



ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Том 56,
№ 1,
2022



www.mif-ua.com

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

Ціну знижено!*



Мінітаблетки¹

Мезим[®] капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією¹ для медичного застосування Мезим[®] капсули 10000/25000 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** Порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопії), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання.

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

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

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінкер Бер 125, 12489, Берлін, Німеччина.

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

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

UA_MEZ_25_2020_V1-print затв. 26/11/2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Гастроентерологія Gastroenterology

Gastroenterologia

Збірник наукових статей

Заснований у 1969 році

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 56, № 1, 2022

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 56, № 1, 2022

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
gastrobornik@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 № 1 від 01.02.2022 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

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 8,37.

Тираж 3000 прим. Зам. 2022-гастро-83.

Видавець Заславський О.Ю.

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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

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, професор 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
ім. 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 ім. 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», 2022
© Заславський О.Ю., 2022

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia

Collection of Scientific Articles

Volume 56, № 1, 2022

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

Subscription index: 86164 (in Ukraine)

UDC 61(091)

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



Founder

SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine»

Address of editorial office:

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

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

<http://gastro.zaslavsky.com.ua>

Correspondence e-mails:

Department of publishing article

gastro_sbornik@i.ua
gastrosbornik@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 1 dated 01.02.2022.*

External reviewers:

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

*The journal is included in the new List of scientific publications of the
Higher attestation Commission, which can publish results of disser-
tations 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 8,37.

Circulation 3000 copies. Order 2022-gastro-83.

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.

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, Professor 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)

Gubsk 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», 2022
© Zaslavsky O.Yu., 2022

Зміст

Contents

Огляди та лекції

Силівончик Н.Н.
Фруктоза: роль у формуванні
кишкових симптомів 7

Чистик Т.
Екзокринна недостатність підшлункової
залози у пацієнтів із запальними
захворюваннями кишечника 14

Reviews and Lectures

N.N. Silivontchik
Fructose: role in the formation
of intestinal symptoms 7

T. Chistyuk
Exocrine insufficiency
of the pancreas in patients
with inflammatory bowel disease 14

Оригінальні дослідження

Патологія верхніх відділів
травного каналу

Мосійчук Л.М., Гайдар Ю.А.,
Кленіна І.А., Петішко О.П.
Морфофункціональні паралелі шлунка
у хворих на хронічний атрофічний гастрит 17

Сірчак Є.С., Цьока С.А., Філак Я.Ф.
Зміна рівня соматостатину
у сироватці крові та його зв'язок
з показниками кальцієвого обміну
у хворих на гастроєзофагеальну
рефлюксну хворобу та ураження хребта
дегенеративно-дистрофічного
та запального генезу 24

Мосійчук Л.М., Зигало Е.В., Шевцова О.М.,
Сердюченко О.М., Петішко О.П.
Персоніфікований підхід до лікування
вегетативних розладів у хворих
з преканцерозними станами шлунка
з використанням комплексу Pure Purr 30

Original Researches

Pathology of Upper
Gastrointestinal Tract

L.M. Mosyichuk, Yu.A. Gaydar,
I.A. Klenina, O.P. Petishko
Morphofunctional parallels of the stomach
in patients with chronic atrophic gastritis 17

Ye.S. Szircsak, S.A. Tsoka, Ya.F. Filak
Changes in serum somatostatin level
and its association with calcium
metabolism indicators in patients
with gastroesophageal
reflux disease and spinal injuries
of degenerative-dystrophic
and inflammatory genesis 24

L.M. Mosyichuk, E.V. Zyhalo, O.M. Shevtsova,
O.M. Serdiychenko, O.P. Petishko
A personified approach to the treatment
of vegetative disorders in patients
with preneoplastic stomach conditions
using Pure Purr complex 30

Гастроентерологічні захворювання
у дітей

Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Жигир Н.О.
Роль кишкової проникності в прогресуванні
неалкогольної жирової хвороби печінки
у дітей з ожирінням 36

Gastroenterological Diseases
in Children

Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia, N.O. Zhyhyr
The role of the intestinal permeability
in the progression of nonalcoholic fatty
liver disease in obese children 36

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 блістері, по 5 або 10 блістерів у картонній коробці.

РП № UA/4990/01/01. Супозиторії ректальні. 1 супозиторій містить месалазину 1000 мг; по 7 супозиторіїв у блістері, по 4 блістери 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).

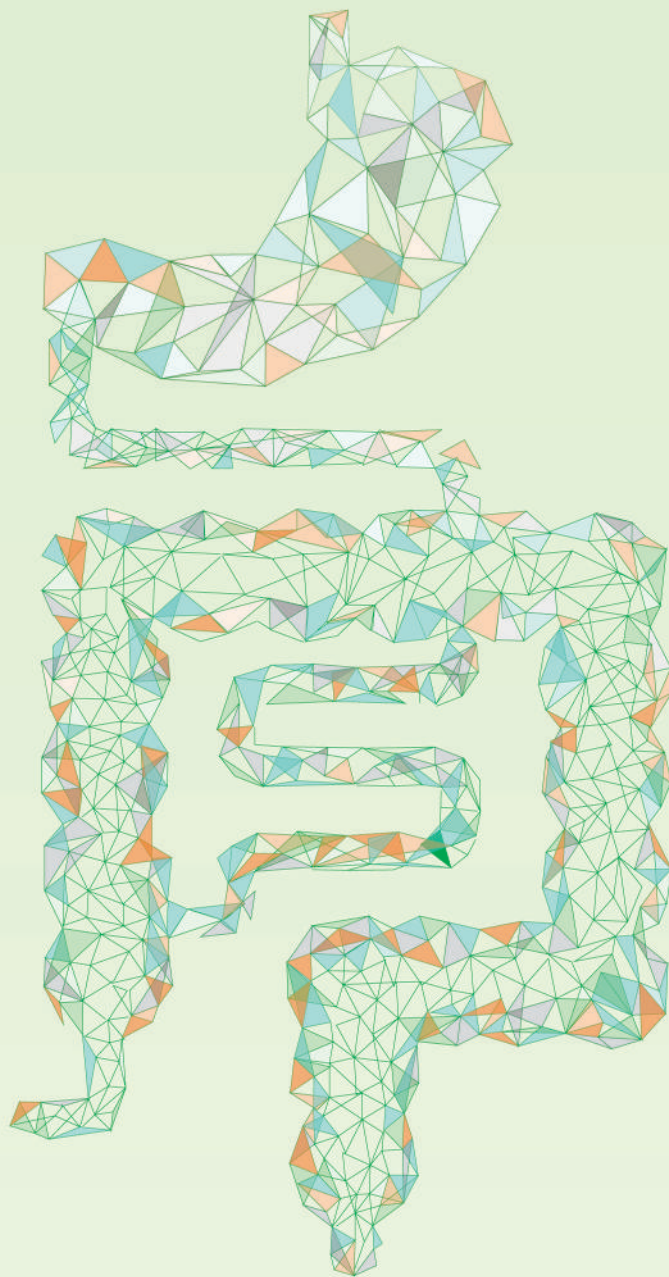
Протипоказання. Гіперчутливість до месалазину, до будь-якого з компонентів препарату або до саліцилатів, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність, геморагічний діатез.

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

Побічні реакції. Побічні реакції, що найчастіше спостерігалися у ході клінічних досліджень: діарея, нудота, абдомінальний біль, головний біль, блювання та висип. Іноді 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, симпозиумах з медичної тематики.

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

UA/PEN/2021/02/001

Патологія печінки
і жовчовивідної системи

Ягмур В.Б., Кислова Р.М., Кленіна І.А.,
Татарчук О.М., Меланіч С.Л.
Показники вуглеводного та жирового обміну
у хворих з різним ступенем жирової
дистрофії печінки 45

Pathology of Liver
and Biliary Excretion System

V.B. Yagmur, R.M. Kislova, I.A. Klenina,
O.M. Tatarchuk, S.L. Melanich
Indicators of carbohydrate
and fat metabolism in patients with various
degrees of fatty liver dystrophy 45

Гастроентерологічна патологія
та COVID-19

Сірчак Є.С., Сабовчик К.В.,
Стрижак В.В., Рего О.Ю.
Рівень нейрогормонів мелатоніну
та серотоніну у сироватці крові у хворих
на неалкогольну жирову хворобу печінки
та ураження нирок, інфікованих вірусом
COVID-19 50

Gastroenterological Pathology
and COVID-19

Ye.S. Szircsak, K.V. Sabovchyk,
V.V. Stryzhak, O.Yu. Reho
The level of melatonin and serotonin
neurohormones in blood serum in patients
with non-alcoholic fatty liver
disease and kidney lesions infected
with COVID-19 virus 50

Патологія кишечника

Стойкевич М., Федорова Н.,
Недзвецька Н., Коненко І.
Можливості ультразвукової діагностики
при запальних захворюваннях кишечника 57

Bowel Pathology

M. Stoikevych, N. Fedorova,
N. Nedzvetska, I. Konenko
Possibilities of ultrasound diagnostics
in inflammatory bowel diseases 57

Хірургічне лікування патології
органів травлення

Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В., Бабій О.М.,
Зеленюк О.В., Тарабаров С.О., Галінський О.О.
Діагностика та хірургічна корекція
неспроможності фізіологічної кардії
при грижах стравохідного
отвору діафрагми 64

Surgical Treatment
of Digestive Pathology

B.F. Shevchenko, N.V. Prolom, O.M. Babii,
O.V. Zeleniuk, S.O. Tarabarov, O.O. Galinsky
Diagnosis and surgical
correction of insufficiency
of physiological cardia
in hiatal hernia 64

Історія медицини

Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В.
З минулого земської медицини у глибинці:
село Жовте на Катеринославщині 70

History of Medicine

M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov
From the past zemstvo medicine in the outback:
Zhovte village in Katerynoslavshchina 70

Fructose: role in the formation of intestinal symptoms

Abstract. Fructose is a simple sugar that is present in fruit and honey, but is also a major component in the two most commonly used sweeteners, sucrose (table sugar), and high fructose corn syrup (HFCS). Intake of fructose has increased markedly over the last several hundred years, and currently the intake of added sugars approaches 15 percent of overall energy intake in the average western diet. The prevalence of fructose malabsorption is relatively high in healthy adults (~ 34 %) and is even greater in patients with functional gastrointestinal disorders. Symptoms following fructose ingestion, or fructose intolerance, are common in patients with irritable bowel syndrome (IBS). Due to the paucity of targeted therapy for IBS, many patients turn to dietary modifications for symptom management. In recent years the low-FODMAPs diet for treatment of IBS has gained increasing popularity. The acronym FODMAP stands for “fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyol” and includes foods with fructose in excess of glucose, oligosaccharides including fructans, galacto-oligosaccharide and sugar polyols such as sorbitol and mannitol and lactose. The composition of FODMAPs diets and their mechanisms of action in IBS have been intensively studied in the past decade, but since this link is not specific to fructose. Dietary FODMAP might exacerbate intestinal symptoms by increasing small intestinal water volume, colonic gas production, and intestinal motility. Dietary FODMAPs restriction is associated with reduced fermentation and significant symptom improvement in some IBS patients.

Keywords: fructose; malabsorption; FODMAP; irritable bowel syndrome

Introduction

In recent years, the focus of consumers and nutritionists has been on the consumption of sugars, primarily added sugars, including fructose. Many concerns about the detrimental effects of sugars are associated with their current excessive consumption. At the present time sugars provide about 15 % of overall energy intake in the average western diet, with higher intakes among children and young adults (adolescents and adults under the age of twenty) and thus significantly exceed the maximum recommended amounts [1, 2]. Over the past three decades the number of sugar sources has also changed. Fructose, as a paradigmatic example of this type of carbohydrate, deserves special attention.

In the field of gastroenterology and hepatology, the attention to fructose is focused on its role in the development of clinical manifestations of irritable bowel syndrome (IBS) and fat accumulation in the liver with the development of

non-alcoholic fatty liver disease (in 2020 an international expert group suggested changing the name of the disease “non-alcoholic fatty liver disease” for a more accurate reflection of its pathogenesis — “metabolic dysfunction-associated fatty liver disease” [3]).

General characteristics of fructose

Fructose (levulose, fruit sugar) is an isomer of glucose, a monosaccharide, it is classified as a simple sugar. It is one of the most widespread sugars in nature, it can be found both as a monosaccharide and as a part of the disaccharide sucrose (which along with D-fructose includes D-glucose moiety on a 50/50 ratio) and as fructans. Fructans are polymers of fructose (fructose polysaccharides and fructo-oligosaccharides) [4]. Each fructan molecule consists of many β -D-fructose molecules and one α -D-glucose molecule (non-reducing polysaccharides). Fructo-oligosaccharides are short-chain fructans. An example of fructans is inulin.

Table 1 — Fructose content in different food products* [2]

Food products	Glucose, g/100 g	Fructose, g/100 g
Honey	35.2	40.2
Dates	34.0	31.0
Raisins	31.2	31.6
Sweet cherry	13	12
Pomegranate	7.9	8.5
Grapes	7.3	8.2
Mango	5.5	8.2
Banana	7.4	7.2
Pear	2.8	7.2
Apples	3.4	6.9
Cola	6.0	6.0
Figs	7.2	5.9
Plums	3.9	5.2
Kiwi fruit	5.1	5.2
Pineapple	4.7	5.1
Orange	4.3	4.4
Honey melon	3.9	4.2
Peach	4.1	4.0
Corn	3.1	2.9
Carrot	2.5	2.4
Red currant	3.5	3.8
Pea	3.1	3.1
Raspberry	2.5	3.1
Papaya	2.9	3.0
Paprika	2.7	3.0
Kohlrabi	1.9	1.8
Artichoke	0.8	1.7
Tomatoes	1.2	1.5
Sunflower seeds	1.4	1.4
Peanuts	1.3	1.3
Broccoli	0.7	1.1
Lemon	1.2	1.1
Lentil	0.7	1.0
Cauliflower	1.0	0.9
Chicory	1.5	0.9
Cucumber	0.8	0.9
Pumpkin	1.1	0.8
Cranberry	3.3	0.7
Lettuce	0.5	0.6
Oat	0.4	0.4
Potato	0.5	0.4
Rice	0.1	0.1
Pasta	0.1	0.1

Note. * — The total fructose and glucose content is specified, which always includes free fructose and half the sucrose value; the values in this table are calculated from the average values.

Fructose is the sweetest of natural sugars: crystalline fructose is 1.8 times sweeter than crystalline sucrose. Nevertheless, fructose has a lower GI (15 or 39 according to different data) compared to sucrose and glucose (65 and 100, respectively) [1].

Fructose is widely used in the food industry as a sweetener. Due to its increased sweetness, it is possible to add less sugar to products, due to which fructose is often used in low-calorie food. Fructose sweetness in solutions depends on temperature, pH and concentration: it increases when the solution is cooled and when it is acidified. Fructose can enhance fruit flavors. It is used in alcohol-free beverages (carbonated, sports, low-calorie, etc.), frozen desserts, bakery food, canned fruit, chocolate, candies and dairy products, jams, marshmallows, candies, cakes; due to good solubility in ethanol it is used in sweet liqueurs [5].

Sources of fructose

Fructose is obtained almost exclusively from the diet (it has recently been demonstrated that fructose is also produced endogenously from glucose and sorbitol) [5]. It is naturally found in a variety of food products, such as honey and fruit. In honey fructose is present in the form of a monosaccharide, in table sugar (sucrose) it is connected with glucose, in fruit, berries and vegetables it is found both as a monosaccharide and disaccharide and polysaccharides of fructans. Fructose is most abundant in honey, dates, raisins and prunes [2, 6] (Table 1).

Fructans are found in such food products as agave, artichoke, asparagus, leeks, garlic, onions (including shallots), in grain varieties, as well as in asteraceae (inulin and inulin-type fructans); inulin is obtained from chicory roots (15–20 % of total weight) and artichoke tubers [1, 2, 7].

Natural food is mostly characterized by small amounts of fructose and due to its slow absorption upon fruit or vegetables consumption, its increase in serum after a meal is small.

Honey is defined in the legislation of the European Communities as “the natural sweet substance produced by Apis mellifera bees from the nectar of plants or from secretions of living parts of plants or excretions of plant-sucking insects on the living parts of plants, which the bees collect, transform by combining with specific substances of their own, deposit, dehydrate, store and leave in honeycombs to ripen and mature” [8]. Honey contains a large number of substances, including sugars, mainly fructose and glucose, water and a wide range of other components such as organic acids, proteins, amino acids, minerals, polyphenols, vitamins, aromatic compounds and about 500 enzymes [9]. Fructose and glucose in honey are derived from the chemical conversion of disaccharides in floral nectar by bee-secreted enzymes, where fructose is the highest proportion of sugars (up to 45 %) in almost every honey type. Sugars in honey provide an energy value of 300 kcal/100 g honey, which is equivalent to 15 % of recommended daily intake of energy. The chemical composition of honey varies depending on floral origin, environment and geographical conditions. Sugars dominate honey composition and they are accountable for sensory and physicochemical properties.

Non-sugar components, although they are present in small quantities, are the major contributors to the health benefits of honey [10].

Worldwide, sucrose is the main source of fructose and it constitutes 90 % of the sweeteners used. In addition, with the advent of isomerization, separation and crystallization technologies, it became possible to produce crystalline fructose and high fructose corn syrup (HFCS) [1, 5, 11]. HFCS is a mixture of fructose and glucose in different concentrations: it can contain up to 90 % fructose, but the dominant concentrations are 42 % or 55 % in commercial products. Fructose as a component of sucrose and HFCS as sweeteners play an important role in the food industry.

In the past, fructose intake was between 16 and 20 g/day and was provided by fresh fruit. Modern societies, especially those with a high prevalence of obesity, are characterized by high fructose intake, most of which comes from added sugars [12]. At the present time populations in industrialized countries consume fructose — according to different data — in amounts up to 60–150 g/day — mainly from sucrose (about 7–20 % of total energy intake) [13–15]. In some countries (the USA and Japan) HFCS is its important source [16–18]. Common food products providing fructose intake in Europe are alcohol-free fructose-containing and sugar-containing beverages, fruit juices, fruit, cakes and dairy products. Children and adolescents, as a rule, tend to consume the highest amount of fructose per kilogram of body weight [19].

Absorption of fructose

Fructose enters the gastrointestinal tract as pure fructose or sucrose. Absorption of fructose does not require digestive enzymes; the disaccharide sucrose must first be split by small intestinal α -glucosidase into to a glucose molecule and a fructose molecule.

Fructose is absorbed into enterocytes via glucose transporter 5 (GLUT 5) and enters the portal blood via the glucose transporter (GLUT 2), then, like glucose, is transported to hepatocytes (GLUT2) [20].

Absorption of fructose in the intestine is incomplete. The fructose absorption capacity at a single intake is limited to an amount in the range of about 5 to 50 g before diarrhea and flatulence occur in some people. When fructose is consumed with glucose, its absorption rate increases [19, 21]. Several factors affect fructose absorption capacity (age and health), but out of the nutritional factors presence of glucose is the most important. It is known that fructose does not appear in any fruit or vegetable without glucose: evolutionarily, this may explain why humans do not have the ability to absorb large amounts of pure fructose [22].

Malabsorption of fructose

Fructose absorption in the intestine can be limited by the capacity of the intestinal transporter system. Fructose malabsorption is a digestive disorder in which fructose absorption is impaired due to a deficiency of the fructose transporter in the enterocytes of the small intestine. This leads to an increased fructose concentration in the small intestine with an increased osmotic load. Upon further entry into the large intestine, unabsorbed fructose is rapidly fermented by intestinal bacteria and form short-chain fatty acids (acetate, propionate and butyrate) and gases (hydrogen, methane and carbon dioxide). The presence of unabsorbed fructose in the small intestine and bacterial fermentation products in the large intestine can lead to changes in motility of gastrointestinal tract and intestinal microbiota. Clinically, fructose malabsorption can cause gastrointestinal symptoms such as abdominal pain, flatulence and diarrhea, the significance of these effects depends on the response of intestine to them [19].

The prevalence and severity of fructose malabsorption are directly proportional to fructose levels in the diet and inversely proportional to age [22, 23]. The incidence of fructose malabsorption is relatively high in healthy adults (~ 34 %) and even higher in patients with functional gastrointestinal tract disorders [24, 25].

When fructose is consumed as a single oral dose, the maximum absorption capacity has been shown to vary with great individual variability, from 5 to 50 g [19]. It has been found that 80 % of healthy adults have incomplete absorption of fructose at intake of 50 g that is why many people suffer from flatulence and diarrhea. Refusal of fructose consumption and/or fructans allows relief of symptoms in many patients with functional intestine disorders [26].

The diagnosis of fructose malabsorption is similar to that of lactose intolerance using the hydrogen breath test, which is used as a diagnostic test. Nevertheless, some researchers believe that this test is not appropriate for diagnosis because a negative result does not exclude the possibility of improvement when fructose intake is restricted [19].

The simultaneous consumption of fructose together with glucose can improve the digestibility of fructose and prevent the manifestation of malabsorption symptoms. Thus, the peculiarities of the composition of sugars result in different tolerances of fruit. For example, some people may tolerate bananas or grapefruit well because they contain similar amounts of fructose and glucose, while at the same time do not tolerate apples, which have more fructose than glucose. Based on the properties of carbohydrates the FODMAP diet is composed.

Table 2 — Food products “high-FODMAP” [30]

Food products type	Food products
Grain varieties	Wheat, barley, rye
Bean family	Lentils, beans, chickpeas, soybeans, peas
Vegetables	Artichokes, asparagus, cauliflower, garlic, leeks, mushrooms, onions, shallots
Fruit	Apples, apricots, Asian pears, blackberries, cherries, figs, mangoes, nectarines, peaches, pears, persimmons, plums, prunes, watermelon, white peaches, grapes
Dairy products	Milk, ice-cream, soft-ripened cheese, yoghurt

FODMAP is an acronym that defines components of food products and stands for “Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, and Monosaccharides and Polyols”. The FODMAPs diet hypothesis was published in 2005 in one of the world’s leading journals, *Alimentary Pharmacology Therapy* (P.R. Gibson and S.J. Shepherd; Monash University, Australia) [27].

FODMAP products contain nutrients, the molecules of which are composed of 1–10 carbohydrates, are osmotically active, are poorly absorbed, remain in the intestinal lumen, and become substrates for bacterial fermentation and production of short-chain fatty acids and gases [28–30]. Such nutrients include fructose (monosaccharide), sucrose and lactose (disaccharides), oligosaccharides, fructans, polyols (mannitol, xylitol, sorbitol, isomalt, etc.). Food products high in FODMAPs have been recognized as trigger agents for intestinal symptoms such as pain and abdominal distention. Fructose is considered to be a FODMAP only when it is in excess compared to glucose, because under these conditions, fructose excess could potentially be the target of fermentation by intestinal bacteria.

After the initial publication of the “FODMAP hypothesis”, intensive research on food components began and considerable effort was made to determine the FODMAP content of products, to develop cut-off levels for defining what “low-FODMAP” is. According to the available data, food products are classified into “low-FODMAP” and “high-FODMAP”. Table 2 shows the “high-FODMAP” food products [30].

Clinical research in this area are focused on the use of low-FODMAP diet in a variety of clinical situations: functional digestive disorders, primarily irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease, celiac disease and non-celiac gluten hypersensitivity and others, and the identification of potential side effects [31, 32].

