = 44	Non-ACLF, n = 107	p
Age, years, Me [Q1-Q3]	55 [43–61]	55 [43–61]	0.998
Male	25 (56.8)	59 (55.1)	0.850
Etiology of cirrhosis, n (%)			
Alcohol	27 (61)	56 (52)	0.311
Viral hepatitis C	2 (5)	1 (1)	0.203
Alcohol + viral hepatitis C	3 (7)	1 (1)	0.075
AIH/PBC	1 (2)	5 (5)	0.820
Unknown	11 (25)	44 (41)	0.061
Child-Pugh score, Me [Q1-Q3]	11 [10–11]	9 [8–11]	< 0.001
Hepatic encephalopathy, n (%)			
None	1 (2.0)	8 (7.0)	0.285
1–2	39 (89.0)	98 (92.0)	0.795
3–4	4 (9.0)	1 (1.0)	0.026
Ascites	40 (91.0)	75 (70.0)	0.006
Oesophago-gastric varices, n (%)	26 (59.0)	60 (56.0)	0.734
Bacterial infections, n (%)	25 (57.0)	42 (39.0)	0.048
Spontaneous bacterial peritonitis	3	3	0.358
Urinary tract infection	13 (30.0)	18 (17.0)	0.078
Pneumonia	7 (16.0)	17 (16.0)	0.809
Sepsis	1	0	0.291
Bacteremia	3	3	0.236
Cellulitis	2	2	0.332
Others	6 (13.0)	4 (4)	0.064
Nosocomial episodes, n (%)	7 (16.0)	8 (7.0)	0.137
Upper GI bleeding, n (%)	10 (23.0)	7 (7)	0.010
Alcohol, n (%)	17 (39.0)	30 (28)	0.201
Fever, n (%)	34 (77.0)	69 (64)	0.125
Mean arterial pressure, mmHg, Me [Q1-Q3]	87 [80–95]	95 [88–98]	< 0.001
Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$, Me [Q1-Q3]	253.2 [90.7–368.7]	57.2 [34.0–102.7]	< 0.001
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$, Me [Q1-Q3]	86.0 [76.0–153.0]	82.5 [75.0–93.0]	0.041
White cell count, $\times 10^9/\text{L}$, Me [Q1-Q3]	12.0 [8.4–19.2]	7.1 [5.1–9.8]	< 0.001
Platelets, $\times 10^9/\text{L}$, Me [Q1-Q3]	160.5 [118.0–200.0]	157.0 [101.5–229.0]	0.911
Length of hospital stay, days, Me [Q1-Q3]	23 [15–28]	15 [13–20]	< 0.001

Notes: AIH — autoimmune hepatitis; PBC — primary biliary cirrhosis.

Table 3 — ACLF severity in patients with and without infections

ACLF grades	Infectious complications, n (%; 95% CI)	No infectious complications, n (%; 95% CI)	p	OR (95% CI)
ACLF, all cases	25 (37.7; 25.8–49.9)	19 (22.6; 14.2–33.1)	0.048	2.0 (1.0–4.2)
ACLF-1	13 (19.4; 10.7–30.9)	17 (20.2; 12.3–30.4)	0.898	1.0 (0.4–2.1)
ACLF-2	6 (9.0; 3.4–18.5)	1 (1.2; 0–6.5)	0.045	8.2 (1.0–69.6)
ACLF-3	6 (9.0; 3.4–18.5)	1 (1.2; 0–6.5)	0.045	8.2 (1.0–69.6)

The analysis showed that ACLF developed more frequent (37.7 versus 22.6 %) in patients with infections ($\chi^2 = 3.90$, $p = 0.048$). NNH was 6.8 (95% CI 6.1–7.5). Thus, on average, one in seven people with cirrhosis and infectious complication develops ACLF. Bacterial infections are considered the most significant risk factors of ACLF [12]. Analyzing ACLF grades in groups, it was found out that the proportion of individuals with ACLF-1 did not differ in the groups but more severe forms (grades 2 and 3) were observed more frequently in patients with infections. The risk of developing ACLF-2 and ACLF-3 in people with infections was 8.2 (95% CI 1.0–69.6; NNH = 12.9; 95% CI 10.7–15.0). According to the literature, it is ACLF-2 and ACLF-3, in contrast to ACLF-1, that are considered the most unfavorable forms of cirrhosis decompensation [13, 14].

We sought to compare the accuracy of the CLIF-C score with the most traditional model used in clinical practice (Child-Pugh score) to predict in-hospital mortality.

At the first stage, the comparative analysis of the scores for predicting in-hospital mortality was performed in the general group of patients with cirrhosis. Death was considered a primary endpoint. To determine the informative value of the scores under study, ROC curves were plotted. The diagnostic significance of this method was determined by the height of the ROC curve with the determination of the area under the curve (AUC). The point closest to the inflection

point of the graph was taken as the cut-off one. Variables were assessed upon admission to the hospital and when the patient's condition deteriorated (Fig. 1).

When predicting in-hospital mortality in the general group according to the Child-Pugh score, the following results were obtained: sensitivity — 100 % (95% CI 58.9–100), specificity — 38.9 % (95% CI 30.9–47.4). When using the CLIF-C score, sensitivity was 100 % (95% CI 58.9–100), specificity — 93.75 % (95% CI 88.5–97.1). At the second stage, diagnostic significance of the Child-Pugh and CLIF-C scores was compared to predict in-hospital mortality in patients with cirrhosis and bacterial infections (Fig. 2).

When predicting in-hospital mortality in a group of patients with cirrhosis and bacterial infections using the Child-Pugh score, the results were as follows: sensitivity — 100 % (95% CI 54.1–100), specificity — 29.5 % (95% CI 18.5–42.6). When using the CLIF-C score, sensitivity was 100 % (95% CI 58.9–100), specificity — 88.5 % (95% CI 77.8–95.2). Comparison of the AUC of the Child-Pugh and CLIF-C scores in patients with cirrhosis and infections are presented in Table 4.

According to the CLIF-C score, AUC corresponded to a model of very good quality in the group with cirrhosis and patients with cirrhosis and infections (0.99 and 0.97, respectively). This figure is statistically significantly higher com-

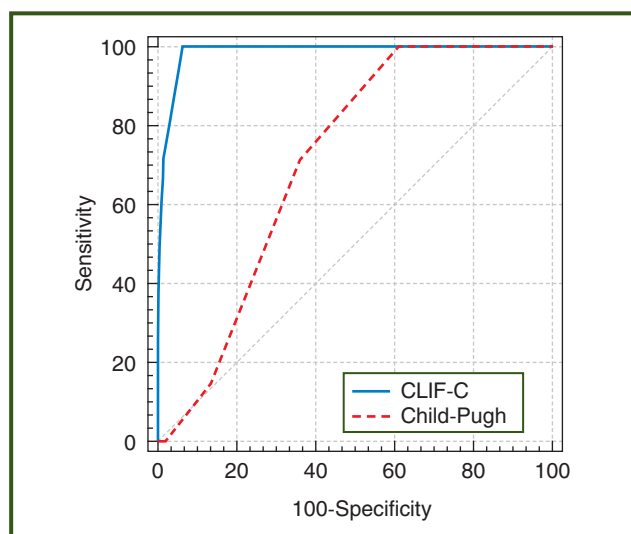


Figure 1 — Diagnostic significance of CLIF-C and Child-Pugh scores for predicting in-hospital mortality in the general group

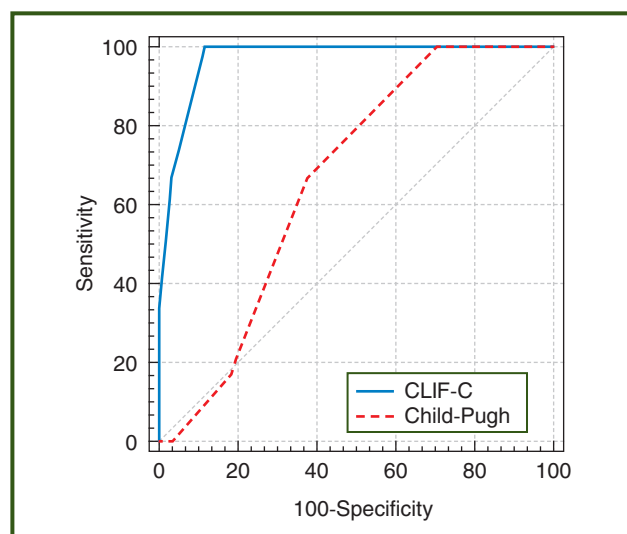


Figure 2 — Diagnostic significance of the CLIF-C and Child-Pugh scores for predicting in-hospital mortality in patients with infections

Table 4 — Comparison of the AUC of two scores in the group with cirrhosis and in its combination with bacterial infections

Scores	AUC	95% CI	p
Cirrhosis			
CLIF-C	0.99	0.95–0.99	0.012
Child-Pugh	0.71	0.63–0.78	
Cirrhosis with infectious complications			
CLIF-C	0.97	0.89–0.99	0.015
Child-Pugh	0.66	0.54–0.77	

pared to the traditionally used Child-Pugh score, which was demonstrated both in the general group of cirrhotic patients and in the group of patients with cirrhosis and infections ($p = 0.012$ and $p = 0.015$, respectively). Thus, the CLIF-C score has advantages over the Child-Pugh score when predicting in-hospital mortality for cirrhosis patients, including those with infectious complications.

Discussion

Currently, several prognostic models are used in clinical practice — Child-Pugh score, Model for End-Stage Liver Disease; to predict specific clinical situations — Maddrey's discriminant function, Lille model, Glasgow score (for predicting the course of alcoholic hepatitis), prognostic index of Wilson's disease manifested in acute liver failure [15–17]. In fact, any of these prognostic scales has certain limitations and is not considered ideal for predicting mortality.

In our country, in everyday practice, the most commonly used predictive model is the Child-Pugh score. The Child-Turcotte classification and its subsequent modification (Child-Turcotte-Pugh) represent an early empirical method for assessing the functional reserve of the liver among candidates for portosystemic shunting [17, 18]. Formally, the Child-Turcotte-Pugh score did not have a statistical assessment of accuracy but was extremely useful for stratifying patients with cirrhosis into risk groups. The score was used to evaluate the effectiveness of interventions such as transjugular intrahepatic portosystemic shunting and sclerotherapy [19, 20]. Despite the adequacy of the Child-Turcotte-Pugh score in assessing the degree of cirrhosis decompensation and patients' survival, two of its parameters are subjective to some extent (ascites and HE) and limit the discriminatory ability [19]. An objective parameter such as the serum albumin concentration can be changed after albumin infusions. The value of prothrombin time varies if it is detected in different laboratories, which limits the possibility of comparing indicators [20]. In addition, the Child-Pugh score does not include prognostic factors not related to liver function (cardiac, renal, respiratory function, acid-base status). For example, the level of serum creatinine has crucial significance in predicting the outcome in cirrhosis [18]. Therefore, according to S. Fasolato et al. (2007), the Child-Pugh score has no predictive value for renal failure induced by bacterial infections [21].

Leading researchers in the field (V. Arroyo et al.; EASL-CLIF Consortium CANONIC Study) consider acute-on-chronic liver failure a new syndrome that can lead to cirrhosis reclassification [22]. The main result of the CANONIC study was the creation of the CLIF-C score for stratifying cirrhotic patients; the number of decompensated organs/systems (liver, kidneys, brain, coagulation, blood circulation, lungs) is taken into account when using CLIF-C score; it is valid for predicting outcomes in European patients with cirrhosis. In May 2015, in Bucharest, Romania, the EASL held a monothematic conference “Liver disease in resource-limited settings”, which attracted a large number of doctors from Eastern Europe and some regions of Africa. Since then, the term “resource-limited settings” has been increasingly found in scientific publications. But, in our opinion, these are not always limited resources but rather special con-

ditions for which it is necessary to determine the applicability of diagnostic criteria, therapeutic methods, etc.

The results of our study demonstrated that the diagnostic significance of the CLIF-C score in terms of predicting in-hospital mortality in cirrhosis was higher compared to the Child-Pugh score. The CLIF-C score can be recommended for stratification of patients with advanced cirrhosis since it is an important step that provides an opportunity to redefine intensive care. This is due to the fact that the CLIF-C score takes into account more parameters that determine the prognosis for a selected group of patients, including parameters for assessing kidney dysfunction, respiratory and circulatory failure, and a more perfect standardized index of the coagulation system.

Conclusions

The frequency of ACLF syndrome in patients with cirrhosis in our gastroenterology unit is 29.1 %. The frequency of ACLF among individuals with bacterial infections is higher than in those without infections ($p = 0.048$). Patients with bacterial complications have an increased risk of developing more severe ACLF — grades 2 and 3 (odds ratio = 8.2; $p = 0.045$).

In conclusion, our study results suggest that the CLIF-C score had an advantage over the Child-Pugh score ($p = 0.012$ and $p = 0.015$, respectively) for predicting in-hospital mortality in the general group of cirrhotic patients and those with cirrhosis and infectious complications. In addition, our study demonstrates the applicability of the CLIF-C score in our settings.

References

1. Wong F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application. *Clin. Mol. Hepatol.* 2016. 22(4). 415-422.
2. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Dig. Dis.* 2016. 34(4). 382-6.
3. Jalan R., Pavesi M., Saliba F., Amorós A., Fernandez J., Holland-Fischer P. et al., CANONIC Study Investigators; EASL-CLIF Consortium. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* 2015. 62(4). 831-40.
4. Clària J., Stauber R.E., Coenraad M.J., Moreau R., Jalan R., Pavesi M. et al., CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium and the European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF). Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology.* 2016. 64(4). 1249-64.
5. Jalan R., Gines P., Olson J.C., Mookerjee R.P., Moreau R., Garcia-Tsao G. et al. Acute-on chronic liver failure. *J. Hepatol.* 2012. 57(6). 1336-48.
6. Moreau R., Jalan R., Gines P., Pavesi M., Angeli P., Cordoba J. et al., CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterol.* 2013. 144(7). 1426-37.
7. Solà E., Fernandez J., Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: the role of precipitating illness. *Semin. Liver. Dis.* 2016. 36(2). 117-22.

8. Sarin S.K., Kumar A., Almeida J.A., Maiwall R., Al Mah-tab M., Rahman S. et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatology*. 2009. 3(1). 269-82.
9. O'Leary J.G., Reddy K.R., Garcia-Tsao G., Biggins S.W., Wong F., Fallon M.B. et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2018. 67(6). 2367-2374.
10. Arroyo V., Moreau R., Kamath P.S., Jalan R., Ginès P., Nevens F. et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016. 9(2). 16041.
11. Merli M., Lucidi C., Giannelli V., Giusto M., Riggio O., Falcone M. et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. 8(11). 979-85.
12. Conn H., Leevey C., Vlahcevic Z., Vlahcevic Z.R., Rodgers J.B., Maddrey W.C. et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy: a double blind controlled trial. *Gastroenterology*. 1977. 72. 573-583.
13. Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome in cirrhosis. *Clin. Mol. Hepatol.* 2016. 22(1). 1-6.
14. Moreau R., Jalan R., Arroyo V. Acute-on-chronic liver failure: recent concepts. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2015. 5(1). 81-5.
15. Fernández-Esparrach G., Sánchez-Fueyo A., Ginès P., Uriz J., Quintó L., Ventura P.J. et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J. Hepatol.* 2001. 34(1). 46-52.
16. Fischer R.T., Soltys K.A., Squires R.H. Jr., Jaffe R., Mazariegos G.V., Shneider B.L. Prognostic scoring indices in Wilson disease: a case series and cautionary tale. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011. 52(4). 466-9.
17. Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 1973. 60(8). 646-9.
18. Van Buuren H.R., Cheng K.H., Pieterman H., Schalm S.W., Laméris J.S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Requiem for the surgical portosystemic shunt? *Scand. J. Gastroenterol.* 1993. 200. 48-52.
19. Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M., Kremers W., Therneau T.M., Kosberg C.L. et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001. 33(2). 464-70.
20. Kim H.J., Lee H.W. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.* 2013. 19(2). 105-15.
21. Fasolato S., Angeli P., Dallagnese L., Maresio G., Zola E., Mazza E. et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology*. 2007. 45(1). 223-9.
22. Arroyo V., Moreau R., Jalan R., Ginès P. EASL-CLIF Consortium CANONIC Study. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2015. 62. S131-43.

Received 03.11.2021

Revised 16.11.2021

Accepted 22.11.2021 ■

Information about authors

D.I. Haurylenka, MD, Head of Department of Functional Diagnosis, State Institution "Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology", Gomel, Belarus; e-mail: dm.gavrilenko891@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-7496-6164>

N.N. Silivontchik, PhD, MD (Medicine), Professor, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; e-mail: silivonschik_nn@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6167-9737>

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

Information about funding. The authors declared that this study has received no financial support. All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. N.N. Silivontchik — concept of the study, approval of the article, writing and editing the article; D.I. Haurylenka — design of the work, collection and processing of materials, analysis of the received data, writing the text.

Гавриленко Д.І.¹, Силівончик Н.Н.²

¹ Державна установа «Республіканський науково-дослідний центр радіаційної медицини та екології людини», м. Гомель, Білорусь

² Навчальний заклад «Білоруська медична академія післядипломної освіти», м. Мінськ, Білорусь

Застосування шкали Chronic Liver Failure-Consortium у пацієнтів із цирозом та бактеріальними інфекціями: досвід однієї клініки

Резюме. Актуальність. Частота і характеристики гострої і хронічної печінкової недостатності (ГХПН) описані в численних статтях з різних країн. **Мета дослідження:** оцінити декомпенсацію цирозу в пацієнтів із бактеріальними інфекціями на основі шкали Chronic Liver Failure-Consortium (CLIF-C) в одній із міських клінік Білорусі. **Матеріали та методи.** Під час госпіталізації хворим проводилися лабораторне та інструментальне дослідження. Тяжкість синдрому гострої і хронічної печінкової недостатності оцінювали за шкалою CLIF-C. Бактеріальні інфекції діагностували на основі стандартних критеріїв. **Результати.** Дослідження включало 151 пацієнта з цирозом — 87 чоловіків і 64 жінки. Їх середній вік становив 55 років (Q1 = 43; Q3 = 61). Цироз був зумовлений переважно алкогольною залежністю — 83 особи (55 %). ГХПН діагностовано в 44 зі 151 пацієнта з цирозом печінки (29,1 %;

95% довірчий інтервал (ДІ) 22,0–37,1). Бактеріальні інфекції виявлено в 67 осіб (44,4 %; 95% ДІ 36,3–52,7). Найчастіше в пацієнтів спостерігалася печінкова недостатність, що виявлялася підвищенням рівня білірубину в сироватці крові. В осіб із кровотечею з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту індекс потенційної шкоди для розвитку ГХПН становив 3,3 (95% ДІ 2,2–4,4). Ризик розвитку стадій 2 і 3 ГХПН у хворих на цироз з інфекціями дорівнював 8,2, із 95% ДІ 1,0–69,6 (індекс потенційної шкоди 12,9; 95% ДІ 10,7–15,0). Бактеріальні інфекції підвищують ризик гострої декомпенсації в пацієнтів із цирозом (відношення шансів 2,0; p = 0,048). **Висновки.** Шкала CLIF-C цілком застосовна в нашій когорті пацієнтів із цирозом.

Ключові слова: цироз; гостра і хронічна печінкова недостатність; бактеріальні інфекції

Колонзак™

Запорука легкої роботи кишківника



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

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

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

Склад: масляна кислота (бутират кальцію) 250 мг, фруктоолігосахариди (інулін) 100 мг, Bifidobacterium bifidum BB-06 SD6576 1,8 x 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

UDC 616.345:611.018.73]-002-074

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.4.2021.247916>

Yu.M. Stepanov, T.S. Tarasova, M.V. Stoikevych, Yu.A. Gaydar, N.S. Fedorova

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

The study of tissue IgG4 in the mucous membrane of the colon in patients with inflammatory bowel disease

Abstract. Background. Inflammatory bowel disease (IBD) is a global problem today, with a growing prevalence in the world. It significantly increases the economic burden on the health care system. Recently, many studies indicate the important role of immunoglobulin G4 (IgG4) in the formation of chronic inflammation in IBD and the possibility of using it as a biomarker of the inflammatory process. The purpose was to improve the diagnosis of chronic inflammatory bowel diseases by studying the status of IgG4-positive plasma cells in the mucous membrane of the colon in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). **Materials and methods.** We have examined 34 patients with IBD, 25 with UC and 9 with CD, of them 20 women and 14 men, with an average age of (38.8 ± 3.0) and (38.2 ± 3.7) years, respectively. Patients were divided into groups depending on the nosology and severity of the disease. All patients underwent endoscopic examination of the colon to establish or clarify the diagnosis, and biopsy specimens were taken for histological and immunohistochemical examination. **Results.** In 13 (38.3 %) of 34 examined patients, a positive result for the presence of tissue IgG4 (≥ 10 cells in the field of view) was found. Among patients with UC, 48 % have a positive result of immunohistochemical examination of tissue IgG4, in people with CD, this figure is 11.1 %. This gives us reason to say that in UC, elevation of tissue IgG4 levels occurs 4.4 times more often. Positive tissue IgG4 in patients with moderate UC was found 1.1 times more often than in severe UC. Among patients with mildly active disease, tissue IgG4 was not detected. **Conclusions.** In UC, IgG4-positive cells in the mucous layer of the colon are more common than in CD, which makes it possible to use this indicator for the differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease. Positive tissue IgG4 is more common in moderate form than in severe one.

Keywords: inflammatory bowel diseases; ulcerative colitis; Crohn's disease; IgG4

Introduction

Today, inflammatory bowel disease (IBD) has become a global problem with increasing prevalence on all continents. It is estimated that more than 1 million people in the United States and 2.5 million in Europe have IBD, which significantly increases health care expenses. The main factors that influence the financial component are the cost of hospitalization and surgery. At the same time, the cost of reduced quality of life is difficult to measure but this component invariably affects patients and their families [1–3].

The term IBD was introduced to denote two conditions: ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). These nosologies are divided into categories depending on the severity of the disease, the location of the lesion and the

duration of the disease [4, 5]. Diagnosis of inflammatory bowel disease is usually based on clinical, endoscopic, radiological, histological examinations. This is a standard that remains unchanged, despite the new understanding of the immunological and genetic component of IBD [1, 6, 7].

Inflammatory bowel diseases are chronic disorders that occur as a result of the interaction between genetic and environmental factors [8]. In most patients, IBD is diagnosed at a young age. The accurate etiology of IBD is unknown, and therefore causal therapy for this disease is not yet available [9].

The importance of the role of humoral immunity in the formation of chronic inflammation in IBD has been overlooked for many years, and only in the last 5 years, there have been studies that indicate the importance of B-lym-

phocytes in the pathogenesis of inflammation. B-lymphocytes are finally differentiated into plasma cells, which are characterized by the production of various antibodies. These antibodies are actively involved in the regulation of humoral immunity and can cause allergic reactions and multiple autoimmune disorders [10, 11]. Excessive plasmacytic infiltration in the lamina propria is a classic pathological characteristic of IBD, which indicates the potential involvement of B-cells in the pathogenesis of this condition [12, 13].

The study of the role of humoral immunity in the pathogenesis of IBD and the possibility of using immunoglobulins as inflammatory biomarkers is one of the promising directions of diagnosis. And the use of tissue biomarkers for the differential diagnosis of UC and CD will help expand and deepen the research area for IBD [12, 14, 15].

The main indicator of the status of humoral immunity is the content of immunoglobulins (IgA, IgM, IgG) [12]. IgG4, which is the smallest of all IgG isotypes, usually was ignored because it was considered a non-inflammatory antibody. However, its role in various autoimmune disorders and even in the occurrence of cancer has been the subject of research in recent years, along with the detection and prevalence of IgG4-related diseases [5, 11, 16].

IgG4 is a heterogeneous antibody, which may be directly pathogenic, has a protective role, or may be a random marker of an aberrant inflammatory response. IgG4 antibodies have exceptional structural and functional characteristics, indicating anti-inflammatory and resistance-promoting effects [17, 18]. This emphasizes the need for researches in this area, which aims at improving the diagnosis, the ability to predict these diseases that will allow improving the quality of treatment and life of patients with IBD.

The purpose was to improve the diagnosis of chronic inflammatory bowel diseases based on the study of IgG4-positive plasma cells in the mucous membrane of the colon in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease.

Materials and methods

We have examined 34 patients with IBD. There were 25 individuals with UC and 9 with CD, including 20 women and 14 men, with an average age of (38.8 ± 3.0) and (38.2 ± 3.7) years, respectively. Patients were divided into groups depending on the nosology and severity of the disease determined by the Mayo score (Table 1). Among people with UC, mild form (3–5 points) has been detected in 3 patients (group I), moderate (6–10 points) — in 18 (group II), and severe (11–12 points) — in 4 (group III). In patients with CD (group IV), the severity was evaluated by the Crohn's disease activity index developed by W.R. Best (Table 2).

Patients were enrolled in the study regardless of gender and age.

Endoscopic examinations of the colon were performed according to conventional methods using a Pentax EC-380LKp video colonoscope (Japan) to establish or clarify the diagnosis, analyzing changes in the state of the colon mucosa, taking biopsy specimens for histological and immunohistochemical examinations.

To determine the endoscopic activity of UC, the Mayo score was used: remission (degree 0), mildly active (degree 1), moderately active (degree 2), severely active (de-

Table 1 — Disease severity according to the Mayo score

Parameter	Score
Stool frequency	Normal number of stool for patient — 0 points; 1 to 2 stools per day more than normal — 1; 3 to 4 stools more than normal — 2; ≥ 5 stools more than normal — 3. Total score — from 0 to 3 points
Rectal bleeding	No blood seen — 0 points; streaks of blood with stool less than half the time — 1; obvious blood with stool most time — 2; blood alone passes — 3. Total score — from 0 to 3 points
Endoscopic finding	Normal or inactive disease — 0 points; mild disease — 1; moderate disease — 2; severe disease — 3. Total score — from 0 to 3 points
Physician's global assessment	Normal — 0 points; mild disease — 1; moderate disease — 2; severe disease — 3. Total score — from 0 to 3 points
Score: ≤ 2 points — clinical remission; 3–5 points — mild activity; 6–10 active — moderate activity; 11–12 score — severe activity	

Table 2 — Crohn's disease activity index

Clinical or laboratory variable	Weighting factor
Number of liquid or soft stools each day for 7 days	×2
Abdominal pain (each day for 7 days): 0 — none; 1 — mild; 2 — moderate; 3 — severe	×5
General well-being (each day for 7 days): 0 — well; 1 — slightly under par; 2 — poor; 3 — very poor; 4 — terrible	×7
Complications: — arthritis/arthralgia; — iritis/uveitis; — mucocutaneous lesions (erythema nodosum, aphthous ulcers); — anal disease (fissure, fistula, etc.); — external fistula; — fever > 37.5 °C each day for 7 days	×20 each item
Use of diphenoxylate for diarrhea	×30
Abdominal mass: 0 — none; 2 — questionable; 5 — definite	×10
Absolute deviation of hematocrit: — from 47 % in men; — from 42 % in women	×6
Deviation from standard weight, %	×1
Index of severity	Total score
Score: < 150 points: remission; 150–300 points: mild disease; 301–450 points: moderate course; > 450 points: severe CD	

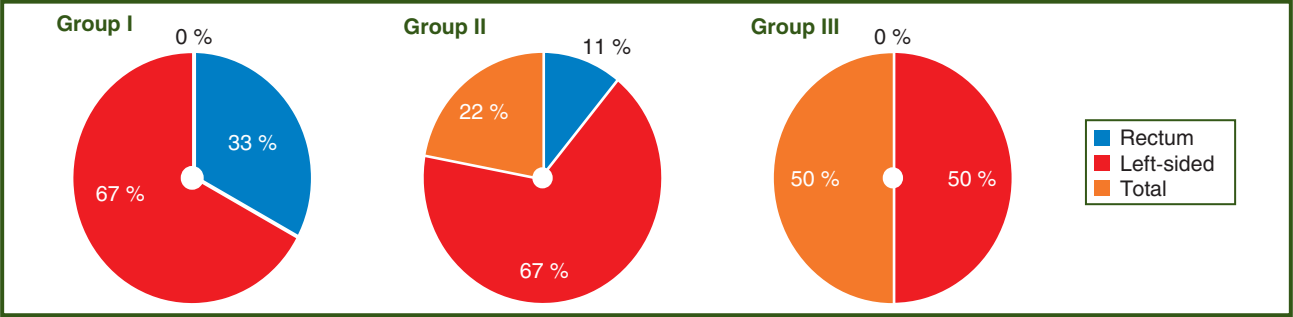


Figure 1 — The extent of the colon lesions in UC

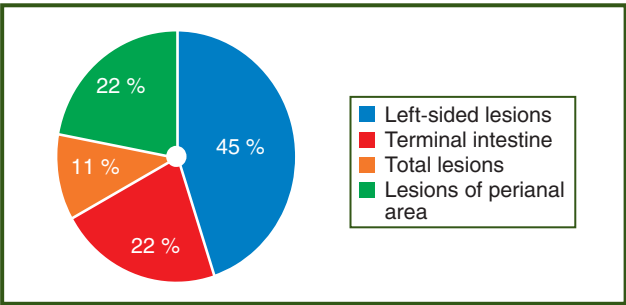


Figure 2 — The extent of the colon lesions in CD (group IV)

gree 3) [19, 20]. This classification is based on the presence of changes and on the severity of macroscopic signs characteristic of UC: fade (loss) of vascular pattern, bleedings and defects of mucous membrane of the colon. It is proved that there is a strong relationship between the clinical activity of UC and the severity of endoscopic signs, as well as the prevalence of the colon lesions [21–23].