Specialists suggest that physicians use an individualized, personalized, “bottom-up” tactic for patients from a low-FODMAP diet to normal consumption [32, 33]. In practice, following a low-FODMAP diet involves three stages [32]:

- I phase (first 2–6 weeks) — strict low FODMAP diet;
- II phase (next 6–8 weeks) — reintroduction;
- III phase (during longer periods of time) — the individualized diet, which implies the consumption of well-tolerated food.

Current trend is the use of health- and nutrition-related apps for smartphones. According to data of L.M. Yamashita et al.; FODMAP project (2021) the Monash University Low FODMAPs diet app is one of the most recommended by nutritionists or self-initiated by patients [34]. However, experts point out: even if software applications are simple and user-friendly, they should be considered only as a useful tool for following a nutritionist’s recommendations, but not as a substitute for a doctor’s consultation.

Although some of the mechanisms of symptom generation by FODMAP components are understandable, further research is required to understand which patients will respond to specific FODMAP subgroup limitations.

Extensive research on the human microbiome has been performed over the past two decades, providing new data on the intestinal microbiota. For the FODMAP diet researchers have focused on features of the intestinal microbiota that influence response to the diet and its predictability. So, a microbiota with fructolytic activity has been proposed as a biomarker of a good response to FODMAP restriction [35].

The authors of the publications note many gaps with regard to the implementation of the FODMAP diet in clinical practice [32, 34, 36]:

- shortage of information on the composition of food products;
- lack of detailed lists of food products low in FODMAP; for example, people with intestinal symptoms are advised to limit intake of fructans to 0.5 g per meal, and products containing inulin and fructooligosaccharides should be avoided, but information on fructans is difficult to find in food products composition databases;
- shortage of FODMAP-free food products, making it difficult to follow a low-FODMAP diet;
- food products labeling defects;
- difficulties in establishing the exact consumption of FODMAP.

Worries about the health effects of long-term use of the FODMAP diet concern:

- restrictions of a number of products and reductions of dietary diversity;
- impact on quality of life and overall human health.

These worries primarily concern children, who have been little researched with regard to FODMAP diet and its components [34].

Irritable bowel syndrome

As defined by the Rome Consensus IV (2016), IBS is a functional bowel disorder in which recurrent abdominal pain is associated with defecation or stool changes [26, 37].

A considerable part of adults and children with functional gastrointestinal disorders associate them with food. Fructose malabsorption is symptomatically similar to IBS and when diagnosed in adult patients, the Rome Consensus prescribes exclusion of fructose tolerance disorder.

Due to the limited possibilities in pharmacotherapy of IBS, attention has turned to dietary modifications to correct symptoms. In recent years, attention has been focused on fructose restriction, gluten restriction, and the FODMAP diet. The Rome Consensus IV (2016) warns that excessive consumption of fructose, artificial sweeteners like sorbitol, xylitol, consumption of milk may cause diarrhea, bloating, pain or flatulence with a note on the sharp increase in the consumption of fructose (food supplements, especially in beverages) over the last 30 years. Thus, C. Melchior et al. (2020) noted fructose malabsorption (hydrogen and/or methane tests) in 22 % of patients after an intake of 25 g of fructose [38].

Since 2005, numerous studies have been published regarding the effectiveness of a low-FODMAP diet compared with a conventional diet in correcting IBS symptoms in adults. In pediatric patients, the association of fructose malabsorption with unexplained abdominal pain (pain of

a constant nature that was considered to be caused by a functional bowel disorder) was determined and the role of fructose dose and symptom severity was evaluated. Patients randomly received 1, 15, or 45 g of fructose followed by a hydrogen breath test. The authors concluded that fructose malabsorption may be a significant problem in children, and control over fructose intake may be effective in reducing gastrointestinal symptoms [39]. Another study in children with functional gastrointestinal disorders found fructose intolerance in 35–55 %, and fructose intake reduction yielded significant improvement in 77–82 % [40]. Experts note that a low-fructose diet is integrated into the treatment of IBS, but the mechanisms of its effects are poorly understood and may not be related to fructose malabsorption, and osmotic loading, bacterial fermentation, microbiota disruption, and hypersensitivity are discussed as possible [38, 41].

In practice, it is not always easy for patients, especially children, to identify intolerances to certain food products. So, a cross-sectional study examined the relation between self-defined food intolerance and severity of IBS symptoms (154 children meeting the Rome Consensus III criteria for pediatric IBS and 32 healthy controls aged 7–18 years) [42]. The authors concluded that children with IBS compared with healthy controls identified at least one food product and avoided more food products, but that these self-reported intolerances were poorly associated with the frequency and severity of abdominal pain, somatization, anxiety, and decreased quality of life.

Again referring to the Rome Consensus IV (2016), it is worth emphasizing that its authors state: special diets with gluten restriction, “low-FODMAP” in patients who have not previously used dietary manipulation, compared with the traditional diet, led to improvement. On the other hand, the effectiveness of specific recommendations (including the gluten-free diet, “low-FODMAP”) and standard dietary recommendations are similar. A diet limiting FODMAPs may be an effective dietary intervention for reducing IBS symptoms in adults. In children, there are promising data, although there is only one randomized, double-blind study that demonstrated the efficacy of a “low-FODMAP” diet in children with IBS for all types of IBS.

At the same time, researchers express concern that a low-FODMAP diet, particularly a fructose-restricted diet, with encouraging evidence of therapeutic effectiveness in control over abdominal symptoms in most adults and children diagnosed with IBS, contains severe restriction of large amounts of food products, which may reduce calcium and dietary fiber intake, particularly for children. Additional efforts are required to better clarify the role of the FODMAP diet and restricted fructose in IBS, to suggest the most effective way of dietary restriction based on patient tolerance and/or to identify potential biomarkers for selecting patients for the use of low-FODMAPs diet, provided adequate nutrition is maintained and dietary compliance style is facilitated by FODMAP labeling [15, 30].

Conclusions

A number of data have been obtained on the effects of fructose, especially in high doses, relevant to the development of gastrointestinal symptoms, which, at known high

levels of its consumption, requires educational measures to regulate/reduce the consumption of added sugars among the population, especially children and adolescents. Further study of the problem will provide a better understanding of how overconsumption of fructose can cause diseases and how it can be reduced, identification of fructose doses that affect health, as well as populations that are particularly responsive to or protected from the adverse health effects associated with high fructose intake.

References

1. Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S., et al. Fructose and sugar: A major mediator of nonalcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2018. 68. 1063–1075. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019.
2. Roeb E., Weiskirchen R. Fructose and non-alkoholic steatohepatitis. *Frontiers in Pharmacology.* 2021. 08 February. doi.org/10.3389/fphar.2021.634344.
3. Eslam M., Newsome P.N., Anstee Q.M., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J. Hepatol.* 2020. 73. 202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
4. Miranda J., Vázquez-Polo M., Pérez-Junkera G. et al. FODMAP intake in spanish population: Open approach for risk assessment. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. 17. 5882. doi: 10.3390/ijerph17165882.
5. Dornas W.C., de Lima W.G., Pedrosa M.L., Silva M.E. Health implications of high-fructose intake and current research. *Adv. Nutr.* 2015. 6. 729–737. doi: 10.3945/an.114.008144.
6. Kolderup A., Svihus B. Fructose metabolism and relation to atherosclerosis, type 2 diabetes, and obesity. *J. Nutr. Met.* 2015. 12 p. doi: 10.1155/2015/823081.
7. Perederiy V.G., Sizenko A.K., Tkach S.M. Modern approaches to the diagnosis and correction of fructose malabsorption. *Modern Gastroenterology.* 2010. 3 (53). 113–120.
8. Council Directive 2001/110/EC of 20 December 2001 relating to honey. *Off. J. Eur. Commun.* 2002. 10. 47–52.
9. Bogdanov S., Jurendic T., Sieber R., Gallmann P. Honey for nutrition and health: A review. *J. Am. Coll. Nutr.* 2013. 27. 677–689. doi: 10.1080/07315724.2008.10719745.
10. Nguyen H.T.L., Panyoyai N., Kasapis S., Pang E., Mantri N. Honey and its role in relieving multiple facets of atherosclerosis. *Nutrients.* 2019. 11. 167. doi.org/10.3390/nu11010167.
11. Hengist A., Koumanov F., Gonzalez J.T. Fructose and metabolic health: governed by hepatic glycogen status? *J. Physiol.* 2019. 597. 3573–3585.
12. Hills S.P., Mitchell P., Wells C., Russell M. Honey supplementation and exercise: A systematic review. *Nutrients.* 2019. 1. 1586. doi.org/10.3390/nu11071586.
13. Caravaggio F., Borlido C., Hahn M., et al. Reduced insulin sensitivity is related to less endogenous dopamine at D2/3 receptors in the ventral striatum of healthy non abuse humans. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2015. 18. 1–10. doi: 10.1093/ijnp/pyv014.
14. Federico A., Rosato V., Masarone M., et al. The role of fructose in non-alkoholic steatohepatitis: Old relationship and new insight. *Nutrients.* 2021. 13. 1314. doi.org/10.3390/nu13041314.
15. Pensabene L., Salvatore S., Turco R., et al. Low FODMAPs diet for functional abdominal pain disorders in children: critical review of current knowledge. *J. Pediatr. (Rio J).* 2019. 95. 642–656. doi: 10.1016/j.jped.2019.03.004.

16. Dusilová T., Jan Kovář J., Drobny M., et al. Different acute effects of fructose and glucose administration on hepatic fat content. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019. 109. 1519–1526. doi: 10.1093/ajcn/nqy386.
17. Gonzalez J.T. Fructose and metabolic health: governed by hepatic glycogen status? *J. Physiol.* 2019. 597. 3573–3585. doi: 10.1113/JP277767.
18. Perrar I., Buyken A.E., Penczynski K.J., et al. Relevance of fructose intake in adolescence for fatty liver indices in young adulthood. *Eur. J. Nutr.* 2021. 60. 3029–3041. doi: 10.1007/s00394-020-02463-2.
19. Ferraris R.P., Choe J.-Y., Patel C.R. Intestinal absorption of fructose. *Annu Rev. Nutr.* 2018. 38. 41–67. doi: 10.1146/annurev-nutr-082117-051707.
20. Douard V., Ferraris R. Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 200. 295. 227–237. doi: 10.1152/ajpendo.90245.2008.
21. Fuchs C.J., Gonzalez J.T., van Loon L.J.C. Fructose co-ingestion to increase carbohydrate availability in athletes. *J. Physiol.* 2019. 597. 3549–3560. doi: 10.1113/JP277116.
22. Gomara R.E., Halata M.S., Newman L.J., et al. Fructose intolerance in children presenting with abdominal pain. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008. 47. 303–308. doi: 10.1097/MPG.0b013e318166cbe4.
23. Jones H.F., Burt E., Dowling K., Davidson G., Brooks D.A., Butler R.N. Effect of age on fructose malabsorption in children presenting with gastrointestinal symptoms. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011. 52. 581–584.
24. Barrett J.S., Irving P.M., Shepherd S.J., Muir J.G., Gibson P.R. Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. 30. 165–174. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04018.x.
25. Wilder-Smith C.H., Materna A., Wermelinger C., Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. 37. 1074–1083. doi: 10.1111/apt.12306.
26. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., et al. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016. 150. 1393–1407. doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031.
27. Gibson P.R., Shepherd S.J. Personal view: food for thought-western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. *The FODMAP hypothesis. Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. 21. 1399–1409. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02506.x.
28. Miranda J., Vázquez-Polo M., Pérez-Junkera G., et al. FODMAP intake in spanish population: Open approach for risk assessment. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. 17. 5882. doi: 10.3390/ijerph17165882.
29. Mitchell H., Porter J., Gibson P.R., Barrett J., Garg M. Review article: implementation of a diet low in FODMAPs for patients with irritable bowel syndrome — directions for future research. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019. 49. 124–139. doi: 10.1111/apt.15079.
30. Catassi G., Lionetti E., Gatti S., Catassi C. The Low FODMAP diet: many question marks for a catchy acronym. *Nutrients.* 2017. 9. 292. doi: 10.3390/nu9030292.
31. Turco R., Salvatore S., Miele E., Romano C., Marseglia G.L., Staiano A. Does a low FODMAPs diet reduce symptoms of functional abdominal pain disorders? A systematic review in adult and paediatric population, on behalf of Italian Society of Pediatrics. *Italian J. Pediatr.* 2018. 44. 53. doi: 10.1186/s13052-018-0495-8.
32. Fodor I., Man S.C., Dumitrascu D.L. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet in children. *World J. Clin. Cases.* 2019. 7. 2666–2674. doi: 10.12998/wjcc.v7.i18.2666.
33. Wang X.J., Camilleri M., Vanner S., Tuck C. Biological mechanisms for symptom causation by individual FODMAP subgroups — the case for a more personalised approach to dietary restriction. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019. 50. 517–529.
34. Yamashita L.M., Corona L.P., da Silva E.D., et al. FODMAP project: Development, validation and reproducibility of a short food frequency questionnaire to estimate consumption of fermentable carbohydrates. *Clin. Nutr.* 2021. 40. 3409–3420. doi: 10.1016/j.clnu.2020.11.021.
35. Albiac M.A., Di Cagno R., Filannino P., Cantatore V., Gobbetti M. How fructophilic lactic acid bacteria may reduce the FODMAPs content in wheat-derived baked goods: a proof of concept. *Microb. Cell Fact.* 2020. 19. 182.
36. DiNicolantonio J.J., Berger A. Added sugars drive nutrient and energy deficit in obesity: a new paradigm. *Open Heart.* 2016. 3. e000469. doi: 10.1136/openhrt-2016-000469.
37. Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M., Shulman R.J., Staiano A., van Tilburg M. Functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2016. 150. 1456–1468. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.
38. Melchior C., Douard V., Coëffier M., Gourcerol G. Fructose and irritable bowel syndrome. *Nutr. Res. Rev.* 2020. 33. 235–243. doi: 10.1017/S0954422420000025.
39. Gomara R.E., Halata M.S., Newman L.J., et al. Fructose intolerance in children presenting with abdominal pain. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008. 47. 303–308. doi: 10.1097/MPG.0b013e318166cbe4.
40. Hutson J.M., Hynes M.C., Kearsey I., et al. 'Rapid transit' constipation in children: a possible genesis for irritable bowel syndrome. *Pediatr. Surg. Int.* 2020. 36. 11–10. doi: 10.1007/s00383-019-04587-x.
41. Wilder-Smith C., Lee S.H., Olesen S.S., et al. Fructose intolerance is not associated with malabsorption in patients with functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol. Motil.* 2021. 33 (12). e14150. doi: 10.1111/nmo.14150.
42. Chumpitazi B.P., Weidler E.M., Lu D.Y., Tsai C.V.T., Shulmanet R.J. Self-perceived food intolerances are common and associated with clinical severity in childhood irritable bowel syndrome. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2016. 116. 1458–1464. doi: 10.1016/j.jand.2016.04.017.

Received 13.01.2022

Revised 26.01.2022

Accepted 28.01.2022 ■

Information about author

Natalia Silivontchik, MD, PhD, Professor at the Department of general practice, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; fax: (0372) 55-37-54; e-mail: silivontchik_nn@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8070-7385

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

Силівончик Н.Н.

Білоруська медична академія післядипломної освіти, м. Мінськ, Білорусь

Фруктоза: роль у формуванні кишкових симптомів

Резюме. Фруктоза — це простий цукор, присутній у фруктах та меду, також вона є основним компонентом двох найбільш часто використовуваних підсолоджувачів — сахарози (столового цукру) та кукурудзяного сиропу з високим вмістом фруктози. Споживання фруктози помітно зросло за останні кілька сотень років, і в даний час споживання додаткового цукру наближається до 15 відсотків загального споживання енергії в середньостатистичному європейському раціоні. Поширеність мальабсорбції фруктози відносно висока у здорових дорослих (~ 34 %), і цей показник більше у пацієнтів з функціональними розладами шлунково-кишкового тракту. Симптоми, що розвиваються після прийому фруктози у разі непереносимості фруктози, є поширеними у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СПК). Через недостатність таргетної терапії СПК багато пацієнтів для лікування симптомів вдаються до модифікації дієти. В останні роки

дієта з низьким вмістом FODMAP для лікування СПК набуває все більшої популярності. Абревіатура FODMAP означає «ферментовані олігосахариди, дисахариди, моносахариди та поліол» і включає продукти з вмістом фруктози більше, ніж глюкози, олігосахариди, включаючи фруктани, галактоолігосахарид і цукрові поліоли, такі як сорбітолак і сорбітол. Склад дієт FODMAP та їх механізми дії при СПК були інтенсивно вивчені в останнє десятиліття, але їх зв'язок з фруктозою не є специфічним. Дієта FODMAP може посилити кишкові симптоми через збільшення об'єму води в тонкому кишечнику, утворення газів у товстому кишечнику та перистальтики кишечника. Дієтичні обмеження FODMAP пов'язані зі зниженням ферментації та значним покращенням симптомів у деяких пацієнтів із СПК.

Ключові слова: фруктоза; порушення всмоктування; FODMAP; синдром подразненої товстої кишки

УДК 616.37-002.1-06:616.43

Екзокринна недостатність підшлункової залози у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) визначається зниженням або втратою її зовнішньосекреторної функції. Найбільш частою причиною ЕНПЗ є хронічний панкреатит, пухлини, резекція підшлункової залози та муковісцидоз. Крім того, до розвитку даної патології призводить цукровий діабет, целиакія і запальні захворювання кишечника.

19–20 травня відбулась науково-практична конференція «Запальні захворювання кишечника в умовах воєнного часу» з міжнародною участю, у рамках якої були розглянуті сучасні вітчизняні та міжнародні стандарти діагностики та лікування пацієнтів з цією патологією, а також особливості надання їм допомоги в умовах воєнного часу.

З доповіддю «Екзокринна недостатність підшлункової залози у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника» виступив професор Дорофєєв Андрій Едуардович, завідувач кафедри терапії і геріатрії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Під екзокринною недостатністю підшлункової залози розуміють недостатню секрецію ферментів підшлункової залози (функція ацинарних клітин) і/або бікарбонату (протокова функція). Її розвиток може асоціюватися з широким спектром захворювань як підшлункової залози, так й інших органів і систем.

Згідно з рекомендаціями Об'єднаної європейської гастроентерологічної асоціації з діагностики та лікування хронічного панкреатиту (НаPanEU, 2017), екзокринна недостатність підшлункової залози класифікується на первинну і вторинну форму. Первинна форма безпосередньо стосується підшлункової залози і пов'язана з деструкцією або порушенням її іннервації. При вторинній формі ЕНПЗ ферменти вивільняються, але їх активність недостатня, що обумовлено анатомічними змінами та нерегульованою активацією/інактивацією ферментів (Lohr J.M., 2017).

Для того, щоб встановити діагноз ЕНПЗ, необхідно враховувати клінічну картину захворювання, яка складається з ретельного збору анамнезу і фізикального огляду пацієнта, а також використовувати додаткову діагностику — лабораторні дослідження, методи візуалізації та функціональні проби.

До основних симптомів ЕНПЗ (Dominguez-Munoz J.T., 2018) відноситься діарея, яка обумовлена неповним перетравленням їжі і дуже швидким її проходженням через травний тракт. Виникає метеоризм, який розвивається внаслідок порушення процесу перетравлен-

ня їжі і скупчення газів у шлунково-кишковому тракті. Крім того, порушення засвоєння жирів у зв'язку з ЕНПЗ може супроводжуватися больовими відчуттями у животі.

При ЕНПЗ нерідко спостерігається стеаторея — тип дефекації, при якому калові маси містять надмірну кількість жиру. Вони, як правило, мають смердючий запах і погано змиваються в унітазі. У пацієнтів з ЕНПЗ процес всмоктування жирів порушений, унаслідок чого незасвоєні жири виводяться з калом, який стає жирним. Також ЕНПЗ негативно впливає на засвоєння білків і вуглеводів, але здебільшого вона призводить до порушення засвоєння жирів, що проявляється втратою маси тіла.

При підозрі на ЕНПЗ для встановлення діагнозу проводяться лабораторні дослідження з визначенням рівня преальбуміну, гемоглобіну, магнію, цинку, вітаміну 25(ОН)D, ретинол-зв'язуючого білка.

Для діагностики ступеня ЕНПЗ використовується фекальний еластазний тест — простий аналіз для непрямої і неінвазивної оцінки секреції підшлункової залози. Зниження рівня фекальної еластази є показником для встановлення середнього ступеня тяжкості ЕНПЗ, однак не дозволяє виключити легкий ступень екзокринної недостатності підшлункової залози.

У нормі рівень фекальної еластази становить 200–500 мкг/г. При запальних захворюваннях кишечника цей рівень знижується. Так, у власному дослідженні (Дорофєєв А.Е., 2015) було встановлено, що при синдромі подразненого кишечника рівень фекальної еластази відповідає нормі — $(327,2 \pm 31,4)$ мкг/г, при неспецифічному виразковому коліті він становить $(208,1 \pm 19,5)$ мкг/г, при хворобі Крона — $(159,9 \pm 14,8)$ мкг/г.

Слід відзначити, що зміна рівня еластази-1 в калі при ЕНПЗ зустрічається у 30 % пацієнтів із целиакією, у 19–30 % — із запальними захворюваннями кишечника, у 23–54 % — з ВІЛ, у 7–20 % — з алкогольною хворобою печінки, у 24–44 % хворих на цукровий діабет (ЦД) типу 1 і у 12–20 % — з ЦД типу 2, у 10–48 % — з прогресуючим захворюванням нирок, у 4 % — із вторинним синдромом Сікка, у 11,5–20 % осіб віком 50–80 років.

З урахуванням цього необхідно проводити диференціальну діагностику екзокринної недостатності підшлункової залози, особливо при синдромі надлишкового бактеріального росту, який є маркером таких захворювань, як неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона. Крім того, необхідно проводити диференціальну діагностику і з іншими ЕНПЗ-подібними

станами — целіацією, запальними захворюваннями кишечника, ВІЛ, синдромом подразненого кишечника, цукровим діабетом при хронічному панкреатиті (ЦД типу ІІІс), цукровим діабетом типу 1 і типу 2 як первинним захворюванням, первинною і вторинною екзокринною недостатністю.

Для підтвердження діагнозу ЕНПЗ також використовуються функціональні проби, серед яких важливе місце займає визначення вмісту жиру в калі (за наявності стеатореї), дихальний і секретинний тест, визначення коефіцієнту всмоктування жиру та рівня еластази.

У рекомендаціях НаPanEU (2017) відмічається, що з огляду на великі резерви підшлункової залози її екзокринна недостатність довгий час є компенсованою, а явна стеаторея виникає вже тоді, коли секреція панкреатичної ліпази знижується до $< 10\%$ від норми (тяжка/декомпенсована недостатність). Однак пацієнти з компенсованою (легкий і помірний ступінь тяжкості) ЕНПЗ також мають підвищений ризик дефіциту нутрієнтів, зокрема дефіциту жиророзчинних вітамінів, з відповідними клінічними наслідками (Grade 1B, висока погодженість).

Таким чином, діагностика ЕНПЗ повинна ґрунтуватися на чотирьох клінічних симптомах — біль, діарея, втрата маси тіла, метеоризм. Для оцінки наявності розладу травлення використовують такі лабораторні дослідження, як визначення преальбуміну, ретинолзв'язуючого білка, вітаміну D, магнію та цинку. Методи візуалізації демонструють переважно ознаки захворювання підшлункової залози. Як скринінг важливу роль відіграють такі функціональні проби, як тест на визначення рівня еластази-1 у калі, дихальний тест з використанням ^{13}C -змішаних тригліцеридів. Для напівкількісної оцінки ЕНПЗ можуть використовуватися секретин-стимульована ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія.

Лікування ЕНПЗ при запальних захворюваннях кишечника повинно бути спрямоване на ліквідацію запалення, з метою чого використовується базова терапія, яка включає призначення месалазину (Пентаса). У власному дослідженні (Дорофєєв А.Е., 2020) проводилася порівняльна оцінка впливу терапії месалазином (Пентаса) 4 г/добу та системними глюкокортикостероїдами (ГКС) на зміни кишкового мікробіому у хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК). Під наглядом перебувало 238 пацієнтів із лівобічним НВК віком від 19 до 64 років. За активністю запального процесу в товстому кишечнику пацієнти були розподілені на хворих з мінімальною активністю НВК — 112 (47,0 %), помірною активністю — 78 (32,8 %) і високою активністю — 48 (20,2 %) пацієнтів. Для оцінки змін кишкового мікробіому на тлі базової терапії була обрана група пацієнтів із лівобічним НВК помірної активності. 32 (41,0 %) пацієнта цієї групи отримували месалазин (Пентасу) у дозі 4,0 г на добу, який приймали 3,0 г *per os* і 1,0 г *per rectum*; 27 (34,6 %) хворих — ГКС у дозі 30–40 мг у перерахунку на преднізолон. У дослідженні вивчалися рівні *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* і *Faecalibacterium prausnitzii* до і після лікування.

До призначення терапії у всіх хворих з лівобічним НВК відзначалося збільшення частоти дефекацій, яка досягала 4–6 разів на добу. Випорожнення були рідкими, зі значними домішками крові і слизу. Пацієнти від-

значали епізоди нічних дефекацій. У деяких хворих було виявлено підвищення температури до субфебрильних цифр, помірна тахікардія, порушення загального стану. Неповний індекс Мейо у пацієнтів до терапії становив 4–6 балів. Рівень фекального кальпротектину був підвищений і становив $(762,5 \pm 74,2)$ мкг/г.

Під час дослідження було встановлено, що у хворих на лівобічний НВК з помірною активністю захворювання відзначалося зниження кількості *Bacteroidetes* і *Firmicutes* при зростанні *Actinobacteria* та іншої умовно-патогенної флори. Бактерії *Firmicutes* відіграють значну роль у формуванні колонізаційної резистентності і стабільності кишкового мікробіому. Вони чинять істотний вплив на метаболічну активність кишкової флори, беручи участь у синтезі коротколанцюгових жирних кислот, у тому числі бутирату, тим самим модифікують стан слизового бар'єра кишечника.

Кількість *Actinobacteria* у хворих з НВК значно перевершувала показники здорових осіб. Це пов'язано з тим, що в родину *Actinobacteria* входить багато представників умовно-патогенної флори, кількість яких зростає при дисбіозі кишечника, особливо у пацієнтів з НВК.

У кишковому мікробіомі важливу роль відіграють регуляторні і сигнальні молекули, які продукуються групою мікроорганізмів, що визначають здорові і адаптивні здібності кишкової флори індивідуума. На сьогоднішній день видовой склад таких бактерій вивчений недостатньо, проте *Faecalibacterium prausnitzii*, що відносяться до родини *Ruminococcaceae*, представляють тип *Firmicutes* і розглядаються як представники регуляторної флори. *Faecalibacterium prausnitzii* відіграють важливу роль у підтримці гомеостазу кишечника, оскільки синтезують коротколанцюгові жирні кислоти, в основному бутират. Бутират є важливим енергетичним субстратом для слизової оболонки кишечника та потрібен для формування стійкості до патогенних мікробів і протизапальної протекції слизової оболонки. Кількість *Faecalibacterium prausnitzii* у хворих із лівобічним НВК знижена, що може бути несприятливою прогностичною ознакою і маркером вираженості змін мікробіому кишечника.

Після лікування стан усіх пацієнтів вірогідно поліпшувався. У хворих на НВК обох груп виявлено зменшення частоти випорожнень і тенденція до нормалізації їх консистенції, відсутність крові в калі. Епізоди нічної дефекації не виявлені у жодного хворого на НВК. Клінічна ремісія або терапевтична відповідь на лікування виявлені у 25 (78,1 %) пацієнтів, які отримували Пентасу, і у 21 (84,0 %) хворого, який приймав ГКС. На тлі застосування Пентаси у жодного пацієнта не було виявлено побічних ефектів, тоді як у 5 (18,5 %) пацієнтів, які приймали системні кортикостероїди, відзначені скарги на епізоди епігастрального дискомфорту, нудоту, печію. Крім того, досить тривалий прийом стероїдів у пацієнтів з НВК може створювати умови для формування інших побічних ефектів.

Індекс за шкалою Мейо у пацієнтів з НВК після терапії становив 1–2 бали. Також відзначено вірогідне зниження рівня фекального кальпротектину — $(96,2 \pm 9,8)$ мкг/г. Причому його зниження не залежало від виду терапії, але корелювало з клінічними даними, показниками частоти випорожнень і клінічної ремісії.

Але навіть у пацієнтів, які досягли клінічної ремісії, рівень фекального кальпротектину залишався підвищеним: $(74,9 \pm 7,1)$ мкг/г у пацієнтів після застосування Пентаси і $(73,8 \pm 6,9)$ мкг/г після використання ГКС, при нормі менше ніж 50,0 мкг/г.

На тлі проведеної терапії у хворих із НВК змінювався склад кишкового мікробіому. У хворих, які отримували Пентасу, відзначено підвищення кількості *Bacteroidetes* і *Firmicutes*. При цьому рівень *Bacteroidetes* у цієї групи пацієнтів нормалізувався, а кількість *Firmicutes*, хоча і не досягала нормальних показників, але була вірогідно вищою, ніж до лікування (31,5 і 23,0 % відповідно). Кількість *Actinobacteria* та інших представників умовно-патогенної флори у пацієнтів на тлі застосування Пентаси знижувалася. Крім цього, у пацієнтів з лівобічним НВК, які приймали Пентасу, після терапії збільшувалася кількість регуляторних, бутират-продукуючих бактерій *Faecalibacterium prausnitzii*, що може свідчити про відновлення кишкового мікробіому у хворих цієї групи.

На тлі застосування системних кортикостероїдів показники кишкового мікробіому у пацієнтів з НВК дещо відрізнялися. Незважаючи на незначне підвищення кількості бактерій основних облігатних типів *Bacteroidetes* і *Firmicutes*, у цих пацієнтів відзначено збільшення кількості *Actinobacteria*. Незважаючи на те, що до типу *Actinobacteria* відноситься порядок *Bifidobacteriales*, більшість авторів розглядають *Actinobacteria* як умовно-патогенну флору, пов'язану з формуванням дисбіозу. Можливо, це обумовлено анаеробними властивостями деяких представників цього типу флори в поєднанні з метаболічною активністю в плані продукції ацетату і пропіонату. На тлі підвищення кількості представників *Actinobacteria* у пацієнтів з НВК, які приймали ГКС, відзначено зниження кількості *Faecalibacterium prausnitzii* навіть порівняно з хворими на НВК до терапії. Це свідчить про аномальну метаболічну активність кишкового мікробіому після лікування ГКС зі збільшенням продукції ацетату і пропіонату і зниженням синтезу бутирату, що може не тільки бути базисом для дисбіозу, але і створювати умови для підтримки кишкового запалення і повторного загострення НВК.

Таким чином, клінічна ефективність месалазину (Пентаси) у дозі 4,0 г на добу порівнянна з ефективністю застосування системних глюкокортикостероїдів 30–40 мг на добу, але месалазин є більш безпечним. Застосування Пентаси надає позитивний коригуючий вплив на кишковий мікробіом у хворих на НВК з нормалізацією *Bacteroidetes* і збільшенням кількості *Firmicutes* і *Faecalibacterium prausnitzii*. У хворих на НВК, які приймали системні кортикостероїди, відзначалося збільшення кількості *Actinobacteria* при зниженні *Faecalibacterium prausnitzii*.

Крім базисної терапії месалазином (Пентаси), для лікування пацієнтів із ЗЗК та ЕНПЗ необхідно розглядати замісну терапію ферментними препаратами підшлункової залози. Це узгоджується з актуальними європейськими рекомендаціями, які регламентують призначення ферментних препаратів протягом 4–6 тижнів при очевидних симптомах ферментної недостатності. Препаратами вибору при ЕНПЗ є мікросфери або панкреатин у вигляді мікросфер у кишково-розчинній оболонці, розміром до 2 мм. Мінітаблетки

розміром 2,2–2,5 мм також можуть бути ефективними, хоча наукових даних щодо цього набагато менше (Grade 1, висока погодженість).

Разом з тим було доведено, що панкреатин у вигляді мінімікросфер діаметром 1,0–1,2 мм евакуюється зі шлунка одночасно з їжею і має більш високу терапевтичну ефективність порівняно з мікросферами розміром 1,8–2,0 мм, які, утім, теж працюють задовільно (Grade 1, висока погодженість).

Тому при запальних захворюваннях кишечника і ЕНПЗ необхідно використовувати препарат панкреатин у вигляді мінімікросфер у дозі 25 000–40 000 ОД на основний прийом їжі та 10 000–25 000 ОД на проміжний прийом. Панкреатин у вигляді мінімікросфер забезпечує найвищу активність ліпази у дванадцятипалій кишці, що, у свою чергу, забезпечує повноцінне перетравлення їжі та запобігає розвитку синдрому мальабсорбції.

У власному дослідженні (Дорофеев А.Е., 2020) вивчалось застосування ферментних препаратів у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом. Було встановлено, що застосування замісної ферментної терапії не впливає на досягнення ремісії, але сприяє більшій її тривалості. У групі, яка отримувала ферментні препарати протягом року, тривалість ремісії досягла 10 місяців, тоді як у групі контролю цей показник становив 6 місяців.

Крім того, у дослідженні було показано, що призначення ферментних препаратів пацієнтам, які страждають на неспецифічний виразковий коліт, вірогідно покращує якість життя на відміну від хворих, які ці препарати не отримували.

У разі наявності у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника та ЕНПЗ болювого абдомінального синдрому слід використовувати спазмолітики. Курсовий прийом мебеверину вірогідно відновлює моторику на всьому протягу кишечника — у товстій, дванадцятипалій та тонкій кишці, що обумовлено підвищенням скоротливої активності та спазмолітичною дією мебеверину.

Мебеверин призначається 8-тижневим курсом, що забезпечує виникнення ремісії у 88,7 % хворих із синдромом подразненого кишечника. Причому позитивний терапевтичний ефект від мебеверину залишається протягом 6 місяців і довше. Крім високої ефективності, мебеверин має високий рівень безпеки, що було доведено у крупному метааналізі, який включав 26 рандомізованих клінічних досліджень з порівнянням спазмолітиків та плацебо. Результати цього метааналізу показали, що мебеверин — найбільш безпечний препарат, який перевершує пінаверію бромід, гіосцин, тримебутин, циметронію бромід та інші спазмолітики.

Таким чином, у хворих із запальними захворюваннями кишечника може зустрічатися екзокринна недостатність підшлункової залози. Через загальність основних симптомів (біль, діарея, втрата маси тіла, метеоризм) лікування ЕНПЗ при запальних захворюваннях кишечника включає не тільки базову терапію ЗЗК, але й усунення симптомів мальнутриції з мінімізацією абдомінального болю. Препаратами вибору для лікування ЕНПЗ є ферментний препарат панкреатин у вигляді мінімікросфер у комбінації із оригінальним мебеверином.

Підготувала Тетяна Чистик ■

Мосійчук Л.М., Гайдар Ю.А., Кленіна І.А., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Морфофункціональні паралелі шлунка у хворих на хронічний атрофічний гастрит

Резюме. Незважаючи на певні успіхи у вирішенні проблеми раку шлунка, помітне зниження захворюваності в усіх розвинутих країнах, пошук змін, що передують виникненню канцерогенезу, залишається актуальним і далеким від остаточного завершення. **Мета дослідження:** оцінити вміст агресивних та протективних факторів шлункового соку і ротової рідини у порівнянні з морфологічними змінами у хворих на хронічний атрофічний гастрит. **Матеріали та методи.** У дослідження включені 56 хворих: у I групу увійшли 12 пацієнтів лише з атрофічними змінами слизової оболонки шлунка різного ступеня вираженості, у II групу — 24 хворі, у яких на фоні атрофічних змін діагностовано кишкову метаплазію лише в антральному відділі шлунка, у III групу — 20 пацієнтів з кишковою метаплазією в тілі і антральному відділі шлунка. Контрольну групу становили 16 практично здорових осіб. Оцінку ступеня атрофії та запалення в слизовій оболонці шлунка проводили з наступною детермінацією інтегральних показників — стадії та ступеня атрофії за системою OLGA та метаплазії — за системою OLGIM. За даними морфометричного дослідження зрізів за допомогою світлового мікроскопу XSP-139TP («Ulab», Україна) розраховували показники: ядерно-цитоплазматичне співвідношення, коефіцієнт еліптичності ядер. У шлунковому соку та ротовій рідині визначали вміст глікопротеїнів, сіалових кислот, фукози, гексозамінів. **Результати.** Морфометричне дослідження показало виражене вірогідне зменшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення до $(0,12 \pm 0,04) \%$ у хворих III групи. Коефіцієнт еліптичності ядер нативних клітин зменшувався із розвитком кишкової метаплазії: у I групі він дорівнював $(0,76 \pm 0,04) \%$, для II групи становив $(0,65 \pm 0,11) \%$, а для III — $(0,41 \pm 0,12) \%$. У хворих з кишковою метаплазією в 82 % випадків зі збільшенням в 3 рази вмісту сіалових кислот у шлунковому соку діагностували підвищення рівня гексозамінів на 35 %, тоді як у пацієнтів з лише атрофічними змінами шлунка відзначали зменшення рівня гексозамінів у 2 рази порівняно з контрольними показниками ($p < 0,05$). Поширення кишкової метаплазії у шлунку асоціюється з підвищенням кількості глікопротеїнів та гексозамінів у ротовій рідині пацієнтів, у той час як сіалові кислоти у цій біологічній рідині підвищуються в усіх досліджуваних групах. Встановлені прямі взаємозв'язки між наявністю кишкової метаплазії в тілі шлунка та вмістом глікопротеїнів як в шлунковому соку ($r = 0,446$, $p = 0,008$), так і в ротовій рідині ($r = 0,378$, $p = 0,021$). Також визначені взаємозв'язки вмісту сіалових кислот у шлунковому соку зі ступенем та стадією гастриту за OLGA ($r = 0,431$, $p < 0,01$; $r = 0,482$, $p < 0,01$), рівня гексозамінів у ротовій рідині — з коефіцієнтом еліптичності ядер ($r = 0,447$, $p = 0,037$). **Висновки.** Комплексне вивчення морфофункціональних змін шлунка та співвідношення агресивних і протективних факторів ротової рідини дозволить визначити групи ризику хворих з передраковими станами.

Ключові слова: кишкова метаплазія; шлунковий сік; ротова рідина; гістологія слизової оболонки шлунка

Вступ

Незважаючи на певні успіхи у вирішенні проблеми раку, і зокрема раку шлунка (РШ), помітне зниження захворюваності в усіх розвинутих країнах, пошук змін, що передують виникненню канцерогенезу, залишається актуальним і далеким від остаточного завершення.

Найбільшою проблемою стосовно раку шлунка є його пізнє виявлення, що негативно впливає на результати лікування і дає високий відсоток смертності. Це підтверджується тим фактом, що від 60 до 90 % хворих з вперше виявленим раком шлунка мають III–IV стадії процесу [1, 2].

Безперечним на сьогодні є те, що наявність атрофії слизової оболонки шлунка (СОШ) і кишкової метаплазії (КМ) пов'язана з високим ризиком розвитку РШ, оскільки вони становлять фон, на якому розвиваються дисплазія і аденокарцинома шлунка кишкового типу [3]. Саме виявлення і спостереження за пацієнтами з такими попередніми станами може сприяти ранній діагностиці РШ [4].

Загальноприйнята ендоскопія в білому світлі не дозволяє надійно диференціювати і діагностувати передпухлинні стани шлунка, отже, біопсія залишається обов'язковою процедурою, що дозволяє судити про гістоморфологічну структуру СОШ згідно з Сіднейською класифікацією [5, 6]. Значно покращує діагностику впровадження у повсякденну практику сучасної ендоскопії зі збільшенням і хромоскопією або вузькосмуговою ендоскопією (NBI), яка має високу чутливість і специфічність [7]. У той же час рівень прогресування в рак у пацієнтів з атрофічним гастритом і КМ відповідно варіює від 0 до 1,8 % і від 0 до 10 % на рік [8]. Тобто ризик розвитку РШ занадто малий, щоб виправдати ендоскопічне та морфологічне спостереження всіх пацієнтів з метою виявлення груп ризику. З урахуванням цього останнім часом набуває чинності пошук неінвазивних діагностичних тестів, які б відображали структурні зміни СОШ та їх прогресування. Даний підхід має не тільки допомогти прогнозувати перебіг різних метастатичних та диспластичних змін, але й дозволить формувати групи пацієнтів, які підлягають нагляду, що у кінцевому підсумку знизить чисельність хворих на рак шлунка.

Останнім часом значна кількість робіт присвячена вивченню імуногістохімічних маркерів деструктивних процесів у шлунковому епітелії, зокрема дослідженню ролі захисних структур СОШ. Трансмембранні глікопротеїни, або так звані гельформуєчі муцини (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6), інтенсивно вивчаються з використанням імуногістохімічного методу, методу гібридизації *in situ* і методу Western blotting. Якщо нормальною СОШ експресуються муцини MUC1, MUC5AC і MUC6, то при розвитку патологічного стану склад муцинів змінюється. Так, встановлено, що експресія MUC13 характерна для кишкового типу раку і фрагментів СОШ з кишковою метаплазією, яка не виявляється на неушкодженій СОШ [9].

Аналізуючи дані літератури, слід відзначити, що останнім часом зросла цікавість вчених до вивчення складу ротової рідини з метою діагностики захворювань органів травлення як однієї з альтернатив аналізу крові [10]. Дослідження цієї біологічної рідини є неінвазивним методом, який може застосовуватися неодноразово і майже необмежений за обсягом забору матеріалу [10].

Ротова рідина містить у своєму складі епідермальний фактор росту, який стимулює проліферацію епітеліальних клітин язика, стравоходу, шлунка і кишечника та гальмує секрецію соляної кислоти шлунка, при цьому майже не впливає на вивільнення пепсину та концентрацію гастрину в крові [11]. Також епідермальний фактор росту спричиняє трофічну дію на органи трав-

лення, з цим пов'язана його цитопротективна дія на СОШ. Доведено експериментально, що внутрішньошлункове введення слини з високим умістом епідермального фактора росту вірогідно зменшує виразковорення у шурів з видаленими підщелепними залозами.

Таким чином, сучасні дані щодо передракових станів шлунка свідчать про те, що багато аспектів проблеми досліджені недостатньо. Зокрема, це стосується функціональної активності шлункових залоз у порівнянні зі складом ротової рідини та структурними змінами СОШ.

Мета дослідження: оцінити вміст агресивних та протективних факторів шлункового соку і ротової рідини у порівнянні з морфологічними змінами у хворих на хронічний атрофічний гастрит.

Матеріали та методи

Дослідження проведені у 56 осіб віком від 30 до 60 років з передраковими станами у слизовій оболонці шлунка, які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Об'єктом дослідження були біоптати СОШ пацієнтів, склад шлункового соку та ротової рідини.

Усі хворі після ретельного ендоскопічного і гістологічного дослідження біоптатів СОШ були поділені на три групи. У I групу увійшли 12 пацієнтів з атрофічними змінами СОШ різного ступеня вираженості без метастатичних змін, у II групу — 24 хворі, у яких на фоні атрофічних змін діагностовано КМ в антральному відділі шлунка, у III групу — 20 пацієнтів з дифузною КМ у тілі і антральному відділі СОШ. Контрольну групу становили 16 практично здорових осіб. Оцінку ступеня атрофії та запалення в СОШ проводили з наступною детермінацією інтегральних показників — стадії та ступеня атрофії за системою OLGA та метаплазії — за системою OLGIM [12]. Для морфометричного дослідження зрізи, забарвлені гематоксилином і еозином, фотографували за допомогою імерсійного об'єктива при збільшенні $\times 1000$ світлового мікроскопа XSP-139TP («Ulab», Україна), фотоапаратом «Canon PowerShot A630» (Японія) та вимірювалися за допомогою програмного забезпечення ImageJ 1.45S («National Institutes of Health», США). На отриманих мікрофотографіях розраховувалися такі морфометричні показники: ядерно-цитоплазматичне співвідношення (ЯЦС), коефіцієнт еліптичності ядер (КЕЯ).

Під час езофагогастроскопічного дослідження збирали шлунковий сік методом відсмоктування в градуйовану пробірку. Визначали рН шлункового соку, концентрацію пепсину, глікопротеїнів, сілових кислот — за методом I. Warren, фукози — за L. Dische, гексозамінів — за реакцією з ацетилацетоном у лужному середовищі за методом R. Palmer.

Для більш повної оцінки захисних механізмів слизової оболонки травної системи у хворих проводили дослідження слини, яку збирали зранку натщесерце після полоскання рота теплою кип'яченою водою методом спльовування протягом 10 хвилин. У ротовій рідині також визначали вміст глікопротеїнів, сілових кислот, фукози, гексозамінів за вищевказаними методиками.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм SPSS 13.0 for Windows. Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику; порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою непараметричного методу (U-критерій Манна — Уїтні). Різниця вважалася вірогідною, якщо досягнутий рівень значущості (p) був нижчим за 0,05. Кореляційний аналіз виконували за Спірменом.

Результати та обговорення

За даними гістологічного дослідження, в обстежених пацієнтів частіше за все зустрічалась II стадія та II ступінь гастриту за системою OLGA, утім, діапазон значень був досить широким (табл. 1). У хворих I групи в антральному відділі спостерігалась плазмочитарна інфільтрація строми переважно слабого і помірного ступеня вираженості з відсутністю або ж слабою активністю запального процесу, у 42,9 % випадків в антральному відділі виявлялась гіперплазія нативних залоз СОШ, у той час як в ділянці тіла інфільтрація або атрофія у 80,0 % хворих була відсутня, гіперплазію залоз спостерігали лише в 19,1 % випадків. Цим і пояснюється те, що в даній групі інтегральні показники ступеня/стадії гастриту за OLGA були значно нижчі.

У хворих з КМ, обмеженою антральним відділом шлунка, інфільтрація антрального відділу була переважно помірною або вираженою, до неї в більшості ви-

падків (57,3 %) приєднувалася інфільтрація фундального відділу. Клітини інфільтрату займали переважно відділ покривно-ямкового епітелію. У 50,0 % біоптатів антрального відділу визначались слабкі судинні реакції — повнокров'я або слабкий набряк строми. У пацієнтів з поширеною КМ інфільтрація в антральному та фундальному відділах зустрічалась вірогідно частіше ($p < 0,05$), до неї в 100 % випадків приєднувалася інфільтрація в ділянці кута шлунка. Активність запального процесу не відрізнялась залежно від наявності або локалізації КМ.

У цілому запалення будь-якого ступеня вираженості вірогідно рідше зустрічалось в фундальному відділі шлунка. При цьому глибоке помірне та виражене запалення частіше виявляли в ділянці кута шлунка, ніж в антральному відділі (відповідно у 57,5 та 30,0 %). У фундальному відділі частота виявлення атрофії становила 35,0 %, а КМ — 22,5 %, що вірогідно рідше, ніж в антральному.