Typical signs of Crohn’s disease during endoscopic examination were the presence and severity of aphthae, deep longitudinal ulcers, cobblestone appearance, pseudopolyposis, strictures, and changes in the perianal area.

Immunohistochemical studies of biopsy material were performed on deparaffinized sections of the intestine, 3–5 µm thick. On the prepared sections, we applied 50–100 µm of rabbit serum diluted 1 : 200 (Abcam, USA) at

+5 °C in a wet chamber for 8 hours. After that sections were washed in phosphate-buffered saline, pH 7.4, three times for 5 minutes. Avidin-streptavidin complex labeled with horseradish peroxidase was applied for 60 minutes. Then horseradish peroxidase was visualized with 0.005% solution of 3,3-tetrahydrochloride benzidine (Sigma, USA) in phosphate-buffered saline, pH 7.4. The number of IgG4-positive plasma cells was counted in 5 consecutive fields of view. A case was considered positive when ≥ 10 IgG4-positive cells were detected in one field of view in sections.

To optimize the results and automate data processing, the obtained indicators were entered into the database management system, which is created using the integrated application package Statistica for Windows 6.0.

Descriptive and inductive statistics were used for statistical data analysis. The average values of variables were compared by means of parametric methods (Student’s t-test) with a normal distribution of these features expressed in the interval scale. The χ^2 goodness of fit test was used to compare qualitative indicators. Differences between the two indicators were considered probable at $p < 0.05$ [24–26].

Results and discussions

Chronic relapsing course was observed in most patients with IBD. In 7 people, 5 with UC and 2 with CD, the diagnosis was established for the first time. The mean duration of IBD was (4.4 ± 0.7) years with no significant difference between groups.

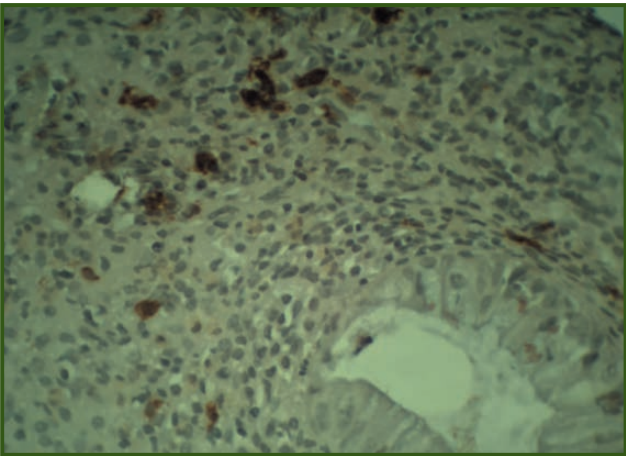


Figure 3 — Ulcerative colitis. Accumulation of IgG4-positive plasma cells in the stroma of the mucous membrane of the colon. Indirect immunohistochemical reaction, 200× magnification

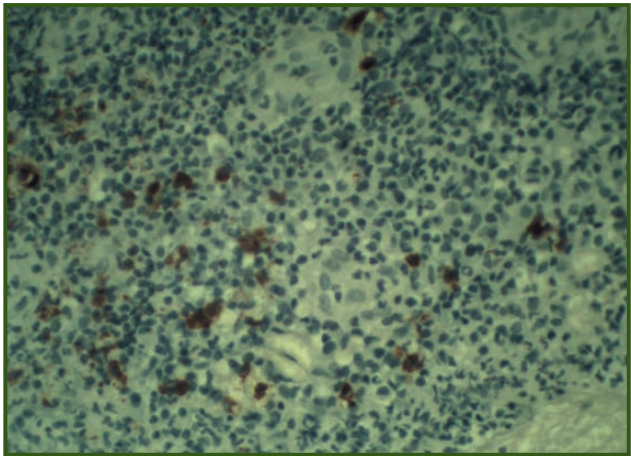


Figure 4 — Crohn’s disease. Accumulation of IgG4-positive cells in the stroma of the mucous membrane of the colon. Indirect immunohistochemical reaction, 200× magnification

As for the extent of intestinal lesions in patients of groups I and II, left-sided lesions of the colon are more typical (66.7 %). In group III, more extensive lesions of the colon were detected (50.0 % — left-sided and 50.0 % — total) (Fig. 1). In patients with CD (group IV), terminal ileitis prevailed (55.6 %).

The analysis revealed that in group I the remission stage prevailed (66.7 %) and a third of patients had a minimal stage of activity; in the group with moderate disease, the pronounced activity of ulcerative colitis prevailed in 55.6 % ($p < 0.05$) of cases, and in group III, all patients had severely active disease ($p < 0.05$).

In patients with Crohn's disease, segmental lesions of the colon dominated (77.8 %), when foci of inflammation with defects alternate with areas of unchanged mucous layer. Left-sided colon lesions (44.4 %) were more frequent, in a third of patients, the terminal ileum was involved in the inflammatory process. Total colitis and rectal lesions were detected with a frequency of 11.1 %, in 2 cases (22.2 %), there was a lesion of the perianal area in the form of scarring, which indicated previous fistulas (Fig. 2).

In 55.5 % of patients, fibrotic strictures of the colon were determined, most of them were localized in the sigmoid section of the colon that is typical for CD. Two people (22.2 %) had fistulas.

To detect tissue IgG4, immunohistochemical staining of biopsy material was performed. The accumulation of IgG4-positive cells in UC and CD is shown in Fig. 3, 4.

In 13 (38.3 %) of 34 examined patients, a positive result for the presence of tissue IgG4 (≥ 10 cells in the field of view) was found. In 7 (20.5 %) people, the amount of IgG4 cells was 3–5 in the field of view, in 14 (41.2 %) cases, IgG4-positive cells were not detected (Fig. 5, 6).

In 48 % of patients with UC, the result of immunohistochemical examination for tissue IgG4 was positive. Among patients with CD, this figure was 11.1 % that allows us to say that in UC, tissue IgG4 elevation occurred 4.4 times more often.

Among 18 patients with moderate UC according to the Mayo score, a positive result for tissue IgG4 was found in 10 (55.5 %) cases, and in those with severely active disease — in 2 of 4 (50.0 %) (Fig. 7).

From the above data, we can conclude that with moderate severity of UC, positive tissue IgG4 is found 1.1 times more often than in severe UC. Among patients with mild severity, positive tissue IgG4 was not detected. Given the small sample of patients with CD, these data require further study.

Conclusions

1. More extensive lesions of the colon have been found in patients with severe UC than in those with mildly and moderately active disease.
2. In ulcerative colitis, IgG4-positive cells in the colonic mucosa are found 4.4 times more often than in Crohn's disease, which may allow using this indicator for the differential diagnosis of UC and CD.
3. There was a tendency to more frequent detection of positive tissue IgG4 in moderate IBD than in severe.
4. It is planned to further study the dependence of tissue IgG4 levels in patients with IBD on the duration of the

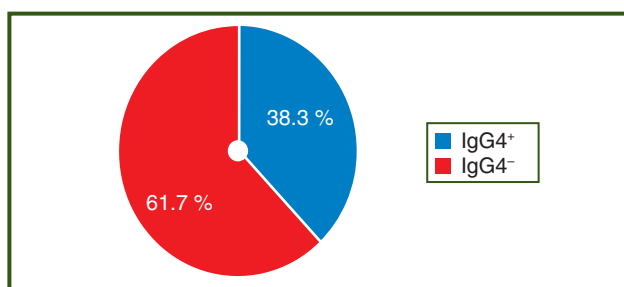


Figure 5 — Distribution of patients by the presence of IgG4-positive cells

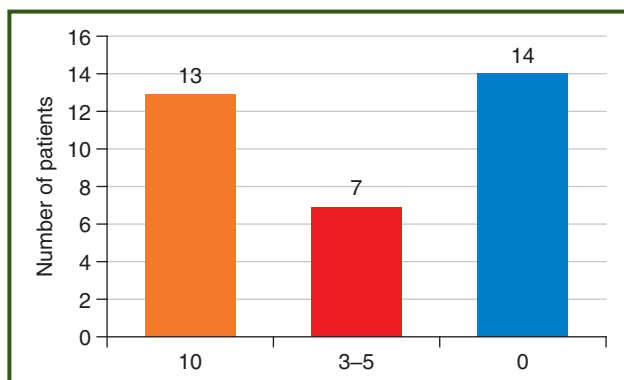


Figure 6 — Distribution of patients with IBD depending on the number of IgG4-positive cells in the field of view

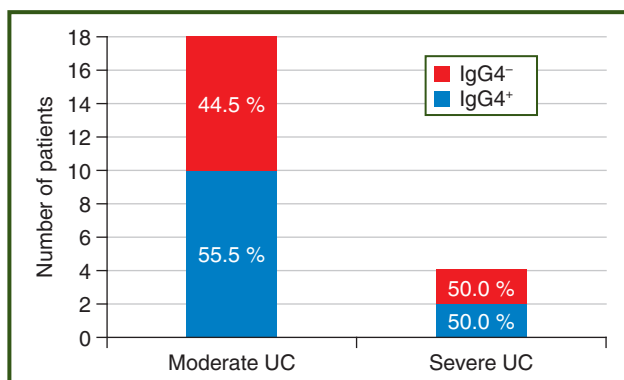


Figure 7 — Distribution of IgG4-positive UC patients by the disease severity

disease and the localization of lesions in the mucous membrane of the colon, which will allow developing methods to predict the severity of inflammatory bowel diseases, and in the future will help optimize therapy and improve the quality of life of patients.

References

1. Kaplan G.G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015. 12(12). 720-727. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150.
2. Sub Lee H., Jae Lee K. Immunoglobulin G4-related immune responses to common food antigens in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2019. 5(5). 408-414. doi: 10.5152/tjg.2019.18466.
3. Ng S.C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of popu-

lation-based studies. *Lancet*. 2018. 390. 2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.

4. Lee S.H., Kwon J., Cho M.L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intestinal Research*. 2018. 16(1). 26. doi: 10.5217/ir.2018.16.1.26.

5. Šimurina M. et al. Glycosylation of immunoglobulin G associates with clinical features of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2018. 154(5). 1320-1333. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.002.

6. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019. 68(3). 1-106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484.

7. Dietary guidance for patients with inflammatory bowel disease from the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020. 18. 1381-1392. doi: 10.1016/j.cgh.2020.01.046.

8. Limketkai B.N., Wolf A., Parian A.M. Nutritional interventions in the patient with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2018. 47(1). 155-177. doi: 10.1016/j.gtc.2017.09.007.

9. Guan Q.A. Comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *J. Immunol. Res*. 2019 Dec 1. 2019. 7247238. doi: 10.1155/2019/7247238.

10. Armstrong H. et al. Host immunoglobulin G selectively identifies pathobionts in pediatric inflammatory bowel disease. *Microbiome*. 2019. 7(1). 1-17. doi: 10.1186/s40168-018-0604-3.

11. Wang Z. et al. High level of IgG4 as a biomarker for a new subset of inflammatory bowel disease. *Scientific Reports*. 2018. 8(1). 10018. doi: 10.1038/s41598-018-28397-8.

12. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013. 7(10). 827-851. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.001.

13. Smids C. et al. The value of serum antibodies in differentiating inflammatory bowel disease, predicting disease activity and disease course in the newly diagnosed patient. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017. 52(10). 1104-1112. doi: 10.1080/00365521.2017.1344875.

14. Dmochowska N., Wardill H.R., Hughes P.A. Advances in imaging specific mediators of inflammatory bowel disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. 19(9). 2471. doi: 10.3390/ijms19092471.

15. Šimurina M. et al. Glycosylation of immunoglobulin G associates with clinical features of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2018. 154(5). 1320-1333. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.002.

16. Chen X. et al. IgG4+ plasma cell infiltration is correlated with the development of inflammatory bowel disease and can be regulated by TLR-4. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2018. 11(9). 4537-4544.

17. Trampert D.C. et al. On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease. *Biochimica et Biophysica Acta — Molecular Basis of Disease*. 2018. 1864(4). 1401-1409. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.07.038.

18. Harkness T. et al. Immunoglobulin G and immunoglobulin G subclass concentrations differ according to sex and race. *Annals of Allergy Asthma Immunology*. 2020. 125. 190-195. doi: 10.1016/j.anai.2020.03.018.

19. Lewis J.D., Chuai S., Nessel L., Lichtenstein G.R., Abera F.N. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflam. Bowel Dis*. 2008. 14(12). 1660-1666. doi: 10.1002/ibd.20520.

20. Lobatón T., Bessissow T., De Hertogh G., Lemmens B., Maedler C. The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): a new index for the assessment of extension and severity of endoscopic activity in ulcerative colitis patients. *J. Crohn's Colitis*. 2015 Oct. 9(10). 846-52. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv111.

21. Restellini S., Chao C.-Y., Martel M., Affif W. Clinical parameters correlate with endoscopic activity of ulcerative colitis: a systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. 17(7). 1265-1275.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2018.12.021.

22. Gionchetti P., Dignass A., Danese S., Magro F.J. Dias. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016. Part 2: surgical management and special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017. 11(2). 135-149. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw169.

23. Vashist M.N., Samaan M., Mosli M.H., Parker C.E. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018 Jan 16. 1(1). CD011450. doi: 10.1002/14651858.CD011450.pub2.

24. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. Москва: Гэотар-Мед, 2003. 143 с.

25. Иванова В.С. Основы математической статистики. Москва, 1990. 174 с.

26. Енюков И.С. Методы, алгоритмы, программы многомерного статистического анализа. Москва: Финансы и статистика, 1986. 86 с.

Received 28.10.2021

Revised 15.11.2021

Accepted 22.11.2021 ■

Information about authors

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

Yu.M. Stepanov, MD, PhD, Professor, 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>

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

N.S. Fedorova, PhD, Senior Researcher at the Department of Intestinal Diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: art-gaudi@i.ua; <http://orcid.org/0000-0003-3915-1976>

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

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.
Funding information. The work is performed in accordance with the 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: Yu.M. Stepanov — concept and design of the article; M.V. Stoikeych — the concept of the article, conclusions, text editing; T.S. Tarasova, N.S. Fedorova — selection of patients, processing of clinical data, writing the article; Yu.A. Gaydar — collection and processing of material, immunohistochemical studies.

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

Вивчення тканинного IgG4 у слизовій оболонці товстої кишки в пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника

Резюме. Актуальність. На сьогодні запальні захворювання кишечника (ЗЗК) є глобальною проблемою, поширеність якої зростає в усьому світі. Це значно підвищує економічне навантаження на систему охорони здоров'я. Останнім часом у багатьох дослідженнях вказують на важливу роль імуноглобуліну G4 (IgG4) у формуванні хронічного запалення при ЗЗК і можливість використання його як біомаркера запального процесу. **Мета:** удосконалити діагностику хронічних запальних захворювань кишечника на підставі вивчення стану IgG4-позитивних плазматичних клітин у слизовій оболонці товстої кишки в пацієнтів із виразковим колітом (ВК) та хворобою Крона (ХК). **Матеріали та методи.** Обстежено 34 осіб із ЗЗК: 25 із ВК та 9 із ХК, із них 20 жінок та 14 чоловіків середнім віком ($38,8 \pm 3,0$) та ($38,2 \pm 3,7$) року відповідно. Пацієнти розподілені на групи залежно від нозології та тяжкості перебігу захворювання. В усіх хворих виконане ендоскопічне дослідження товстої кишки з метою встановлення або уточнення діагнозу, отримані біопсійні зразки для гістологічного та

імуногістохімічного аналізу. **Результати.** У 13 (38,3 %) з 34 обстежених пацієнтів виявлений позитивний результат наявності тканинного IgG4 (≥ 10 клітин у полі зору). Серед осіб із ВК 48,0 % мають позитивний результат імуногістохімічного дослідження на тканинний IgG4, у пацієнтів із ХК цей показник становить 11,1 %, що дає нам можливість стверджувати, що при ВК підвищення тканинного IgG4 зустрічається в 4,4 раза частіше. При середньому ступені тяжкості ВК позитивний тканинний IgG4 виявляють в 1,1 раза частіше, ніж при тяжкому перебігу. У хворих із легким ступенем тяжкості тканинний IgG4 не виявлявся. **Висновки.** При ВК IgG4-позитивні клітини в слизовій оболонці товстої кишки зустрічаються частіше, ніж при ХК, що дає можливість використовувати цей показник для диференційної діагностики виразкового коліту і хвороби Крона. Позитивний тканинний IgG4 зустрічається частіше при середньому ступені тяжкості, ніж при тяжкому.

Ключові слова: запальні захворювання кишечника; виразковий коліт; хвороба Крона; IgG4

UDC 616.345-008.22-008.64:616.89

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.4.2021.247918>

Fircak M.

Gävle Hospital, Gävle, Sweden

Assessment of mental health in patients with irritable bowel syndrome

Abstract. Background. The study of mental health in patients with irritable bowel syndrome (IBS) is a promising area of medicine not only in terms of determining the psychological profile, but can also serve as an alternative in terms of further management and treatment of this group of patients. The purpose of the study was to examine mental health of IBS patients. **Materials and methods.** 54 patients with IBS were examined in the psychiatric clinic of Gävle Hospital in 2019–2021. They were included in group I of the examined patients. The control group (group II) included 40 healthy individuals. Assessment of the psychological status was determined using the following methods: 1) Psychological Stress Measure PSM-25 by Lemyr-Tessier-Fillion; 2) The Holmes and Rahe Stress Scale; 3) Health Assessment 36-Item Short Form Survey (SF-36 Health Assessment). **Results.** Despite the fact that physical symptoms (abdominal pain, intestinal spasm, defecatory dysfunction) were the main complaints in the clinical picture of our patients with IBS, it was found that the key factor in exacerbating and maintaining IBS physical symptoms are psychosocial (cognitive and emotional) factors. We evaluated the quality of life and psychological state of the examined patients with IBS. Analyzing the PSM-25 questions answered by patients from group I with IBS ($n = 54$) and from control group II ($n = 40$) on the level of psychological stress, the following results were obtained with gender distribution: 42.9 % of female patients of group I had a high level of stress, and 50.0 % a medium level of stress; low levels of stress were found in only 7.1 % of female patients of group I. After analyzing the level of stress, we assessed stress resistance, as a significant proportion of patients showed high and medium levels of stress. The level of stress was significantly higher in patients with IBS compared with the control group II. According to the survey on the psychological and physical component of health, these scores were also reduced in patients with IBS compared with the control group. **Conclusions.** High and medium levels of stress, as well as reduced stress resistance, were found in IBS patients, which is more pronounced in male patients. Decreased psychological and physical components of health have been found in IBS patients, indicating a reduction in the quality of life of these patients.

Keywords: irritable bowel syndrome; mental health; diagnosis

Introduction

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common disorder of the gastrointestinal tract with unclear etiology and no reliable biomarker. Like other chronic and functional disorders, medical treatments for IBS are suboptimal and the overall illness burden is high. Patients with IBS report high rates of psychopathology, low quality of life, and increased suicidal ideation. These patients also miss more days of work, are less productive at work, and use many healthcare resources. However, little is known about the burden of IBS on daily functioning [1].

Psychological stress is an important factor for the development of IBS. More and more clinical and experimen-

tal evidence showed that IBS is a combination of irritable bowel and irritable brain. Evidence from clinical and experimental studies showed that psychological stresses have marked impact on intestinal sensitivity, motility, secretion and permeability, and the underlying mechanism has a close correlation with mucosal immune activation, alterations in central nervous system, peripheral neurons and gastrointestinal microbiota. Stress-induced alterations in neuro-endocrine-immune pathways acts on the gut-brain axis and microbiota-gut-brain axis, and cause symptom flare-ups or exaggeration in IBS. IBS is a stress-sensitive disorder, therefore, the treatment of IBS should focus on managing stress and stress-induced responses. Now, non-pharmacological

approaches and pharmacological strategies that target on stress-related alterations, such as antidepressants, antipsychotics, miscellaneous agents, 5-HT synthesis inhibitors, selective 5-HT reuptake inhibitors, and specific 5-HT receptor antagonists or agonists have shown a critical role in IBS management. A integrative approach for IBS management is a necessary [2].

The current goal of treatment in irritable bowel syndrome focuses primarily on symptom management and attempts to improve quality of life. Several treatments are at the disposal of physicians; lifestyle and dietary management, pharmacological treatments and psychological interventions are the most used and recommended. Psychological treatments have been proposed as viable alternatives or compliments to existing care models. Most forms of psychological therapies studied have been shown to be helpful in reducing symptoms and in improving the psychological component of anxiety/depression and health-related quality of life. According to current NICE/NHS guidelines, physicians should consider referral for psychological treatment in patients who do not respond to pharmacotherapy for a period of 12 months and develop a continuing symptom profile (described as refractory irritable bowel syndrome). Cognitive behavioral therapy is the best studied treatment and seems to be the most promising therapeutic approach. However, some studies have challenged the effectiveness of this therapy for irritable bowel syndrome. One study concluded that cognitive behavioral therapy is no more effective than attention placebo control condition and another study showed that the beneficial effects wane after six months of follow-up. A review of mind/body approaches to irritable bowel syndrome has therefore suggested that alternate strategies targeting mechanisms other than thought content change might be helpful, specifically mindfulness and acceptance-based approaches [3]. Thus, the study of mental health in patients with IBS is a promising area of medicine not only in terms of determining the psychological profile, but can also serve as an alternative in terms of further management and treatment of this group of patients.

The purpose of the study was to examine mental health of IBS patients.

Materials and methods

54 patients with IBS were examined in the psychiatric clinic of Gävle Hospital in 2019–2021. They were included in group I of the examined patients that consisted of 42 females (77.8 %) and 12 males (22.2 %) with the mean age of 31.2 ± 4.8 years. The control group (group II) included 40 healthy individuals: 31 females (77.5 %) and 9 males (22.5 %) with the mean age of 30.9 ± 5.1 years.

All studies were performed with the consent of patients (all patients gave their written consent for appropriate diagnostic and treatment procedures), and the methodology was in accordance with the Helsinki Declaration of Human Rights of 1975 and its revision in 1983, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and Swedish legislation.

Before conducting the survey, the patients were informed about the filling technique and the survey started

only when they made certain that they understood this technique correctly. Assessment of the psychological status was determined using the following methods:

1. Psychological Stress Measure PSM-25 by Lemyr-Tessier-Fillion. The method was first developed in France, then adopted and validated in Great Britain, Spain and Japan. It aims to assess the level of stress in somatic, behavioral and emotional scores. It consists of a number of questions characterizing mental. The patient needs to estimate the condition for the last week by an 8-point scale. To do this, they have to circle the number from 1 to 8 next to each statement, which most accurately identifies the experience. Numbers from 1 to 8 indicate the frequency of experiences: 1 — “never”; 2 — “extremely rarely”; 3 — “very rarely”; 4 — “rarely”; 5 — “sometimes”; 6 — “frequently”; 7 — “very frequently”; 8 — “constantly (daily)”. The sum of all answers is calculated to obtain the integral psychological stress measure (PSM). Question 14 is evaluated in reverse order. The higher the PSM, the higher the level of psychological stress. PSM of more than 155 points indicates a high level of stress, a state of maladaptation and mental discomfort, the need to use a wide range of tools and methods to reduce mental stress, psychological relief, change the way of thinking and living. PSM in the range of 100–154 points shows the average level of stress. PSM less than 100 points, indicates a low level of stress and the state of psychological adaptation to workload [4].

2. The Holmes and Rahe Stress Scale. It consists of a scale that includes 43 questions about important life events (Life Change Units), each corresponding to a certain number of points depending on the degree of its stressfulness. A large number of points scored, i.e. 300 or more is an alarm that warns of the risk of psychosomatic diseases. Thus, the total score of 150–199 means the degree of stress resistance is high, 200–229 points is the threshold, and 300 or more points means low degree [5].

3. Health Assessment 36-Item Short Form Survey (SF-36 Health Assessment). This is a non-specific questionnaire for assessing the quality of life of a patient with various chronic diseases, which is widely used in quality of life studies in Europe and the United States. The questionnaire reflects the general well-being and satisfaction of those aspects of human life that are affected by health. SF-36 consists of 36 questions grouped into eight scales: physical functioning, role physical, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role emotional and mental health. The indicators of each scale are compiled in such a way that the higher the value of the indicator (from 0 to 100), the better the score on the selected scale. They form two summary scores: mental component summary and physical components summary of health. Data processing is carried out using special formulas to calculate the value of each score, and then summarizes the two main parameters — mental and physical components of health [6].

The analysis and processing of the results of the examination of patients was performed using the computer program Statistics for Windows v. 10.0 (StatSoft Inc., USA) by parametric and non-parametric methods of evaluation of the results.

Results

Despite the fact that physical symptoms (abdominal pain, intestinal spasm, defecatory dysfunction) were the main complaints in the clinical picture of our patients with IBS, it was found that the key factor in exacerbating and maintaining IBS physical symptoms are psychosocial (cognitive and emotional) factors. Most of the examined patients reported experiences such as anxiety about their symptoms, their consequences and duration, anxiety, depression, stress, shame and anger. Among these psychosocial factors, the so-called gastrointestinal specific anxiety was most often identified. This was defined as “a cognitive, affective and behavioral response that results from a fear of gastrointestinal sensations, symptoms and the context in which these visceral sensations, pain and symptoms occur”.