Атрофічні зміни від слабких до виражених зафіксовано у 100 % хворих. Морфологічні зміни в покривно-ямковому епітелії визначались у вигляді дистрофічних змін у циліндричному епітелії, зміни його форми на кубічну, вакуолізації цитоплазми.

Зміни ядерно-цитоплазматичного співвідношення є першими та найбільш точними ознаками розвитку метаплазії та дисплазії клітин СОШ. Так, якщо ЯЦС незмінених залоз СОШ дорівнювало ($0,18 \pm 0,02$) %, у вогнищах КМ воно вірогідно збільшувалося до

Таблиця 1 — Стратифікація атрофічного гастриту за системою OLGA (%)

Стадія гастриту за OLGA	Ступінь гастриту за OLGA					
		0	I	II	III	IV
	0	2,5	5,0	15,0	0	0
	I	0	5,0	7,5	7,5	5,0
	II	0	0	12,5	5,0	12,5
	III	0	0	5,0	0	0
	IV	0	2,5	2,5	5,0	7,5

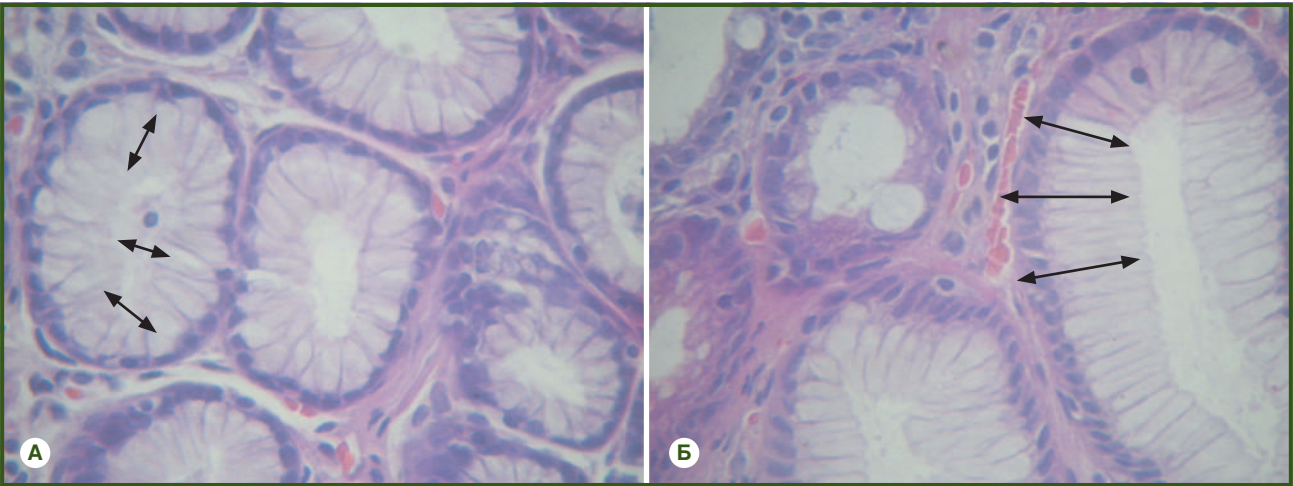


Рисунок 1 — Морфометричні ознаки гіперплазії епітелію СОШ: А) структура незмінених залоз, ЯЦС не зменшено. Забарвлення гематоксином та еозином. Зб. $\times 1000$; Б) біоптат хворого III групи. Структура залоз з ознаками гіперплазії епітелію, виражене збільшення об'єму цитоплазми та зменшення ЯЦС. Забарвлення гематоксином та еозином. Зб. $\times 1000$

($0,33 \pm 0,03$) % ($p < 0,05$). Важливо зазначити, що збільшення ЯЦС в метапластичних клітинах частіше за все супроводжувалося його зменшенням у прилеглих ділянках. Особливо помітною ця різниця була у біоптатах хворих III групи. У цій групі, за даними гістологічного дослідження, гіперплазія нативних залоз СОШ спостерігалась в 42,9 % випадків. Морфометричне дослідження показало виражене вірогідне зменшення ЯЦС до ($0,12 \pm 0,04$) % (рис. 1), при цьому деяке зменшення ЯЦС спостерігалось навіть у випадках, коли на гістологічному та ендоскопічному дослідженні не було відмічено виражених гіперпластичних змін.

Іншим детектором початкових змін нативної структури СОШ є коефіцієнт еліптичності ядер. Точність розрахунку КЕЯ дещо вища за ЯЦС та не залежить від загального розміру клітин, що дозволяє зменшити похибку від орієнтації зрізів. У нашому дослідженні коефіцієнт еліптичності ядер нативних клітин зменшувався із розвитком КМ. Так, у I групі він дорівнював

($0,76 \pm 0,04$) %, для II групи становив ($0,65 \pm 0,11$) %, а для III — ($0,41 \pm 0,12$) % (рис. 2). Статистичний аналіз виявив сильний кореляційний зв'язок даного параметра з ЯЦС ($r = 0,55$, $p < 0,05$). КЕЯ метапластичних клітин становив від ($0,66 \pm 0,01$) % до ($0,89 \pm 0,09$) % без залежності від досліджуваної групи.

Плеоморфізм ядер, який є ознакою більш тяжких структурних змін СОШ, характеризується помітними коливаннями середнього відхилення діаметра та площі ядер епітеліальних клітин та збільшенням КЕЯ. У нашому дослідженні не виявлено вірогідних розбіжностей між значеннями КЕЯ в аналізованих групах (рис. 3А). Утім, в одному випадку на тлі КМ, яка характеризувалася великою площею ураження ($> 75,0$ % загальної площі біоптату), але зменшеною кількістю келихоподібних клітин, було відмічено значне підвищення коефіцієнта однорідності ядер (рис. 3Б), що дозволило віднести цей випадок до дисплазії епітелію СОШ.

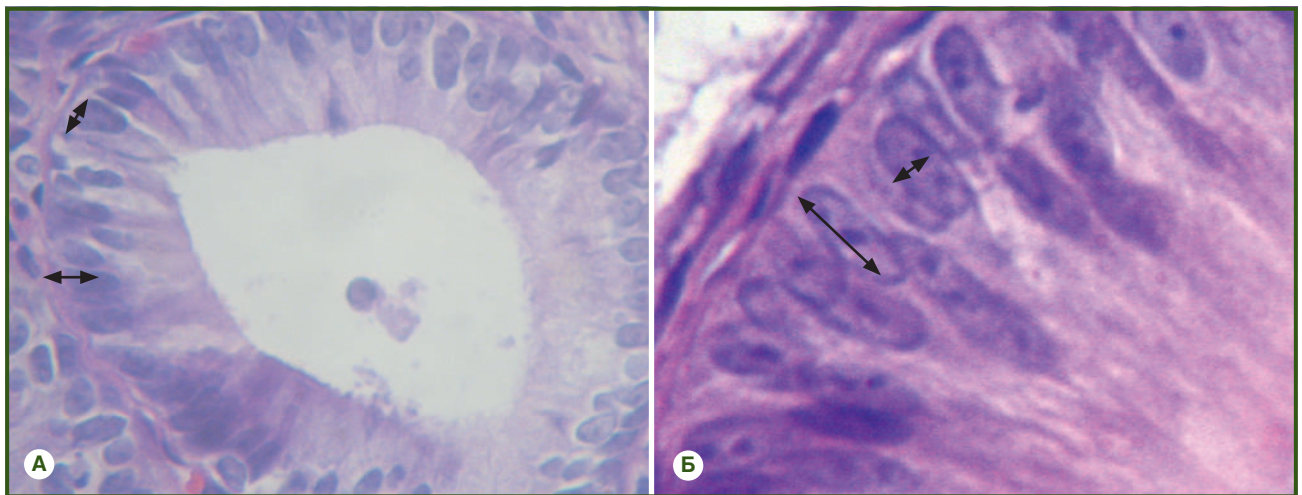


Рисунок 2 — Морфометричні ознаки гіперплазії епітелію СОШ: А) структура незмінених залоз, КЕЯ не зменшений. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 1000$; Б) біоптат хворого III групи. Гіперплазія епітелію залоз, помітні зміни форми ядра та зменшення КЕЯ. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 1000$

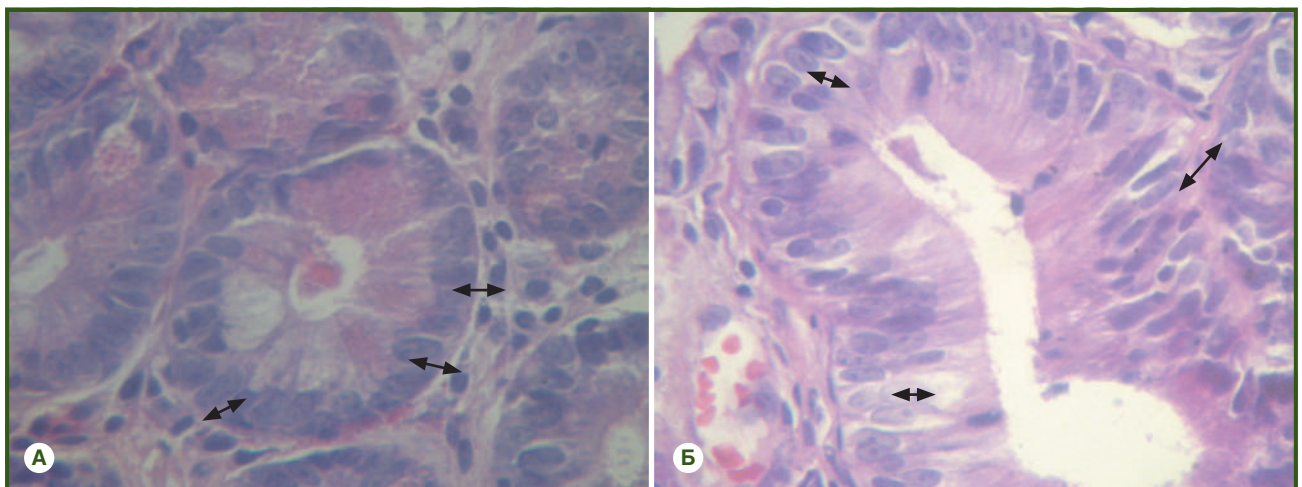


Рисунок 3 — Морфометричні ознаки дисплазії епітелію СОШ: А) клітини із вогнища КМ, середнє відхилення діаметра ядер не перевищує контрольних значень. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 1000$; Б) початкові ознаки дисплазії клітин СОШ, помітне коливання середнього відхилення діаметра ядер. Забарвлення реактивом Шифа. Зб. $\times 1000$

Аналіз умісту шлункового соку у порівнянні з морфологічними змінами у хворих на хронічний атрофічний гастрит показав, що в I та II групах було встановлено ацидний стан шлункової секреції ($2,50 \pm 0,30$ та $2,83 \pm 0,63$ відповідно), тоді як у III групі у 6 пацієнтів спостерігали ацидний стан з середнім значенням ($2,50 \pm 0,35$), а у 8 хворих відмічено анацидний стан з середнім показником рН ($7,40 \pm 0,21$).

Щодо кількості пепсину, то в осіб I групи середнє значення даного показника становило ($0,49 \pm 0,22$) мг/мл, II групи — ($0,440 \pm 0,008$) мг/мл, а також в осіб III групи з ацидним станом шлункової секреції рівень пепсину не відрізнявся від контролю — ($0,620 \pm 0,004$) мг/мл. Вірогідних змін порівняно з контрольною групою кількість пепсину набувала лише у хворих III групи з антацидним станом, зменшуючись у 15,5 рази. Аналізуючи персональні дані, слід констатувати, що у 55,0 % обстежених I групи, 54,5 % — II та 66,7 % — III групи відмічалось зниження концентрації пепсину, причому більш виражене (вміст пепсину нижче за 0,1 мг/мл) спостерігали у 66,7 % пацієнтів з тотальною КМ.

Оцінка кількісного складу захисного фактора глікопротеїнового гелю показала, що, незважаючи на структурні зміни СОШ та їх локалізацію, кількість глікопротеїнів у досліджуваних пацієнтів майже не відрізнялась, становлячи у I групі ($0,11 \pm 0,01$) мг/мл, у II — ($0,14 \pm 0,03$) мг/мл, у III — ($0,15 \pm 0,03$) мг/мл проти ($0,10 \pm 0,01$) мг/мл у контрольній групі.

При дослідженні рівня сіалових кислот, які є маркером альтеративних процесів у СОШ, встановлено, що у хворих I групи цей показник у 2,6 рази ($p < 0,01$) перевищував контрольні значення, у II групі — у 3 рази ($p < 0,01$), у III групі — у 3,4 рази ($p < 0,001$) (рис. 4).

Що стосується захисних компонентів структур слизового гелю, то вміст фукози майже не відрізнявся від

контрольних показників, лише в I групі він збільшився до ($1,33 \pm 0,03$) ммоль/л (тобто на 16 %, $p < 0,05$). Водночас зміни рівня гексозамінів мали різноспрямований характер. Так, у I групі цей показник зменшився у 2 рази порівняно з контрольною групою, натомість у II та III групах вміст гексозамінів підвищився на 35 % ($p < 0,05$).

У результаті дослідження ротової рідини встановлено зниження її рН (< 7) у 25 % досліджених II групи та 50 % пацієнтів III групи. Рівень глікопротеїнів у хворих I та II груп майже не відрізнявся від контрольних показників, у III групі — вірогідно збільшувався до ($0,240 \pm 0,005$) мг/мл проти ($0,10 \pm 0,01$) мг/мл у контрольній групі ($p < 0,001$).

Щодо рівня сіалових кислот, то він був підвищеним у ротовій рідині у всіх обстежених хворих: на 64 % у I групі ($p < 0,001$), на 42 % — у II групі ($p < 0,05$) та на 92 % — у III групі ($p < 0,001$) (рис. 5).

Найбільші зміни вмісту фукози в ротовій рідині відзначено у пацієнтів I групи: цей показник у 2 рази ($p < 0,05$) перевищував дані контрольної групи та у 1,5 рази був вищим порівняно з хворими з КМ ($p < 0,05$). Водночас рівень гексозамінів у I групі підвищувався до ($1,19 \pm 0,17$) ммоль/л (тобто на 50 %, $p < 0,001$), у II групі — майже не відрізнявся від контрольних показників, становлячи ($0,95 \pm 0,13$) ммоль/л, а в III групі — підвищувався до ($1,35 \pm 0,18$) ммоль/л (тобто на 82 %, $p < 0,001$).

Отже, у результаті дослідження виявлена диспропорція компонентів полімерних структур слизового гелю шлункового соку та ротової рідини, що свідчить про порушення біосинтезу глікопротеїнів і може бути пов'язано з секрецією «незрілих» глікопротеїнів. Останні не забезпечують адекватний рівень фізико-хімічних властивостей гелю, який вкриває люменальну поверхню СОШ, що сприяє її пошкодженню агресивними факторами.

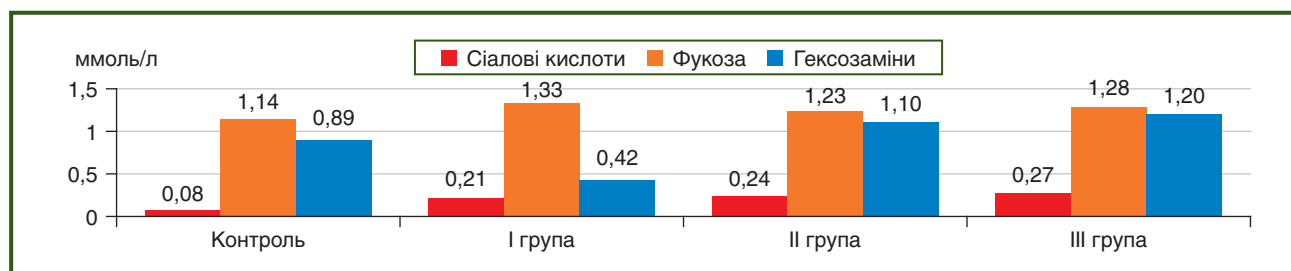


Рисунок 4 — Уміст сіалових кислот, фукози та гексозамінів у шлунковому соку хворих на хронічний атрофічний гастрит

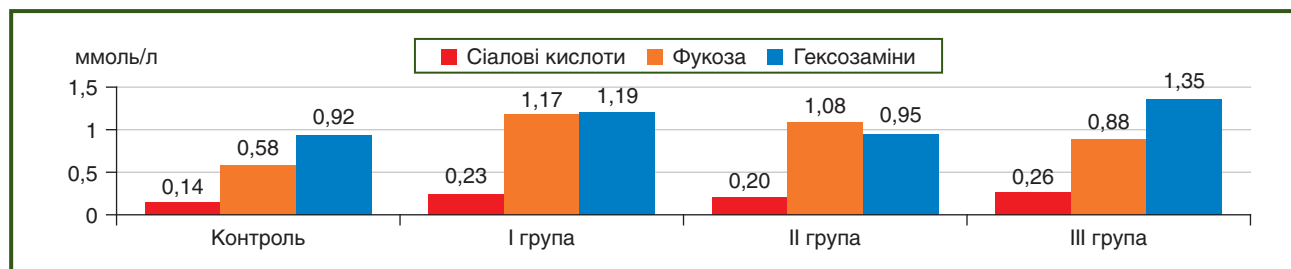


Рисунок 5 — Уміст сіалових кислот, фукози та гексозамінів у ротовій рідині хворих на хронічний атрофічний гастрит

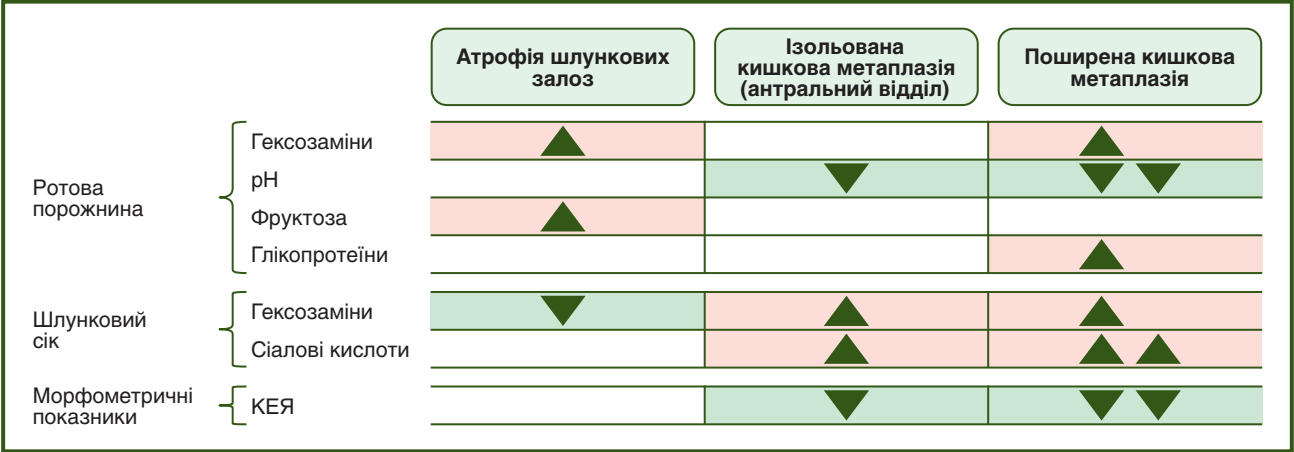


Рисунок 6 — Ранні зміни, що передують морфологічній перебудові слизової оболонки шлунка з розвитком кишкової метаплазії залоз

При проведенні кореляційного аналізу встановлені прямі взаємозв'язки між наявністю кишкової метаплазії в тілі шлунка та вмістом глікопротеїнів як в шлунковому соку ($r = 0,446$, $p = 0,008$), так і в ротовій рідині ($r = 0,378$, $p = 0,021$). Також визначені взаємозв'язки вмісту сіалових кислот у шлунковому соку зі ступенем та стадією гастриту за OLGA ($r = 0,431$, $p < 0,01$; $r = 0,482$, $p < 0,01$), рівня гексозамінів у ротовій рідині — з КЕЯ ($r = 0,447$, $p = 0,037$).

Таким чином, біохімічний та морфометричний аналіз ранніх змін, пов'язаних з розвитком КМ шлункових залоз, виявив, що атрофія залоз та КМ супроводжується підвищенням кількості гексозамінів у ротовій рідині пацієнтів, у той час як фруктоза вірогідно підвищується тільки у пацієнтів з атрофією, а глікопротеїни — у пацієнтів з поширеною КМ (рис. 6). При цьому рН ротової рідини вірогідно знижується з розвитком та поширенням кишкової метаплазії, а кількість гексозамінів та сіалових кислот у шлунковому соку підвищується.

Висновки

1. У хворих на хронічний атрофічний гастрит у 19,1 % випадків у тілі шлунка та в 42,9 % випадків в антральному його відділі виявлялась гіперплазія нативних залоз СОШ. Морфометричне дослідження показало виражене вірогідне зменшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення у хворих з КМ, обмеженою антральним відділом шлунка, та коефіцієнта еліптичності ядер нативних клітин у пацієнтів із поширеною КМ.

2. У хворих з кишковою метаплазією в 82 % випадків зі збільшенням в 3 рази вмісту сіалових кислот у шлунковому соку спостерігали підвищення рівня гексозамінів на 35 %, тоді як у пацієнтів з лише атрофічними змінами шлунка відзначали зменшення рівня гексозамінів у 2 рази порівняно з контрольними показниками ($p < 0,05$).

3. Поширення кишкової метаплазії у шлунку асоціюється з підвищенням кількості глікопротеїнів та гексозамінів у ротовій рідині пацієнтів, у той час як сіалові кислоти у цій біологічній рідині підвищуються в усіх досліджуваних групах.

4. Виділені морфофункціональні критерії оцінки структурних змін шлунка передракової спрямованості дозволять персоніфікувати тактику ведення хворого на хронічний атрофічний гастрит.

Перспективи подальших досліджень. Комплексне вивчення морфофункціональних змін шлунка та співвідношення агресивних і протективних факторів ротової рідини дозволить визначити групи ризику хворих з передраковими станами.

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, оформлення статті; Гайдар Ю.А. — проведення та аналіз гістологічних досліджень; Кленіна І.А. — проведення біохімічних досліджень та їх аналіз; Петішко О.П. — створення електронної бази даних, статистична обробка матеріалу, редагування статті.

Список літератури

1. Jencks D.S., Adam J.D., Borum M.L. Overview of current concepts in gastric intestinal metaplasia and gastric cancer. *Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 14(2). P. 92-101.

2. Fang Y., Chen L., Chen D.F. Prevalence, histologic and clinical characteristics of heterotopic gastric mucosa in Chinese patients. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. № 46. P. 17588-1794.