We evaluated the quality of life and psychological state of the examined patients with IBS. Analyzing the PSM-25 questions answered by patients from group I with IBS (n = 54) and from control group II (n = 40) on the level of psychological stress, the following results were obtained with gender distribution: 42.9 % of female patients of group I had a high level of stress, and 50.0 % a medium level of stress; low levels of stress were found in only 7.1 % of female patients of group I. 25.8 % of the surveyed females of the control group II had a medium level of stress, and 74.2 % had a low level of stress (fig. 1).

As for male patients, the following results were obtained: 66.7 % of male patients of group I had a high level of stress,

and 33.3 % an average level of stress. 77.8 % of the surveyed males of the control group had a low level of stress and 22.2 % had a medium level of stress (fig. 2).

It should also be noted that among male IBS patients from group I significantly higher levels of stress were found more often than in female patients from the same group, where a medium level of stress was more often found. Among both females and males of the surveyed control group a low level of stress was significantly more frequently found (fig. 3).

After analyzing the level of stress, we assessed stress resistance, as a significant proportion of patients showed high and medium levels of stress. For this purpose we used the Holmes-Rahe survey. The analysis of the survey of group I patients with IBS and control group II of healthy subjects gave the following results: among females, namely in female patients of the group I threshold stress resistance was more often observed (57.1 % of patients); 42.9 % of patients had a low level of stress resistance. The survey of the control group II showed slightly different results. Thus, 83.9 % of females surveyed showed a high level of stress resistance, while only 16.1 % of patients showed threshold stress resistance (fig. 4).

In the analysis of the Holmes-Rahe survey in group I patients with IBS and control group II we obtained the following results: males with IBS often had a low level of stress resistance (58.3 % of patients), while 41.7 % had threshold stress resistance. The survey of the control group II had

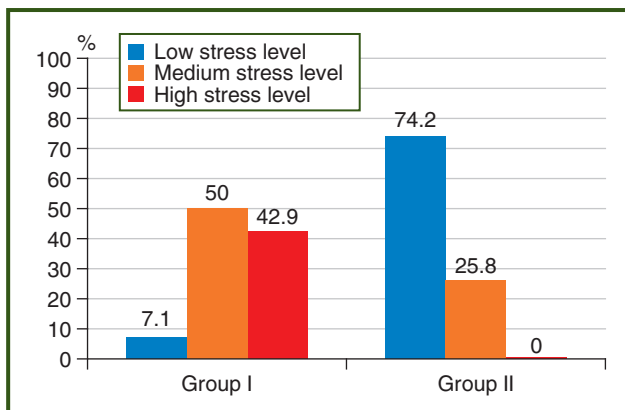


Figure 1 — The level of stress in the surveyed females, %

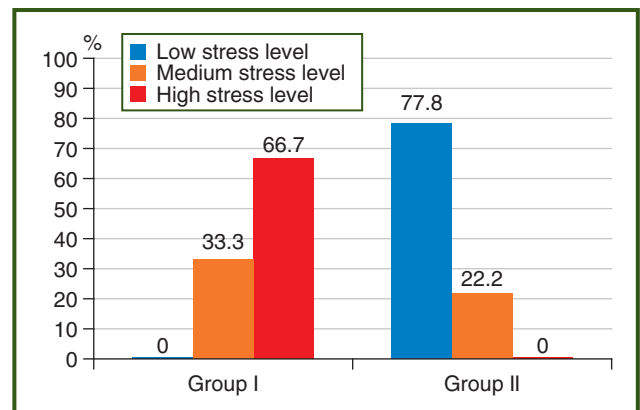


Figure 2 — The level of stress in the surveyed males, %

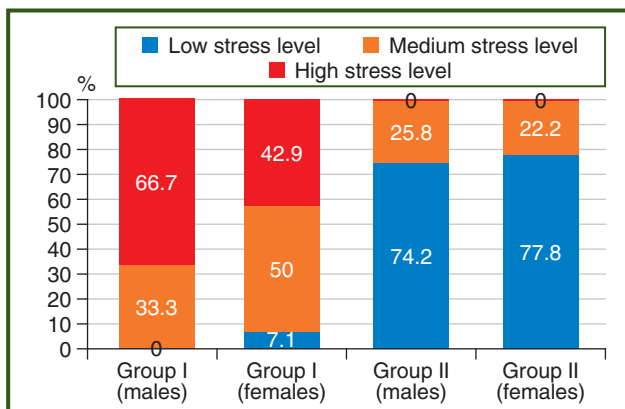


Figure 3 — The level of stress in the surveyed groups I and II with gender distribution, %

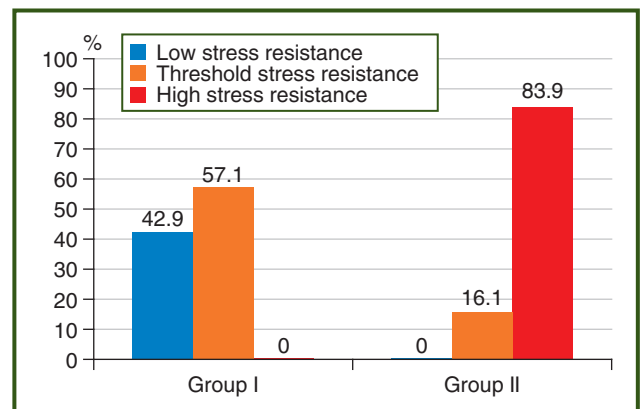


Figure 4 — The level of stress resistance in the surveyed females, %

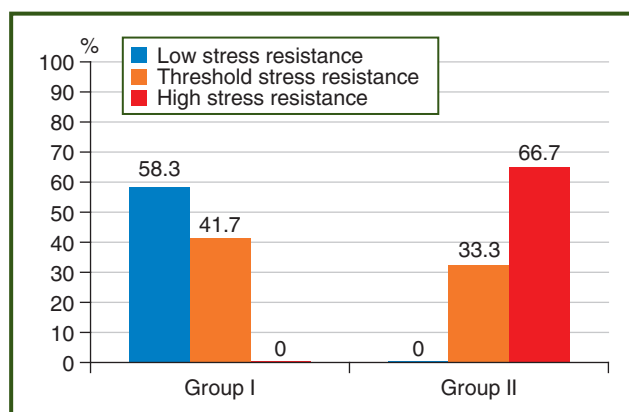


Figure 5 — The level of stress resistance in the surveyed males, %

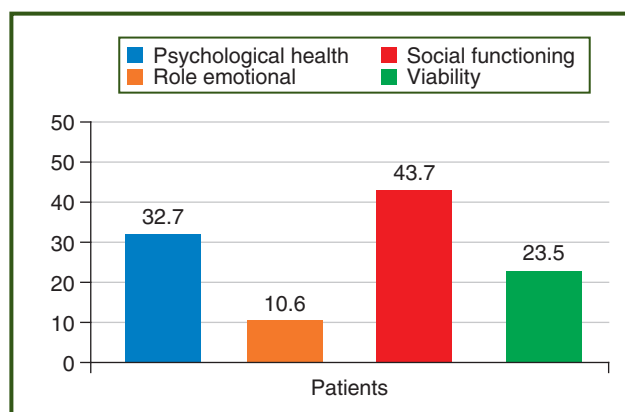


Figure 6 — Mental component of health in patients of group I according to the SF-36 questionnaire

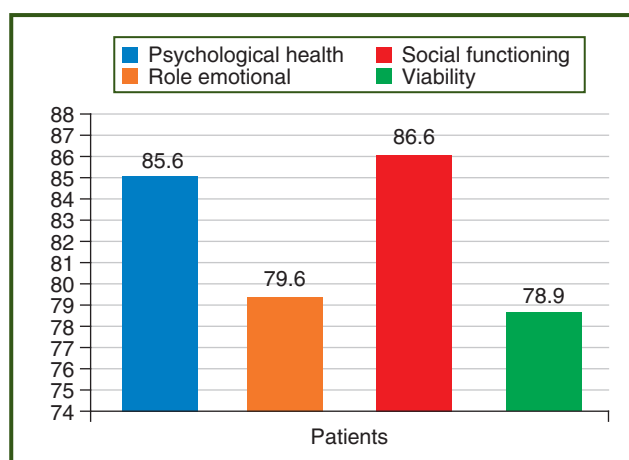


Figure 7 — Mental component of health in the control group II according to the questionnaire SF-36

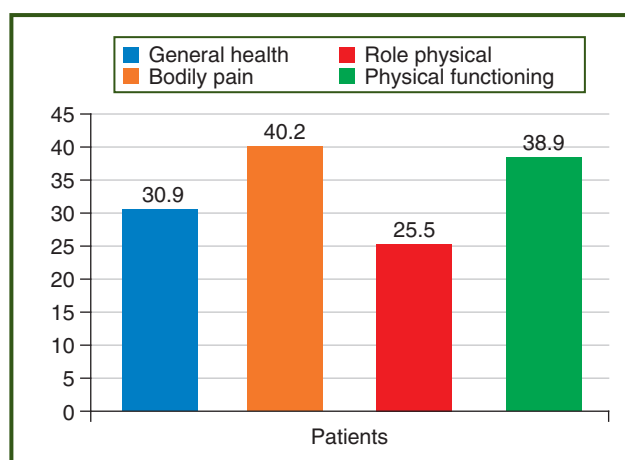


Figure 8 — Physical component of health in patients of group I according to the SF-36 survey

slightly different results. Thus, 66.7 % of surveyed men of the II group showed a low level of stress resistance, while only 33.3 % of respondents in the same group showed threshold stress resistance.

According to the data, high and threshold levels of stress resistance were found among group I patients of both sexes.

To assess the quality of life, all subjects completed the SF-36 questionnaire, and the main scores of physical and

mental health of patients were derived based on the analysis. The following scores of the psychological component of health in patients of group I with IBS were obtained: psychological health — (32.7 ± 0.9) , role emotional — (10.6 ± 1.1) , social functioning — (43.7 ± 1.4) , and viability — (23.5 ± 0.9) . The results indicate a relatively low level of the psychological component of health and in turn indicates a rather reduced quality of life of patients.

The following scores of the psychological component of health were obtained in the subjects of the control group II, namely: psychological health — (85.6 ± 1.7) , role emotional — (79.6 ± 1.5) , social functioning — (86.6 ± 1.4) , and viability — (78.9 ± 1.1) . The results indicate a relatively high level of the psychological component of health.

The following scores of the physical component of health in patients of group I with IBS were obtained: general health — (30.9 ± 1.7) , bodily pain — (40.2 ± 0.8) , role physical — (25.5 ± 1.4) , and physical functioning — (38.9 ± 0.9) . The results testify to rather low level of the physical component of health and in turn indicates rather reduced quality of life of patients.

The following scores of the physical component of health in the surveyed control group II were obtained: general health — (84.4 ± 1.6) , bodily pain — (85.7 ± 0.9) , role physical — (79.9 ± 1.4) , and physical functioning — (83.5 ± 1.7) . The results show a fairly high level of the physi-

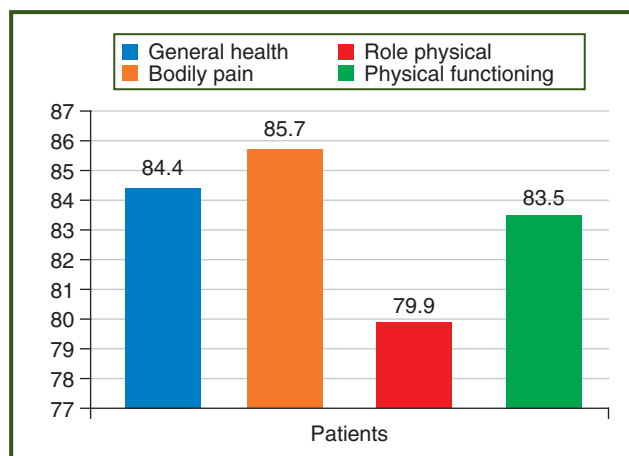


Figure 9 — Physical component of health in patients of group II with IBS according to the SF-36 survey

cal component of health and in turn indicates a fairly high quality of life of the subjects.

Thus, the level of stress was significantly higher in patients with IBS compared with the control group II. According to the survey on the psychological and physical component of health, these scores were also reduced in patients with IBS compared with the control group.

Discussion

Although IBS is not fully understood, symptoms appear to result from a disturbance in the brain-gut axis — the line of communication that exists between the brain and the gastrointestinal tract that may include disruptions in the microbiome and the immune system. This helps explain why approximately half of all IBS patients, particularly those who suffer from chronic abdominal pain, report mental symptoms and distress along with abnormal and inexplicable symptoms that were once considered to be “all in their heads” because doctors couldn’t find any physical abnormalities.

The frequent co-occurrence of irritable bowel syndrome and the common mental disorders of anxiety and depression is well established. A range of biological and psychosocial disease mechanisms are common to both disorders, many of which contribute to a dysregulated gut — brain axis. Clinical and subthreshold psychological comorbidity adds to the functional impairment and disease burden in individuals with irritable bowel syndrome. Progress is being made with regard to understanding irritable bowel syndrome in the clinical setting from a biopsychosocial perspective. However, until now, most trials of irritable bowel syndrome treatment still consider the disease as a gut disorder in isolation, which leaves major gaps in knowledge about disease — disease interactions and treatment outcomes in irritable bowel syndrome [7].

Jeffrey M. Lacner and co-authors studied comorbidity in patients with IBS, while detailing the nature of physical and mental comorbidities among the cohort of patients with IBS. The study assessed how comorbidity affects their daily lives, determining the specific conditions of coexistence, both individually and in combination, most strongly associated with worsening symptoms of the gastrointestinal tract, mental and physical functioning, and quality of life [8].

Another study evaluated the prevalence of anxiety and depressive symptoms and disorders in patients with IBS. It showed that the risk of these psychiatric problems is significant and found significantly higher levels of anxiety (SMD = 0.76) and depression (SMD = 0.80) in patients with IBS compared with the control group of healthy individuals. Systematic review of Li et al., which included 27 studies, similarly indicated that anxiety levels (SMD = 0.84) and depression (SMD = 0.76) were significantly higher in patients with IBS than in healthy subjects. The authors concluded that in patients with IBS, the degree of anxiety and depression is explained by the “brain-intestine” interaction. This is evidenced by psychophysiological dysfunctions of the brain-gut axis, which is a bidirectional neurological system between the brain and the digestive system, which leads to the appearance of IBS

symptoms. According to this model, abdominal symptoms affect anxiety and depression, and, on the other hand, the psyche, and these factors exacerbate mental disorders. It is recommended that these comorbid psychosomatic illnesses be systematically assessed and treated in patients with IBS. In addition, it is recommended that physicians who treat patients with anxiety and depression also evaluate them for IBS [9].

The results of our research also indicate a decrease in the physical and mental components of health in the examined patients with IBS. These changes occur against the background of reduced stress resistance and increased body response to stressful situations, especially in female patients. According to their own experience, patients with IBS tend to avoid situations that they have ever associated with symptoms of IBS (certain foods or social work-related situations, such as meetings or gatherings). However, they also limit themselves in certain social situations, such as leisure or travel, personal and intimate relationships. Although most patients believe that this type of reaction is important for the treatment of their condition, they also recognize that it is the main cause of their suffering and reduced quality of life.

Thus, according to our data, which also coincide with the opinion of other scientists, psychological disorders of the gastrointestinal tract is one of the important and still unresolved problems of medicine [10]. An important link between socio-economic factors and psychological disorders in patients with IBS has been shown, which indicates that the treatment strategy requires a combination of efforts of different specialists, namely gastroenterologists, therapists, psychoneurologists and psychiatrists to achieve the maximum therapeutic effect in this group of patients.

Conclusions

1. High and medium levels of stress, as well as reduced stress resistance, were found in IBS patients, which is more pronounced in male patients.
2. Decreased psychological and physical components of health have been found in IBS patients, indicating a reduction in the quality of life of these patients.

References

1. Ballou S., Bedell A., Keefer L. Psychosocial impact of irritable bowel syndrome: A brief review. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2015. 6(4). 120-123. doi: 10.4291/wjgp.v6.i4.120.
2. Qin H.-Y., Cheng C.-W., Tang X.-D., Bian Z.-X. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2014. 20(39). 14126-14131. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14126.
3. Sánchez B.S., Roales-Nieto J.G., Ferreira N.B. et al. New psychological therapies for irritable bowel syndrome: mindfulness, acceptance and commitment therapy (ACT). *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2017. 109(9). 648-657. <https://dx.doi.org/10.17235/reed.2017.4660/2016>
4. Baksheev A.I., Turchina Z.E., Yurchuk G.V. et al. Medico-Psychological Support of Elderly Patients with Somatic Pathology in Doctor-Patient Relations. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2018. 10(10). 2506-2509.
5. Noone P.A. The Holmes-Rahe Stress Inventory. *Occupational Medicine.* 2017. 67(7). 581-582. DOI: 10.1093/occmed/kqx099.

6. Lins L., Carvalho F.M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE open medicine*. 2016. 4. 2050312116671725. DOI: 10.1177/2050312116671725.

7. Staudacher H.M., Mikocka-Walus A., Ford A.C. Common mental disorders in irritable bowel syndrome: pathophysiology, management, and consideration for future randomized controlled trials. *The Lancet. Gastroenterology and Hepatology*. 2021. 6(5). 401-410. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30363-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30363-0)

8. Lackner J.M., Ma Ch.-X., Keefer L. et al. Type, Rather Than Number, of Mental and Physical Comorbidities Increases the Severity of Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013. 11. 1147-1157. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.011.

9. Zamani M., Alizadeh-Tabari S., Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019. 50. 132-143. DOI: 10.1111/apt.15325.

10. Jones M.P., Tack J., Van Oudenhove L. et al. Mood and Anxiety Disorders Precede Development of Functional Gastrointestinal Disorders in Patients but Not in the Population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017. 15. 1014-1020. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.12.032.

Received 02.11.2021

Revised 17.11.2021

Accepted 23.11.2021 ■

Information about author

Marianna Fircak, psychiatrist, Gävle Hospital, Gävle, 80302, Sweden; e-mail: fircakm@freemail.hu; contact phone: +4672333462.

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.

Фірцак М.

Регіональна лікарня, м. Євле, Швеція

Оцінка психічного здоров'я у хворих із синдромом подразненої товстої кишки

Резюме. Актуальність. Дослідження психічного здоров'я у хворих із синдромом подразненої товстої кишки (СПК) не тільки є перспективним напрямком медицини щодо визначення психологічного профілю хворих, а й може слугувати альтернативою стосовно подальшої тактики ведення та лікування даної групи пацієнтів. **Мета дослідження:** вивчити особливості психічного здоров'я у хворих із СПК. **Матеріали та методи.** У психіатричній клініці лікарні м. Євле за 2019–2021 рр. обстежені 54 особи зі СПК, які становили І групу хворих. До контрольної групи увійшли 40 практично здорових осіб. Оцінку психологічного статусу визначали за допомогою таких методик: 1) шкали психологічного стресу PSM-25; 2) оцінки рівня стресу (методика Холмса — Раге); 3) оцінки стану здоров'я — коротка форма (36) (опитувальник SF-36 Health Assessment). **Результати.** Незважаючи на те, що фізичні симптоми (біль у животі, спазм на протязі кишечника, порушення акту дефекації) були головними скаргами в клінічній картині в обстежених нами пацієнтів зі СПК, було встановлено, що ключовим фактором у загостренні та підтримці фізичних симптомів СПК є психосоціальні фактори (когнітивні та емоційні). Нами оцінені якість життя та пси-

хологічний стан в обстежених пацієнтів зі СПК. Аналізуючи опитувальники, на які відповідали пацієнти з І групи зі СПК (n = 54) та ІІ групи (контрольна; n = 40), щодо рівня психологічного стресу (PSM-25), ми розподілили пацієнтів за статтю та отримали такі результати: у 42,9 % пацієнтів жіночої статі І групи виявлений високий рівень стресу, у 50,0 % — середній рівень, а низький рівень стресу відмічався лише в 7,1 % пацієнтів жіночої статі І групи. Після аналізу рівня стресу була здійснена оцінка стресостійкості, оскільки значна частина пацієнтів перебувала у стресі високого та середнього рівня. Рівень стресу був вірогідно вищим у пацієнтів зі СПК порівняно з ІІ групою (контрольна). Відповідно до даних анкети психологічний та фізичний компоненти здоров'я були також знижені у хворих на СПК порівняно з групою контролю. **Висновки.** У хворих зі СПК установлені високий та середній рівні стресу, а також зниження стресостійкості, що більш виражено в пацієнтів чоловічої статі. У хворих зі СПК діагностоване зниження психологічного та фізичного компонентів здоров'я, що вказує на зниження якості життя даних хворих. **Ключові слова:** синдром подразненої товстої кишки; психічне здоров'я; діагноз

УДК 616.37-002-036.1-008.331-089.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.4.2021.247919>

Ярешко В.Г.¹, Міхеєв Ю.О.¹, Бабій О.М.², Філімонова І.В.¹

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

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

Вірсунгектомія в лікуванні панкреатичної гіпертензії при хронічному панкреатиті

Резюме. Актуальність. Біль при хронічному панкреатиті (ХП) може виникати як наслідок механічних факторів — внутрішньопротокової гіпертензії, інтерстиціального тиску, запальних і нейропатичних патологічних змін у підшлунковій залозі (ПЗ). **Мета:** оцінити нову модифікацію класичної процедури Партінгтона — Рошеля шляхом порівняння функціональних результатів між групою традиційної хірургії та групою вірсунгектомії (ВЕ). **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз історій хвороби хворих на ХП з розширеною (≥ 4 мм) головною панкреатичною протокою за період з 2003 по 2009 рр., які перенесли хірургічне лікування ХП. Для оцінки були використані опитувальники SF-36 та EORTC QLQ-C30, візуально-аналогова шкала болю (ВАШ). Перша група: виконана вірсунгектомія з поздовжньою панкреатоєюностомією (ПЄС) — 5 пацієнтів; друга група: виконана тільки поздовжня панкреатоєюностомія — 20 пацієнтів. Для порівняння груп, а також цих груп у різні моменти часу було проведено перехресний табуляційний аналіз за допомогою двостороннього t-критерію Стюдента. Рівень вірогідності був встановлений на $p < 0,05$. **Результати.** Групи порівнювали за допомогою ВАШ та опитувальника EORTC QLQ-C30 до та через 2 роки після операції за допомогою t-критерію Стюдента для непов'язаних значень: статистично значущі відмінності між групами за ВАШ як до ($p = 0,757$), так і після операції ($p = 0,696$) не отримано. Не було значущих відмінностей ($p > 0,05$) між групами до та після операції згідно з опитувальниками EORTC QLQ-C30, за винятком деяких пунктів ($p < 0,05$). У межах груп за ВАШ та EORTC QLQ-C30 (інтенсивність болю) у 2 групі ($p = 0,000001$, $p = 0,000109$) та в 1 групі ($p = 0,018$, $p = 0,017$) після операції спостерігалось статистично значиме зменшення болю. **Висновки.** Виконання поздовжньої панкреатоєюностомії та вірсунгектомії виправдано у хворих з тривалим перебігом ХП, вираженим фіброзом строми ПЗ з множинними кальцифікатами панкреатичних проток 2 і 3 порядку з метою декомпресії як паренхіми ПЗ, так і головної панкреатичної протоки (ГПП). У віддаленому післяопераційному періоді через 2 роки запропонований метод поздовжньої ПЄС з ВЕ у хворих на ХП з дилатацією ГПП за показниками ВАШ та опитувальників EORTC QLQ-C30 і SF-36 супроводжується вірогідним зменшенням больового синдрому.

Ключові слова: хронічний панкреатит; панкреатична гіпертензія; вірсунгектомія

Вступ

Біль при хронічному панкреатиті (ХП) може виникати як внаслідок механічних (внутрішньопротокова гіпертензія/тиск), запальних, нейрогенних патологічних змін в підшлунковій залозі (ПЗ) та/або прилеглих органах, так і внаслідок мальабсорбції [1]. В експери-

ментальному дослідженні на тваринах (кішки) Karanjia зі співавт. було показано, що до виникнення больового синдрому і функціональної недостатності ПЗ призводить не стільки панкреатична протокова гіпертензія, скільки поява компартмент-синдрому паренхіми ПЗ з її ішемією [2].

© «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. Винтера, 20, м. Запоріжжя, 69096, Україна; e-mail: mikheev.u.a@gmail.com; контактний тел.: +38 (097) 394-08-49.

For correspondence: Iurii Mikheiev, PhD, 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) 394-08-49.

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

Фіброз капсули ПЗ, міждолькових септ робить ПЗ «нерозтяжною» і різко підвищує периферичний опір кровотоку в її паренхімі, що також посилює протокову гіпертензію. Цим механізмом можна пояснити полегшення болю і збереження функції ПЗ при умові раннього оперативного втручання, спрямованого на декомпресію головної панкреатичної протоки (ГПП), а також описаний феномен «вигорання» болю при ХП, коли у низці випадків при термінальному ХП з повною екзокринною недостатністю больовий синдром згодом значно зменшується [3], що можна пояснити відсутністю посилення кровотоку до паренхіми ПЗ під час приїму їжі.

Фіброз при ХП найбільш виражений у перипроктової зоні, відповідно навколо ГПП та протоків 2 і 3 порядку [4]. Виходячи з гіпотези компартмент-синдрому ПЗ при ХП як однієї з причин больового синдрому, патогенетичним втручанням, спрямованим не тільки на зниження тиску в ГПП, але й на зменшення ригідності тканини ПЗ, може стати так звана вірсунгектомія (ВЕ), вперше описана Воробей зі співавт. [5]. В авторському описі це розсічення ГПП та подальше висічення ГПП за допомогою спеціального лазерного обладнання, що повинно призвести до кращого відкриття проток 2 і 3 порядку та зниження як протокової, так і інтрапаренхіматозної гіпертензії. Виконання вірсунгектомії за допомогою застосування лазерної техніки не принципово, і вона може бути виконана за допомогою комбінації висічення гострим інструментом з гідропрепаруванням [6]. Висічення ГПП позбавляє паренхіму ПЗ від частини фіброзно зміненої стромы і відповідно сприяє розрішенню вищеописаного компартмент-синдрому, при цьому ефект вірсунгектомії доповнюється дренажним або резекційно-дренажним втручанням на ПЗ.

Вірсунгектомію не слід плутати з операціями, описаними Шалімовим та Izbicky, — коритоподібне та V-подібне висічення вузької ГПП (англ. V-shaped excision of the main pancreatic duct). Операція Izbicky [7], також відома як модифікація операції Frey [8], показана пацієнтам з хворобою малої протоки (англ.

Small duct disease) [9], при якій діаметр ГПП ≤ 3 мм. Головна відмінність від вірсунгектомії в тому, що операція Izbicky спрямована на зниження гіпертензії в паренхімі ПЗ і розрішення компартмент-синдрому шляхом поздовжнього V-подібного висічення паренхіми для забезпечення дренажу проток 2 і 3 порядку при не розширеній або зовсім «відсутній» ГПП [10], в той час як вірсунгектомія показана за тими ж показаннями хворим на ХП з розширеною ГПП.

Патогістологічне дослідження видаленої ГПП є приводом для проведення активного динамічного спостереження або виконання резекційних втручань при виявленні пренеопластичних змін (PanIn) та раннього раку ПЗ (T *in situ*, T1a) відповідно [4].

Мета дослідження: оцінити нову модифікацію класичної процедури Партінгтона — Рошеля шляхом порівняння функціональних результатів між групою традиційної хірургії та групою вірсунгектомії.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз 25 медичних карт стаціонарних хворих на ХП з вірсунгодилатацією (≥ 4 мм) за період з 2003 по 2009 рік, яким виконано планове оперативне лікування. Для аналізу віддалених результатів оперативного лікування основним критерієм ефективності був контроль больового синдрому, який доповнювали вивченням таких параметрів, як якість життя, ускладнення ХП з боку прилеглих органів, післяопераційні ускладнення, повторні операції, летальність. Для оцінки якості життя пацієнтів застосовували візуальну аналогову шкалу болю (ВАШ) — від 0 до 100, а саме: відсутність болю (0–4), слабкий біль (5–44), помірний біль (45–74), сильний біль (75–100) та опитувальники EORTC QLQ-C30 і SF-36.