3. Fan X. et al. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2020. Vol. 99(21). P. e20361.

4. Isajevs S. et al. High-risk individuals for gastric cancer would be missed for surveillance without subtyping of intestinal metaplasia. *Virchows Arch.* 2021.
5. Ткач С.М. Современные подходы к классификации, диагностике и ведению больных с хроническим гастритом в свете международного Киотского консенсуса. *Сучасна гастроентерологія.* 2016. № 1 (87). С. 110-116.
6. Никишаев В.И., Болотских Н.А., Тумак И.Н. Ведение пациентов с предраковыми состояниями и повреждениями в желудке. *Клинические рекомендации Укр. журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії.* 2013. № 1 (17). С. 25-50.
7. Степанов Ю.М., Сімонова О.В., Мосійчук Л.М. Сучасні ендоскопічні методи діагностики передракових станів шлунка: проблеми і перспективи. *Гастроентерологія.* 2017. № 1(51). С. 85-93.
8. Song H., Ekheden I.G., Zheng Z. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ.* 2015. Vol. 351. P. h3867.
9. Шушвал М.С., Волкова Л.В., Ныжник Л.М., Мусатов А.А. Предопухолевые и интраэпителиальные неопластические процессы при развитии карцином желудка. *Современные проблемы науки и образования.* 2019. № 4.
10. Sarosiek J., McCallum R.W. Do salivary organic components play a protective role in health and disease of the esophageal mucosa? *Digestion.* 1995. Vol. 56. Suppl. 1. P. 32-37.
11. Kim H.W. et al. Ascofuranone inhibits epidermal growth factor-induced cell migration by blocking epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 880. P. 173199.
12. Rugge M., de Boni M., Pennelli G. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2010. № 31. P. 1104-1111.

Отримано/Received 04.01.2022

Рецензовано/Revised 11.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 16.01.2022 ■

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>
 Yu.A. Gaydar, MD, PhD, Head of the laboratory of pathomorphology, 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>
 I.A. Klenina, PhD, Head of the department of the research sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5878-179x>
 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 own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the 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.

Authors' contribution: Mosyichuk L.M. — concept and design of research, writing an article; Gaidar Yu.A. — conducting and analysis of histological examinations; Klenina I.A. — conducting biochemical research and their analysis; Petishko O.P. — creation of an electronic database, statistical processing of material, editing of the article.

L.M. Mosyichuk, Yu.A. Gaydar, I.A. Klenina, O.P. Petishko

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

Morphofunctional parallels of the stomach in patients with chronic atrophic gastritis

Abstract. Background. Despite some progress in addressing gastric cancer, a marked reduction in morbidity in all developed countries, the search for changes that precede carcinogenesis remains relevant and far from complete. The purpose of the study: to assess the content of aggressive and protective factors of gastric juice and oral fluid in comparison with morphological changes in patients with chronic atrophic gastritis. **Materials and methods.** The study included 56 patients: group I included 12 patients with atrophic changes of the gastric mucosa of varying severity, group II — 24 patients with atrophic changes diagnosed with intestinal metaplasia only in the antrum of the stomach, in group III group — 20 patients with intestinal metaplasia in the body and antrum of the stomach. The control group consisted of 16 healthy individuals. Assessment of the degree of atrophy and inflammation in the gastric mucosa was performed with the subsequent determination of integral indicators — stage and degree of atrophy according to the OLGA system and metaplasia — according to the OLGIM system. According to the morphometric study of sections using a light microscope XSP-139TP ("Ulab", Ukraine) calculated indicators: nuclear-cytoplasmic ratio, the ellipticity of the nuclei. The content of glycoproteins, sialic acids, fucose, hexosamines was determined in gastric juice and oral fluid. **Results.** Morphometric study showed a significant decrease in the nuclear-cytoplasmic ratio to $(0.12 \pm 0.04) \%$ in patients of group III. The coefficient of ellipti-

city of the nuclei of native cells decreased with the development of intestinal metaplasia: in group I it was equal to $(0.76 \pm 0.04) \%$, for group II it was $(0.65 \pm 0.11) \%$, and for group III — $0.41 \pm 0.12) \%$. In patients with intestinal metaplasia in 82 % of cases with a 3-fold increase in the content of sialic acids in gastric juice was diagnosed with an increase in hexosamines by 35 %, while patients with only atrophic changes in the stomach showed a decrease in hexosamines 2 times compared to controls ($p < 0.05$). The spread of intestinal metaplasia in the stomach is associated with an increase in the amount of glycoproteins and hexosamines in the oral fluid of patients, while sialic acids in this biological fluid are increased in all study groups. There are direct relationships between the presence of intestinal metaplasia in the body of the stomach and the content of glycoproteins in both gastric juice ($r = 0.446$, $p = 0.008$) and in oral fluid ($r = 0.378$, $p = 0.021$). The relationship between the content of sialic acids in gastric juice with the degree and stage of gastritis by OLGA ($r = 0.431$, $p < 0.01$; $r = 0.482$, $p < 0.01$), the level of hexosamines in oral fluid with the coefficient of ellipticity of the nuclei ($r = 0.447$, $p = 0.037$). **Conclusions.** A comprehensive study of morpho-functional changes in the stomach and the ratio of aggressive and projective factors of oral fluid will determine the risk groups of patients with precancerous conditions.

Keywords: intestinal metaplasia; gastric juice; oral fluid; histology of gastric mucosa

Changes in serum somatostatin level and its association with calcium metabolism indicators in patients with gastroesophageal reflux disease and spinal injuries of degenerative-dystrophic and inflammatory genesis

Abstract. Background. The study of clinical features, factors and levels of various biologically active substances that may play an important role in the pathogenetic mechanism of gastroesophageal reflux disease (GERD) in combination with degenerative-dystrophic or inflammatory lesions of the spine, is an extremely important problem of the modern medical community. The purpose of the research is to determine the peculiarities of changes in the level of serum somatostatin (SST) and its relationship with calcium metabolism in patients with GERD and spine lesions of degenerative-dystrophic and inflammatory genesis. **Materials and methods.** 84 patients with spinal lesions of degenerative-dystrophic or inflammatory genesis in combination with GERD were examined. The examined patients with GERD were divided into two groups depending on the form of spine injury. Group I included 44 patients with osteochondrosis (OS) of the cervical and thoracic spine (SpA). Group II consisted of 40 patients with spinal arthritis. **Results.** There was a significant increase in the level of serum SST in both groups of the studied patients with GERD and spine injury of degenerative-dystrophic or inflammatory origin. At the same time, a more pronounced deviation from the norm was detected in group II of patients (increase up to (0.756 ± 0.027) pg/ml, $p < 0.01$). Determination of level 25(OH)D in serum indicates vitamin D₃ deficiency in patients with GERD and OS (decrease to (23.35 ± 0.71) ng/ml, $p < 0.05$) and its deficiency in patients with SpA (decrease to (18.66 ± 0.52) ng/ml, $p < 0.01$). Serum 25(OH)D levels also decreased more markedly in the atypical clinical course of GERD in the examined patients. **Conclusions.** In patients with GERD with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine, an increase in the level of serum SST was found with the most pronounced deviation from the norm in atypical manifestation of GERD. A correlation between SST and a decrease in the level of 25(OH)D and Ca⁺⁺, mainly in patients with atypical clinical course of GERD, was established.

Keywords: esophageal, extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease; osteochondrosis; spondyloarthritis; somatostatin; vitamin D₃; calcium

Introduction

Among the lesions of the spine, accompanied by neurological manifestations, the most common are degenerative-dystrophic processes. They are among the most common pathologies, and the rate of neurological manifestations of degenerative-dystrophic lesions of the spine in all diseases of the peripheral nervous system is significant [1].

Seronegative spondyloarthropathy (SpA) is a group of interrelated clinically intersecting chronic inflammatory rheumatic diseases, including idiopathic ankylosing spondylitis (the most typical form), reactive arthritis, psoriatic arthritis and enteropathic arthritis associated with an inflammatory bowel disease. The most characteristic clinical feature of SpA is back pain, which has an inflammatory

nature. Differential diagnosis among these forms, especially in the early stages, is not always possible due to the unclear clinical features of different forms, but this usually does not affect the tactics of their treatment [2].

According to current guidelines, patients are prescribed nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to reduce pain and improve quality of life in cases of musculoskeletal disorders. During treatment with this group of drugs, the occurrence of side effects is very common. The main negative property of all NSAIDs is the high risk of side effects from the digestive tract. Dyspeptic disorders are observed in 30–40 % of patients receiving NSAIDs, erosions and ulcers in the stomach and duodenum in 10–20 %, and bleeding and perforations in 2–5 %. Dyspepsia is the main reason for discontinuation of NSAID treatment in more than 50 % of cases. Dyspepsia is most often observed in patients with a history of gastrointestinal pathology [3].

The prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in Western populations over the past 30 years has a clear tendency to increase and varies from 10 to 30 % [4, 5]. The study of GERD is also relevant due to both typical and atypical (bronchopulmonary, cardiac, dental, otolaryngological) clinical manifestations of the disease, which complicate the diagnosis of GERD [6]. In the pathogenesis of GERD, as in other acid-dependent pathological conditions, the leading is a disturbance of the balance between aggressive and protective factors in the esophageal mucosa with the predominance of the former [5].

Thus, the study of clinical features, factors and levels of various biologically active substances that may play an important role in the pathogenetic mechanism of GERD in combination with degenerative-dystrophic or inflammatory lesions of the spine, is an extremely important problem of the modern medical community.

The purpose of the study is to determine the peculiarities of changes in the level of serum somatostatin (SST) and its relationship with calcium metabolism in patients with GERD and spine lesions of degenerative-dystrophic and inflammatory genesis.

Materials and methods

84 patients with spinal lesions of degenerative-dystrophic or inflammatory genesis in combination with GERD were examined. The examined patients were hospitalized in Rheumatology, Neurology, Traumatology and Gastroenterology Departments of Municipal Non Profit Enterprise “Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after Andrii Novak” of Transcarpathian Regional Council, and patients who were on outpatient observation by family doctors at the place of residence, as well as underwent dental treatment at Dental Plus Clinic in the period of 2019–2021. The examined patients with GERD were divided into two groups depending on the form of spine injury. Group I included 44 patients with osteochondrosis of the cervical and thoracic spine, among them there were 26 males (59.1 %) and 18 females (40.9 %), with the average age of (43.7 ± 3.8) years. Group II consisted of 40 patients with spinal arthritis. Among them there were 16 males (40.0 %) and 24 females (60.0 %), with the average age of (46.9 ± 5.1) years.

The control group included 20 healthy individuals: 11 males (55.0 %) and 9 females (45.0 %) without lesions of the musculoskeletal system and upper gastrointestinal tract. The average age was (43.2 ± 4.6) years.

All studies were performed with the consent of patients, and their methodology was in line 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 the legislation of Ukraine.

The diagnosis of GERD was established according to the criteria of the unified clinical protocol (order of the Ministry of Health of Ukraine dated 31.10.2013 № 943) taking into account complaints, endoscopic examination data, etc. To confirm the diagnosis, the examined patients underwent fibroesophagogastroduodenoscopy (FEGDS) using endoscopy equipment Pentax ERM-3300 video processor and flexible fiber endoscopes Pentax E-2430, GIF-K20. Also, 24-hour pH monitoring according to the method of Prof. V.N. Chernobrov was performed. The Los Angeles (LA) classification (1998) was used for endoscopic assessment of the degree of damage to the esophagus: Grade A — one (or more) mucosal break no longer than 5 mm, that does not extend between the tops of two mucosal folds; Grade B — one (or more) mucosal break more than 5 mm long that does not extend between the tops of two mucosal folds; Grade C — one (or more) mucosal break that is continuous between the tops of two or more mucosal folds but which involves less than 75 % of the circumference; Grade D — one (or more) mucosal break which involves at least 75 % of the oesophageal circumference [7].

The diagnosis of spondyloarthritis (SpA) was established on the basis of diagnostic criteria of the American College of Rheumatology (ACR, 2018) and European League Against Rheumatism (EULAR, 2018). Osteochondrosis (OC) of the cervical and thoracic spine was diagnosed on the basis of physical and general clinical methods, as well as the results of computed tomography of the above sections of the spine. To study the motor ability of the spine, a functional assessment of spine mobility and muscle strength of the back and abdomen was performed (Schober test, spine extension, finger-floor test, functional tests to determine the strength endurance of the extensor muscles of the back and abdomen), in accordance with the recommendations of the American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS, 2018) [8, 9].

All patients were tested for serum somatostatin level by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using Human Somatostatin EIA-1 Kit test system No. 1.03930004301 from Ray Biotech. The level of total calcium (Ca^{++}) in the serum of the examined patients was determined by colorimetric method. The level of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) was also determined to assess the status of vitamin D in the examined patients using an immunochemical method with electrochemiluminescent detection (ECLIA — Cobas 6000), using Roche Diagnostics (Switzerland) test systems. The level < 20 ng/ml was evaluated as vitamin D deficiency; $20.0 - < 30$ ng/ml — insufficiency, and the level ≥ 30 ng/ml was considered optimal. The level of total calcium in the serum was determined by chlorimetric method.

The inclusion criteria were as follows: the presence of clinical symptoms (typical and atypical) of GERD, detection of FEGDS changes in the esophageal mucosa characteristic of GERD, spondyloarthritis, and osteochondrosis of cervical and thoracic spine.

The exclusion criteria were as follows: functional or organic diseases of the esophagus, stomach and duodenum, non-erosive form of GERD, Barrett’s esophagus, *Helicobacter pylori* positive patients, and patients with psychiatric and oncological diseases.

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

Results

Complaints of digestive organs characteristic of GERD (typical esophageal manifestations) were more often found in patients of group I — 54.5 % of the examined patients ($p < 0.05$), while patients of group II were more often diagnosed with extraesophageal forms of GERD — 57.5 % of the examined patients ($p < 0.05$). The leading clinical mani-

festation of the upper digestive tract lesions in patients of both groups was acid regurgitation, heartburn, sore throat and dysphagia.

Atypical manifestation of GERD in patients of both groups were more often manifested by dental, otolaryngological “masks”. At the same time, there was a difference: patients of group I with OC of the cervical and thoracic spine more often had dental form of GERD (40.0 % of subjects, respectively — $p < 0.05$), while patients with SpA were more often diagnosed with otolaryngological “mask” of GERD (43.5 % of examined patients — $p < 0.05$). The cardiac form of GERD was 7.4 % more common in SpA ($p < 0.05$), while the bronchopulmonary form of reflux disease was found with almost equal frequency in patients of both groups (15.0 % and 13.0 % of the examined patients, respectively). The results are shown in Table 1.

FEGDS confirmed the diagnosis of GERD in all examined patients in both groups with spinal cord injury of degenerative-dystrophic or inflammatory origin. At endoscopic examination in all patients of both groups it was manifested by gastroesophageal reflux and reflux esophagitis (RE) of varying severity (Table 2)

Table 1 — Clinical manifestations of GERD in the examined patients, %

Symptoms	Group I patients (n = 44)	Group II patients (n = 40)
Typical manifestation of GERD	(n = 24) 54.5*	(n = 17) 42.5
Atypical manifestation of GERD	(n = 20) 45.5	(n = 23) 57.5*
Dental	40.0*	26.1
Otolaryngological	35.0	43.5*
Bronchopulmonary	15.0	13.0
Cardiac	10.0	17.4*

Note. The difference between the indicators in patients of groups I and II within the clinical form of the disease is significant: * — $p < 0.05$.

Table 2 — The nature of endoscopic changes in the examined patients of group I, %

Endoscopic manifestations (LA classification)	Typical manifestation of GERD (n = 24)	Atypical manifestation of GERD (n = 20)			
		Dental (n = 8)	Otolaryngological (n = 7)	Bronchopulmonary (n = 3)	Cardiological (n = 2)
LA-A	20.8	—	—	—	—
LA-B	50.0 *	50.0*	57.1**	66.7	100.0
LA-C	29.2	37.5	42.9	33.3	—
LA-D	—	12.5	—	—	—

Note. The difference between the indicators in patients of groups I and II within the clinical form of the disease is significant: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$.

Table 3 — The endoscopic changes in the examined patients of group II, %

Endoscopic manifestations (LA classification)	Typical manifestation of GERD (n = 17)	Atypical manifestation of GERD (n = 23)			
		Dental (n = 10)	Otolaryngological (n = 6)	Bronchopulmonary (n = 4)	Cardiac (n = 3)
LA-A	11.8	—	—	—	—
LA-B	47.1	30.0	33.3	50.0	33.3
LA-C	35.2*	50.0*	50.0	50.0	66.7
LA-D	5.9	20.0*	16.7**	—	—

Note. The difference between the indicators in patients of groups I and II within the clinical form of the disease is significant: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$.

It was noted that in the group of patients with OS, the severity of RE more often corresponded to LA-B, both in the typical and atypical course of GERD. In patients of group I LA-A and LA-C was found almost with the same frequency (20.8 % and 29.2 % of patients), while none of the patients with typical manifestation of GERD were diagnosed with LA-A. In patients with OS of the spine and atypical manifestation of GERD most often LA-B was detected during FEGDS.

During endoscopic examination, patients of group II with SpA and the typical manifestation of GERD were more often diagnosed with esophageal lesions of LA-B (47.1 % of patients), while in extraesophageal forms of GERD lesions of the esophagus more often corresponded to LA-C. In contrast to patients of group I, with SpA often had candida esophagitis (CE), mainly in the atypical course of GERD. Thus, 40.0 % of patients had dental manifestations and 33.3 % of patients otolaryngological “masks” ($p < 0.01$).

There was a significant increase in the level of serum SST in both groups of the studied patients with GERD and spine injury of degenerative-dystrophic or inflammatory origin. At the same time, a more pronounced deviation from the norm was detected in group II of patients (increase up to (0.756 ± 0.027) pg/mL, $p < 0.01$). Noteworthy is the change in the level of SST in the serum in both groups of the examined patients depending on the clinical form of GERD, with the maximum increase in patients with atypical manifestation of GERD. Determination of level 25(OH)D in serum indicates vitamin D₃ deficiency in patients with GERD and OS (decrease to (23.35 ± 0.71) ng/mL, $p < 0.05$) and its deficiency in patients with SpA (decrease to (18.66 ± 0.52) ng/mL, $p < 0.01$). Serum 25(OH)D levels also decreased more

markedly in the atypical clinical course of GERD in the examined patients. The analysis of the obtained data indicates a decrease in serum calcium with the maximum deviation from the norm in patients of group II with atypical manifestation of GERD (decrease to (1.82 ± 0.05) mmol/L at a rate of (2.41 ± 0.12) mmol/L, $p < 0.01$).

Correlation analysis established the relationship between serum SST and a decrease in serum 25(OH)D and Ca⁺⁺. At the same time, a strong correlation was found between these indicators in patients of group II with the atypical clinical course of GERD; a moderate correlation was found in esophageal manifestations of reflux disease. In patients of group I, the correlation between these indicators was established mainly in patients with atypical manifestation of GERD (Table 5).

Thus, in patients with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine GERD is more often manifested by atypical clinical symptoms. Examination of serum SST level indicates its increase with the most pronounced deviation from the norm in extraesophageal manifestations of GERD. In this case, a correlation was found between the increase in serum SST level and the decrease in the level of 25(OH)D and Ca⁺⁺ in these patients.

Discussion

Studies of pathogenetic links of GERD formation in various pathological states are being carried out. Especially relevant is the study of the combined course of GERD with diseases that require treatment with NSAIDs, which can adversely affect the condition of the mucous membrane of the upper digestive tract. In this case, exogenous and endogenous factors affect the tonus of the lower esophageal

Table 4 — Levels of somatostatin and indicators of calcium metabolism in the blood serum of the examined patients

Examined patients	Indicator		
	SST, pg/mL	25(OH)D, ng/mL	Ca ⁺⁺ , mmol/L
Control group (n = 20)	0.471 ± 0.028	34.11 ± 0.88	2.41 ± 0.12
Group I (n = 44)	0.568 ± 0.024[#]	23.35 ± 0.71[#]	2.08 ± 0.07[#]
Typical manifestation of GERD (n = 24)	0.553 ± 0.021 [#]	26.77 ± 0.33 [#]	2.15 ± 0.05 [#]
Atypical manifestation of GERD (n = 20)	0.581 ± 0.039 ^{#, +}	19.65 ± 0.26 ^{##, +}	1.97 ± 0.08 ^{##, +}
Group II (n = 40)	0.756 ± 0.027^{##, **}	18.66 ± 0.52^{##, *}	2.00 ± 0.06[#]
Typical manifestation of GERD (n = 17)	0.723 ± 0.040 ^{##, **}	24.56 ± 0.41 [#]	2.04 ± 0.07 ^{#, *}
Atypical manifestation of GERD (n = 23)	0.789 ± 0.035 ^{##, **, +}	16.27 ± 0.62 ^{##, *, ++}	1.82 ± 0.05 ^{##, *, ++}

Notes: the difference between the indicators in patients of groups I and II and the control group is significant: [#] — $p < 0.05$; ^{##} — $p < 0.01$; the difference between the indicators in patients of groups I and II within the clinical form of the disease is significant: ^{*} — $p < 0.05$; ^{**} — $p < 0.01$; the difference between the indicators in patients of groups I and II with esophageal and extraesophageal manifestation of GERD is significant: ⁺ — $p < 0.05$; ⁺⁺ — $p < 0.01$

Table 5 — Comparison of the level of somatostatin with the indicators of calcium metabolism in the serum of the examined patients depending on the clinical form of GERD

Indicator	SST level			
	Group I (n = 44)		Group I (n = 40)	
	Typical manifestation of GERD	Atypical manifestation of GERD	Typical manifestation of GERD	Atypical manifestation of GERD
25(OH)D	r = 0.56; p < 0.05	r = 0.82; p < 0.01	r = 0.68; p < 0.05	r = 0.94; p < 0.01
Ca ⁺⁺	—	r = -0.74; p < 0.05	r = 0.66; p < 0.05	r = 0.90; p < 0.01

sphincter (LES), contributing to the formation of GERD. It is known that the pressure in the LES decreases under the influence of some hormones of the gastrointestinal tract: glucagon, gastrin, somatostatin, cholecystokinin, secretin, vasointestinal peptide and enkephalin [10]. Thus, several peptide hormones that regulate food consumption (ghrelin, adipokines), gastric acid secretion and gastrointestinal motility play an important role in the formation of GERD. The pathogenesis of GERD is multifactorial, but not completely clear, especially in comorbid conditions [11].

Somatostatin was first identified in extracts of the hypothalamus as a factor capable of inhibiting the release of growth hormone. Subsequent studies have found that SST is widely produced in the body, including other parts of the brain, small intestine, pancreatic islets and stomach. Currently, SST is considered both a hormone and a paracrine regulator. It usually acts as an inhibitor of certain physiological processes, such as gastrin secretion in the stomach and insulin secretion in pancreatic islets. The main amount of circulating SST comes from the intestines, not from pancreatic islets [12].

In our opinion, the study of serum SST that inhibits the level of somatotrophic hormone, thus affecting the growth of the body as a whole, in particular calcium metabolism, and possibly LES, can play a significant role in the formation of combined pathology, such as GERD in patients with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine.

Somatostatin plays an important role in regulating metabolic processes, including mineral metabolism [13, 14]. The results of our studies indicate a high level of SST in patients with GERD in combination with OS or SpA of the spine. At the same time, a correlation was found between the decrease in the level of vitamin D₃ and calcium and SST in the serum. The high share of atypical forms of GERD in the examined patients with combined pathology is noteworthy. Atypical manifestation of GERD (especially dental and otolaryngological “masks”) of reflux disease are associated with pronounced endoscopic changes, which corresponds to LA-B and LA-C. Thus, in patients with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine, often the signs of GERD can be underestimated by related specialists. In the treatment of these patients a comprehensive approach of doctors of different specialties (dentists, otolaryngologists, pulmonologists, cardiologists, etc.) is required.

Further research in this area is needed to clarify the processes underlying the occurrence/progression of lesions of the digestive organs (especially the upper digestive tract) in patients with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine. Digestive tract lesions should also be considered through the prism of possible adverse effects on musculoskeletal disorders. This is especially evident in dental “masks” of GERD, when the negative impact of acid refluxant causes caries and other changes in the oral cavity, and can also lead to complications during dental implantation.