Проведено розподіл пацієнтів на 2 групи: 1 група (n = 5) — хворі після вірсунгектомії з поздовжньою панкреатоеюностомією (ПЕС + ВЕ); 2 група (n = 20) — хворі після поздовжньої панкреатоеюностомії (ПЕС). У 1 групі вік пацієнтів варіював у межах 32–54 роки (медіана — 35), у 2 групі — 18–67 років (медіана — 39). Розподіл за статтю: у 1 групі — 1 жінка та 4 чоловіки, у 2 групі — 6 жінок і 14 чоловіків.

Техніка вірсунгектомії: після виконання лапаротомії, мобілізації дванадцятипалої кишки за Кохером та розсічення шлунково-ободової зв'язки виконували поздовжню панкреатотомію. Після видалення конкрементів з ГПП виконували висічення її стінки (вірсунгектомію) за допомогою гідропрепарування 2% розчином новокаїну та хірургічних ножиць з анатомічним піплетом (рис. 1).

Після висічення стінки ГПП з панкреатичних проток 2 і 3 порядку видаляли конкременти та «білкові пробки». Після цього на виключеній за Ру петлі тонкої кишки формували поздовжній панкреатоеюноанастомоз за методикою Партінгтона — Рошеля.

Результати та обговорення

Оцінка больового синдрому за ВАШ проведена безпосередньо перед оперативним втручанням та у віддалений післяопераційний період через 2 роки (табл. 1).

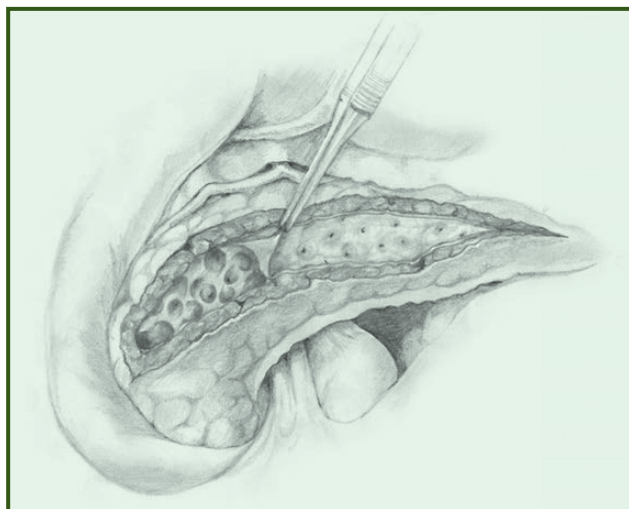


Рисунок 1 — Схема виконання вірсунгектомії

За опитувальником EORTC QLQ-C30 проведено оцінку якості життя пацієнтів перед оперативним втручанням та у віддалений післяопераційний період через 2 роки (табл. 2).

У хворих 1 і 2 груп проведено оцінку якості життя за опитувальником SF-36 у віддалений післяопераційний період через 2 роки (табл. 3).

Порівняння між 1 і 2 групами проводилося за показниками ВАШ та опитувальників EORTC QLQ-C30 і SF-36 перед оперативним втручанням та у віддалений післяопераційний період через 2 роки за допомогою t-критерію Стюдента для незв'язаних величин: статистично вірогідних відмінностей між групами за ВАШ як до ($p = 0,757547$), так і після оперативного втручання ($p = 0,696086$) не визначено.

Не визначено статистично вірогідних відмінностей ($p > 0,05$) між 1 і 2 групами до та після оперативного втручання за даними опитувальника EORTC QLQ-C30 (дані аналізу сумовані у табл. 2), крім кращого загального фізичного статусу як до, так і після оперативного

втручання в 2 групі, кращої когнітивної функції після оперативного втручання в 2 групі ($p < 0,05$).

Враховуючи непорівняний розмір вибірок (20 : 5) та малу кількість спостережень у 1 групі, порівняння обох груп було тяжким: по-перше, потрібна більша вибірка спостережень BE; по-друге, потрібно враховувати те, що BE виконувалась пацієнтам із більш тривалим анамнезом та з більш вираженими симптомами, з більшою тяжкістю локальних змін (множинні кальцинати в дрібних протоках, які потребували їх видалення). При порівнянні за t-критерієм Стюдента між групами за показниками ВАШ (вираженість болю) та опитувальників EORTC QLQ-C30 та SF-36 у 2 групі ($p = 0,000001$, $p = 0,000109$) та 1 групі ($p = 0,018119$, $p = 0,017004$) після оперативного втручання статистично вірогідно визначено зменшення больового синдрому — основного симптому при ХП, який є основним критерієм ефективності оперативного втручання.

З ускладнень ХП з боку оточуючих органів у хворих 2 групи спостерігалася стриктура дистального відділу

Таблиця 1 — Оцінка больового синдрому за ВАШ (середні значення зі стандартними відхиленнями)

Термін	2 група			1 група		
	кількість, діапазон	середнє	σ	кількість, діапазон	середнє	σ
Перед втручанням	«Відсутній біль» N – «Слабкий біль» N 3 (35–42) «Помірний біль» N 13 (48–70) «Сильний біль» N 4 (78–85)	60,95	14,3	«Відсутній біль» N – «Слабкий біль» N – «Помірний біль» N 4 (46–70) «Сильний біль» N 1 (80)	63	12,8
Через 2 роки	«Відсутній біль» N 11 (0) «Слабкий біль» N 6 (10–41) «Помірний біль» N 2 (50–61) «Сильний біль» N 1 (78)	37,8	5,39	«Відсутній біль» N 2 (0) «Слабкий біль» N 2 (12–30) «Помірний біль» N 1 (57) «Сильний біль» N –	33	22,64

Таблиця 2 — Оцінка якості життя пацієнтів за опитувальником EORTC QLQ-C30 перед оперативним втручанням та у віддалений післяопераційний період через 2 роки (середні стандартні відхилення — σ — наведені у дужках)

Шкала	ПЄС (перед втручанням)	ПЄС + BE (перед втручанням)	р-критерій, t-тест	ПЄС (через 2 роки)	ПЄС + BE (через 2 роки)	р-критерій, t-тест
Функціональні шкали (чим більше бал, тим краще показник)						
Загальний фізичний статус	77,35 (14,07)	37 (14,3)	$p = 0,000037$	80,2 (7,64)	55 (9,3)	$p = 0,000044$
Працездатність	64,25 (12,53)	53,6 (16,33)	$p = 0,231908$	64,65 (17,92)	58,2 (14,54)	$p = 0,448137$
Когнітивна функція	65,5 (17,54)	58,2 (12,51)	$p = 0,337490$	71,1 (8,14)	61,2 (7,79)	$p = 0,032049$
Емоційне функціонування	62,95 (16,56)	68,2 (12,27)	$p = 0,474850$	63,6 (21,91)	65,6 (14,22)	$p = 0,820495$
Соціальне функціонування	53,6 (16,18)	50,8 (21,22)	$p = 0,805585$	58,2 (22,71)	65,8 (13,42)	$p = 0,380672$
Загальна якість життя	55,45 (21,82)	48,4 (7,7)	$p = 0,276555$	71,85 (17,55)	67 (11,68)	$p = 0,501409$
Шкали симптомів (чим більше бал, тим сильніше виражено симптом)						
Стомлюваність	35,5 (18,06)	26,6 (8,56)	$p = 0,149218$	25,6 (11,83)	23 (6,89)	$p = 0,559460$
Біль	55,4 (22,48)	70,4 (12,05)	$p = 0,072002$	31,95 (7,16)	41,4 (14,2)	$p = 0,208124$
Анорексія	30 (11,88)	33 (7,17)	$p = 0,512853$	24,45 (8,11)	29,4 (4,87)	$p = 0,120916$

Таблиця 3 — Оцінка якості життя пацієнтів за опитувальником SF-36 у віддалений післяопераційний період через 2 роки (середнє значення зі стандартними відхиленнями)

Критерій	2 група		1 група	
	середнє	σ	середнє	σ
Фізичне функціонування	64,15	16,68	71,6	9,18
Рольове фізичне функціонування	56,65	14,44	61,6	14,15
Шкала болю	55,7	22,16	65,6	9,71
Загальний стан здоров'я	61,2	17,76	67,6	9,01
Шкала життєздатності	58	17,52	58,8	33,1
Шкала соціального функціонування	69,15	18,66	73,8	11,43
Рольове емоційне функціонування	57,15	19,09	62	16,53
Психологічне здоров'я	68,15	17,2	57	15,31

хоledоху (n = 3): в одному випадку виконано етапне лікування — черезшкірна черезпечінкова холангіостомія з наступним формуванням гепатикоєюноанастомозу, у двох випадках симультанно виконувалась трансдуоденальна папілосфінктеротомія.

У 1 групі в одного хворого передопераційно діагностовано лівобічний гідроторакс, проведено дренивання за Бюлау, при дослідженні випоту на амілазу підтверджено діагноз панкреатоплевральної фістули, яка остаточно розрішилася після основного оперативного втручання.

Ранні післяопераційні ускладнення: у 2 групі — жовчовитікання з лапароскопічною ПЕС та холецистектомією усунено шляхом релапароскопії з дрениванням черевної порожнини (n = 1); внутрішньочеревна кровотеча, клас А за ISGPS (n = 1), обмежено консервативним лікуванням; у 1 групі: шлунково-кишкова кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу (n = 1), обмежено консервативним лікуванням.

Періопераційної летальності не було.

Середній час втручання при виконанні ПЕС становив 154 хв (136–215), середній час ПЕС з ВЕ — 203 хв (189–232).

Висновки

Виконання поздовжньої панкреатоеюностомії та вірсунгектомії виправдано у хворих з тривалим перебігом ХП, вираженим фіброзом строми ПЗ з множинними кальцифікатами панкреатичних проток 2 і 3 порядку з метою декомпресії як паренхіми ПЗ, так і ГПП.

У віддаленому післяопераційному періоді через 2 роки запропонований метод поздовжньої ПЕС з ВЕ у хворих на ХП з дилатацією ГПП за показниками ВАШ та опитувальників EORTC QLQ-C30 і SF-36 супроводжується вірогідним зменшенням больового синдрому.

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 і дизайн дослідження; Міхеев Ю.О. — концепція та дизайн дослідження, збирання й обробка матеріалів, аналіз отри-

маних даних, написання тексту; Філімонов І.В. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Бабій О.М. — концепція і дизайн дослідження.

Список літератури

1. Anderson M.A., Akshintala V., Albers K.M. et al. Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: Recommendations of a multidisciplinary study group. *Pancreatology*. 2016. № 16(1). P. 83-94.

2. Karanja N.D., Widdison A.L., Leung F. et al. Compartment syndrome in experimental chronic obstructive pancreatitis: effect of decompressing the main pancreatic duct. *Br. J. Surg.* 1994. № 81(2). P. 259-264.

3. Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E. et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020. № 115(3). P. 322-339.

4. Міхеев Ю.О., Євсєєв А.В., Канаки А.В. Структурна трансформація протокової системи підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит. *Гастроентерологія*. 2017. № 51(4). С. 237-245.

5. Воробей А.В., Шулейко А.С., Віжуніс Я.І. та ін. Використання лазерного випромінювання в хірургії хронічного панкреатиту. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. 2020. № 1. С. 5-13.

6. Спосіб хірургічного лікування хронічного панкреатиту, ускладненого панкреатичною гіпертензією: пат. 113114 Україна: МПК А61В17/00 / Ярешко В.Г., Міхеев Ю.О. № u 2016 07597; Заявл. 11.07.2016; Опубл. 10.01.2017, Бюл. № 1. С. 5 с.

7. Izbicky J.R., Bloechle C., Broering D.C. et al. Longitudinal V-shaped excision of the ventral pancreas for small duct disease in severe chronic pancreatitis: prospective evaluation of a new surgical procedure. *Ann. Surg.* 1998. № 227(2). P. 213-219.

8. Bellon E., Roswora M.D., N. Melling et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection: A retrospective analysis of the Hamburg Modification. *Surgery*. 2019. № 5. P. 938-945.

9. Braganza J.M., Lee S.H., McCloy R.F. et al. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2011. № 2. P. 1184-1197.

10. Kemper M., Izbicki J.R., Bachmann K. Surgical Treatment of Chronic Pancreatitis: The State of the Art. *Chirurgia (Bucur.)*. 2018. № 113(3). P. 300-306.

Отримано/Received 11.10.2021

Рецензовано/Revised 26.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 29.10.2021 ■

Information about authors

Yareshko Volodymyr G., 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: yareshko2004@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8159-3244>

Mikheiev Iurii O., PhD, 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; <https://orcid.org/0000-0002-0305-1570>

Babii Oleksandr M., MD, PhD, Senior Research Fellow, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medicine Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: Aleksandr_babiy@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

Filimonova Inna, Associate Professor at the Department of Emergence Medicine and Civil Protection, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: filimonovainna1975@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2977-1223>.

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. The study was performed without any external funding.

Authors' contribution. Yareshko V.G. — conception and design of the study; Mikheiev I.O. — conception and design of the study, collection and processing of the material, analysis of the data obtained, writing the text; Filimonova I.V. — analysis of the data obtained, writing the text; Babii O.M. — conception and design of the study.

V.G. Yareshko¹, I.O. Mikheiev¹, O.M. Babii², I.V. Filimonova¹

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

² State Institution "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Wirsungectomy for pancreatic hypertension in chronic pancreatitis

Abstract. Background. Pain in chronic pancreatitis (CP) can occur as a consequence of mechanical factors — pancreatic ductal hypertension, interstitial pressure, inflammatory and neuropathic pathological changes in the pancreas. The purpose was to evaluate a novel modification of the classic Partington-Rochelle procedure via comparing functional results of conventional surgery group and wirsungectomy group. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the case histories of patients with CP and an enlarged (≥ 4 mm) main pancreatic duct was carried out for the period from 2003 to 2009, which underwent surgical treatment of CP. The SF-36 and EORTC QLQ-C30 questionnaires, and visual analogue scale of pain were used for the assessment. The first group included five patients with wirsungectomy with lateral pancreaticojejunostomy (PEA + WE); the second group consisted of 20 patients after the lateral pancreaticojejunostomy (PEA) only. Cross-tabulation analyses were performed to compare PEA and PEA + WE groups as well as those groups in different time points using a two-sided Student's t-test. The significance level was set to $p < 0.05$. **Results.** The groups were compared in terms of VAS and the EORTC QLQ-C30 questionnaire before and 2 years after surgery using Student's t-test

for unrelated values: statistically significant differences between the groups according to VAS as before ($p = 0.757$) and after surgery ($p = 0.696$) were not obtained. There were no significant differences ($p > 0.05$) between the PEA and PEA + WE groups before and after surgery according to the EORTC QLQ-C30 questionnaires, except for some items ($p < 0.05$). Within the groups according to VAS and EORTC QLQ-C30 (pain severity), in the PEA group ($p = 0.000001$, $p = 0.000109$) and the PEA + WE group ($p = 0.018$, $p = 0.017$) after surgery, there was a statistically significant decrease in pain. **Conclusions.** Longitudinal pancreaticojejunostomy with wirsungectomy is justified in patients with long-term CP, severe fibrosis of the pancreas with multiple calcifications of the periphery pancreatic ducts to decompress pancreatic ducts, and parenchyma. In the long-term period after 2 years, the proposed method of longitudinal pancreaticojejunostomy with wirsungectomy in patients with CP with dilation of main pancreatic duct according to the VAS scale and EORTC QLQ questionnaires C30 and SF-36 is accompanied by a significant reduction in pain.

Keywords: chronic pancreatitis; pancreatic hypertension; wirsungectomy

Лів.52[®]

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



- Досвід застосування - більше 65 років⁵
- Кожну секунду в світі продається 1 уп.⁶
- Зареєстрований приблизно у 65 країнах світу⁵
- Проведено більше 300 клінічних досліджень¹
- Включений до АБР (Американська ботанічна рада)¹
- 1 день лікування - 11 грн⁷

¹ <https://www.favorfinesse.com/hhiv52.shtml>. ² Інструкція для застосування безрецептурного лікарського засобу Лів.52, табл. фп. № 100. ³ Вікіпедія: <http://en.wikipedia.org/wiki/Liv.52>. ⁴ Вікіпедія: <http://en.wikipedia.org/wiki/Liv.52>. ⁵ Document «To whomsoever in may concern» from 20th May 2021. Liv.52 were launched in the year 1955 and registered or allowed for sales in about 65 countries in the world. ⁶ Документ створений відповідно до закону № 2 1996 р. з обмеженою відповідальністю. 30 травня 2019. Звертаємо вашу увагу, що в 2018 році наша компанія продала 49,95 мільйона упаковок препарату Лів.52 на ринках різних країн. Підраховано, що в світовому масштабі це складає близько однієї упаковки кожну секунду. ⁷ Середня роздрібна ціна за 6 таблеток Лів.52 на день, згідно даних <http://pharmexplorer.com.ua/> за січень - лютий 2021.

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування в професійній діяльності. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для застосування. ЛІВ.52[®]. Наказ МОЗ № 2109 від 17.10.2019. РП № UA/2292/01/01.

Витяг з інструкції для застосування лікарського засобу Лів.52. Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить порошки: корені калерієї трав'янистої; насіння цикорію дикого; насіння чорного; корі заїздної; кори термінаті аркуні; тамариску каліського; насіння деревця звичайного; заліза оксиду. Фармакотерапевтична група: Засоби, що застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів. Показання. Комплексне лікування та профілактика хронічних захворювань печінки, алкогольного ураження печінки, радіоактивних та хіміотерапевтичних уражень печінки. Холестатичні захворювання та дисфункції жовчовивідних шляхів. Протипоказання. Гострі запальні захворювання шлунка та кишечника. Підвищене згортання крові, схильність до тромбоутворення.

ТОВ «МЕДЕНА ІНТЕРНЕТІВЛ УКРАЇНА», 02098, місто Київ, вулиця Березняківська, 29, літ. «Б», тел. (044) 585-13-66. Виробник: Хімалай Драг Компані.

Лів.52® у лікуванні захворювань печінки та жовчного міхура: чому це сьогодні актуально?

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) стала безпрецедентним викликом для лікарів усіх спеціальностей, адже, як виявилося, ця підступна інфекція здатна спричинити поліорганный ураження та виникнення ускладнень не тільки в гострій фазі захворювання, а й у період реконвалесценції. Особливо небезпечним COVID-19 є для тих категорій пацієнтів, які мають хронічні соматичні хвороби, у тому числі захворювання печінки. У таких пацієнтів спостерігається підвищений ризик виникнення COVID-19 і більш тяжкої його форми, що обумовлено прямою цитопатичною дією вірусу SARS-CoV-2 на гепатоцити, медикаментозно-індукованим ураженням, системним запаленням та ішемічним пошкодженням печінки.

Тому важливе місце в лікуванні захворювань печінки, особливо в умовах пандемії COVID-19, повинні займати препарати, що мають гепатопротекторну активність, поліпшують функції печінки і відновлюють гепатоцити. Серед цих препаратів заслуговує на увагу фітопрепарат Лів.52®. Завдяки комплексному складу він реалізує гепатопротекторну, антиоксидантну, протизапальну, жовчогінну, антиоксидантну, антианорексичну дію, що дозволяє значно поліпшити стан пацієнтів, які страждають на хронічні захворювання печінки (ХЗП), зменшити ризик тяжкого перебігу COVID-19 та відновити стан печінки після медикаментозного лікування коронавірусної інфекції.

24–25 вересня у Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання та суміжна патологія. Алгоритми діагностики та лікування», у рамках якої розглядалися найважливіші питання інфекційної патології в клінічній практиці, взаємовпливу інфекційних та коморбідних захворювань, епідеміологічні та клінічні аспекти дельта-вірусу, туберкульозу кишечника, а також застосування фітотерапії в лікуванні захворювань печінки та жовчного міхура.

З доповіддю «Фітотерапія в лікуванні захворювань печінки та жовчного міхура: чому це сьогодні актуально?»

виступила начальник кафедри військової терапії Української військово-медичної академії, доктор медичних наук, професор Галина Осьодло.

Захворювання гепатобіліарної системи — актуальна проблема сучасної медичної практики. Встановлено, що в пацієнтів з ХЗП спостерігається підвищений ризик виникнення більш тяжкої форми COVID-19. Зокрема, пацієнти з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) більш сприйнятливі до пошкодження печінки внаслідок SARS-CoV-2 і мають тяжчий перебіг коронавірусної інфекції.

Можливими ланками патогенезу ураження печінки при COVID-19 є пряма цитопатична дія SARS-CoV-2 на гепатоцити, що пов'язано з наявністю в них рецептора до ангіотензинперетворюючого ферменту 2, який вірус SARS-CoV-2 використовує для проникнення у клітину, тривалий прийом лікарських препаратів, що викликають медикаментозно-індуковане пошкодження гепатоцитів. Також одним із механізмів пошкодження печінки може бути надмірна імунна відповідь, викликана вірусом, яка запускає системну запальну реакцію у вигляді «цитокінового шторму». Гіпоксія й ішемія внаслідок респіраторного дистрес-синдрому, синдрому системної запальної відповіді та поліорганної недостатності можуть викликати ішемічне ураження печінки.

Про ураження вірусом гастроінтестинального тракту та гепатобіліарної системи свідчать такі клінічні симптоми, як діарея, абдомінальний дискомфорт, нудота, блювання, дисгевзія, зниження апетиту й анорексія та зміни лабораторних показників: підвищення білірубину, трансаміназ (АЛТ, АСТ), лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, подовження протромбінового часу. Значна поширеність шлунково-кишкових та гепатобіліарних симптомів у постковідному періоді підтверджується результатами клінічних досліджень, у 18 з яких повідомлялося про втрату апетиту у пацієнтів, які перенесли COVID-19, у 32 — про нудоту/блювання, у 58 — про діарею і у 12 — про біль у животі. По-

ширеність анорексії в дослідженнях становила 26,8 %, нудоти/блювання — 10,2 %, діареї — 12,5 %, болю/дискомfortу в животі — 9,2 %.

У дослідженні COVOCA (Galiero R., 2020) доведений вплив хронічної хвороби печінки на внутрішньолікарняну смертність при COVID-19. Фонові ХЗП, особливо в середньотяжкій стадії, значно погіршують прогноз захворювання госпіталізованих пацієнтів. Це пояснюється ключовою роллю печінки в біосинтезі молекул, що беруть участь у коагуляційному балансі та в запальній реакції.

Ожиріння вважається основним фактором ризику виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки і COVID-19. У системному аналізі літератури, що включав 8 досліджень, був показаний взаємозв'язок НАЖХП і тяжкої форми COVID-19, навіть після корегування на наявність ожиріння. При цьому ризик тяжкого перебігу коронавірусної інфекції підвищувався в 2,4 раза.

У дослідженні, що вивчало поширеність симптомів у постковідному періоді за участю 158 пацієнтів, було встановлено, що найбільш частим симптомом є слабкість, яка турбувала 82,9 % хворих, що обумовлено у тому числі пошкодженням гепатоцитів.

Тому поряд з препаратами патогенетичного спрямування на різних етапах коронавірусної хвороби використовують гепатопротектори. Серед них доведену ефективність та безпеку має фітопрепарат Лів.52® — всесвітньо визнаний експерт з охорони здоров'я печінки та жовчного міхура.

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

Лів.52® був створений в 1955 році і вже протягом 66 років застосовується в 65 країнах світу. За цей час було проведено понад 300 рандомізованих клінічних досліджень, які підтвердили ефективність і безпеку Лів.52® при хронічних захворюваннях печінки і жовчного міхура. Лів.52® — перший мультикомпонентний рослинний препарат з гепатопротекторними властивостями, визнаний регуляторними органами як лікарський препарат. Він зареєстрований як безпечний і ефективний лікарський засіб в Intercantonal Office for

the Control of Medicines у Швейцарії. Також препарат є однією з 13 запатентованих рослинних формул, включених до керівництва Американської ботанічної ради. У 2013 році Лів.52® включений в книгу рекордів LIMCA як рослинний препарат, який найбільш часто продається в Індії.

Лів.52® чинить багатогранну дію на печінку та жовчовивідні шляхи. Препарат нормалізує білково-синтетичну функцію печінки, має антиоксидантний та мембраностабілізуючий ефект, підвищує рівень токоферолів у гепатоцитах. Лів.52 стимулює біосинтез білків і фосфоліпідів, сприяє відбудові гепатоцитів, зменшує дегенеративні, жирові та фіброзні зміни, підсилює внутрішньоклітинний обмін, тим самим забезпечує відновлення клітин печінки. Лів.52® захищає печінку від впливу токсичних речовин — викликає зниження рівня етанолу в сироватці крові, підвищуючи активність ацетальдегіддегідрогенази, що сприяє зниженню ацетальдегіду та прискоренню його виведення з організму. При цьому Лів.52® можна поєднати з більшістю ліків без зміни дозування, він не чинить естрогеноподібної дії та не пригнічує ферментну систему цитохрому P450 гепатоцитів.

Лів.52® є ефективним і безпечним засобом для лікування інфекційного гепатиту, що було підтверджено метааналізом LIMAS (Kolhapure S.A. et al., 2004), який включав 50 клінічних досліджень (фаза III), що оцінювали ефективність і безпеку застосування Лів.52® при інфекційному гепатиті А. У зазначених дослідженнях взяли участь 4490 пацієнтів, з них 233 дитини віком до 15 років. Лів.52® призначався 3007 пацієнтам у середньому протягом шести місяців. Серед контрольних пацієнтів 785 приймали плацебо, решта — кортикостероїди, полівітаміни або інші лікарські засоби. Після прийому Лів.52® у пацієнтів знизився рівень білірубіну до нормальних значень, відмічено статистично вірогідне зниження рівня АСТ. Крім того, у групі пацієнтів, які приймали Лів.52®, порівняно з групою, яка отримувала плацебо, відзначалося скорочення періоду захворювання на гепатит А на 68 %. Кумулятивний аналіз даних у дослідженні LIMAS показав, що Лів.52® є безпечним і ефективним засобом для лікування гепатиту А. Його прийом супроводжувався поліпшенням клінічних і біохімічних параметрів, а також значущим скороченням тривалості захворювання. У жодному з 50 досліджень, включених до метааналізу, не виявлялося вираженої побічної дії Лів.52®.

Завдяки гепатотропній дії Лів.52® забезпечує зниження гепатотоксичності, викликаной прийомом лікарських препаратів. Так, у дослідженні K.S. Kulkarni було показано, що застосування парацетамолу у шурів протягом 4 тижнів викликає виражене посилення активності АЛТ і зниження активності Na^+/K^+ -АТФази в печінці, що свідчить про пошкодження гепатоцитів і підтверджується дистрофічними та некротичними змінами при гістоморфологічному дослідженні. Зазначені зміни не реєструвалися в експерименті за одночасного введення парацетамолу і Лів.52® у дозі 750 мг/кг маси тіла протягом 28 днів. Відновлення рівня Na^+/K^+ -

АТФази і АЛТ, а також обмеження поширення пошкоджень печінки у тварин, які отримували Лів.52®, підтверджують гепатотропну дію препарату. Ймовірно, саме за рахунок нормалізації Na^+/K^+ -АТФази здійснюється регенерація гепатоцитів і стабілізація клітинних мембран.

Дані проведених досліджень свідчать про те, що Лів.52® нормалізує рівні білірубину, АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, регулює рівень плазмових білків крові, нормалізує співвідношення альбумін/глобулін, зменшує перекисне окиснення ліпідів, запобігає накопиченню жирів у гепатоцитах, відновлює активність Na^+/K^+ -АТФази мембран гепатоцитів та покращує перебіг вірусного гепатиту А.

Захворювання печінки нерідко супроводжуються захворюваннями жовчного міхура і жовчовивідних шляхів. Дисфункція жовчного міхура і сфінктера Одді призводить до порушення відтоку і застою жовчі, що сприяє формуванню біліарного сладжу, а в частини пацієнтів — розвитку жовчнокам'яної хвороби.

Лів.52® позитивно впливає на дискінезію жовчовивідних шляхів, тим самим знижує ризик розвит-

ку жовчнокам'яної хвороби. Це обумовлено тим, що Лів.52® покращує колоїдні властивості жовчі, знижуючи рівень холестерину та збільшуючи кількість жовчних кислот. Доведено, що Лів.52® покращує скоротливу функцію жовчного міхура, зменшує літогенні властивості жовчі, запобігає утворенню жовчних каменів, покращує процеси травлення і засвоєння їжі.

Таким чином, фітотерапія захворювань гепатобіліарної системи сьогодні є актуальною, оскільки хронічні захворювання печінки погіршують прогноз при COVID-19. У період пандемії збільшується ризик медикаментозно-індукованого ураження гепатоцитів, системного запалення й ішемічного ураження печінки. Лів.52® справляє підтверджений захисний вплив на гепатоцити, стимулює їх відновлення та нормалізує їхні функції, що дозволяє значно поліпшити стан пацієнтів, які страждають на ХЗП, зменшити ризик тяжкого перебігу COVID-19 та відновити функціональний стан печінки після медикаментозного лікування коронавірусної інфекції.

Підготувала Тетяна Чистик ■

Христич Т.М.¹, Гонцарюк Д.О.²

¹ Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Хронічний панкреатит: про деякі ускладнення, особливості патогенезу та перебігу

Резюме. В оглядовій статті наведена сучасна інформація щодо ускладнень панкреатиту, які мають значення для тактики та стратегії ведення пацієнтів як на стаціонарному, так і на амбулаторному етапі спостереження. Метою огляду було підкреслити важливість ускладнень для перебігу і життя пацієнтів із хронічним панкреатитом. Автори звертають увагу інтерністів на перебіг таких ускладнень, як синдром стиснення сусідніх органів, тромбоеморагічний, холестатичний синдроми, панкреатичний асцит, панкреатична енцефалопатія (гостра та хронічна). Детально обговорюється симптоматика ускладнень хронічного панкреатиту, що важливо для проведення диференційної діагностики з відповідними захворюваннями. До таких ускладнень автори віднесли утворення ерозивно-виразкових ушкоджень, варикозне розширення вен стравоходу, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, синдром портальної гіпертензії з панкреатичним асцитом та хронічну панкреатичну енцефалопатію, ідіопатичну нециротичну портальну гіпертензію, рак підшлункової залози. Автори наголошують на необхідності уваги до аналізу певної симптоматики, яка свідчить про можливий розвиток ускладнень, про їх негативний перебіг при кожному рецидивуванні або загостренні хронічного панкреатиту, оскільки питання стосується прогнозу та життя пацієнта.

Ключові слова: хронічний панкреатит; тромбоеморагічний синдром; гастродуоденальні кровотечі; портальна гіпертензія; панкреатичний асцит; панкреатична енцефалопатія; рак підшлункової залози; огляд

Вступ

Перебіг панкреатитів часто залежить від ускладнень, що є обтяжуючим чинником захворювання. До них відносять порушення відтоку жовчі, дуоденальний стеноз, інфекційні та запальні ускладнення (холангіт, абсцеси підшлункової залози (ПЗ), парапанкреатити, паранефрити, ерозивний езофагіт, пневмонія, плевральний випіт, гострий респіраторний дистрес-синдром, гостра ниркова недостатність, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром) тощо). Крім того, кісти, псевдокісти підшлункової залози і портальна гіпертензія також є дуже суттєвими ускладненнями для прогнозу життя пацієнта.

Метою огляду було підкреслити важливість ускладнень для перебігу і життя пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП).

Ускладненнями при хронічному рецидивуючому та хронічному панкреатиті вважаються цукровий діабет 2 типу; рак підшлункової залози; жовтяниця; ретенційні кісти та псевдокісти ПЗ; панкреонекроз; реактивний плеврит, гепатит; анемія. До системних ускладнень відносять: ДВЗ-синдром, дихальну, ниркову, печінкову недостатність, енцефалопатію (за умови рецидивуючого перебігу). Тривалий перебіг хронічного панкреатиту ускладнюється стеатореєю, розвитком (а в низці випадків — прогресуванням) мальдигестії та мальабсорбції (що спричиняє гіповітаміноз, гіпоальбумінемію, залізодефіцитну анемію, саркопенію, остеопороз тощо), формуванням стенозу дванадцятипалої кишки (ДПК), енцефалопатії тощо.

До ускладнень хронічного панкреатиту, із якими клініцисти зустрічаються доволі часто, відносять *синдром стиснення сусідніх органів*. Він виникає не тільки

при панкреатитах, але й при раку ПЗ, псевдокістах, кільцеподібній ПЗ (аномалія розвитку). Цей синдром включає і синдром біліарної гіпертензії.

Синдром біліарної гіпертензії є одним із тих, що проявляється патологією фатерова сосочка (запалення, стеноз, спазм), холестазом, жовтяницею і холангітом.

Холестатичний синдром — це клініко-лабораторний синдром, що характеризується підвищенням білірубину та речовин, які виділяє жовч у кров внаслідок порушення утворення або відтоку жовчі. Він є складовою синдрому стискання сусідніх органів при гострому та хронічному панкреатиті. Причиною є стискання термінального відділу холедоха, процес розвивається повільно. Симптоматика біліарної гіпертензії характеризується тупим болем із локалізацією у правому підребер'ї, помірним підвищенням білірубину та лужної фосфатази у крові, деякою дилатацією жовчних проток із зниженням функції жовчного міхура.

Синдром може виникати при панкреатитах, раку ПЗ із локалізацією у голівці залози, абсцесу та при кістах підшлункової залози, за наявності обструкції гелмінтами, при післятравматичних стриктурах. Причиною можуть бути папіліти або пухлини фатерова сосочка ДПК. При вираженому набряку голівки ПЗ, розвитку «головчастого» панкреатиту утруднюється відтік із панкреатичної та жовчної проток, внаслідок чого виникає механічна жовтяниця або навіть часткова підпечінкова непрохідність. Гострі або хронічні вірусні гепатити є причиною необструктивного холестатичного синдрому, що не виключає розвиток вірусного панкреатиту.

З точки зору залежності від місця знаходження блока виділяють гепатоцелюлярний, каналцевий і протоковий холестаз. Для клінічної практики за механізмом розвитку доцільно оцінювати холестаз із точки зору надпечінкового, печінкового та підпечінкового характеру. Якщо розглядати процес на рівні органів, то виділяють позапечінковий і печінковий холестаз, а залежно від терміну розвитку й вираженості клініки — гострий і хронічний.

Тактика інтерпретації білірубінемії при цьому повинна мати таку послідовність: гіпербілірубінемія є ізольованою (якщо так, то виникає необхідність визначити, показники якого білірубину підвищилися — кон'югованого (прямого) чи некон'югованого (непрямого); далі слід вирішити питання про внутрішньопечінковий або обтураційний холестаз і, нарешті, встановити, чи присутні інші порушення функції печінки, функціональні білірубінемії [1]. Найчастіше у клінічній практиці таких білірубінемій зустрічається синдром Жильбера, синдром Мейленграхта, Дабіна — Джонсона, рідше — синдром Ротара тощо. Збираючи анамнез, звертаємо увагу на непереносимість алкоголю у таких пацієнтів, диспептичні розлади, зниження апетиту, слабкість. У пацієнтів із синдромом Жильбера підвищена частота жовчнокам'яної хвороби. Зауважимо, що синдром проявляється зниженням осмотичної стійкості еритроцитів, ретикулоцитозом, у 30 % випадків синдром характеризується підвищенням показників гемоглобіну (понад 160 г/л) (мабуть, завдяки його надмірному синтезу в крові та тканинах при підвищеному рівні білірубину). Поряд із цим можемо виявити

спленомегалію, гепатомегалію, темний колір сечі, підвищення показників холестерину, АЛТ, лужної фосфатази, прямого білірубину.

В анамнезі необхідно звертати увагу на зловживання алкоголем, наркотиками, приймання певних груп ліків. Повинні викликати насторогу татуювання, частота відраджень (особливо у райони, епідемічні щодо гепатиту, малярії), проживання з людиною, у якої в анамнезі була жовтяниця. Слід уточнити характер статевих контактів. Запитати про контакт із тваринами (особливо зі щурами), про родинний гемохроматоз, гіпербілірубінемію. На значне підвищення білірубину вказують наявність свербежу, слідів розчосів. Підвищення показників більше 30–40 ммоль/л відзначається жовтяницею склер, підвищення білірубину більше 50–60 ммоль/л — жовтяницею шкірних покривів, а показники, більші за 70–80 ммоль/л, викликають свербіння шкіри. Жовтяниця разом з інтенсивним абдомінальним болем із локалізацією у правому підребер'ї, лихоманкою, ознобом може свідчити про напад жовчної колики в результаті наявності жовчнокам'яної хвороби та холангіту [2].

До клінічних проявів підпечінкової жовтяниці відносять ахолічний кал, ксантоми, гіперпигментацію шкіри, порушення всмоктування жирів, стеаторею, гіповітаміноз А, D, E, К (завдяки порушенню всмоктування жирів). Вираженість стеатореї відповідає інтенсивності жовтяниці. Колір випорожнень є надійним індикатором ступеня обструкції жовчовивідних шляхів (інтермітуючий або розв'язуючий характер обструкції).

Недостатністю вітаміну К, аскорбінової кислоти і токсичною дією жовчних кислот, розвитком ДВЗ-синдрому можна пояснити появу геморагій. Наявність мозкової атаксії, периферичної нейропатії, дегенеративних змін у сітківці ока засвідчують у таких хворих дефіцит вітаміну Е. Можуть з'явитися ознаки курячої сліпоти (завдяки недостатності вітаміну А). Усе це потребує відповідної корекції додатково до вирішення тактики щодо основного синдрому. Важливим для прогнозу є те, що за наявності каменів, а також після операції часто приєднується бактеріальний холангіт, який проявляється болем у правому підребер'ї, лихоманкою до 39,5 °C з ознобом та жовтяницею (тріада Шарко) [3].

Такі симптоми, як інтенсивний абдомінальний біль, симптом Курвуаз'є, прояви холангіту, збільшення голівки ПЗ, частіше за все засвідчують механічний характер холестазу. Якщо при ультразвуковому дослідженні (УЗД) виявляється надстенотичне розширення жовчних проток (біліарна гіпертензія), показана ендоскопічна холангіопанкреатографія (при ній можна виконати сфінктеротомію).

У плазмі крові підвищуються показники білірубину та жовчних кислот. Концентрація кон'югованого білірубину зростає у перші 3 тижні, при розрішенні процесу показники знижуються поступово у зв'язку з утворенням біліальбуміну (білірубину, який пов'язаний з альбуміном). Рівень холестерину у термінальній (септичній) стадії знижується. Це важливий прогностичний показник. Підвищення активності трансаміназ не є значимим, але значно підвищуються показники лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази. За на-

явності гострої обструкції магістральних проток АСТ, АЛТ можуть перевищити норму у 10 разів. Характерно, що у разі відсутності кофакторів лужної фосфатази (B_{12} , цинку, магнію) її показники не перевищують такі у нормі. За наявності уражень ПЗ у периферичній крові формується гіперферментемія (значимо підвищуються показники амілази та трипсину), причому амілазурія високого ступеня за даними сечі виявляється на початку процесу (при довготривалому перебігу показники діастази значимо знижуються, частіше за все в зв'язку з фіброзом ацинарної тканини). Але таке може засвідчувати і некротичний характер ураження залози і вважається негативною прогностичною ознакою при рецидивуючому перебігу ХП [4, 5].

Синдром стискання ДПК викликає дуоденальний стаз, який сприяє переходу запалення з ретродуоденальної частини ПЗ на стінку кишки. Це проявляється клінічною картиною високої непрохідності кишечника (блювання, яке не полегшує загальний стан, вміщає їжу, що була прийнята попередньо, хворі скаржаться на відрижку тухлим). Достатньо швидко розвивається обезводнення, електролітні розлади та трофологічна (білково-енергетична) недостатність. Діагноз, ступінь та рівень стенозу встановлюють при контрастному рентгенологічному та гастродуоденальному ендоскопічному обстеженні шлунка.

Синдром стискання селезінкової та портальної вени зустрічається при псевдотуморозних панкреатитах, псевдокістах (можливо, завдяки стисканню вен кістами), але найбільш типовою є спленомегалія.

Синдром стискання портальної вени характеризується підпечінковою портальною гіпертензією з розвитком асцитів та варикозним розширенням вен стравоходу. Диференційна діагностика із цирозом печінки у таких випадках значно утруднена, оскільки клінічна картина однотипна.

Панкреатичний асцит є одним із проявів ураження селезінкової та печінкової вени, хоча у більшості випадків клініцисти зв'язують такий стан із цирозом печінки, або з правошлунковою недостатністю кровообігу, або з карциномою очеревини. Панкреатичний асцит при гострому панкреатиті чи за тяжкої атаки хронічного панкреатиту може бути результатом випітного процесу в черевну порожнину. Причиною виникнення панкреатичного асцитів може бути тромбоз у системі портальної вени, який розвивається як ланка ДВЗ-синдрому. Частіше за все тромбірується селезінкова, рідше — мезентеріальна і портальна вени. До панкреатичного асцитів можуть призвести фіброз ПЗ, рубцеві зміни, великі кісти із стисканням судин, парапанкреатити із порушенням лімфатичного відтоку від заочеревинних лімфовузлів і гіпертензією в грудній лімфатичній протоці, тромбоз і стискання ворітної вени. До речі, на тлі декомпенсації цирозу печінки при наростанні ознак портальної гіпертензії панкреатичний випіт може реалізуватися в асцит, який у даному випадку характеризує захворювання печінки (але у такому випадку провести диференційну діагностику дуже важко).

Патогенез **панкреатичного асцитів** та **панкреатичного гідротораксу** близькі за своєю суттю, особливо у випадку розриву псевдокісти або протоки ПЗ (частіше

в тілі і хвості). Диференційними ознаками локалізації розриву можуть слугувати такі «малі» симптоми, як надходження рідини в черевну порожнину з формуванням панкреатичного асцитів спереду. При розриві позаду формується панкреатичний гідроторакс.

Клініка панкреатичного асцитів неспецифічна. Пацієнти скаржаться на метеоризм, розлитий абдомінальний біль, на прогресуюче зниження маси тіла після лапароцентезу. Нудота, блювання турбують рідко. Розрізняють два варіанти клінічного перебігу. *Перший варіант* характеризується накопиченням асцитичної рідини на тлі або після больового приступу (панкреанекроз, пошкодження протоки, розрив псевдокісти з формуванням нориці у черевну порожнину). *Другий варіант* характеризується повільним накопиченням рідини у черевній порожнині при пошкодженні малої ділянки псевдокісти ПЗ на тлі латентного перебігу ХП.

При регіональній портальній гіпертензії пацієнти вказують на гастродуоденальні кровотечі, діагностується спленомегалія, варикозне розширення вен стравоходу, дилатація портальної вени (при супутньому цирозі печінки). Супутніми для асцитів часто є плевральний і перикардальний випіт, особливо при портальній гіпертензії, гіпертензії грудної лімфатичної протоки, трофологічній (білково-енергетичній) недостатності. При білково-енергетичній недостатності накопичення рідини в черевній порожнині може відбуватися завдяки порушенню онкотичного тиску в плазмі крові, гіпоальбуміємії та зниженню ферментної функції ПЗ [6].

Об'єм рідини у черевній порожнині може досягати 10–15 літрів, що визначається за лапароцентезом. Колір її жовтуватий, може бути хильозний, геморагічний, преважують лімфоцити, білок (більше 30 г/л), висока активність амілази, ліпази (у багато разів більша, ніж у сироватці крові). Слід наголосити, що повторно проводити лапароцентез недоцільно, тому що ця процедура погіршує клініку білково-енергетичної недостатності завдяки масивному виділенню білка з асцитичною рідиною.

Діагностувати панкреатичний асцит допомагають такі методи, як УЗД, комп'ютерна томографія (КТ), рентген-дослідження органів грудної клітки [7].

Синдром портальної гіпертензії характерний не тільки для хвороб печінки (гепатит, цироз тощо), захворювань вен черевної порожнини, але й може формуватися при хронічному рецидивуючому панкреатиті, що утруднює процес диференційної діагностики.

Портальна гіпертензія за патогенезом може бути і судинною патологією. Частіше у терапевтичній практиці ми почали зустрічатися з *ідіопатичною нециротичною портальною гіпертензією*. Класифікують її як *передпечінкову, печінкову та післяпечінкову* (залежно від місця виникнення перешкодження кровотоку). *Печінкову*, у свою чергу, поділяють на *пресинусоїдальну, власне синусоїдальну та післясинусоїдальну* [8, 9].

Критерії ідіопатичної нециротичної портальної гіпертензії (їх можна вважати диференційними) затвердила Європейська асоціація з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver (EASL)) у 2015 році. З метою верифікації діагнозу всі вони є обов'язковими.

До них віднесено: спленомегалію/гіперспленізм; варикозне розширення вен стравоходу; асцит (не злоякісний); мінімальне підвищення градієнту венозного тиску в печінці (УЗД); портовенозні колатералі (як клінічні ознаки). При цьому достатньо будь-якого симптому з перелічених: а) відсутність ознак цирозу при біопсії печінки; б) виключення хронічного захворювання печінки, яке могло б викликати цироз (хронічний вірусний гепатит В/С; неалкогольний стеатогепатит/алкогольний стеатогепатит; автоімунний гепатит; спадковий гемохроматоз; первинний біліарний цироз); в) виключення таких захворювань, як вроджений фіброз печінки; саркоїдоз; шистосомоз; г) наявність прохідності портальних і печінкових вен (за доплерівським УЗД і КТ).

Непечінкова обструкція портальної вени є іншим захворюванням, яке викликає портальну гіпертензію. Це самостійне захворювання, що виникає у дитячому віці та характеризується довготривалою блокадою кровотоку у портальній вені, що сприяє розвитку портальної гіпертензії на тлі відносно збереженої функціональної активності печінки [7]. Для цього захворювання характерні два вікових піки маніфестації хвороби. Вважається, що перший виникає у 3 роки (захворювання виникає внаслідок катетеризації пупкової вени або пупкового сепсису). Стосовно другого піку, то частіше він приходить на 8 років (значення у механізмі формування приділяють інтраабдомінальним інфекціям або патогенетичним ланкам самої хвороби, що характерні для самостійного розвитку, але поки що вони невідомі). Іноді маніфестація приходить на початок дорослого життя.

Розвитку *портальної гіпертензії* сприяє також *тромбоз селезінкової вени*. Він характеризується абдомінальним болем у лівому підребер'ї, що трактується як типова для панкреатиту локалізація болю. Поява інтенсивного болю у лівій половині живота, виражена задишка, здуття живота засвідчують чергову атаку гострого рецидивуючого панкреатиту, яка купірується довше звичайного. Лікарські маніпуляції спрямовуються на купірування больового синдрому. У подальшому через кілька місяців у пацієнта виявляють спленомегалію без ознак наявності активного патологічного процесу в печінці. Як правило, зовнішньосекреторна функція ПЗ при цьому знижена, періодично виявляється гіперглікемія [10]. Пацієнту часто виставляється діагноз хронічного гепатиту, ґрунтуючись на наявності спленомегалії, асциту, варикозного розширення вен стравоходу, яке часто супроводжується кровотечею.

Портальна гіпертензія розвивається і за інфаркту селезінки, що характеризується атаками абдомінального болю у лівому верхньому квадранті живота. Збільшення розмірів селезінки з порушенням її функції (гіперспленізм) часто перебігає безсимптомно. Асцит виникає у 10–34 % випадків. Розміри печінки майже не змінюються, жовтяниця та печінкова енцефалопатія розвиваються рідко (біля 2 % випадків).

Характерними ускладненнями ХП є *кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу* (які легко переносяться), супроводжуються тривалою спленомегалією, анемією. У дітей може затримуватися ріст. Слід відзна-

чити, що в низці випадків кровотеча з вен стравоходу супроводжується підвищенням температури тіла до субфебрильних цифр.

Найбільшу небезпеку викликають профузні кровотечі, основними симптомами при цьому вважаються блювання кров'ю або за типом «кавової гущі», мелена, гостра постгеморагічна анемія, гіповолемія аж до геморагічного шоку. Слід підкреслити, що кровотечі з варикозно розширених вен при ідіопатичній нециротичній портальній гіпертензії менш агресивні, ніж при цирозі печінки [9].

Особливістю лікарської тактики при варикозному розширенні вен, що зумовлено стисканням її кісткою, є *дренування кістки* (це може не тільки сприяти зупинці кровотечі, але й призвести до зникнення варикозних змін).

Для визначення характеру перебігу, прогнозу й життя пацієнта при ХП необхідно пам'ятати про *хронічну форму ДВЗ-синдрому* (на що ми звертаємо недостатньо уваги або зовсім не враховуємо). Особливістю перебігу є довготривала хвилеподібна фібринація з персистуванням тромбінемії, з вираженою симптоматикою порушень в органах-мішенях. Крім того, можлива моноорганна геморагічна симптоматика з одночасним виникненням тромбозів магістральних вен. Тобто для хронічного ДВЗ-синдрому характерними є тривала гіперкоагуляція, рецидивуючі тромбози вен, але у будь-який час може бути перехід у тяжкий гострий ДВЗ-синдром із гіпокоагуляцією та геморагічним синдромом. Хронічний перебіг ДВЗ-синдрому триває місяці, роки. Особливістю можна вважати те, що при загостренні ХП, наростанні його тяжкості симптоматика синдрому посилюється. Розвивається геморагічний синдром (не дуже значні та нетривалі носові, десневі, шлунково-кишкові, маткові кровотечі, шкіряні геморагічні висипи). Зниження рівня фібриногену часто корелює з кровоточивістю.

Загострення ДВЗ-синдрому значно погіршує перебіг ХП, у ПЗ розвиваються фіброзні, склеротичні процеси, прогресує зовнішньосекреторна та ендокринна недостатність. Можуть розвиватися прояви хронічного запалення в інших внутрішніх органах (наприклад, піелонефрити, нефрити, гепатити тощо). Часто рецидивуючі пневмонії виникають завдяки рецидивуванню тромбозів дрібних гілок легеневої артерії. Загострення хронічного ДВЗ-синдрому у пацієнтів із ХП сприяє виникненню інфарктів міокарда, інсульту.

Латентно перебігаючий ДВЗ-синдром може характеризуватися лише змінами у лабораторних показниках, що важливо враховувати при веденні пацієнтів в амбулаторних умовах. До таких відносять: тромбоцитопенію, подовження протромбінового, тромбінового часу, зниження фібриногену (як прояв фази споживання факторів згортання), підвищення продуктів деградації фібрину (що засвідчує й активацію трипсину, а відтак і загострення ХП). При хронічному ДВЗ-синдромі час кровотечі за Дюке часто короткий, вміст у крові тромбоцитів нормальний або підвищений. Крім того, часто виявляється спонтанна гіперагрегація (поява дрібних пластівців у плазмі). На увагу заслуговує підвищення

гематокриту, гемоглобіну (160 г/л і більше), еритроцитів (більше $5 \times 10^{12}/\text{л}$), зниження показників швидкості осідання еритроцитів (менше 5 мм/г) [7].

У клінічній практиці часто при ХП діагностують *ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту*, які у більшості пацієнтів перебігають безсимптомно, дуже рідко розвиваються масивні кровотечі. Частіше проявляються меленою, яка з'являється через добу після початку кровотечі. Характерно, що кровотеча може тривати й від 3 до 20 діб після розвитку панкреатичної деструкції. Найчастіше ерозії та виразки локалізуються в ділянці дна та тіла шлунка, ніж у дванадцятипалій кишці. Стосовно гострих виразок, то вони частіше бувають множинними, факторами ризику їх розвитку можуть бути панкреатогенний перитоніт при гострому панкреатиті, літній вік, печінкова недостатність із енцефалопатією, дихальна недостатність із тяжкою гіпоксемією при супутньому хронічному обструктивному захворюванні легень, ішемічній хворобі серця, хронічній абдомінальній ішемії тощо.

Головним методом діагностики вважається ендоскопічний [11].

До патогенетичних механізмів відносять порушення мікроциркуляції слизової шлунка, дванадцятипалої кишки (що сприяє ішемії), активацію токсичних жовчних кислот і лізолецитину, гіперсекрецію шлункового соку, надмірну активацію пепсиногену, зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози (завдяки недостатньому олужненню у дванадцятипалій кишці та виникненню дуоденогастрального рефлюксу). До розвитку кровотеч призводять місцеві порушення мікроциркуляції разом із дефіцитом факторів згортання. Тому у комплекс лікування включають гемостатичну терапію, інгібітори протонної помпи (езомепразол, пантопразол), цитопротектори, препарати, які покращують мікроциркуляцію та репарацію. При інтенсивних кровотечах використовують синтетичні аналоги сандостатину, Ю-Тріп (улінастатин). Оперативне лікування гострих виразок показане при тривалій або рецидивуючій кровотечі, незалежно від доступності всіх заходів гемостазу (місцевих, системних та ендоскопічних).

Останнім часом почали приділяти увагу такому ускладненню, як *панкреатична енцефалопатія*. Причинами панкреатичної енцефалопатії є: захворювання гепатобіліарної системи, виразка, яка пенетрує у голівку ПЗ, алкогольна інтоксикація, тривалий прийом психотичних засобів, гострий ішемічний панкреатит на тлі тривалих травматичних родів. Гіпертонічний криз, тромбоз брижових судин, атеросклеротична оклюзія черевного стовбура, післяопераційне порушення кровообігу, особливо при пересадці печінки, можуть також бути причиною ішемічного гострого панкреатиту з розвитком енцефалопатії.

Відомо, що панкреонекроз, некротичний панкреатит, рецидивуючий панкреатит, атеросклероз судин ПЗ часто супроводжуються головокружінням, порушенням свідомості, вегетативними порушеннями, нападами епілепсії, когнітивними порушеннями та полінейропатіями. У низці випадків швидко розвивається деменція.

Симптоми панкреатичної енцефалопатії при гострому панкреатиті розвиваються впродовж двох тижнів, частіше впродовж 2–5 діб і не залежать від етіології. Характерним є гострий початок, циклічне прогресування відповідно до змін періодів ремісій епізодами загострень. Повний регрес неврологічної симптоматики може відбуватися при стабілізації процесу в підшлунковій залозі. У пацієнтів віком понад 60 років стійкий когнітивний і вогнищевий неврологічний дефіцит може зберігатися [12].

До ураження паренхіми ПЗ призводить і травма живота, яка порушує кровопостачання паренхіми та проток залози з викидом великої кількості протеолітичних ферментів, що також є причиною енцефалопатії завдяки гіперферментемії. Це сприяє запальному процесу та автоімунному пошкодженню структур центральної і периферичної нервової системи. У такому випадку сенсibiliзовані Т-лімфоцити, цитокіни, трипсин, ліпаза, фосфоліпаза А2 та інші протеолітичні ферменти проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Ушкоджуються фосфоліпідні шари мембрани нейронів, виникає цитотоксичний набряк клітин головного мозку, відбувається демієлінізація клітин мозку.