Conclusions

In patients with GERD with degenerative-dystrophic and inflammatory lesions of the spine, an increase in the level of serum SST was found with the most pronounced de-

viation from the norm in atypical manifestation of GERD. A correlation between SST and a decrease in the level of 25(OH)D and Ca⁺⁺, mainly in patients with atypical clinical course of GERD, was established.

References

1. Свиридова Н.К., Середа В.Г., Попов О.В. та ін. Дегенеративно-дистрофічні захворювання хребта: особливості діагностики та лікування. *East European Journal of Neurology*. 2015. Issue 02 (02), March-April. P. 14-26.
2. Шостак А.Н. Серонегативные спондилоартропатии: новое в диагностике и лечении. *Consilium Medicum*. 2014. № 12 (16). С. 32-34.
3. Бабінець Л.С., Галабіцька І.М. Оцінювання панкреатотропної і суглобової ефективності внутрішньоклітинного системного ензиму при остеоартрозі. *Сімейна медицина*. 2020. № 5–6 (91–92). С. 66-69.
4. Конькова Л.А., Коньков А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: внепищеводные проявления. *Медицинский вестник МВЛ*. 2016. № 2 (81). С. 47-50.
5. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2013. № 108. P. 308-328. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
6. Свиридова Т.Н., Алексеев Н.Ю., Козлов Ю.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: метод. указания. Воронеж, 2009. С. 69.
7. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999. № 45 (2). P. 172-180. doi: 10.1136/gut.45.2.172.
8. Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. *Научно-практическая ревматология*. 2017. № 55 (2). С. 138-150.
9. WHO (2011). World Health Organization, Global Recommendations on Physical Activity for Health. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf.
10. Boichuk V. The role of pepsinogenes and some intestinal hormones in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *EUREKA: Health Sciences*. 2018. № 1. P. 3-8.
11. Chen J., Guo B., Guo Z. et al. Association of serum gastric inhibitory polypeptide and pancreatic polypeptide levels with prolonged esophageal acid exposure time in refractory gastroesophageal reflux. *Medicine*. 2019. № 98. P. 23. DOI: 10.1097/MD.00000000000015965.
12. Sans M.D., Bruce J., Williams J.A. Regulation of Pancreatic Exocrine Function by Islet Hormones. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2020. № 1. P. 1-37. DOI: 10.3998/panc.2020.01.
13. Silve C., Liberherr M., Garabedian M. et al. Somatostatin and Vitamin D3 Metabolites in Rat Calvarium: In Vitro Evidence for Physiological Interaction. *Endocrinology*. 1981. Vol. 109. Issue 5. P. 1454-1462. <https://doi.org/10.1210/endo-109-5-1454>.
14. Ajmal A., Haghshenas A., Attarian S. et al. The effect of somatostatin analogs on vitamin D and calcium concentrations in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2014. № 17(4). P. 366-373. doi: 10.1007/s11102-013-0514-0.

Received 11.01.2022

Revised 22.01.2022

Accepted 24.01.2022 ■

Information about authors

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

S.A. Tsoka, Assistant of the Department of Hospital Therapy, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: stanislav.tsoka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2790-1357>

Ya.F. Filak, PhD, Associate Professor, Head of the Department of physical rehabilitation, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: filakfelix19@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7510-263X>

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

Information about funding. The scientific research was carried out within the scientific topic of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine: "Polymorbid pathology in diseases of the digestive system, features of pathogenesis, the possibility of correction" (state registration number 0118U004365) and "Clinical and pathogenetic peculiarities of multimorbid diseases formation in case of digestive system affection and development of the differentiated schemes of their therapy in a COVID-19 pandemic" (state registration number 0121U110177).

Authors' contribution. Szircsak Ye.S. — study concept and design, obtained data analysis; Tsoka S.A. — processing and analysis of materials, manuscript writing; Filak Ya.F. — selection of thematic patients, collection and processing of materials. Authors are responsible for the content and it does not necessarily represent the official views of the National Institutes.

Сірчак Є.С., Цюка С.А., Філак Я.Ф.

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

**Зміна рівня соматостатину у сироватці крові
та його зв'язок з показниками кальцієвого обміну у хворих
на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та ураження хребта
дегенеративно-дистрофічного та запального генезу**

Резюме. Актуальність. Дослідження особливостей клінічного перебігу, а також факторів та рівнів різних біологічно активних речовин, що можуть посідати вагоме місце у патогенетичному механізмі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у поєднанні з дегенеративно-дистрофічними чи запальними ураженнями хребта, є надзвичайно актуальною проблемою сучасної медичної спільноти. **Мета:** визначити особливості зміни рівня соматостатину (ССТ) у сироватці крові та його зв'язок з показниками обміну кальцію у хворих на ГЕРХ та ураження хребта дегенеративно-дистрофічного та запального генезу. **Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням знаходилися 84 хворі з ураженням хребта дегенеративно-дистрофічного чи запального генезу у поєднанні з ГЕРХ. Обстежених хворих на ГЕРХ розподілено на дві групи залежно від форми ураження хребта: у І групу ввійшли 44 хворі з остеохондрозом (ОХ) шийного та грудного відділів хребта, а ІІ групу становили 40 пацієнтів із спондилоартритом (СА) хребта. **Результати.** Встановлено вірогідне збільшення рівня ССТ у сироватці крові в обох групах досліджуваних пацієнтів з ГЕРХ та ураженням хреб-

та дегенеративно-дистрофічного чи запального генезу. При цьому більш виражене відхилення від норми визначено у ІІ групі пацієнтів (збільшення до $0,756 \pm 0,027$ пг/мл, $p < 0,01$). Визначення рівня 25(ОН)D у сироватці крові вказує на недостатність вітаміну D₃ в організмі у хворих на ГЕРХ та ОХ (зниження до $23,35 \pm 0,71$ нг/мл, $p < 0,05$) та його дефіцит у пацієнтів із СА (зниження до $18,66 \pm 0,52$ нг/мл, $p < 0,01$). Рівень 25(ОН)D у сироватці крові також більш виражено знизився при атиповому клінічному перебігу ГЕРХ в обстежених хворих. **Висновки.** У хворих на ГЕРХ з дегенеративно-дистрофічними та запальними ураженнями хребта встановлено збільшення рівня ССТ у сироватці крові із максимально вираженим відхиленням від норми при позастравохідному клінічному перебігу рефлюксної хвороби. Установлено залежність між показником ССТ та зниженням рівня 25(ОН)D та Ca⁺⁺ у сироватці крові переважно у хворих з атиповим клінічним перебігом ГЕРХ.

Ключові слова: стравохідні, позастравохідні прояви гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби; остеохондроз; спондилоартрит; соматостатин; вітамін D₃; кальцій

УДК 616.33-036.3-006:616.839-009]-007-085.851

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.1.2022.482>

Мосійчук Л.М., Зигало Е.В., Шевцова О.М., Сердюченко О.М., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Персоніфікований підхід до лікування вегетативних розладів у хворих з преканцерозними станами шлунка з використанням комплексу Pure Purr

Резюме. Актуальність. Показники варіабельності серцевого ритму є надійними та об'єктивними індикаторами тону вегетативної нервової системи (ВНС), який відображає зміни у психоемоційному стані людини на фоні розвитку стресу. Програми з управління стресом включають різні релаксаційні техніки і когнітивну поведінкову терапію. Тому **метою дослідження** було оптимізувати лікування хворих на хронічний атрофічний гастрит із вегетативними розладами за допомогою програмно-апаратного комплексу для парасимпатичної активації ВНС. **Матеріали та методи.** Показники варіабельності серцевого ритму були досліджені у 80 хворих на хронічний атрофічний гастрит за результатами PRECISE-діагностики, що дозволило виділити хворих із гіперсимпатикотонією та пролікувати їх за допомогою 10 сеансів на програмно-апаратному комплексі Pure Purr із оцінкою динаміки показників варіабельності серцевого ритму. **Результати.** 72,7 % хворих на хронічний атрофічний гастрит, у яких було виявлено зниження варіабельності серцевого ритму через активацію симпатикотонічного відділу ВНС та недостатню активність її парасимпатикотонічного відділу, злам адаптації, недостатню стресостійкість та функціональні резерви організму, пролікували методом нейростимуляції. Після лікування визначалась позитивна динаміка у вигляді значного збільшення варіабельності серцевого ритму шляхом підвищення її компонентів, що обумовлено впливом парасимпатичної нервової системи; це запобігає посиленню симпатичних впливів і покращує перебіг захворювання та прогноз через нормалізацію адаптації, функціональних резервів та стресостійкості організму хворих. **Висновки.** Лікування хворих на хронічний атрофічний гастрит із вегетативними розладами повинно бути комплексним, із включенням апаратного комплексу з програмним забезпеченням нейростимуляції, що спрямовано на зниження гіперсимпатикотонії з підвищенням адаптаційного потенціалу організму. **Ключові слова:** варіабельність серцевого ритму, гіперсимпатикотонія, хронічний атрофічний гастрит, адаптація, стрес, нейростимуляція

Вступ

Відомо, що хронічні патологічні процеси у шлунку супроводжуються порушеннями регуляторних механізмів клітинної проліферації та диференціювання, що призводить або до субституції, результатом якої є атрофія головних залоз при атрофічному гастриті, або до патологічної регенерації, відображенням якої є кишкова метаплазія (КМ), а це вже розцінюється як передраковий стан шлунка [1]. Остаточного патогенезу КМ залишається нез'ясованим, між тим виникненню та прогресуванню процесу сприяють численні предиктори,

впливи яких можуть реалізувати збій нейроендокринної регуляції (APUD-системи), а далі — дисрегуляцію між основними системами організму. Особливостями різноманітних дисрегуляцій при патологічних станах, зокрема при преканцерозах, є зниження адаптації, а також дисфункція найважливіших метаболічних процесів, що проявляється у зниженні їх варіабельності та у стандартизації базисних механізмів обміну, а спрощення системи регуляції — це шлях до дисрегуляції [2, 3].

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2022
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Зигало Е.В., к.м.н., старший науковий співробітник відділу мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastro@amnu.gov.ua
For correspondence: E.V. Zihalo, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Minimal Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, 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: +380567564440
Full list of authors information is available at the end of the article.

У сучасному суспільстві дуже актуальним є вплив стресогенних факторів на психіку та здоров'я людини. Дуже широке коло психосоматичних розладів, а також інших наслідків переживання хронічного стресу (депресія, тривожність тощо). З погляду фізіологічних механізмів, переживання як психічного, так і фізіологічного стресу людиною запускає каскад нервових та гормональних реакцій. При стресі активується симпатичний відділ вегетативної нервової системи (ВНС) і посилюється викид гормонів надниркових залоз, що змінює роботу більшості внутрішніх органів із підґрунтям до запуску канцерогенних реакцій [3, 4]. При будь-якій зміні функціонального стану людини — психічного, емоційного або при фізичній напрузі миттєво змінюється тонус ВНС у бік підвищення активності її симпатичного відділу. У спокійному ж стані активніший, як правило, парасимпатичний відділ. У тих галузях знань про людину, де важливим є своєчасне та об'єктивне визначення рівня напруги (психологія, психофізіологія, спортивна наука, медицина), вивчення вегетативного балансу найчастіше здійснюється за допомогою показників варіабельності серцевого ритму (ВСР). Ці показники дозволяють провести диференційовану діагностику вегетативних впливів як на серце, так і на весь організм загалом [5]. ВСР є одним із найперспективніших маркерів функції ВНС [6]. За допомогою компонентів часового домену аналізу ВСР визначають резерви адаптації та серцево-судинні ризики, а за допомогою частотного домену визначають симпатовагальний баланс ВНС [7].

Як відомо, активність усіх систем організму безперервно варіює. Вважається, що менша варіабельність життєво важливих констант спрямована на підтримання лише адекватної для них функції, тоді як більша варіабельність показника призначена для забезпечення кращого пристосування і може розглядатися як фізіологічний резерв регуляторів [8, 9]. Показники ВСР є надійними та об'єктивними індикаторами тону ВНС (її симпатичного та парасимпатичного відділів), який, у свою чергу, відображає зміни у психоемоційному стані людини на фоні розвитку стресу або будь-якої напруги. Вегетативна дезадаптація проявляється значним зниженням ВСР, підвищенням активності симпатичної нервової системи, ознаками перенапруги регуляторних систем. Існують реципрокні взаємодії між депресивними розладами та ризиком розвитку тяжкого перебігу гастроентерологічних захворювань з подальшим ризиком ускладнень. Одним з можливих механізмів, що забезпечують цей взаємозв'язок, може бути рівень парасимпатичних (вагальних) впливів. ВСР знижується при депресії та тривозі у пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями. Мабуть, тонус парасимпатичного відділу ВНС одночасно впливає на емоції, настрої та роботу внутрішніх органів [10].

Існує теорія, за якою ВСР може бути маркером здатності впізнавати соціальні знаки, що подаються іншими людьми. Підвищена ВСР пов'язана з кращою здатністю розпізнавати емоції. Програми з управління стресом включають різні релаксаційні техніки і когнітивну поведінкову терапію. Біологічний зворотний

зв'язок може полегшити досягнення релаксації, допомагаючи хворому краще усвідомлювати і контролювати свої фізіологічні процеси. У корекції спричинених стресом порушень, у тому числі й порушень травної системи, а також тривожно-депресивних розладів, застосовується методика нейростимуляції, яка є науково доведеним тригером, що використовується для активації окремих ланок ВНС. Технологія Pure Purr поєднує кілька звукових та візуальних стимулів, спрямованих на активацію парасимпатичної нервової системи. Ця технологія заснована на відкриттях у нейрофізіології, медицині, акустиці та комп'ютерній техніці, які використовуються для ініціювання фізіологічного процесу відпочинку, тобто алостазу. Буквально цей термін означає досягнення стабільності через зміни. Це активний механізм, що відіграє роль у нормалізації тону ВНС та підтриманні стабільності внутрішнього середовища тіла. Стан, у якому всі наші функції реалізуються повністю та економно залежно від навантаження, а рівень адаптації залишається високим тривалий час. У шоломі, який на 5 хв надягається на голову хворого, використана технологія повного занурення у віртуальну реальність, тобто повністю відсікаються зовнішні подразники. Робота шолома побудована на сенсорній взаємодії людини — візуальній та слуховій. Візуальна взаємодія є елементом емпатичної медитації, ритмічні аудіовізуальні імпульси налаштовуються на частоту фізіологічного дихання та серцебиття та синхронізуються з частотою дельта мозкових хвиль. Рандомізованими дослідженнями був доведений позитивний ефект цього комплексу на когнітивну функцію мозку та систему нейрогуморальної регуляції через синхронне спрацювання низки стимулів, таких як: візуальна послідовність, посилений ефект віртуальної реальності, гармонійна музика з технологією бінаурального ритму і модифіковане котяче муркотіння [11, 12].

Мета дослідження: оптимізувати лікування хворих на хронічний атрофічний гастрит із вегетативними розладами за допомогою програмно-апаратного комплексу для парасимпатичної активації ВНС.

Матеріали та методи

Обстежено 80 хворих на хронічний атрофічний гастрит. Залежно від поширення, локалізації та гістологічних змін у шлунку хворі були розподілені на групи: I групу становили 10 хворих з атрофічними змінами слизової оболонки шлунка (СОШ) різного ступеня вираженості; до II групи увійшло 20 хворих із кишковою метаплазією в антральному відділі шлунка, III група характеризувалась наявністю у 39 хворих тотальної кишкової метаплазії, яка охоплювала антральний відділ та тіло шлунка; IV група — 11 хворих із дисплазією. Контрольну групу становили 15 осіб.

Оцінку ВСР проводили за результатами PRECISE-діагностики за допомогою електрокардіографа CONTECT 8000GW (Китай) з блютуз-з'єднаннями і програмним забезпеченням. Для інтерпретації результатів ЕКГ виконано підключення до веб-сервісу AMAZON [12]. Аналізували наступні показники: симпатовагальний баланс HF/LF для визначення вегетативного тону-

су; RMSSD — оцінює рівень адаптації (кількісна оцінка виснаження резервів адаптації); загальну потужність спектра (Total power, TP), що свідчить про можливості функціональних резервів організму; стрес-індекс (Stress index, SI) визначає стресостійкість організму; SDNN — стандартне відхилення всіх NN-інтервалів, що визначає наявність і вираженість серцево-судинного ризику (СС-ризик).

При спектральному аналізі стаціонарних записів визначали наступні параметри ВСР: VLF-потужність у діапазоні дуже низькочастотних коливань (0,003–0,04 Гц), для характеристики активності гуморально-метаболических та центральних ерготропних механізмів регуляції серцевого ритму; LF-потужність у діапазоні низькочастотних коливань (0,04–0,15 Гц), для оцінки активності симпатичної ланки вегетативної регуляції; HF-потужність у діапазоні високочастотних коливань (0,15–0,40 Гц), що відображує активність парасимпатичної ланки вегетативної регуляції; TP — загальну потужність спектра (діапазон 0,003–0,4 Гц) як суми вищезазначених показників, що відтворює сумарний ефект впливу на серцевий ритм усіх рівнів регуляції; симпатико-парасимпатикотонічний баланс — LF/HF. Таким чином, комплексна оцінка ВСР передбачає діагностику функціональних станів ВНС. Зміни вегетативного балансу у вигляді активації симпатикотонічної ланки ВНС розглядаються як неспецифічний компонент адаптаційної реакції у відповідь на різні стресорні впливи. Тому серед обстежених хворих за результатами PRECISE-діагностики були виділені пацієнти із превалюванням симпатикотонічного відділу ВНС, яким призначався для лікування Pure Pump — програмно-

апаратний комплекс для парасимпатичної активації на основі гарнітури віртуальної реальності з дисплеєм з достатньою роздільною здатністю, вбудованим процесором, пам'яттю та стереодинаміками розширеного діапазону. Програмно-апаратний комплекс Pure Pump призначався курсом на 10 сеансів для відновлення автономної регуляції у складі комплексної терапії порушень адаптації та стресових розладів. Після курсу нейростимуляції у хворих вивчали динаміку показників ВСР за допомогою PRECISE-діагностики.

Результати та обговорення

За аналізом статистичних показників у групі з кишковою метаплазією в антральному відділі шлунка (II група) відзначено зниження окремих статистичних показників (RMSSD: (16,5 ± 1,8) мс² проти (78,3 ± 2,5) мс² у хворих I групи, p < 0,05; pNN50: (11,5 ± 1,7) мс² проти (16,8 ± 1,9) мс² у хворих I групи, p < 0,05), що обумовлено активацією симпатикотонічної ланки ВНС та зривом адаптації. У той же час відзначалось зниження частотних характеристик за рахунок усіх компонентів спектра, що також відображує підвищення симпатикотонічного впливу на ритм серця у цій групі. Індекс симпатовагальної взаємодії становив (1,5 ± 0,2) ум.од., що свідчило про нормотонію, таким чином, кишкова метаплазія виникає не тільки через домінуючий вплив симпатикотонічного відділу ВНС (табл. 1).

У хворих з тотальною КМ (III група) відзначалось вірогідне зниження рівнів RMSSD ((12,7 ± 1,4) мс² проти (78,3 ± 2,5) мс² у хворих I групи; p < 0,05), pNN50 ((6,1 ± 4,1) мс² проти (16,8 ± 1,9) мс² відповідно,

Таблиця 1 — Показники варіабельності серцевого ритму хворих на атрофічний гастрит

Показники ВСР	I група (n = 10)	II група (n = 20)	III група (n = 39)	IV група (n = 11)
SDNN, мс²	65,8 ± 2,6	39,4 ± 1,2	32,8 ± 1,5	54,3 ± 2,5
RMSSD, мс²	78,3 ± 2,5*	16,5 ± 1,8*	12,7 ± 1,4*	59,4 ± 1,9
pNN50, мс²	16,8 ± 1,9	11,5 ± 1,7**	6,1 ± 4,1*	15,4 ± 2,1
TP, мс²	3965,2 ± 27,6*	2432,4 ± 43,3*	951,6 ± 31,9**	832,8 ± 11,8
HF, мс²	6,9 ± 0,8	4,2 ± 0,6	4,8 ± 0,3**	7,4 ± 0,9
LF, мс²	8,7 ± 0,6	6,2 ± 0,7	12,7 ± 0,4**	5,9 ± 0,9
LF/HF, ум.од.	1,3 ± 0,2	1,5 ± 0,2	2,7 ± 0,1**	0,8 ± 0,2
VLF, мс²	14,8 ± 1,1	13,6 ± 1,2	13,7 ± 0,9	10,3 ± 1,0

Примітка. Вірогідність розходжень між групами: * — p < 0,05; ** — p < 0,01.

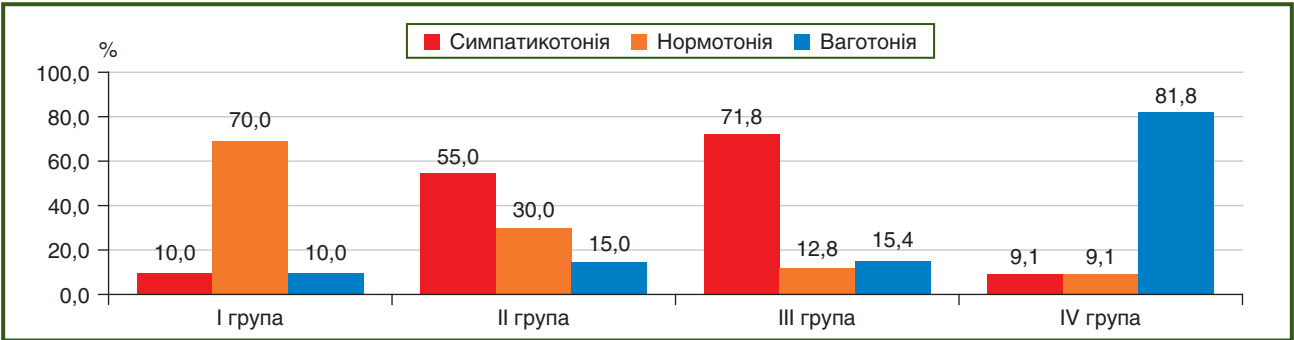


Рисунок 1 — Розподіл рівнів вегетативного тону серед обстежених хворих

Таблиця 2 — Критерії оцінки ВСР на основі часового та графічних методів

Показники ВСР	Нормальна ВСР	Помірно знижена ВСР (1 ступінь)	Низька ВСР (2 ступінь)	Ригідність ВСР (3 ступінь)
SDNN, мс	≥ 30	20–29	10–19	< 10
pNN50, %	≥ 2	1–2	0,3–1	< 0,3
TP	> 3000	1500–3000	3000–1500	< 300
Скатерограма	Ядриця хмари з великим розкидом	Ядриця хмари з малим розкидом	Ядриця хмари із декількох краплин	Ядриця хмари без розкиду
Гістограма	Нормальна, з широкою основою	Нормальна, з перевалюванням центрального стовпчика	Високий центральний стовпчик, 2–3 малих стовпчика	Екссесивна

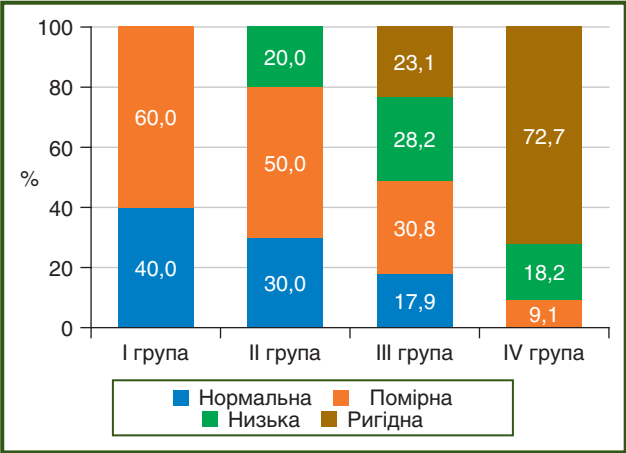


Рисунок 2 — Характер варіабельності серцевого ритму у хворих на атрофічний гастрит

$p < 0,05$), що свідчить про активацію симпатикотонічного відділу ВНС та зрив адаптації. Спостерігалось зниження також й спектральних показників ВСР. Так, загальна потужність спектра становила $(951,6 \pm 31,9) \text{ мс}^2$ проти $(3965,2 \pm 27,6) \text{ мс}^2$ у хворих I групи ($p < 0,01$) за рахунок всіх складових, але особливо високочастотних коливань $((4,8 \pm 0,3) \text{ мс}^2$ проти $(6,9 \pm 0,8) \text{ мс}^2$ у I групі ($p < 0,01$), що відображає зниження сумарного впливу всіх спектральних компонентів на синусовий ритм. При цьому коефіцієнт LF/HF становив $(2,7 \pm 0,1)$ ($p < 0,01$), що також підтверджує перевалювання симпатикотонії. Таким чином, поширення КМ відбувається через дисбаланс у ВНС у бік симпатикотонії та недостатність адаптаційно-компенсаторних реакцій.