Довготривале голодування, перитонеальний гемодіаліз, шок різної етіології призводять до ішемічного гострого панкреатиту з подальшим розвитком фульмінантної панкреатичної енцефалопатії [12]. При цьому впродовж 48 годин розвивається артеріальна гіпоксемія (завдяки гіповолемії, блюванню, ексудації рідини у тканину ПЗ, міграції рідини у кишечник), у 58 % пацієнтів з тяжким перебігом розвивається «шокова легеня». Завдяки змінам реологічних властивостей крові та легеневої жировій емболії порушується церебральна мікроциркуляція. Гіпоксія погіршує ішемічні ушкодження, сприяє агресивному викиду прозапальних цитокінів, які справляють не тільки нейротоксичну, але й кардіотоксичну дію. Це посилює гіпоксію, замикаючи порочне коло. Певна роль належить метаболічному ацидозу, респіраторному алкалозу, що підвищують проникність гематоенцефалічного бар'єру, сприяють змінам у діяльності мозочку, змінам в обміні катехоламінів.

Клінічно це призводить до порушень орієнтації в місці та часі, бажання кудись бігти, викликає зорові та слухові галюцинації. У більшості пацієнтів виникає подразнення мозкових оболонок, з'являється менінгеальна симптоматика, клонічні та тоніко-клонічні судоми. Може виникнути дизартрія, афазія, гострий амавроз (завдяки ретробульбарному невриту або геморагічній ретинопатії). Летальність при гострій панкреатичній енцефалопатії становить 57 % і зумовлена шоком, кетоацидозом, жировою емболією головного мозку.

При *хронічній панкреатичній енцефалопатії* головний біль, порушення сну, емоційна лабільність, когнітивні порушення з помірними вегетативними симптомами типу тахікардії, акрогідрозу, лабільності артеріального тиску можуть завуальовувати клініку загострення ХП. При цьому динаміка перебігу залежить від перебігу ХП [7]. Диференційна діагностика панкреатичної енцефалопатії утруднюється при поєднаному перебігу хронічного панкреатиту із захворюваннями гепатобіліарної системи [13].

Рак підшлункової залози також вважається ускладненням ХП, оскільки завдяки хронічному запаленню при ХП порушуються процеси диференціювання і розвитку клітин, що сприяє формуванню раку ПЗ [14, 15]. Взаємозв'язок між ХП і раком ПЗ підтверджений багатьма дослідниками [16, 17]. Було встановлено, що гострий і хронічний панкреатит можуть стати важливими факторами ризику раку ПЗ [18]. Тим не менш діагностувати рак ПЗ у ранньому періоді важко, тому що звичайних радіологічних методів недостатньо для того, щоб візуалізувати розмір пухлини від 1 до 3 см, особливо на тлі ХП [19].

У хворих із ХП, раком ПЗ спостерігається однотипна реакція концентрації циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і фактора NF-каппа В (вони підвищені). Значимість ЦОГ-2 полягає у тому, що вона активує реакцію імунного захисту запаленням, бере участь у перетворенні хімічних канцерогенів у мутагени, індукуює проліферацію, ангиогенез, пригнічує апоптоз, сприяє розвитку дисплазії внаслідок її редиференціації [20].

Однією з ланок патогенезу онкогенезу запалення є каскад хемокінів, які значною мірою декретуються моноцитами, макрофагами (моноцити диференціюються у тканинах у макрофаги). Макрофаги — головне джерело факторів росту та цитокінів (інтерлейкін (IL)-8), які інтенсивно впливають на мезенхімальні, ендотеліальні, епітеліальні клітини, визначаючи локалізацію фіброзу, прогресування ХП [21, 22]. Такі цитокіни, як TNF- α , IL-6, IL-8, PDGF, TGF- β , персистуючи у тканині ПЗ, призводять до патологічної відповіді імунного захисту, сприяють неправильній регуляції росту, міграції та диференціюванню всіх типів клітин, у тому числі клітин пухлин. Це надає право низці дослідників припустити, що ХП є незалежним фактором ризику розвитку раку ПЗ і морфологічним середовищем для пухлинного росту [23].

У виникненні і розвитку аденокарциноми ПЗ значення мають типи генетичних аберацій, які включають мутації у координуючих і регуляторних генах, зміни у числі геномних копій, утворення додаткових копій ділянок хромосомної ДНК, гомозиготної делеції, втрату гетерозиготності. Клітинний геном зазнає дію численних генотоксичних сполучень та пошкоджень нитей ДНК. Одним із найнебезпечніших АФК-з'єднань вважається 7,8-дігідро-8-оксогуанін, який під час реплікації ДНК сприяє трансверсії. При раку ПЗ такі ж трансверсії знайдені у мутаційному спектрі гена-супресора пухлин p53 [24]. Вважається, що до порушення регуляції процесів поділу клітини і до розвитку пухлин ПЗ призводить нездатність p53 і p16 бути посередниками супресивної дії на пухлину й онкогенна дія K-ras, що знаходиться у клітинах пухлин і тканин, які розташовані поряд, а також у зонах гіперплазії епітелію проток.

Таким чином, аналіз літературних даних дозволяє припустити, що локальний характер запальної реакції, хронічне системне запалення при ХП призводить до персистування та фіброзу у тканині ПЗ. Вони можуть бути як причиною, так і одним із механізмів розвитку раку ПЗ, оскільки формують патологічну імунну відповідь (у тому числі при ЦД 2 типу, метаболічному

синдромі). Значення у діагностиці надається розробці високоспецифічних та високочутливих маркерів генних мутацій.

Висновки

Отже, при хронічному панкреатиті (особливо при рецидивуючому) розвиваються ускладнення, які зумовлюють прогноз відносно перебігу хвороби, життя пацієнтів. Серед таких ускладнень заслуговують на увагу холестатичний синдром, синдром стискання сусідніх органів, тромбозоморагічний синдром із тромбозами печінкової та селезінкової вени, панкреатичний асцит, панкреатична енцефалопатія. До ускладнень хронічного панкреатиту можна віднести ще ерозивно-виразкові ушкодження, варикозне розширення вен стравоходу, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка. Характерно, що при кожному рецидивуванні або загостренні хронічного панкреатиту наростає небезпека негативного перебігу захворювання завдяки формуванню ускладнень. Це забезпечує не тільки негативний прогноз перебігу ХП, але й негативний прогноз стосовно життя. Оскільки ХП є фактором ризику розвитку аденокарциноми підшлункової залози (як одного з ускладнень ХП), то включення хворих на ХП, ЦД 2 і 3 типу («панкреатогенний» ЦД) до групи динамічного спостереження є доцільним, тому що дозволить виявляти пухлину на ранній стадії розвитку.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана самостійно, без додаткового фінансування.

Інформація про внесок кожного автора: Христич Т.М. — ідея, редагування; Гонцарюк Д.О. — збір інформації, написання статті.

Список літератури

1. Степанов Ю.М. Внутрипеченочный холестаз беременных в практике гепатолога. Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. 2011. № 4. С. 38-39.
2. Щербаков П.Л. К вопросу о панкреатите. Лечащий врач. 2011. № 7. С. 1-5.
3. Губергриц Н.Б., Линева К.Ю., Беляева Н.В. Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии (от симптома и синдрома к диагнозу и лечению): практическое руководство. К., 2018. 624 с.
4. Губергриц Н.Б., Кабанец Н.С., Фоменко П.Г. Синдром желтухи в клинической практике. Вестник Клуба панкреатологов. 2009. № 4. С. 56-69.
5. Гонцарюк Д.О., Патратий М.В. Ускладнення панкреатитів: особливості перебігу і тактика ведення пацієнтів. Вестник Клуба панкреатологов. 2020. № 3. С. 38-43.
6. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Фоменко П.Г. Панкреатический асцит: еще одно из многих проявлений панкреатита. Вестник Клуба панкреатологов. 2016. № 2. С. 13-16.
7. Христич Т.Н. Хронический панкреатит: что важно учитывать в диагностическом моменте, лечении, прогнозе. Вестник Клуба панкреатологов. 2020. № 4. С. 64-72.
8. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Клочков А.Е. и др. Гастроэнтерология: трудные больные. К., 2019. 496 с.

9. Антоненко А.В., Берегова Т.В. Ідіопатична нециротична портальна гіпертензія та синдром Бадда — Кіарі: фокус на проблему. Сучасна гастроентерологія. 2019. № 1. С. 119–124. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-1-119>.

10. Десятерик В.І., Крикун М.С., Францев В.П. Визначення місцевих ускладнень гострого панкреатиту в переглянутій Атлантській класифікації та їх вплив на можливі втручання. Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. 2017. № 4. С. 40–41.

11. Гріднев А.Е., Дубов К.Ю. Желудочно-кишечные кровотечения: особенности тактики ведения пациентов в Украине и за рубежом. Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. 2014. № 3. С. 40–41.

12. Дамулин И.В., Струченко А.А., Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Панкреатическая энцефалопатия: клинико-патогенетические и диагностические аспекты. Вестник Клуба панкреатологов. 2017. № 4. С. 33–39.

13. Циммерман Я.С. Печеночная энцефалопатия; дефиниция, этиология, факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения. Вестник Клуба панкреатологов. 2018. № 1. С. 42–49.

14. Liotta L.A., Kohn E.C. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature*. 2001. Vol. 411. P. 375–379. doi: [10.1038/35077241](https://doi.org/10.1038/35077241).

15. Potter J.D. Pancreas cancer — we know about smoking, but do we know anything else? *American Journal of Epidemiology*. 2002. Vol. 155(9). P. 793–795. doi: [10.1093/aje/155.9.793](https://doi.org/10.1093/aje/155.9.793).

16. Howes N., Neoptolemos J.P. Risk of pancreatic ductal adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002. Vol. 51. P. 765–766. doi: [10.1136/gut.51.6.849](https://doi.org/10.1136/gut.51.6.849).

17. Maisonneuve P., Lowenfels A.B. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Digestive Diseases*. 2002. Vol. 20. № 1. P. 32–37. doi: [10.1159/000063165](https://doi.org/10.1159/000063165).

18. Kirkegaard J., Cronin-Fenton D., Heide-Jorgensen U., Mortensen F.V. Acute pancreatitis cancer and pancreatic cancer risk: a nationwide matched-cohort study in Denmark. *Gastroenterology*. 2018. Vol. 154. № 6. P. 1729–1736. doi: [10.1053/j.gastro.2018.02.011](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.02.011).

19. Rana S.S., Gorski U., Gupta P. et al. Pancreatic cancer masked by acute pancreatitis as well as an unusual iatrogenic complication. *Journal of Digestive Endoscopy*. 2018. Vol. 9. № 2. P. 88–91. doi: [10.4103/jde.JDE_95_17](https://doi.org/10.4103/jde.JDE_95_17).

20. Kokawa A., Kondo H., Gotoda T. et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in human pancreatic neoplasms and potential for chemoprevention by cyclooxygenase inhibitor. *Cancer*. 2001. Vol. 91. № 2. P. 333–338. doi: [10.1002/1097-0142\(20010115\)91:2%3C333::aid-cnrcr1006%3E3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010115)91:2%3C333::aid-cnrcr1006%3E3.0.co;2-n).

21. Basso D., Plebani M. Cytokines and exocrine pancreatic cancer: is there a link? *Journal of the Pancreas*. 2000. Vol. 1. № 2. P. 19–23.

22. Bang U.C., Benfield N., Hyldstrup L., Bendtsen F. et al. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146. № 4. P. 989–994.

23. Винокурова Л.В., Березина О.И., Дроздов В.Н. и др. Диагностическое значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике обострения хронического панкреатита. Вестник Клуба панкреатологов. 2012. № 2. С. 36–39.

24. Toyama N., Kamiyama H., Suminaga Y. et al. Pancreas head carcinoma with total fat replacement of the dorsal exocrine pancreas. *Journal of Gastroenterology*. 2004. Vol. 39. P. 76–80. doi: [10.1007/s00535-003-1250-4](https://doi.org/10.1007/s00535-003-1250-4).

Отримано/Received 28.10.2021

Рецензовано/Revised 10.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 17.11.2021 ■

Information about authors

T.N. Hristich, MD, PhD, Professor at the Department of physical culture and health, Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsy, Ukraine; e-mail: difess@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2822-2302>

D.A. Hontsariuk, PhD, Assistant Professor at the Department of internal medicine and infectious disease, Bukovinian State Medical University, Chernivtsy, Ukraine; e-mail: difess@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1828-5951>

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. The work was individually performed, without additional funding.

Authors' contribution: Hristich T.N. — conception, reviewing; Hontsariuk D.O. — collection of information, writing the article.

T.N. Hristich¹, D.O. Hontsariuk²

¹ Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsy, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsy, Ukraine

Chronic pancreatitis: about some complications and features of their pathogenesis and course

Abstract. The review article provides up-to-date information on the complications of pancreatitis that are important for the tactics and strategy of patient management both at the inpatient and out-patient stages of observation. The purpose of the review was to emphasize the importance of complications for the course and life of patients with chronic pancreatitis. The authors draw the attention of internists to the course of such complications as pseudocysts, cysts, fistulas, thrombohemorrhagic, cholestatic syndromes, compression syndrome of adjacent organs, pancreatic encephalopathy (acute and chronic). The symptomatology of complications of chronic pancreatitis is discussed in detail, which is very important for differential diagnosis with the corresponding diseases. Such

complications include the formation of erosive and ulcerative lesions, varicose veins of the esophagus and bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach, portal hypertension syndrome with pancreatic ascites and chronic pancreatic encephalopathy, idiopathic non-cirrhotic portal hypertension, pancreatic cancer. The authors emphasize the need to analyze the corresponding symptoms, indicating the possibility of complications, negative consequences with each recurrence or exacerbation of chronic pancreatitis, since it concerns the prognosis and life of the patient.

Keywords: chronic pancreatitis; thrombohemorrhagic syndrome; gastroduodenal bleeding; portal hypertension; pancreatic ascites; pancreatic encephalopathy; pancreatic cancer; review

Роль ендоскопічного ультразвукового дослідження в діагностиці підслизових новоутворень шлунка та дванадцятипалої кишки (огляд літератури та власні клінічні спостереження)

Резюме. Підслизові новоутворення шлунка та дванадцятипалої кишки включають групу захворювань з різною етіологією, клінічною симптоматикою, діагностикою та тактикою лікування. Звичайна гастродуоденоскопія дозволяє виявити підслизові новоутворення у 0,36–4 % випадків, тоді як шлунок є найчастішим місцем їх локалізації (до 60 %). Ендоскопія й ультразвукове ендоскопічне дослідження є важливими інструментами для діагностики підслизових новоутворень стінок стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки, як доброякісних (поліпи, підслизові новоутворення, екстраоргани здавлення, кісти), так і злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту, особливо невеликих та випадково виявлених. Важливо не тільки діагностувати новоутворення, а й визначити, з яких шарів воно виходить, в який рівень проростає, чи є ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Дати відповіді на ці запитання може лише ендоскопічна ультразвукографія (ЕУС). ЕУС поєднує можливості двох досліджень — ендоскопічного й ультразвукового, що значно підвищило інформативність ендоскопічного дослідження, оскільки з'явилась можливість визначення поширеності патологічного процесу та ступеня внутрішньостінкової інвазії, а також можливість проводити диференціальну діагностику підслизових новоутворень з патологічними процесами у прилеглих до стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки органах. У статті наведені випадки обстеження пацієнтів з підозрою на підслизове новоутворення шлунка та дванадцятипалої кишки в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». За допомогою ЕУС в однієї з пацієток був підтверджений, в іншій — виключений діагноз підслизового новоутворення.

Ключові слова: ендосонаографія; еластометрія; захворювання шлунково-кишкового тракту; підслизові новоутворення шлунка та дванадцятипалої кишки

Вступ

Підслизові новоутворення шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) — це група захворювань з різною етіологією, клінічною симптоматикою, діагностикою та тактикою лікування. Підслизові новоутворення часто являють собою випадкову знахідку при проведенні ендоскопії, і лише 3 % пацієнтів мають певну симптоматику, що пов'язана з наявністю підслизової пухлини. Звичайна гастродуоденоскопія дозволяє виявити

підслизові новоутворення у 0,36–4 % випадків, тоді як шлунок є найбільш частим місцем локалізації підслизових новоутворень (до 60 %). Чутливість і специфічність ендоскопічного дослідження в диференціальній діагностиці підслизових новоутворень становлять 87 і 29 % відповідно [1], що, у свою чергу, свідчить про необхідність використання таких методів дослідження, як ендоскопічна ультразвукографія (ЕУС). Це метод дослідження стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки,

підшлункової залози, при якому ехоендоскоп (ультразвуковий датчик в ендоскопі) проводиться в стравохід і далі, до патологічного вогнища. Метод поєднує ендоскопічне й ультразвукове дослідження, що дозволяє отримати чітку картину будови стінок органів шлунково-кишкового тракту й анатомічних структур, виявити та оцінити патологічні новоутворення. Він є єдиним методом візуалізації шарів стінки стравоходу, шлунка і товстої кишки [2, 3].

Мета: показати роль ендоскопічного ультразвукового дослідження в діагностиці підслизових новоутворень шлунка та дванадцятипалої кишки.

Метод поєднує переваги ендоскопії та діагностичні можливості ультразвукового методу [4, 5]. Дослідження проводиться за допомогою відеоендоскопу, на кінці якого розташований скануючий ультразвуковий датчик. Переваги ендоскопічного ультразвуку перед традиційним ультразвуковим дослідженням через передню стінку живота полягають у тому, що ультразвуковий датчик по просвіту травної трубки під візуальним контролем можна провести безпосередньо до досліджуваного об'єкта.

Використання у приладі дуже високих частот ультразвуку (5,0; 7,5; 12 і 20 МГц) забезпечує високу якість зображення з роздільною здатністю менше 1 мм, недоступну іншим методам дослідження, таким як звичайне ультразвукове дослідження, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, ендоскопічна холангіопанкреатографія. При цьому ендосонографія не пов'язана з ризиком рентгенологічного опромінення персоналу та пацієнта, відсутня небезпека виникнення ускладнень, властивих ендоскопічній ретроградній холангіопанкреатографії.

Сьогодні існують два різних типи ехоендоскопів відносно ультразвукових датчиків — радіального та конвексного типу сканування. Радіальне сканування дозволяє отримати панорамне зображення (360°), перпендикулярне осі ендоскопа (рис. 1А). Ці моделі ехоендоскопів використовуються тільки в діагностичних цілях. Ехоендоскопи конвексного типу сканування дозволяють отримувати 100° секторне ультразвукове зображення, паралельне осі ендоскопа, та застосовуються для ендоскопічних маніпуляцій (рис. 1Б) [6].

Основні показання до проведення ЕУС: діагностика підслизових новоутворень стравоходу, шлунка, дванадцятипалої та товстої кишки (фіброма, ліпома, лейоміома); діагностика пухлин травного тракту та визначення стадії злоякісного процесу і глибини ураження; діагностика вираженості змін паренхіми і протоки підшлункової залози при різних видах хронічного панкреатиту та його ускладнень; діагностика об'ємних новоутворень підшлункової залози, внутрішньопротокових пухлин, а також стадії їх поширення; діагностика доброякісних змін жовчного міхура, жовчних проток (холедохолітазу); діагностика змін великого дуоденального соска; діагностика лімфаденопатії та новоутворень середостіння; діагностика портальної гіпертензії (варикозне розширення вен стравоходу); визначення ризику рецидиву кровотечі з ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту [7–12].

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 дослідження [1, 6].

Дана процедура має безліч переваг:

- доступність;
- безпечність для пацієнта та персоналу, оскільки відсутнє джерело опромінення;
- високу інформативність (згідно з результатами недавніх наукових досліджень, вірогідність ендосонографії з приводу новоутворень жовчного міхура становить 94,8 %, а пухлини фатерова сосочка — понад 97 %);
- точність діагностики: в разі трансабдомінального УЗД органів черевної порожнини ультразвуку потрібно пройти через кілька середовищ організму людини, в той час як ендосонографія дозволяє максимально близько підвести УЗ-датчик до досліджуваного органа;
- можливість проведення як УЗД, так і доплерографії;
- можливість виконання біопсії підозрілої ділянки під час ендосонографії для більш ретельного вивчення патологічного процесу.



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

Підготовка до процедури. Ендосонаграфія стравоходу вимагає ретельної підготовки. Після огляду лікарем, під час якого виявляються хронічні захворювання й алергічні реакції на лікарські препарати, пацієнту необхідно зробити загальноклінічний аналіз крові та сечі. За три дні до ЕУС шлунково-кишкового тракту необхідно приступити до очищення шлунка, виключивши з раціону всі важкі та жирні страви. Останній прийом їжі повинен відбутися не пізніше ніж за 8–10 годин до процедури. Після процедури пацієнта на пару годин переводять у стаціонар для спостереження за його станом. В домашніх умовах рекомендується забезпечити хворому спокій, а приймати їжу та пити йому можна через 2 години. Якщо перед ЕУС стравоходу були призначені заспокійливі препарати, то необхідно відмовитися від роботи, що вимагає концентрації, і самостійних поїздок на автотранспортних засобах [6].

Виконана відповідно до правил процедура зазвичай не залишає негативних наслідків. Ускладнення під час виконання ЕУС рідкісні, але все ж таки можливі у вигляді: травм слизової стравоходу і шлунка, що супроводжуються кровотечею з судин; наскрізного отвору внутрішнього органа через нанесену при діагностиці травму; серцевої аритмії; алергії на лікарські засоби; інфекційної хвороби жовчовивідних шляхів і легень. Однак зазвичай після обстеження пацієнт відчуває лише дискомфорт і загальну слабкість.

Протипоказання для виконання ЕУС. Абсолютні: тяжкий загальний стан пацієнта, що не дає можливості проводити ендоскопічне дослідження верхніх відділів травного тракту без загрози пригнічення дихання та серцевої діяльності. Відносні: виражені зміни системи згортання крові (якщо плануються оперативні маніпуляції). А також існують технічні обмеження для виконання ЕУС: анатомічні зміни, що перешкоджають проведенню ехоендоскопії (дивертикули стравоходу); стенозуючі захворювання стравоходу та проксимальних відділів шлунка; груба рубцево-виразкова та післяопераційна деформація цибулини ДПК; стан після оперативних втручань на стравоході та шлунку, якщо

діаметр анастомозу менше 12–13 мм. Якщо пацієнту виконувались оперативні втручання на органах шлунково-кишкового тракту, а також є анатомічні особливості будови стравоходу або шлунка, необхідно повідомити про це лікаря заздалегідь і показати виписні довідки.

Особливості проведення ЕУС шлунка та дванадцятипалої кишки. 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. При піднесенні датчика впритул до новоутворення лікар здатний оцінити ураження стінки порожнистого органа, ехографічні характеристики новоутворень, що прилягають до досліджуваної ділянки. Однак балон може здавлювати новоутворення, що досліджується, викликаючи появу артефактів, що може ускладнювати інтерпретацію даних. Для подолання цих перешкод використовується методика наповнення шлунка 200–500 мл води, що дозволяє отримати хороші ультразвукові зображення структур без появи будь-яких артефактів, що викликаються компресією (рис. 2) [6, 7].

При проведенні ЕУС незмінна стінка стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки являє собою структуру, що складається з 5 шарів: перший гіперехогенний шар відповідає найбільш верхній частині слизової оболонки шлунка; другий гіпоехогенний шар відповідає глибокій частині слизової оболонки, що може бути поєднана з м'язовою оболонкою; третій гіперехогенний шар відповідає підслизовій оболонці; четвертий — власне м'язовій оболонці стінки кишки; п'ятий гіперехогенний шар відповідає серозній оболонці або адвентиції (рис. 3).

На п'ятишаровій будові стінки заснована діагностика та диференціальна діагностика уражень слизової, підслизових новоутворень і пухлин шлунково-кишкового тракту.

ЕУС відкриває нові можливості діагностики підслизових новоутворень. Першою межею є розмежування новоутворень стінки та пухлин, що роз-

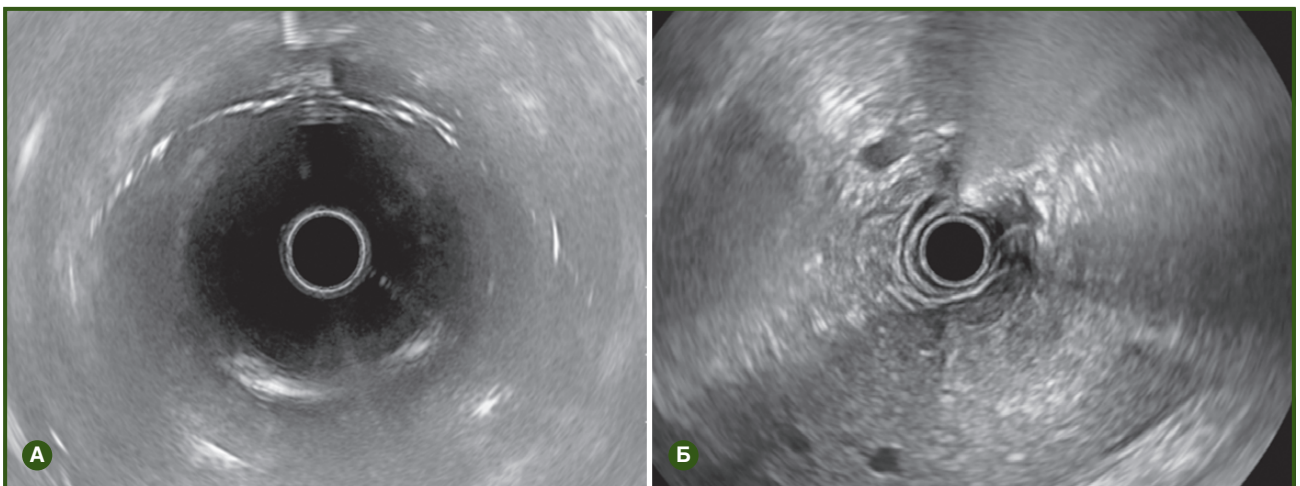


Рисунок 2 — А — проведення ЕУС зі змінним балоном, заповненим водою; Б — проведення ЕУС без балона, але з наповненням шлунка водою (дані власних досліджень)

ташовані поза стінкою шлунка чи ДПК та можуть деформувати просвіт порожнистого органа. Крім доказів зв'язку новоутворення зі стінкою органа, при проведенні ЕУС ставиться завдання визначити можливий діагноз, характер новоутворення та його локалізацію щодо шарів стінки порожнистого органа, на підставі чого можна непрямо судити про характер ураження. Сукупність цих даних відіграє важливу роль у визначенні лікувальної тактики та методу видалення пухлини в кожному конкретному випадку [5, 7]. Основними характеристиками пухлини, що визначаються при ЕУС, є розмір новоутворення, ехогенність, внутрішня будова, чіткість контуру і шар, з якого вона виходить.

У більшості спостережень для остаточного визначення гістологічного характеру пухлини необхідне отримання тканини для проведення гістологічного й імуногістохімічного дослідження. Оснащення відділення операційної конвексним ендоскопом дозволяє проводити тонкоігольову пункцію патологічних утворень з подальшим гістологічним вивченням отриманого матеріалу. Під ЕУС-контролем вдається проводити пункції пухлини середостіння і панкреато-біліарної зони, кістозних утворень і лімфатичних вузлів середостіння і верхнього поверху черевної по-

рожнини. Ця маніпуляція надає пацієнтам унікальну можливість уникнути операції з метою біопсії пухлинного новоутворення. Отримання біоптату під час виконання ендоскопічного обстеження надзвичайно важливе з позиції поліморфізму пухлин та, відповідно, правильного вибору тактики подальшого обстеження та лікування. Так, множинні нейроендокринні пухлини розміром до 2 см та з низьким мітотичним індексом вимагають виключно ендоскопічного моніторингу, натомість верифікація вторинного (метастатичного) ураження диктує необхідність поглибленого дообстеження з метою можливої верифікації первинного вогнища та вироблення індивідуалізованої лікувальної опції. Тому пункційна біопсія при ЕУС відкрила нові можливості для морфологічного й імуногістохімічного аналізу підслизових новоутворень [6, 15, 17].

Об'ємні новоутворення стінки шлунка та дванадцятипалої кишки, що діагностуються за допомогою ЕУС: епітеліальні новоутворення (поліпи, злоякісні новоутворення); неепітеліальні (внутрішньостінкові) новоутворення: ліпоми, ліпосаркоми, лейоміоми, лейоміосаркоми, метастази у стінку шлунково-кишкового тракту з інших органів, гастроінтестинальні стромальні пухлини, лімфоми, нейрогенні пухлини (рис. 4).

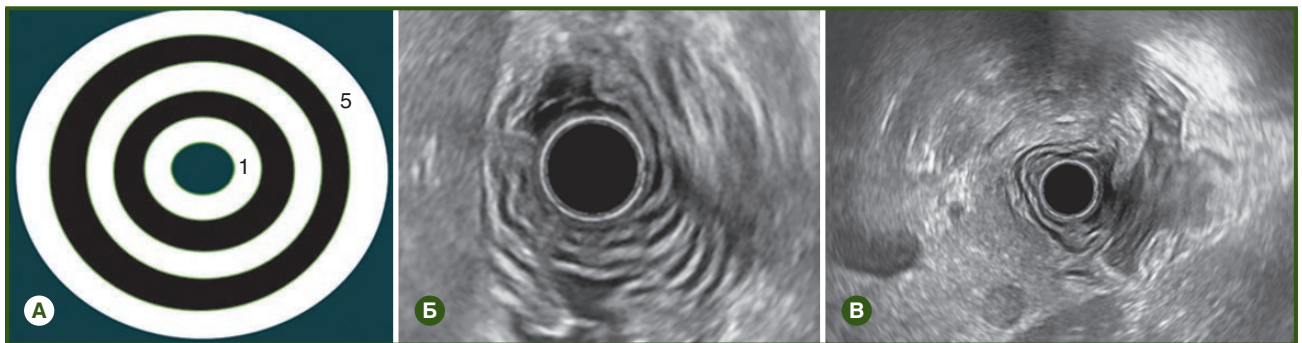


Рисунок 3 — А — схематичне зображення стінки шлунково-кишкового тракту: 1 — це внутрішній шар, 5 — серозна оболонка; Б — шари стінки шлунка при ЕУС-дослідженні; В — складки дванадцятипалої кишки та прилеглі до неї органи (дані власних досліджень)

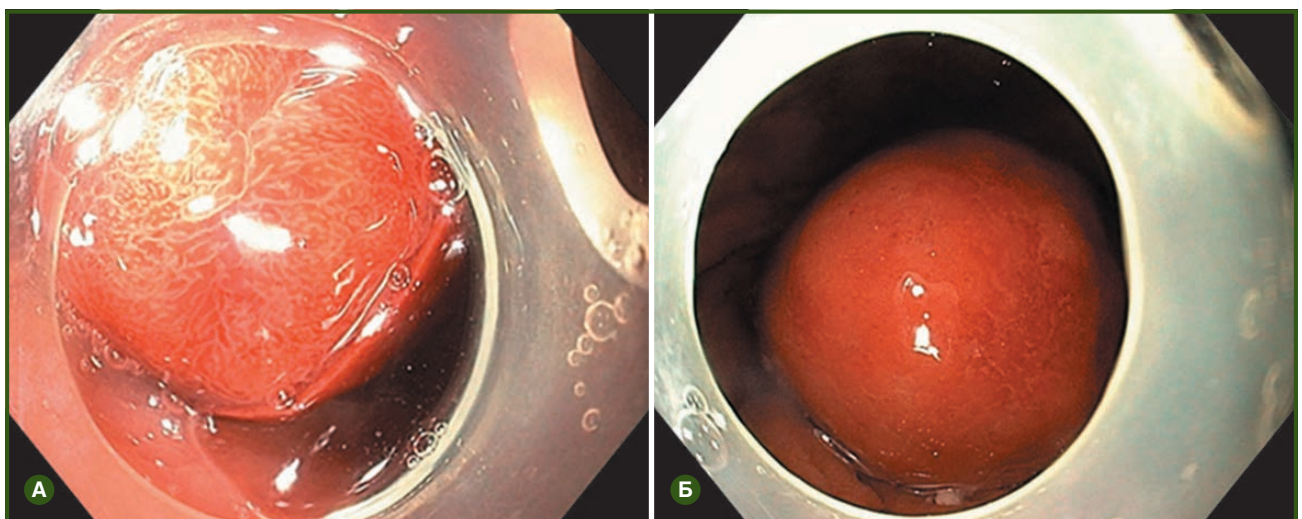


Рисунок 4 — Новоутворення стінки шлунка: А — епітеліальне новоутворення; Б — підслизове новоутворення (дані власних досліджень)

Поліпи при проведенні ЕУС визначаються як новоутворення підвищеної ехогенності з чіткими контурами, що виходять зі слизової оболонки. У поліпів великих розмірів може бути неоднорідна структура [5, 7]. Наявність ехонегативних включень підозріла щодо малігнізації. Підслизові новоутворення шлунка і ДПК є одним із основних показань до проведення ЕУС. За допомогою ЕУС можна чітко диференціювати екстрамуральну компресію, судинне ураження та солідну пухлину і, крім того, точно визначити шар стінки порожнистого органа, з якого виникла пухлина.

Гастроінтестинальні пухлини (ГІСП) — потенційно злоякісні новоутворення, які становлять 50 % у структурі діагностованих підслизових новоутворень. Тактиці лікування ГІСП приділяється особлива увага.

Серед підслизових новоутворень при ЕУС досить часто зустрічаються лейоміоми (14 % у структурі діагностованих підслизових новоутворень). Лейоміоми зазвичай гіпоехогенні, однорідні, мають чіткі контури, тоді як ліпома (1 % у структурі підслизових пухлин шлунка) — однорідне утворення підвищеної ехогенності — добре відмежована та розташована в межах підслизового шару. Карциноїдної пухлини в основному розташовані в третьому (підслизовому) шарі, мають середню ехогенність і чітко виражені контури. Кістозні утворення є анехогенними, добре відмежованими та найчастіше розташовані в підслизовому шарі. Також в підслизовому шарі нерідко виявляється ектопована тканина підшлункової залози (0,2–0,5 % у структурі підслизових пухлин шлунка). Це невелика пухлина, що має порожнистий вигляд, аналогічний паренхімі підшлункової залози з дрібними гіперехогенними ділянками, а в окремих випадках — і з трубчастими структурами правильної форми.

Злоякісні ураження слизової зазвичай візуалізуються у вигляді пухлинної тканини різної ехогенності, що порушує регулярну пошарову будову стінки органа; вони мають нечіткі контури, можливе потовщення стінки органа. ЕУС дозволяє визначити протяжність новоутворень, що є особливо актуальним при інфільтративних процесах, які мають схильність поширюватися в підслизовому шарі без видимих змін на слизовій [5, 7].

Еластографія є новим методом ультразвукового дослідження, що дозволяє отримувати зображення та вимірювання, пов'язані з жорсткістю тканин. Сьогодні для обстеження ЕУС доступний тільки компресійний метод. Це якісний метод, заснований на реакції тканин на зовнішню або внутрішню силу (рис. 5). За допомогою компресійної еластографії порівняно оцінюються деформації тканин, викликані компресією, в ділянці, що цікавить. Еластографія за допомогою ЕУС-дослідження може оцінити еластичність пухлин у безпосередній близькості від травного тракту, що складно досягти за допомогою звичайних чресшкірних ультразвукових датчиків, зокрема утворення підшлункової залози та середостіння або черевні лімфатичні вузли, що підвищує діагностичну цінність процедури. Важливо відзначити, що ЕУС-еластрографія не вважається методом, який може замінити біопсію.

Після встановлення діагнозу хворому пропонують оперативне втручання, яке може бути виконане ендоскопічним або лапароскопічним доступом, що залежить від розміру пухлини, ступеня інвазії, метастатичного ураження.

Спектр ендоскопічних оперативних втручань на сучасному етапі включає: ендоскопічну підслизову резекцію з використанням підслизової дисекції, ендоскопічну резекцію на повну товщину стінки, транслюмінальну ендоскопічну хірургію через природні отвори.

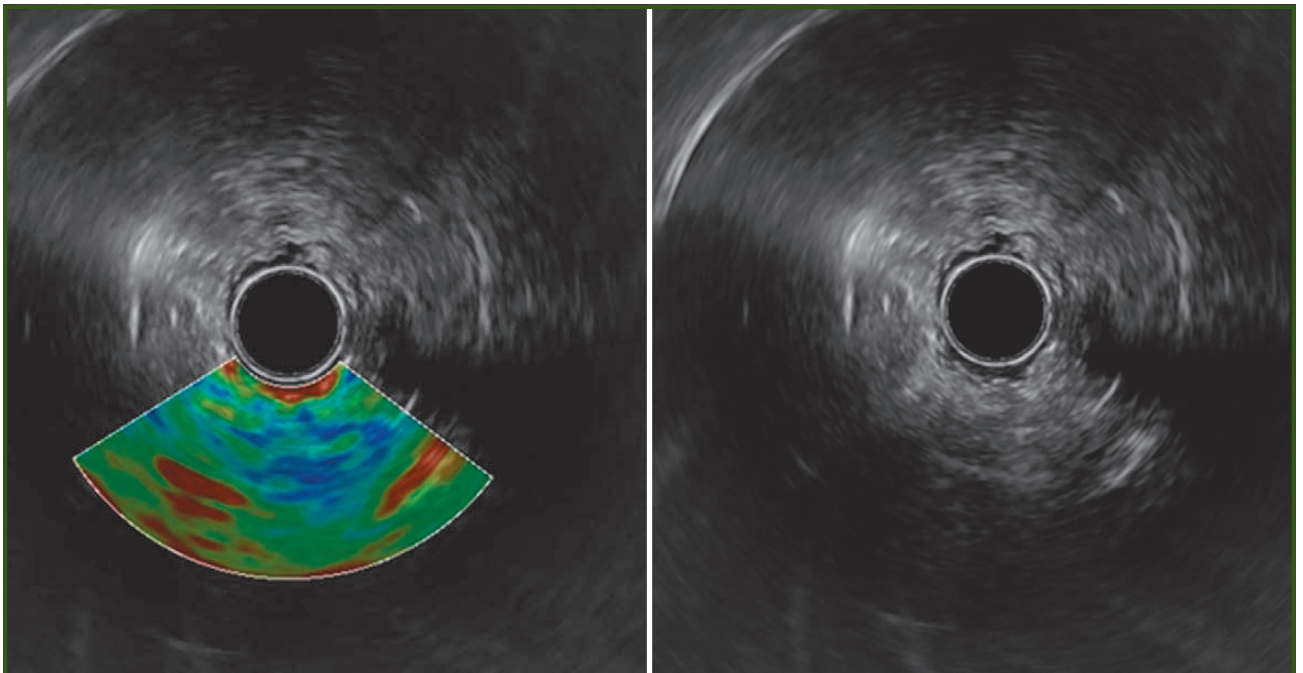


Рисунок 5 — Ендоскопічна ультразвукова еластографія з використанням радіального трансдюсера

Проте використання чисто ендоскопічних резекцій досить обмежене через ризик перфорації, пошкодження капсули пухлини, неможливість ендоскопічного закриття просвіту органа.

Для ілюстрації ролі ендоскопічного ультразвукового дослідження в діагностиці підслизових новоутворень шлунка та дванадцятипалої кишки наводимо випадки із власної практики. На проведення досліджень була отримана інформована згода пацієнтів.

Клінічний випадок 1 — дослідження ЕУС в умовах ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Хвора М., 68 років.

27.07.2021 пацієнтка М. звернулася на консультацію до поліклінічного відділення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» з попереднім діагнозом: GIST ДПК (підслизове новоутворення ДПК); постхолецистектомічний синдром, хронічний панкреатит. Супутній діагноз: ішемічна хвороба серця, дифузний кардіосклероз, серцева недостатність II ст., гіпертонічна хвороба II ст. Скарги на дискомфорт в епігастральній ділянці натщесерце, кислий і гіркий смак у роті. Анамнез життя: зі слів пацієнтки (медич-

на документація не надана), меланома шкіри у 2019 році, оперована за місцем проживання; новоутворення заочеревного простору в 2019 році. Об'єктивний стан без особливостей. Коагулограма від 10.09.21 — у межах норми.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням від 12.08.2021 р.: у верхній горизонтальній частині ДПК не можна виключити кругле, ймовірно, підслизове утворення до 14 мм з чіткими рівними контурами, що найкраще візуалізується в нативній фазі. Вільної рідини та лімфаденопатії не виявлено. Нирки у типовому місці, зліва в с/3 кисти до 1,9 см у діаметрі, чашково-мискова система не розширена. Висновок: КТ-картина може відповідати підслизовому об'ємному новоутворенню ДПК, хронічному панкреатиту, кісті лівої нирки.

Фіброгастродуоденоскопія виконана 05.07.2021 року з амбулаторної картки — кандидозний езофагіт II ступеня. Підслизове утворення ДПК з виразкуванням (GIST?), еритематозна гастродуоденопатія, FOREST III.

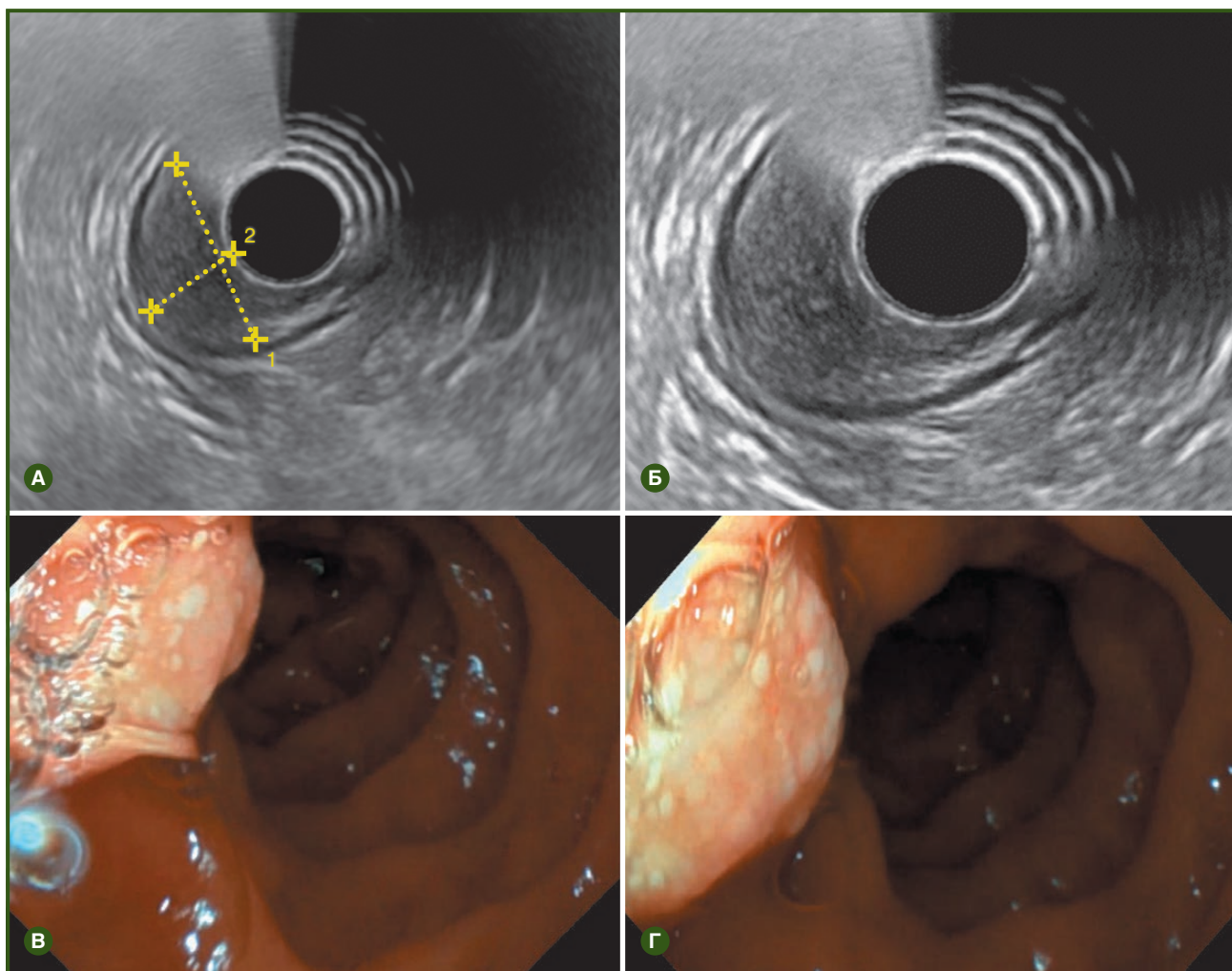


Рисунок 6 — Етапи сканування по ходу низхідного відділу ДПК хворої М., 68 років (внутрішньостінно в проєкції низхідного відділу ДПК візуалізується ділянка зниженої ехогеності з чіткими нерівними контурами неоднорідної структури із залученням слизового, підслизового та м'язового шару; васкуляризація I типу): А, Б — дані ЕУС; В, Г — дані ендоскопічної картини (дані власних досліджень)

Біопсія від 05.07.2021 року з амбулаторної картки — слизова ДПК з лімфолейкоцитарною інфільтрацією. Рентген шлунково-кишкового тракту від 19.07.21 р. з амбулаторної картки — картина рубцевої стриктури позацибулинного відділу та низхідної частини ДПК без ознак непрохідності. УЗД органів черевної порожнини від 25.06.21 р. з амбулаторної картки — жировий гепатоз I–II ст. Хронічний пієлонефрит.

Було рекомендовано виконати ЕУС, що і було призначено на 17.09.21 р.

Відеогастроуденоскопія з ЕУС ДПК від 17.09.2021 р. — система SonoScape UR-500.

Стравохід, шлунок, воротар — без особливостей. ДПК: слизова цибулини рожева, в просвіті жовч, в позацибулиному відділі слизова рожева рівномірно, в просвіті жовч. Великий дуоденальний сосочок поліпоподібний, розміром до 3 мм, слизова рожева. В ділянці переходу D1 в D2 визначається підслизове новоутворення до 2 см щільної консистенції, слизова над ним із рубцем. При ЕУС-скануванні дана структура гіпоехогенна, розміром 18×15 мм, з чіткими контурами, що не виходить за межі м'язового шару стінки ДПК (рис. 6). Еластографія підслизового новоутворення з перевагою синього патерну, що характеризує високу жорсткість

тканини порівняно з паренхімою печінки. Висновок: кандидозний езофагіт II ст. Підслизова пухлина ДПК з виразкуванням (GIST?), еритематозна гастродуоденопатія, FOREST III.

Після виконання ЕУС було встановлено, що дане утворення видалити ендоскопічним шляхом неможливо, тому пацієнтка направлена на консультацію до хірурга.

Клінічний випадок 2 — дослідження ЕУС в умовах ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Хвора М., 71 рік.

04.06.2021 пацієнтка М. звернулася на консультацію до поліклінічного відділення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» з попереднім діагнозом: підслизове утворення шлунка, хронічний гастрит з повною кишковою метаплазією антрального відділу шлунка, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба з неерозивним езофагітом, кісти печінки (ДПК). Супутній діагноз: гіпоплазія щитоподібної залози.

Скарги на біль в епігастральній ділянці та правому підреб'ї, слабкість, схильність до запорів. Анамнез життя: вважає себе хворою з 2010 року, коли вперше був встановлений діагноз «хронічний гастрит». В 2018 році

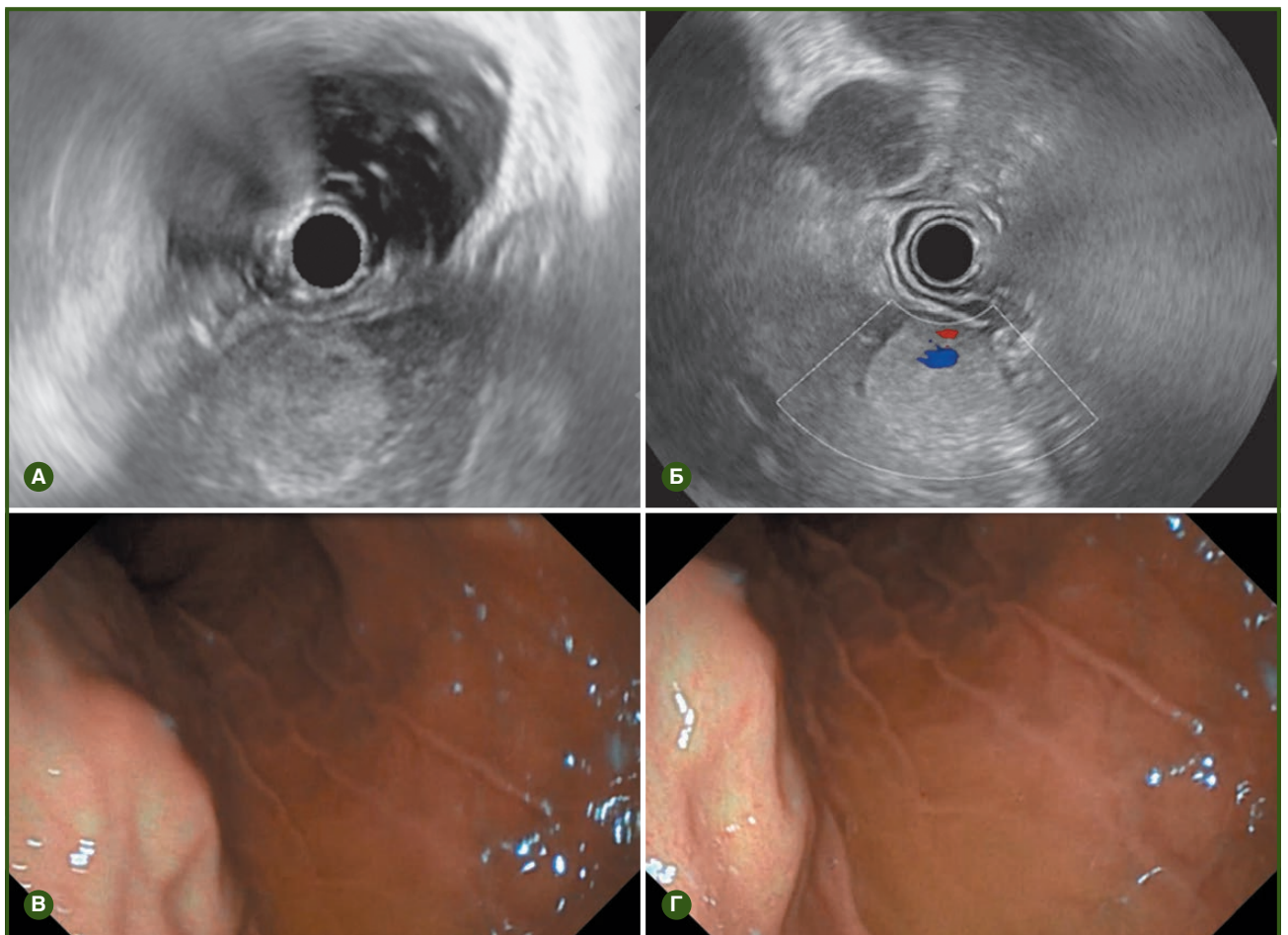


Рисунок 7 — Етапи сканування шлунка у хворой М., 71 року: А — ендосонограма з кольоровим картуванням вогнищового новоутворення лівої частки печінки у II сегменті; Б — вогнищеве новоутворення лівої частки печінки у II сегменті, що контурує через стінку шлунка по великій кривизні у 2D-режимі; В, Г — дані ендоскопічної картини (дані власних досліджень)

проведена лапароскопічна холецистектомія. В лютому стан погіршився, лікувалась за місцем проживання у стаціонарі. Об'єктивний стан: без особливостей.

За місцем проживання в амбулаторних умовах було виконане ендоскопічне дослідження (з амбулаторної карти): у верхній третині шлунка по задній стінці виявлено підслизове утворення до $2,0 \times 3,0$ см, слизова над новоутворенням не змінена.

УЗД органів черевної порожнини від 07.06.2021 року: печінка — ліва частка 47 мм, права частка 125 мм, ехогенність помірно підвищена, неоднорідна за рахунок гіперехогенного утворення в 2 сегменті, правильної форми, з чіткими контурами, розташована підкапсульно та щільно прилягає до шлунка, неоднорідної структури, зі скудною васкуляризацією по периферії, розмірами 33×21 мм, в 5 сегменті візуалізується анехогенне новоутворення неправильної форми 20×14 мм, аваскулярне, однорідне. Висновок: УЗ-ознаки вогнищевих новоутворень печінки: кавернозної гемангіоми лівої частки печінки та кісти правої частки печінки, дифузних змін паренхіми печінки.

Фіброгастродуоденоскопія виконана 07.06.2021 року з амбулаторної картки — хронічний атрофічний гастрит з вогнищевою атрофією слизової шлунка, підслизове новоутворення в/3 тіла шлунка.

Було рекомендовано виконати ЕУС, що і було призначено на 07.06.21 року.

Відеогастродуоденоскопія з ЕУС шлунка від 08.06.2021 р.: система SonoScape UR-500. Стравохід, ДПК — без особливостей. У шлунку помірна кількість прозорої рідини з домішками жовчі. Слизова оболонка шлунка складчаста, еластична, в верхніх відділах рожева, в антральному відділі слизова дрібноплямиста. У в/3 тіла шлунка по задній стінці визначається випинання до 3 см, слизова над ним не змінена. При виконанні ЕУС у цій зоні визначаються нормальні шари стінки шлунка, до неї тісно прилягають 2 сегменти печінки, в яких локалізується гіперехогенне новоутворення з чіткими контурами розміром 3×2 см. Висновок: гастропатія (антральний відділ), гемангіома 2 сегмента печінки (рис. 7).

Так, у пацієнтки після дообстеження, а саме виконання відеогастродуоденоскопії з ЕУС, було виключене підслизове новоутворення шлунка. В подальшому хвора направлена на консультацію до хірурга.

Таким чином, підслизові новоутворення шлунка та дванадцятипалої кишки перебігають безсимптомно та часто являють собою випадкову знахідку при проведенні ендоскопії. Зазвичай такі підслизові новоутворення на гастродуоденоскопії проявляються у вигляді випуклостей у шлунково-кишковому тракті зі звичайною слизовою оболонкою. Ендоскопічна ультрасонографія, що поєднує можливості двох досліджень (ендоскопічного й ультразвукового), значно підвищила інформативність ендоскопічного дослідження підслизових новоутворень шлунка та дванадцятипалої кишки, оскільки з'явилась можливість визначення поширеності патологічного процесу та ступеня внутрішньостінкової інвазії, а також диференціальної діа-

гностики підслизових новоутворень з патологічними процесами в прилеглих до стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки органах.