Таблиця 3 — Вплив лікування із застосуванням програмно-апаратного комплексу Pure Purr на показники ВНС у хворих на хронічний атрофічний гастрит ($M \pm m$)

Показник	До лікування	Після лікування	Контрольна група (n = 15)
SDNN, мс ²	$38,9 \pm 7,6^{**}$	$66,4 \pm 5,2$	$54,6 \pm 8,5$
RMSSD, мс ²	$16,1 \pm 1,6^{**}$	$28,8 \pm 2,1$	$36,6 \pm 7,1$
pNN50, мс ²	$10,4 \pm 3,2^{**}$	$7,8 \pm 1,9$	$7,6 \pm 1,5$
TP, мс ²	$410,9 \pm 22,5^{**}$	$2530,8 \pm 34,7$	$2983,7 \pm 47,4$
LF/HF, ум.од.	$3,5 \pm 0,7^{**}$	$0,90 \pm 0,01$	$1,1 \pm 0,2$
SI, мс ²	$310,8 \pm 18,9^{**}$	$96,5 \pm 12,4$	$87,9 \pm 24,7$

Примітки: * — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою; # — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей до та після лікування.

У хворих із дисплазією (IV група) відзначається збільшення показника SDNN та показників RMSSD й pNN50 до значень, відповідальних за включення в регуляторний процес вагусних впливів. У цих хворих, на відміну від хворих інших груп, спостерігалось зниження індексу симпатовагальної взаємодії до $(0,8 \pm 0,2)$ ум.од., що свідчить про вагусну домінанту із виснаженням функціональних резервів організму і є несприятливою прогностичною ознакою.

Розподіл рівнів вегетативного тонусу серед обстежених хворих наведено на рис. 1.

Як видно з наведених даних, з поширенням кишкової метаплазії починає перевалювати симпатикотонічна ланка регуляції — до 71,8 % хворих III групи, тоді як у більшості хворих з дисплазією (81,8 %) спостерігається парасимпатикотонічний вегетативний тонус.

Градуїзовані критерії оцінки ВСР на основі часового та графічних методів наведені в табл. 2.

На рис. 2 відображені ступені зниження ВСР у хворих на атрофічний гастрит.

Слід зазначити, що з поширенням кишкової метаплазії у 51,3 % хворих III групи відзначалась низька та ригідна ВСР проти 20,0 % хворих II групи, що свідчить про несприятливий перебіг захворювання у цих хворих. У 60,0 % хворих II групи зустрічалась помірно знижена ВСР. Більша кількість хворих із дисплазією (72,7 %) знаходилась на рівні ригідної ВСР, що у сукупності з ваготонією апроксимувала обтяження хвороби.

Таким чином, з появою кишкової метаплазії у більшості хворих визначається зниження варіабельності серцевого ритму через активацію симпатикотонічного відділу ВНС та недостатню активність її парасимпати-

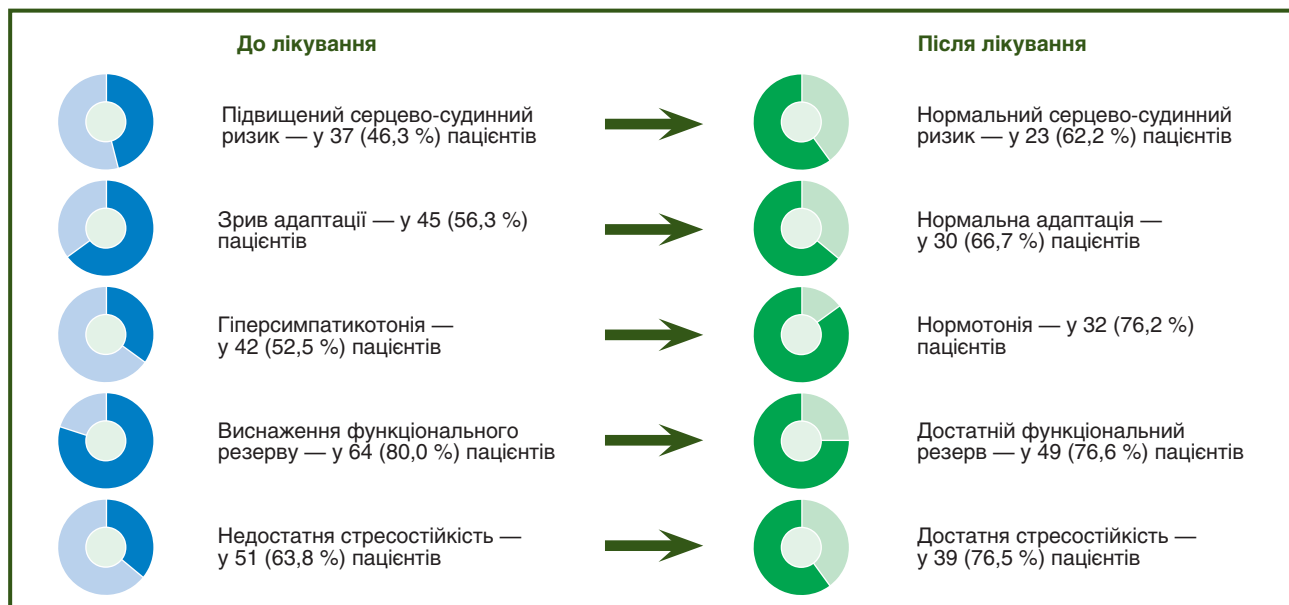


Рисунок 3 — Динаміка стану ВНС, рівня стресу та ризику серцево-судинних захворювань у хворих на хронічний атрофічний гастрит з вегетативними розладами в результаті лікування програмно-апаратним комплексом Pure Purr

котонічного відділу, що свідчить про зниження інтегрального впливу вегетативних механізмів регуляції та збільшення внеску гуморально-метаболических впливів у вегетативну регуляцію.

Для лікування було відібрано 42 хворі із вегетативними розладами у вигляді симпатикотонії, 51 хворий із недостатньою стресостійкістю, 45 хворих зі зривом адаптації, 64 хворі із недостатнім функціональним резервом організму та 37 хворих із підвищеним серцево-судинним ризиком (табл. 3).

Після 10 сеансів лікування на програмно-апаратному комплексі Pure Purr у 76,2 % хворих із симпатикотонією збільшувалась парасимпатична активація до $(0,90 \pm 0,01)$ ум.од. ($p < 0,05$), 66,7 % хворих із зривом адаптації переходили в стадію резистентності, при цьому рівень показника RMSSD підвищувався до $(28,8 \pm 2,1)$ мс² ($p < 0,05$); у 62,2 % хворих зменшувався СС-ризик із збільшенням показника SDNN до $(66,4 \pm 5,2)$ мс² ($p < 0,05$); функціональний резерв організму нормалізувався у 76,6 % хворих на фоні достатньої стресостійкості із нормальними значеннями показників TP та SI — $(2530,8 \pm 34,7)$ мс² та $(96,5 \pm 12,4)$ мс² відповідно ($p < 0,05$) (рис. 3).

Таким чином, у результаті проведеного лікування відзначена позитивна динаміка до значного збільшення варіабельності серцевого ритму шляхом підвищення її компонентів, що обумовлено впливом парасимпатичної нервової системи, запобігає посиленню симпатичних впливів і покращує перебіг захворювання та прогноз завдяки нормалізації адаптації, функціональних резервів та стресостійкості організму хворих на хронічний атрофічний гастрит.

Висновки

1. Вегетативна нервова система у хворих з преанперозними станами шлунка функціонує у режимі дисбалансу її симпатичної та парасимпатичної ланок. З

появою кишкової метаплазії зростає кількість хворих (66,1 %) із симпатикотонією та зривом адаптації. Майже у всіх хворих (81,8 %) із дисплазією спостерігалась ваготонія із виснаженням функціональних резервів організму, що є несприятливою прогностичною ознакою.

2. Зниження варіабельності серцевого ритму прогресувало у 51,3 % хворих із появою та поширенням кишкової метаплазії до низької та ригідної ВСР. Порушення адаптаційних процесів, СС-ризик, недостатність стресостійкості поглиблювались у групах із кишковою метаплазією та дисплазією.

3. Лікування хворих на хронічний атрофічний гастрит із вегетативними розладами повинно бути комплексним, із включенням апаратного комплексу з програмним забезпеченням нейростимуляції, що спрямовано на зниження гіперсимпатикотонії з підвищенням адаптаційного потенціалу організму.

4. Позитивну динаміку показників ВСР можна використовувати як об'єктивний критерій ефективності лікування.

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». Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів у роботу над статтею. Мосійчук Л.М. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту; Зигало Е.В. — аналіз даних PRECISE-діагностики, написання статті; Шевцова О.М. — клінічний відбір пацієнтів; Сердюченко О.М. — проведення лікування хворих на програмно-апаратному комплексі Pure Purr; Петіш-ко О.П. — статистична обробка отриманих даних, редагування статті.

Список літератури

1. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Перетятько О.В. Новые европейские рекомендации по ведению пациентов с предраковыми изменениями в желудке. Медицинский совет. 2019. № 3. С. 44-47. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-44-47>.
2. Li Y., Xia R., Zhang B., Li C. Chronic atrophic gastritis: a review. *J. Environ Pathol. Toxicol. Oncol.* 2018. Vol. 37. № 3. P. 241-259.
3. Lahner E. et al. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. *Dig. Liver Dis.* 2019. Vol. 51. № 12. P. 1621-1632.
4. 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.
5. 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. <https://doi.org/10.30773/pi.2017.08.17>.
6. Koo K.M., Chun-Jong Kim. The effect of the type of physical activity on the perceived stress level in people with activity limitations. *J. Exerc. Rehabil.* 2018. № 14(3). P. 361-366. <https://doi.org/10.12965/jer.1836164.082>.
7. Mondéjar-Guerra V., Rouco J., Novo J., Penedo 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. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2018.08.007>.
8. PRECISE automated ECG interpretation. *California 90291 United States.* 2018.
9. RECISE Cloud ECG Interpretation: Breakthrough Invention That One Day Might Save Your Life, 2017.
10. Sen J., McGill D. Fractal analysis of heart rate variability as a predictor of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science.* 2018. Vol. 28(7). P. 72-101. <https://doi.org/10.1063/1.5038818>.
11. Застосування технології віртуальної реальності в клінічній медицині. *Am. J. Transl. Res.* 2017. Vol. 9. № 9. P. 3867-3880.
12. Шоломи віртуальної реальності та психічне здоров'я: критичний огляд сучасних досліджень. *JMIR Serious Games.* 2018. № 6(3). P. 14.

Отримано/Received 10.01.2022

Рецензовано/Revised 22.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 30.01.2022 ■

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>
E.V. Zyhala, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Minimal Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <http://orcid.org/0000-0001-5026-0992>
O.M. Shevtsova, Junior Research Fellow at 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
O.M. Serdyuchenko, psychotherapist, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine
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 own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Funding information. 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.

Authors' contribution. Mosyichuk L.M. — concept and design of research, text editing; Zyhala E.V. — analysis of PRECISE-diagnostic data, writing of the article; Shevtsova O.M. — clinical selection of patients; Serdyuchenko O.M. — treatment of patients at the software and hardware complex Pure Purr; Petishko O.P. — statistical processing of the received data, editing of article.

L.M. Mosyichuk, E.V. Zyhala, O.M. Shevtsova, O.M. Serdyuchenko, O.P. Petishko

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

A personified approach to the treatment of vegetative disorders in patients with prevential stomach conditions using Pure Purr complex

Abstract. Background. Indicators of heart rate variability are reliable and objective indicators of the tone of the autonomic nervous system (ANS), which reflects changes in the psycho-emotional state of man against the background of stress. Stress management programs include a variety of relaxation techniques and cognitive behavioral therapy. Therefore, the purpose of the study was to optimize the treatment of patients with chronic atrophic gastritis with autonomic disorders using software and hardware for parasympathetic activation of the ANS. **Materials and methods.** Indicators of heart rate variability were studied in 80 patients with chronic atrophic gastritis based on the results of PRECISE diagnostics, which allowed to identify patients with hypersympathicotonia and treat them with 10 sessions on Pure Purr software and hardware complex to assess the dynamics of heart rate variability. **Results.** 72.7 % of patients with chronic atrophic gastritis, who showed a decrease in

heart rate variability due to activation of the sympathetic tonic ANS and insufficient activity of its parasympathetic tonic, breakdown of adaptation, lack of stress and functional reserves of the body were treated with neurostimulation. After treatment, positive dynamics was determined in the form of a significant increase in heart rate variability by increasing its components due to the parasympathetic nervous system, which prevents increased sympathetic influences and improves disease and prognosis by normalizing adaptation, functional reserves and stress resistance. **Conclusions.** Treatment of patients with chronic atrophic gastritis with autonomic disorders should be comprehensive with the inclusion of hardware with neurostimulation software aimed at reducing hypersympathicotonia with increasing adaptive capacity of the body.

Keywords: heart rate variability; hypersympathicotonia; chronic atrophic gastritis; adaptation; stress; neurostimulation

УДК 616.34-008.87-07:616-003.826-039.36-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.1.2022.483>

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

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

The role of the intestinal permeability in the progression of nonalcoholic fatty liver disease in obese children

Abstract. Many studies in recent years have revealed increased intestinal permeability in the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) development and progression to nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and liver fibrosis. The prevalence, course, and diagnostic criteria of pediatric NAFLD were considered in the article. The role of increased intestinal permeability in the pathogenesis of NAFLD has been demonstrated. Attention was paid to the structure of the intestinal barrier and possible methods for its permeability examination. Current studies of intestinal permeability in NAFLD in adults and children, which confirm its key role in the progression of NAFLD, were reviewed. A literature search was conducted in electronic databases Scopus, MedLine, EMBASE, Pubmed, Google Scholar, etc.

Keywords: intestinal permeability; non-alcoholic fatty liver disease; obesity; children; review

Introduction

In recent decades, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common liver disease in both children and adults. According to epidemiological studies, NAFLD is found in 10 % of the general pediatric population, its prevalence rate reaches 41.6 % among obese children [1–5]. Although the early stages of NAFLD are reversible by diet and lifestyle modifications, the detection of such stages is hampered by the lack of specific symptoms and imperfection of non-invasive diagnostic methods. At present, the mechanisms of NAFLD development and progression remain unclear [6].

Terminology

Pediatric NAFLD, as defined by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN), is a chronic hepatic steatosis in children under 18 years of age associated with insulin resistance, central or generalized obesity, dyslipidemia characterized by high triacylglyceride and low high density lipoproteins levels, which is not secondary to genetic, metabolic, infectious diseases, protein-energy deficiency and the use of steatogenic drugs or ethanol [7]. Based on the histological picture, NAFLD can be divided into simple steatosis, defined as hepatic steatosis without signs of inflammation, and NASH,

which is manifested by steatosis with lobular inflammation and hepatocellular damage with or without fibrosis [7].

Epidemiology of NAFLD

Over the past 20 years the prevalence of pediatric NAFLD has more than doubled [3]. This escalation is connected with the increasing prevalence of obesity among children making NAFLD the most common cause of liver disease [1–3]. The overall average NAFLD prevalence in the world ranges from 2.5 % (UK) to 12.5 % (Italy) among children in the general population and from 29.4 % to 41.6 % in obese children according to various studies [2–4, 8]. The risk of NAFLD development in obese school age children is higher than in adults [3, 5]. The prevalence of NAFLD also depends on ethnicity [3]. The risk of NAFLD development increases in 4 times in Latin Americans [4] compared to non-Hispanic adolescents [1, 8]. White and Asian obese children also have a higher NAFLD prevalence than African American children [2]. NAFLD is observed twice as often in boys than in girls [2, 3].

The course of the disease

Almost a quarter of the liver steatosis patients develop inflammation that progress to nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and leads to the liver fibrosis and cirrhosis [9]. Like

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Жижир Н.О., ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: nzhigir78@gmail.com; контактний тел.: +380667164198

For correspondence: Zhyhir N.O., SI "Institute Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanski Ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: nzhigir78@gmail.com; contact phone: +380667164198

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

other chronic liver diseases, NAFLD is often asymptomatic. This is the reason that 15 % of NAFLD children have 3 or higher stages of liver fibrosis already at the first visit to the doctor [10]. Also the severity of the disease in children is usually higher compared to adults [11].

Thus, the problem of NAFLD is caused on the one hand by the rapid increase in the prevalence of the disease on the obesity background and on the other hand by the severity of the disease consequences, such as NASH, liver fibrosis and cirrhosis [3].

Diagnosis

According to the latest NASPGHAN guideline (2017), determination of the alanine aminotransferase (ALT) activity and the detection of sonographic signs of steatosis such as ultrasound attenuation are considered suitable for NAFLD screening in obese children [7]. The recommended cut-off value of ALT in overweight and obese children is 22 IU/l for girls and 26 IU/l for boys. Prolonged (more than 3 months) hypertransaminasemia with ALT more than twice than recommended cut-off value is considered as a sign of liver damage and a reason for a detailed examination. ALT levels usually do not reflect the severity of NAFLD. However, NASH is more common in children with ALT ≥ 80 U/l compared to children with ALT < 80 U/l (41 % vs. 21 %, respectively) [7]. The current standard for determining the presence and severity of NAFLD, including the presence of NASH, alternative or concomitant diagnoses exclusion is considered liver biopsy [7].

Pathogenesis of NAFLD

According to the “multiple hit theory” liver tissue is affected by a number of factors that act sequentially or in combination, namely genetic and exogenous factors (high-fat and high-carbohydrate diet, sedentary lifestyle, smoking, etc.), which lead to intestinal dysbiosis, intestinal barrier disruption, increased endotoxemia, immunological (increased pro-inflammatory cytokines) and metabolic changes (insulin resistance, carbohydrate metabolism disturbances, hyper- and dyslipidemia) [9, 12–14]. As a result, low-grade inflammation is formed, which, in turn, causes inflammation and destruction of hepatocytes (NASH) with progression to liver fibrosis.

The accumulation of hepatocellular lipids occurs when there is an imbalance in the regulation of lipid accumulation in the liver. Processes that contribute to the formation of hepatic steatosis include: 1) lipolysis in adipose tissue caused by insulin resistance, which increases the flow of free fatty acids (FFA) to the liver; 2) hepatocellular lipogenesis; 3) excessive intake of FFA and cholesterol in the composition of chylomicrons absorbed in the small intestine from food. On the contrary, the processes that reduce the fat content in hepatocytes include: 1) beta-oxidation of FFA in mitochondria, peroxisomes with the formation of triglycerides (TG); 2) export of very low density lipoproteins (VLDL) from hepatocytes to the bloodstream [15].

A key factor in the development of NAFLD is insulin resistance, which on the one hand induces the breakdown of TG in adipose tissue by activating the hydrolase activity of specific enzymes and increases the flow of FFA to the liver

and their accumulation in hepatocytes. Insulin resistance makes adipose tissue resistant to the antilipolytic effect of insulin, which leads to the breakdown of TG and the final formation of FFA and glycerin. On the other hand, hyperinsulinemia promotes increased lipogenesis *de novo* in hepatocytes due to the transcription factor sterol-regulatory element binding protein 1c (SREBP 1c). Substrates derived from glycolysis (acetyl-CoA) also initiate a multistage process of synthesis of FFA, which are then converted into TG. The accumulation of saturated FFAs, such as palmitic acid and stearate, in hepatocytes causes a lipotoxic effect, which in turn leads to organelle dysfunction (mitochondria and endoplasmic reticulum (EP)) and, eventually, to hepatocyte necrosis. EP stress is also associated with chronic inflammation due to excessive synthesis of reactive oxygen species (ROS) and activation of nuclear factor kappa B (NF- κ B), c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway, leading to increased secretion of tumor necrosis factor alpha (TNF α). Saturated FFA, in addition to lipotoxicity, promotes inflammation of hepatocytes by activating TLR and increasing the production of pro-inflammatory cytokines [15, 16] (Fig. 1).

Hepatocellular inflammation and necrosis of hepatocytes occur secondarily due to activation of the immune system [15, 17–20], as well as due to oxidative stress, which is observed as a result of lipotoxicity [6, 15, 21]. Prolonged hepatocyte damage activates hepatic stellate cells, which produce type I collagen and secrete profibrogenic cytokines and inhibitors of matrix-degrading enzymes (tissue matrix metalloproteinase inhibitor), causing extracellular matrix production leading to liver fibrosis (Fig. 1).

Many preclinical and clinical studies suggest that altered intestinal microbiome and intestinal permeability play a key role in the occurrence of steatosis, inflammation and liver fibrosis in NAFLD [2, 3, 6, 15, 16, 21, 23–28]. There is a bidirectional relationship between the intestine and the liver. The liver supplies bile acids, IgA and antimicrobial peptides (cathelicidins, defensins, hepatic-expressed antimicrobial peptide 2 (LEAP-2), hepcidin) through the biliary tract, and intestinal microflora metabolites (secondary bile acids, short-chain fatty acids, ethanol) and endotoxins (lipopolysaccharide, peptidoglycan, flagellin) are transported from the intestine to the liver through the intestinal barrier and portal vein [22, 36, 40, 65] (Fig. 1). One of the suggested mechanisms linking dysbiosis to NAFLD is impaired intestinal permeability and elevated levels of circulating endotoxins [24, 26, 28, 31], which causes an inflammatory and fibrogenic response of the liver, triggering a cascade of the above-mentioned immune responses with TLR4- and TLR9-activation [26, 32]. Bacterial translocation has been shown to increase the expression of specific receptors localized on the surface of hepatocytes, such as TLR, which are associated with a pro-inflammatory reaction mediated by TNF α , interleukin-1 β (IL-1 β) and interferons [17–20, 32].

Intestinal barrier structure

The intestinal barrier is a structure that prevents intestinal bacteria and their toxins from the translocation into the bloodstream. This structure consists of intestinal microbiota, the mucosal layer that covers the surface of the intestinal epithelium, the intestinal epithelial cells connected by tight

junction (TJ), and an antibacterial defense system that includes submucosal immune cells and numerous antimicrobial peptides [16, 29, 30, 38] (Fig. 2).