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

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

Внесок авторів: Степанов Ю.М. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту; Пролом Н.В., Коненко І.С. — відбір пацієнтів, обробка клінічних даних, написання статті; Тарабаров С.О., Дементій Н.П., Адамська І.М. — виконання досліджень.

Список літератури

1. Хоменко В.С., Строцький К.П., Сироткін А.В. та ін. Підслизові новоутворення шлунка: клініка, діагностика, лікування (огляд літератури та власні клінічні спостереження). *Хірургія дитячого віку*. 2020. № 1(66). С. 81-91. DOI: 10.24411/2308-1198-2018-12005.
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). P. 36-63. doi: 10.3904/kjim.2017.212. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29161800 Free PMC article. Review.
3. Fu W.X., Wang Q., Zhang Y.S., Li Y., Xu T., He S., Ren H., Sun T. Application of ultrasound technology in the diagnosis and treatment of digestive tract diseases. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015 Feb. № 19(4). P. 602-6. PMID: 25753877 Review.
4. 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). P. 25-41. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.25. PMID: 28104978 Free PMC article. Review.
5. Simons-Linares C.R., Wander P., Vargo J., Chahal P. Endoscopic ultrasonography: An inside view. *Cleve Clin. J. Med.* 2020 Mar. № 87(3). P. 175-183. doi: 10.3949/ccjm.87a.19003. PMID: 32127442 Review.
6. Тишкова Н.В., Дриго С.А. Эндосонография: новый уровень диагностики в гастроэнтерологии: прак. пособие для врачей. Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2014. 30 с.
7. Годжелло Є.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). P. 19-32. doi: 10.1007/s00535-018-1519-2. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30406288 Free PMC article. Review.
9. Han Y., Sun S., Guo J., Ge N., Wang S., Liu X., Wang G., Hu J., Wang S. Is endoscopic ultrasonography useful for endoscopic submucosal dissection? *Endosc. Ultrasound.* 2016 Sep-Oct. № 5(5). P. 284-290. doi: 10.4103/2303-9027.191606.

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). P. 8207-8216. doi: 10.3748/wjg.v23.i46.8207. PMID: 29290657 Free PMC article.
11. Candoli P., Ceron L., Trisolini R., Romagnoli M., Michieletto L., Scarlata S., Galasso T., Leoncini F., Pasini V., Dennetta D., Marchesani F., Zotti M., Corbetta L. Competence in endosonographic techniques. *Panminerva Med.* 2019 Sep. № 61(3). P. 249-279. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03570-X. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30421897 Review.
12. Nishida T., Kawai N., Yamaguchi S., Nishida Y. Submucosal tumors: comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Dig. Endosc.* 2013 Sep. № 25(5). P. 479-89. doi: 10.1111/den.12149. Epub 2013 Jul 31.
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. et al. Performance measures for ERCP and endoscopic ultrasound: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy.* 2018 Nov. № 50(11). P. 1116-1127. doi: 10.1055/a-0749-8767. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30340220.
15. Старков Ю.Г., Солодичина Е.Н., Новожилова А.В. Подслизистые новообразования желудочно-кишечного тракта в эндоскопической практике. *Хирургия.* 2010. № 2. С. 51-59.
16. Pih G.Y., Kim D.H. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Biopsy in Gastrointestinal Subepithelial Tumors. *Clin. Endosc.* 2019 Jul. № 52(4). P. 314-320. doi: 10.5946/ce.2019.100. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31370379.
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). P. 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). P. 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). P. 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). P. 3820-3844. doi: 10.1007/s00330-016-4720-9. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28130609 Free PMC article. Review.
22. Vilman A.S., Menachery J., Tang S.J., Srinivasan I., Vilman P. Endosonography guided management of pancreatic fluid collections. *World J. Gastroenterol.* 2015 Nov 7. № 21(41). P. 11842-53. 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). P. 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). P. 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). P. 297-305. doi: 10.5009/gnl19157. PMID: 31581389 Free PMC article. Review.
26. Giljaca V., Gurusamy K.S., Takwoingi Y., Higgie D., Poropat 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 et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2019 May. № 51(5). P. 472-491. doi: 10.1055/a-0862-0346. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30943551.

Отримано/Received 01.11.2021

Рецензовано/Revised 18.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.11.2021 ■

Information about authors

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

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

Konenko I.S., PhD of medical sciences, Senior research the Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: irynakonenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7619-699X>

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

Dementii N.P., Senior Researcher of the department of bowel diseases, doctor of the Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: ndementii@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6613-2186>

Adamska I.M., Senior Researcher of the Department of bowel diseases, doctor at the Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: e-mail:irina.doc53@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5170-1411>

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

Contribution of authors: Stepanov Yu.M. — concept and design of research, text editing; Prolom N.V., Konenko I.S. — selection of patients, processing of clinical data, writing an article; Tarabarov S.O., Dementii N.P., Adamska I.M. — performing examinations.

Yu.M. Stepanov, N.V. Prolom, I.S. Konenko, S.O. Tarabarov, N.P. Dementii, I.M. Adamska

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

The role of endoscopic ultrasound investigation in the diagnosis of submucosal neoplasms of the stomach and duodenum (literature review and our clinical observations)

Abstract. Submucosal neoplasms of the stomach and duodenum include a group of diseases with different etiology, clinical symptoms, diagnosis and management. Conventional gastroduodenoscopy helps detect submucosal formations in 0.36–4 % of cases, while the stomach is the most common site of submucosal lesions (up to 60 %). Endoscopy and ultrasound endoscopic examination are important tools for the diagnosis of submucosal tumors of the esophagus, stomach, duodenum, both benign (polyps, submucosal formations, extraorganic compression, cysts) and malignant neoplasms of the gastrointestinal tract, especially small and accidentally detected. It is important not only to diagnose the tumor, but also to determine from which layers it comes, what level germinates, whether there is damage to regional lymph nodes. Only endoscopic ultrasonography (EUS) can answer these questions. EUS combines

the capabilities of two studies: endoscopic and ultrasound, which significantly increased the informativeness of endoscopic examination, as it was possible to determine the site of the pathological process and the degree of intramural invasion, and also made it possible to carry out the differential diagnosis of submucosal tumors and pathological processes in organs adjacent to the esophagus, stomach, duodenum. The article presents examinations of patients with submucous formations of the stomach and duodenum at the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. With the help of EUS, the diagnosis was confirmed in one patient, and in another one, the submucosal neoplasms was excluded.

Keywords: endosonography; elastometry; gastrointestinal diseases; submucosal neoplasms of stomach and duodenum

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 Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Професор Лев Падлевський — директор бактеріологічного інституту

Резюме. У статті наведений життєвий шлях лікаря-епідеміолога професора Лева Падлевського родом із Польщі. Він став першим директором бактеріологічного інституту в Катеринославі. Надана інформація про його дружину Надію (уроджену Берестнєву) — відому піаністку, фундаторку білоруської фортепіанної школи. Трагічна доля спіткала синів Падлевських, які загинули у боротьбі з нацистами. Старший, Єжі, був архітектором, молодший, Роман, — композитором.

Ключові слова: родина Падлевських (Лев, Надія, Єжі, Роман); бактеріолог; епідеміолог; піаністка; борці з нацизмом; Польща; Катеринослав (Дніпро)



Шляхетний герб роду Сліповрон, до якого належав доктор Леон Падлевський

У 1912 році в Катеринославі відбулася важлива подія в медичному житті. На території губернської земської лікарні на базі пастерівської станції відкрили бактеріологічний інститут. Стати його директором запросили вченого-епідеміолога, мікробіолога, доктора медицини Лева Володимировича Падлевського.

У боротьбі з епідеміями

Лев (Леон) Падлевський народився 12 квітня 1870 року в Одесі. Поляк за національністю. Падлевські належали до родовитої польської шляхти герба Сліповрон. Цей древній герб об'єднував понад 350 шляхетських родів у Польщі, Литві, Україні та в Російській імперії.

Юнак скінчив Петербурзьку військово-медичну академію в 1895 році. Професійну кар'єру почав військовим лікарем: служив у 4-му Кавказькому стрілецькому батальйоні. У 1899 і 1901–1902 роках молодий фахівець брав участь у боротьбі з епідемією чуми в китайській провінції Інко (після переходу території під контроль Росії) [1].

Лев Падлевський був учасником і російсько-японської війни 1904–1905 років. Став співробітником протичумної лабораторії форту «Олександр І», займався вивченням збудників черевного тифу й дизентерії. Трапився трагічний випадок: 17 лютого 1907 року в результаті лабораторного зараження від легеневої форми чуми помер військовий лікар М.Ф. Шрейбер. При проведенні розтину тіла померлого Лев Падлевський асистував своєму другу, доктору Миколі Берестнєву (брату майбутньої дружини). Після закінчення розтину Падлевський відзначив печіння біля нігтя вказівного пальця правої руки, де була подряпина. Наступного ве-



Лікарі, які доглядали за хворим Л.В. Падлевським (у ліжку). Зліва направо: І.І. Шукевич, М.М. Берестнев, І.З. Шурупів. 1908 рік



Лікар-бактеріолог, завідувач протичумної лабораторії Микола Михайлович Берестнев



Лев Падлевський під час лікування

чора відчув біль у правій руці та правій половині тіла, підвищення температури, а згодом під правою пахвою з'явилися припухлі залози. Виникло припущення про розвиток бубонної форми чуми. Лікуванню допомогла протичумна сироватка (300 мл), виготовлена у протичумній лабораторії.

Після одужання Лев Падлевський продовжив свої наукові дослідження з вивчення дії токсинів чумних бактерій. У 1907 році на X Пироговському з'їзді дослідник зробив доповідь на тему «Лабораторна діагностика черевного тифу». Він пропонував використання засобів, що містять жовч.

У 1908 році в журналі «Русский врач» була опублікована його стаття «Про новый способ применения малахитовой зелени для выделения палочек брюшного тифа». Його відкриття отримало назву «середовище Падлевського». 1910 року медик займався ліквідацією епідемії в Маньчжурії (сьогодні це північно-східна частина Китаю). Подвижник брав участь у роботі міжнародної комісії з боротьби з чумою й експедиції Інституту Пастера з вивчення чуми і туберкульозу в киргизьких степах.

Про рід Берестневих (дружини лікаря)

Лев Падлевський познайомився зі своєю майбутньою дружиною Надією Берестневою в Кронштадті, куди дівчина приїздила до брата Миколи під час вакацій.

Рід Берестневих розгалужений. Дружина Падлевського, Надія Михайлівна, народилась у 1882 році в білоруському місті Слуцьк. Її батько, Михайло Миколайович Берестнев, скінчив Тверську гімназію. Служив чиновником на різних посадах у Гродненській губернській палаті. Став титулярним радником, згодом — надвірним. Надіїна мати, Юлія Крилова, була дочкою колезького асесора, викладала географію в жіночій гімназії. У 1878 році родина Берестневих переїхала з Гродненської губернії до Мінська, де Михайло Миколайович став служити чиновником у канцелярії мінського губернатора. Згодом вони переїхали до Слуцька. Там голова родини отримав посаду помічника повітового справника Слуцького поліцейського управління.

У родині Берестневих росло семеро дітей: Микола, Ганна, Ольга, Олександр, Віра, Надія та Любова. Панували дружні взаємини, проводилися музичні вечори. Але біда не забарилася. Раптово помер голова сім'ї. Його дружина Юлія в 47 років залишилася вдовою, а ще семеро дітей на руках... Завдяки наданій пенсії за чоловіка їй вдалося дати освіту всім дітям [2].

Найстарший, Микола (1867–1910), який згодом познайомив сестру Надію зі своїм колегою Левом (Леоном) Падлевським, отримав медичну освіту, став лікарем-бактеріологом. У 1900 році поїхав до Індії, де боровся з епідемією чуми. У 1903 році брав участь у проведенні протималарійних заходів у Воронежському повіті. З 1904-го впродовж семи років завідував чумною лабораторією у Кронштадті (форт «Олександр І»). Став директором бакінституту при Московському університеті. У 1910-му, у віці 43 років, трагічно помер, заразившись дизентерією під час досліджень.

Надія (у дитинстві її називали Діною) гімназичні роки провела в Санкт-Петербурзі. Мала гарний слух, вступила до консерваторії, яку скінчила з золотою медаллю. Її вчителями були М.А. Римський-Корсаков, О.К. Глазунов та інші видатні музиканти. Згодом юна



Надія (Діна) Берестнева в юнацькі роки



Піаністка Надія Падлевська (дружина лікаря) — фундаторка білоруської фортепіанної школи

піаністка продовжила навчання у відомого майстра Леопольда Годовського у Відні. Дівчина успішно давала концерти в Росії та за кордоном.

Перебуваючи у брата Миколи у Кронштадті, Надія познайомилась з його товаришем — поляком Левом Падлевським. Він виявився на 12 років старшим за неї. Тому вона жартома називала його дідусем Левом. Вникли почуття, невдовзі вони поборалися.

У Катеринославі

У 1912 році подружжя Падлевських переїхало до Катеринослава. Лев Володимирович очолив щойно створений у місті на Дніпрі бактеріологічний інститут. Пріоритетними стали дослідницькі роботи з вивчення чуми в Катеринославі. У спеціально відведеному ізолюваному приміщенні проводилася кремація трупів тварин і знешкодження стічних вод. У 1912 році вийшла у світ його книга «Паратифозные бациллы, или бациллы мясных отравлений» (тип. АО «Петр Барский в Киеве»). Він став автором глави «Дизентерія» у першому російському посібнику з мікробіології за редакцією Л.О. Тарасевича (1912 р.).

У 1913 році в подружжя народився первісток Юрій (Єжі). На наш запит до Державного архіву Дніпропетровської області отримали відповідь, датовану 24 лютим 2021 року: «В алфавітних покажчиках до метричних книг костьолу і православних церков м. Катеринослава із прізвищами народжених за 1913 рік Падлевський Юрій (Єжі, Георгій) не зазначений». Процитований лист вказує на те, що старший син лікаря міг народитися й бути зареєстрованим поза Катеринославом.

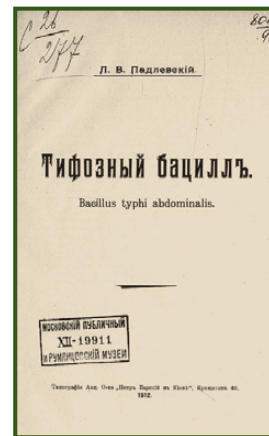
Однак про перебування того року Леона Падлевського в місті на Дніпрі свідчить замітка в газеті «Приднепровский край» за 10 грудня (27 листопада) 1913 року. У неділю, 24 листопада, учні 7-го класу Другого реального училища імені Цесаревича Олексія Миколайовича на чолі з викладачем К.К. Шверблюмом побували в бактеріологічному інституті Катеринославського губернського земства. Директор інституту Л.В. Падлевський детально ознайомив учнів з роботами, які виконувалися в пастерівському, хімічному і пришепному відділах інституту. Детальні роз'яснення в бактеріологічному відділі давав його завідувачий [3].

1914 рік — початок Першої світової війни. Лев Падлевський став її учасником. У 1915–1916 роках служив в армії начальником рухомої лабораторії санітарної частини Західного фронту, що розміщалась у трьох вагонах.

У 1915 році у подружжя в Москві народився син Роман, який прожив яскраве, але коротке й трагічне життя. Через деякий час родина Падлевських знову повернулася до Катеринослава. Лева Володимировича запросили організувати й очолити кафедру мікробіології Катеринославського університету. Вчений отримав посаду професора і завідував кафедрою з весни 1918 до 1922 року, тобто до еміграції в Польщу. Йому вдалося зібрати колектив досвідчених мікробіологів. Асистентами професора працювали І.І. Степанов-Григор'єв, А.І. Саватеев, Є.М. Морозова [4]. Співробітники займалися вивченням збудників черевного тифу, дизен-



Лев Падлевський — директор Катеринославського бакінституту



Обкладинка книги Л.В. Падлевського «Тифозный бацилл». Київ, 1912 рік



Головний корпус бактеріологічного інституту в колишньому Катеринославі

терії та інших інфекцій. Велике значення приділялося викладацькій роботі. Лекції та практичні заняття проводились у великій лабораторії головного корпусу бакінституту. Під керівництвом викладачів студенти виконували експериментальні дослідження: робили посіви на живильні середовища, аналізували мікроскопічні результати, проводили експерименти на тваринах тощо. Студенти практично знайомилися з виробничою роботою різних відділів бакінституту [5].

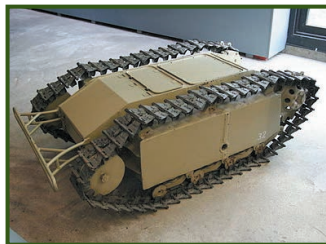
У Катеринославі в родині Падлевських підросли сини Юрко і Роман, які згодом стануть героями Варшавського руху опору нацистам.

В еміграції

У 1918 році внаслідок Першої світової війни Польща, яка до того часу була розділена між імперіями, нарешті отримала незалежність. У 1922 році після довгих вагань Лев вирішив поїхати з родиною на свою історичну батьківщину, до Польщі. Йому запропонували завідування кафедрою мікробіології в Познанському університеті. Основні наукові дослідження доктора Падлевського у цей період були присвячені вивченню утворення токсинів чумних бактерій і профілактиці чуми. У 1931 році він став членом Польської



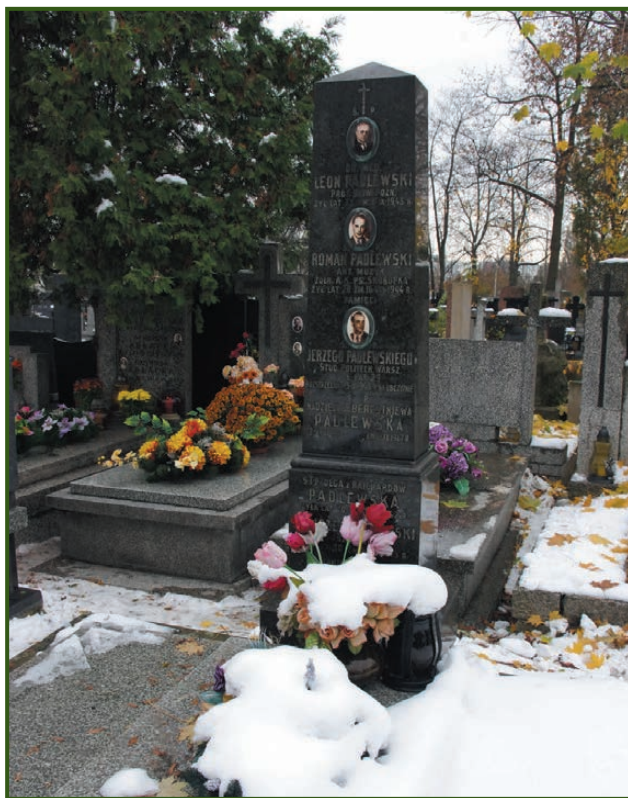
**Композитор
Роман Падлевський
(син лікаря)**



**Німецька самохідна
міна «Голіаф»**

академії освіти. Вчений публікував свої наукові роботи польською та російською мовами. У 1934 році Лев Падлевський видав книгу «Заслуги Еміля Ру в сфері медицини и биологии» в пам'ять про померлого в 1933 році відомого французького бактеріолога.

Життя в Познані поступово налагоджувалося. Дружина Надія успішно давала концерти, а ще відкрила приватну музичну школу й займалася викладацькою роботою. Радували батьків талановиті діти. Старший син Єжі (Юрій) став відомим архітектором, і не випадково: адже багато представників їхнього роду обрали цей професійний шлях. Серед них — брат лікаря, Юзеф Падлевський (1863–1943), відомий польський архітектор. А ще слід згадати племінника Лева Володимировича Влодзимежа (1904–2007), теж польського архітектора, який прожив 103 роки.



**Родинний склеп Падлевських на Вілановському
цвинтарі у Варшаві**

Роман, молодший син Лева і Надії Падлевських, навчався грати на скрипці у майстра Здислава Янке, а композиції — у Тадеуша Шелиховського і Веховича. Юнак успішно вивчав музикознавство в університеті і згодом став відомим у Польщі композитором. У 1937 році Роман скінчив Волинське артилерійське училище.

Тяжкою для Падлевських виявилася втрата рідних у далекій Росії. З великої колись родини лишилися тільки три сестри: Віра, Надія і Любов, які могли спілкуватися нечасто та тільки листовно.

Лиховісна Друга світова

Випробовуванням для Падлевських стала Друга світова війна, яка почалася в 1939 році нападом фашистської Німеччини на Польщу. Союз Гітлера і Сталіна весь час супроводжувався взаємною недовірою та підозрою. Замість 1 вересня 1939 року, коли почалася агресія Гітлера, Сталін направив радянські війська до Польщі тільки 17 вересня того ж року. Протягом цих сімнадцяти днів Франція й Англія встигли оголосити війну Німеччині. Затримка впродовж сімнадцяти днів виявилася фатальною, війна перетворилася на світову.

Родина Падлевських була змушена переїхати з Познані до Варшави. Там вони відкрили підпільну музичну школу. Обидва сини вписали свої імена в історію героїчного опору поляків фашизму.

Старший, Єжі (Юрій), брав участь у боротьбі з окупантами. У кав'ярні професора Войтовича діяли підпільники. Фашисти викрили польських патріотів і стратили їх у лютому 1943 року. Серед них був Єжі Падлевський. Це стало великою втратою для батьків. Голова родини не витримав важкого удару й помер у Варшаві 8 вересня 1943 року.

Молодший, Роман, брав участь у оборонній війні 1939 року, захищав Варшаву. Після поразки Польщі перейшов до підпільної роботи. Став членом таємної спілки музикантів. У 1943 році брав участь у Варшавському повстанні у складі диверсійної бригади «Брода 53» (група «Родислав») під псевдонімами Шкаралупка і Каштан. У Муранові (передмістя Варшави), намагаючись нейтралізувати вибухівку «Голіаф» (німецьку самохідну міну), був тяжко поранений. Помер у повстанському шпиталі 16 серпня 1944 року. На жаль, деякі його композиції виявилися пошкодженими під час воєнних дій.

Польща цінує своїх героїв. Романа Падлевського посмертно нагородили Хрестом Хоробрих та орденом Virtuti Militari (Військової доблесті). У 1995 році про нього знято біографічний фільм. Родинний гробовець (склеп) Падлевських знаходиться на Вілановському цвинтарі у Варшаві.

Повоєнний час

У повоєнний період, попри втрату близьких і хвороби (екзема, перелом руки), Надія Падлевська мужньо боролася з викликами долі, продовжувала давати концерти. Розрадою для неї була музика. Із великої родини вона відійшла у засвіти останньою, у віці 78 років. Померла піаністка в 1967 році в Катовиці (Польща). Надію Падлевську пам'ятають як одну з фундаторок

білоруської фортепіанної школи. У наш час у Польщі та Білорусі мешкають нащадки її племінників, які вивчають свій родовід.

У 1948 році професор-патологоанатом, історик медицини, перший декан медичного факультету Познанського університету Адам Вжосек видав книгу «Леон Падлевський — заслуженный польский бактериолог» [6].

Трагічною виявилась доля санітарно-бактеріологічного інституту в місті на Дніпрі, який очолював Лев Падлевський. У радянський час його реформували в Дніпропетровський завод бактеріальних препаратів, згодом — у хіміко-фармацевтичний завод. Тут виробляли різні медикаменти: від аскорбінової кислоти, пробіотиків до вакцин. Багато аптек міста користувалося його послугами. Особливо велику популярність мали виготовлені в бакінституті препарати для нормалізації мікрофлори кишечника (А-бактерин, біоспорин). Сьогодні їх виготовляють інші фармацевтичні компанії, зокрема «Біофарма».

У 1994 році інститут реорганізували у відкрите акціонерне товариство «Днепрофарм». У 2000-х почалися проблеми, а в лютому 2010 року його ліквідували внаслідок пожежі та банкрутства. Тепер за адресою «проспект Дмитра Яворницького, 12» стоїть напівзруйнована будівля колись креативного інституту. Збереглися лише частково емблеми — чаші зі змією та решітки огорожі в стилі сецесії (декоровані орнаменти, стилізовані рослинні мотиви). Надії на реконструкцію майже немає. Проте порожні вікна та напівзруйновані стіни не поховали остаточно минулу красу цієї споруди, яка нагадує сучасникам про важливі віхи історії нашого краю.

Нині кафедра Дніпровського державного медичного університету, яку 100 років тому очолював Леон Падлевський, має назву «кафедра мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології». У різні часи кафедрою завідували професори І.І. Степанов-Григор'єв, С.М. Предтеченський, С.М. Мінервін, А.М. Барболін, Ю.І. Деміховський, М.Л. Горбунова, Г.М. Кременчуцький. Нині кафедру очолює доктор медичних наук

Д.О. Степанський. Історія кафедри містить інформацію про її фундатора — професора Л. Падлевського. Зберігається спадкоємність поколінь. Співробітники гідно продовжують наукові розробки своїх попередників, зокрема Лева Володимировича.

Упродовж свого життя доктор Лев Падлевський отримав нагороди різних країн: орден Східного Сонця 5-го ступеня (Японія), срібну медаль Інституту Пастера (Франція) і орден Святого Володимира (Росія). Варто було б у тій чи іншій формі увічнити пам'ять відомого професора-бактеріолога і в Україні, а саме в місті на Дніпрі. На нашу думку, він на це цілком заслуговує.

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

Список літератури

1. Крылов-Толстикович А.Н. Русские врачи XIX — начала XX веков. URL: <https://www.proza.ru/2017/06/11/309>
2. Известная пианистка из Слуцка. Наследие Слуцкого края. Подг. В. Хворов. URL: <http://nasledie-sluck.by/ru/people/artists/6838/>
3. Дніпропетровська державна медична академія (1916–2001). 85 років. Упор. О.В. Люлько, ред. Г.В. Дзяк. Дн.: РВА «Дніпро-ВАЛ», 2001. С. 471–482.
4. Дніпропетровська державна медична академія. Історія. Сучасність. Особистості. Заг. ред. Г.В. Дзяк. Харків: Кроссрод, 2011. С. 215–218.
5. Професори 1916–2001 років. Біографічний довідник професорів Дніпропетровської медичної академії. Упор. О.В. Люлько. Дн.: Пороги, 2001. С. 206–207.
6. Wrzosek Adam Leon Padlewski, zasiuiony bakteriolog polski (1870–1943). Lekarski Instytut Naukowo-Wydawniczy, Warszawa, 1948. P. 21.

Отримано/Received 06.11.2021

Рецензовано/Revised 26.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 29.11.2021 ■

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, 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

Professor Leon Padlewski — director of the bacteriological institute

Abstract. The article presents the life path of an epidemiologist, professor Leon Padlewski, a native of Poland. He became the first director of the bacteriological institute in Yekaterinoslav. Information about his wife Nadieżda (nee Berestnieva), a well-known pianist, the founder of the Belarusian piano school, was provided. A tragic fate befell Pa-

dlewski sons, who died in the fight against the Nazis. The elder son Jerzy was an architect, and the younger son Roman was a composer.

Keywords: Padlewski family (Leon, Nadieżda, Jerzy, Roman); bacteriologist; epidemiologist; pianist; fighters against Nazism; Poland; Yekaterinoslav (Dnipro) Yekaterinoslav

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**



«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



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

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. і соавт., 2009. 2. Корсунская И.М. і 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. і 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.** Фармакокінетика. L-орнітин-L-аспарат діє на два основні шляхи детоксикації аміаку — 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