The first level of the intestinal barrier is the resident microbiota, which consists of hundreds of trillions of microorganisms whose genome is 10 times larger than the human genome and whose weight is about 1–2 kg. The intestinal microbiota plays a key role in the processing of nutrients and vitamins, transformation of primary bile acids, and prevention of the pathogenic microorganisms adhesion to the intestinal mucosa [26, 39].

The second level of the intestinal barrier is intestinal mucus, namely glycosylated proteins secreted by goblet cells of the intestinal epithelium. This barrier represents the extracellular layer that covers the intestinal epithelium, consists of digestive secretions, antimicrobial peptides and cytokines, separates the intestinal microbiome and the intestinal epithelial cells. The thickness of the mucus layer increases from the stomach to the colon. The microbiota colonizes the outer layer of mucus and uses nutrients from the mucus [16, 40]. The inner layer of mucus which is quite static and direct contact with enterocytes does not

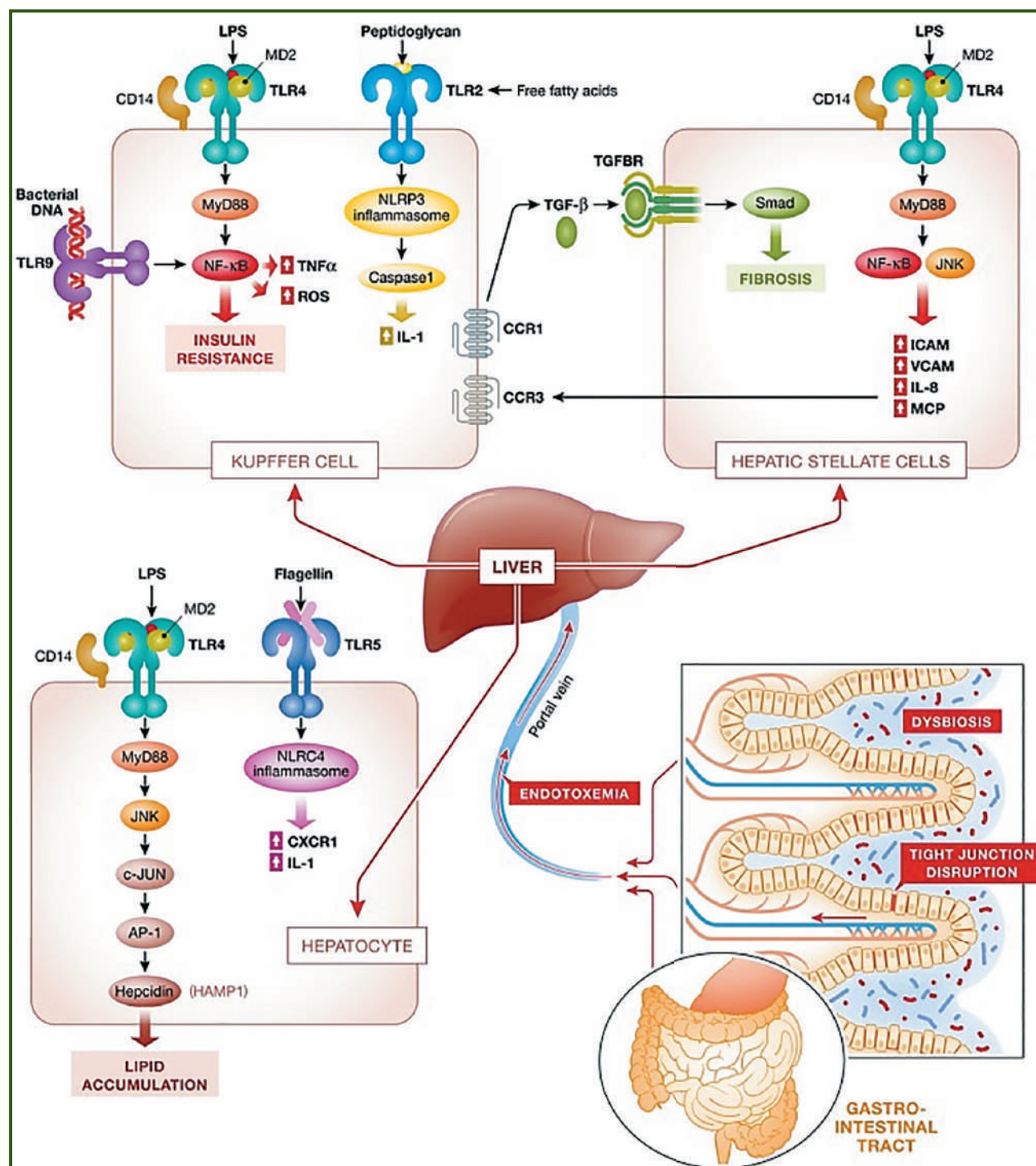


Figure 1 — Gut permeability, bacterial translocation, and TLR signaling in NAFLD/NASH [60]

contains bacteria because of antimicrobial peptides and proteins enrichment. Paneth cells secrete antimicrobial peptides (AMPs) into the internal mucus, and enteroendocrine cells produce secretory IgA (sIgA) to protect against commensal bacteria contributing the formation of a biochemical barrier. This layer promotes the absorption of water and nutrients [16, 29].

The third level of the intestinal barrier is determined by the gastrointestinal tract motility and digestive secretion. These two factors prevent the spread and ensure the timely elimination of pathogenic microorganisms from the intestinal lumen. The main fluids are gastric acid and bile, which have antimicrobial properties [16, 38, 40].

The fourth level of the intestinal barrier is presented with the single layer of intestinal epithelium, which includes enterocytes, goblet cells, Tuft cells (with chemosensory function) and Paneth cells (which produce antimicrobial peptides) [16, 38, 40]. This cellular barrier has certain physical, electrical and chemical properties contributing to impermeability to most substances [41]. The intercellular space is closed by a specific junctional complexes, composed of tight junctions (TJ), adherens junctions, desmosomes, and gap junctions [41] (Fig. 3).

More than 40 proteins contribute to the functioning of junctional complexes: claudines, occludins, junctional adhesion molecule (JAM), scaffolding and adapter proteins, such as zonula occludens (ZO)-1, -2, and -3, E-cadherins and nectins [16, 29, 38, 41]. The cytoskeleton connects tight junctions, facilitating the active and passive transport of substances across the intestinal barrier. TJ regulates the passive flow of solutes and water through the paracellular pathway and acts as a filter that selects the size and charge of molecules [16, 26, 41]. There are two routes of transport through the epithelial wall: the transport of large substances and molecules (proteins and bacterial components) is transcellular by foam or exocytosis, while small molecules and substances are transported paracellularly (actively or passively) through TJ. These processes control the movement of molecules across the intestinal barrier [29, 40].

The functioning of this complex structure is directly influenced by many factors, including proinflammatory cytokines, $\text{TNF}\alpha$, gamma-interferon signaling kinases and LPS mediated through activation of TLR-4 MyD88 on the epithelial membrane [16, 18, 42]. These factors reduce the expression of ZO-1 proteins in TJ [16, 29, 40], which allows LPS to enter the bloodstream and leads to low-grade

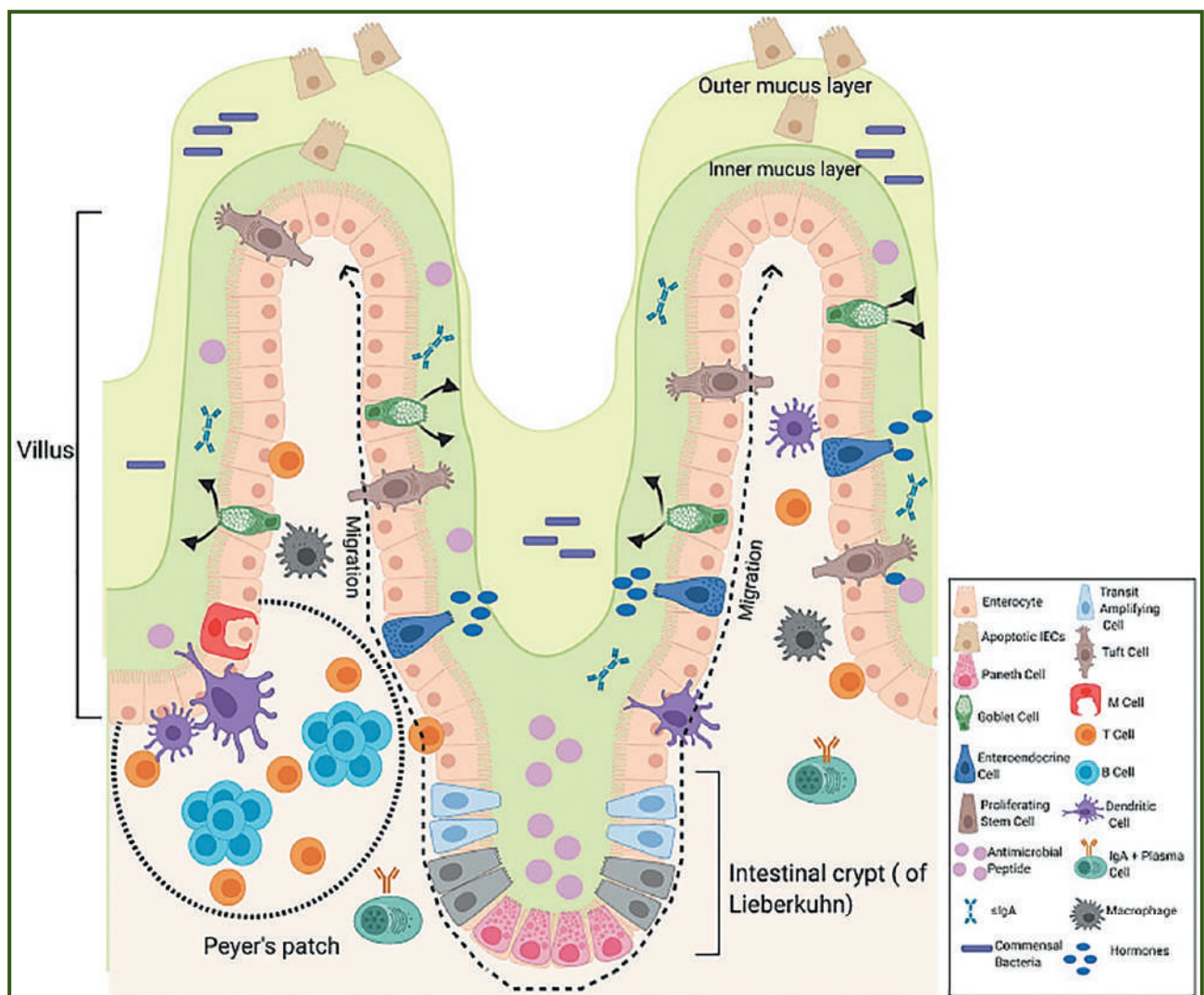


Figure 2 — Intestinal barrier components [29]

inflammation, including steatosis and insulin resistance [27, 29]. Molecular changes in intestinal TJ proteins, mainly ZO-1 and occludins, are the main mechanism contributing to increased intestinal permeability [27].

The fifth level of the intestinal barrier is the immunological barrier, which is provided by several antimicrobial peptides (i.e. defensins, cathelicidins, resistin-like molecules, bactericidal/permeability-increasing proteins, etc.) [16, 29, 38, 40]. The intestinal mucosal barrier is further reinforced by the population of intraepithelial (conventional and unconventional $\alpha\beta$ and $\delta\gamma$ T-cells, mononuclear phagocytes) and lamina propria immune cells [16]. Intraepithelial lymphocytes are cytolytic, express type I cytokines, release antimicrobial peptides, so, along with mononuclear phagocytes that act as direct sensors of the intestinal lumen, these cells provide a first-line defense against infection and participate in the tolerance to food and microbial antigens [16, 29, 40]. Lamina propria immune cells which are highly specialized for recognition of microbial antigens or their metabolites play a second line of defense and promote tissue regeneration when the lamina propria is damaged [16].

The sixth level of the intestinal barrier is the intestinal-vascular barrier, similar to the blood-brain barrier [16, 40].

The so-called intestinal vascular unit includes the intestinal endothelium associated with pericytes, intestinal glial cells, and junctional complexes. This structure also prevents the translocation of bacteria and microbial components into the bloodstream [16, 25, 38, 40].

It should be noted that the translocation of a small number of microorganisms and their products to the mesenteric lymph nodes is an ongoing process. So, the immune system is constantly stimulated in order to form immune tolerance [15, 16] which allows to neutralize microorganisms without significant systemic inflammation. Small amounts of bacterial RNA and LPS can enter to the liver, where they are phagocytized by Kupffer cells [30]. However, the liver is usually free of bacteria, providing a next barrier for microorganisms that have penetrated the intestinal mucosa and avoided neutralization in the mesenteric lymph nodes [15, 16, 40].

Thus, summarizing the above, associated with LPS and proinflammatory factors TLR4-activation lead to the change in TJ structure and functioning, increasing intestinal permeability [16, 18, 29, 42]. The disrupted intestinal barrier contribute to the portal influx of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), such as LPS and metabolites of microorganisms, to the liver, activating a pro-inflammatory

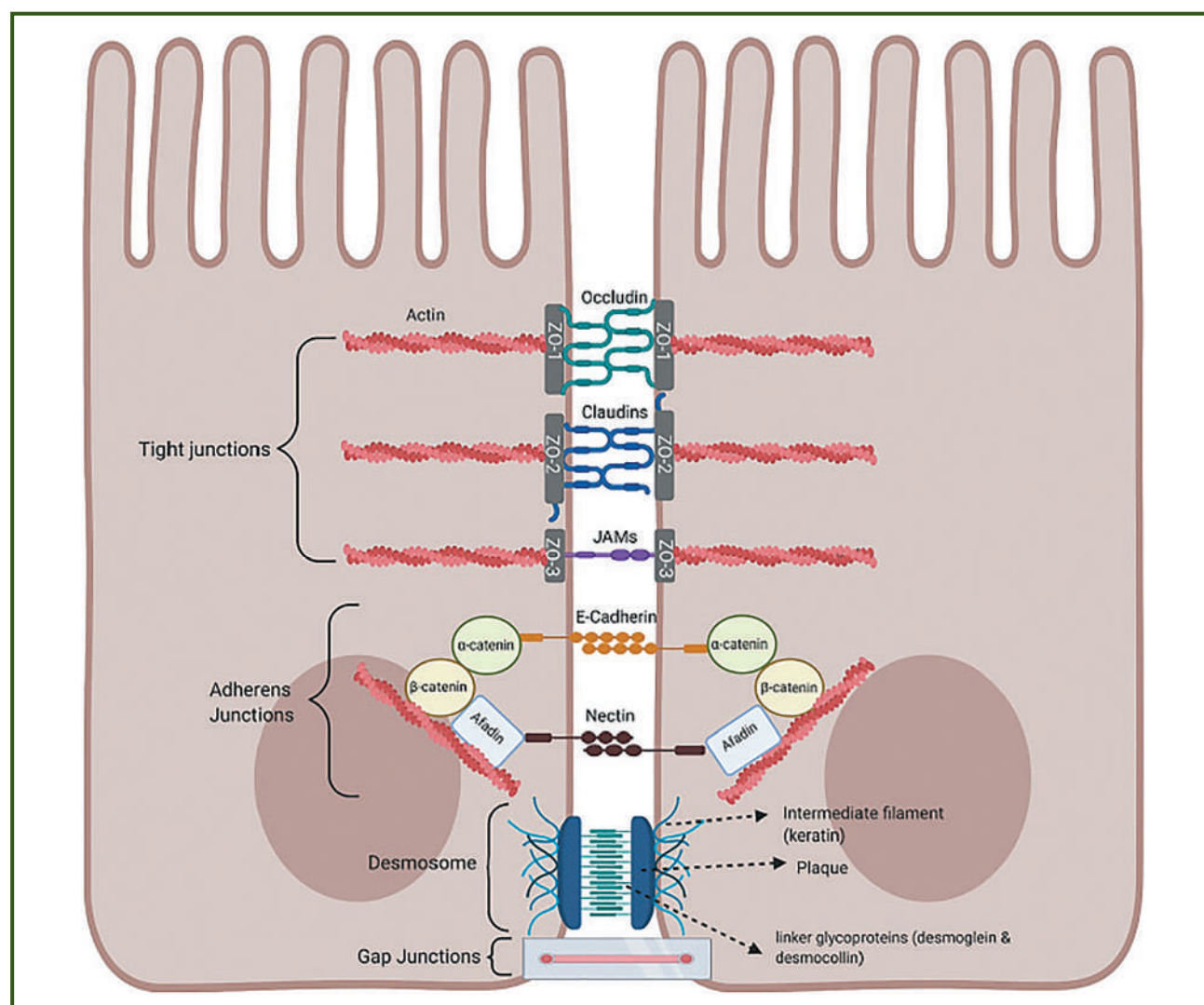


Figure 3 — Intestinal epithelial cell junctional proteins [29]

cascade that exacerbates liver inflammation [15, 43]. These facts lead to the recognition of impaired intestinal permeability as a key component of the NAFLD pathogenesis, which is closely associated with increased TLR4 stimulation, increased synthesis of pro-inflammatory factors, insulin resistance, endotoxemia, hyperlipidemia and promote the free fatty acids accumulation, lipotoxicity, low-grade inflammation and hepatocytes damage. These data indicate an key role of intestinal permeability in the pathogenesis, development and progression of NAFLD.

Research overview

Several studies in humans and animals suggest that changes in intestinal microbiota composition, barrier function, and subsequently elevated bacterial endotoxin levels are critical in the development of NAFLD [16, 24–27]. Many preclinical and clinical studies indicate that changes in the intestinal barrier of NAFLD patients [20, 23, 29, 31] include components such as changes in the intestinal microbiota [18, 25, 29, 42], the quality and quantity of mucus, gastrointestinal peristalsis, damage of enterocytes (bile acids and endogenous ethanol), impaired TJ and intestinal immunity [16, 28, 29]. Some studies have shown an association between insulin resistance and increased intestinal permeability, namely TJ disruption [27, 29]. The influence of dietary factors (high fat diet) and bacterial products of gram-negative microflora on the functioning of TJ, changes in the structure of the mucous layer, have been demonstrated which in turn may increase intestinal permeability [15, 16, 25].

In recent years, many studies have demonstrated elevated blood endotoxin levels in adult patients with simple steatosis and NASH [15, 14, 27, 37], as well as in children with NAFLD [4, 8, 12, 33, 44]. Intestinal permeability correlates with the severity of NAFLD. In particular, intestinal permeability was increased both in children and adults with NASH compared to simple steatosis [19, 23, 45–48]. In the study of Miele et al. (2009) was found that increased intestinal permeability in patients with NAFLD was caused by disruption of intestinal TJ [35]. This was confirmed by a decrease in the expression of one of the major TJ ZO-1 proteins in the intestinal mucosa [27, 35]. These patients also had a threefold increase in the incidence of small intestine bacterial overgrowth syndrome (SIBO), which, along with increased intestinal permeability, correlated with the severity of hepatic steatosis [35].

In 2012, Volynets and his colleagues have shown in the adult NAFLD cohort that liver steatosis was associated with increased intestinal permeability, which was assessed by the lactulose/mannitol test and indirect measurement of serum endotoxin levels [49]. Similarly, in a pediatric NAFLD cohort, the lactulose/mannitol test confirmed the presence of increased intestinal permeability, which correlated with the severity of NAFLD [50, 51] and was significantly higher in patients with NASH [23, 46]. Serum endotoxin levels were also elevated in patients with NAFLD and correlated with histological markers of liver inflammation [12, 19, 23, 26, 33, 45, 47, 52]. LPS-binding protein levels were also elevated in another cohort of severely obese and NAFLD patients that correlated with the severity of liver damage [12, 44]. Increased intestinal permeability has been demonstrated in

patients with NAFLD in many subsequent studies [23, 25, 36, 45, 49]. Several studies have also suggested that endotoxins increase intestinal permeability by activating TLR4/MyD88 pathways [17–20].

Also in the studies of L. Pacifico et al. (2014) [52], Cakir et al. (2017) [54] and Loffredo et al. (2017) [55] were demonstrated that the level of zonulin was probably higher in the group of NAFLD patients and had a positive correlation with the level of insulin. Zonulin levels have a positive correlation with the severity of steatosis, but not with NASH in these studies [52, 54, 55]. Olfat M. Handy et al. (2017) [47], Chwist et al. (2014) [48] and Chiara Rosso et al. (2020) [56] have demonstrated a positive correlation between serum zonulin level and progressive liver necrosis histological features in NAFLD adults. Valentina Giorgio, Luca Miele et al. (2014) have shown a positive correlation between increased intestinal permeability and liver steatosis, as well as a significant increase in intestinal permeability in children with NASH compared with simple steatosis [23]. Levels of bacterial endotoxin, lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and proinflammatory markers such as interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF α) were significantly higher in children with NAFLD [12, 44, 33]. Guercio Nuzio et al. (2017) have demonstrated a significant increase in intestinal permeability in children with NAFLD depending on the stage of liver damage [57].

Evidence supporting the importance of dietary factors for the pathogenesis of NAFLD has also been accumulated over the last decade in experimental and clinical studies [12, 24, 25, 27, 29, 53]. Some studies have clearly shown that endotoxin level was constantly elevated in a mouse model of high-fat diet induced NAFLD [24, 58]. High sucrose and high fat diet also led to increased levels of circulating LPS in parallel with a significant liver fat accumulation and a significant decrease in the expression of occludin in rats [58]. These animals developed a typical metabolic syndrome and NAFLD [24]. Another study reported that fructose-induced NAFLD was associated with SIBO and increased intestinal permeability, contributing to Kupffer cells activation and liver damage in mice [20]. Inactivation of TLR4 as well as the introduction of prebiotics and probiotics modulating the intestinal microbiota improves hepatic steatosis caused by fructose [20, 27]. The results of Kento Imajo et al. (2012) study suggest that prolonged exposure to low-dose LPS causes markedly increased expression of TLR4, TNF α , and IL-6 mRNA in mice fed a high-fat diet, leading to liver inflammation [24]. Some studies have shown that the liver is one of the main targets of LPS, which binds to LPS-binding protein (LBP) and CD14, activates hepatic TLR4, TLR9-associated inflammatory cascade and promotes the progression of NAFLD [26, 32]. LPS also stimulates hepatocyte apoptosis, which is important in the NASH development and liver fibrosis promotion [26, 32].

It is important to note that dietary factors may contribute to increased endotoxemia in healthy people [14]. Some studies have reported that consuming a Western diet during one month resulted in increased endotoxemia in healthy people compared to a healthy diet (low fat, high fiber) [13, 14]. The cumulative effects of such food can be manifested in oxidative stress, chronic low-grade inflammation and insulin resistance [14, 27].

Methods for intestinal permeability examination

The association of NAFLD with impaired intestinal permeability has increased attention to its investigation as a key factor in the NAFLD progression. Intestinal permeability can be assessed via measurements of the transepithelial resistance, but also by measuring passage of solutes over the epithelium via different passage routes.

The intestinal barrier regulates the translocation of substances from the intestinal lumen, such as antigens and bacteria, that pass through a layer of epithelial cells between epithelial cells (paracellular pathway) or through cells (transcellular pathway) into the submucosa [37, 59]. Paracellular passage of substances can occur by diffusion or activation of junctional proteins, depending on the solute properties.

For the first time intestinal permeability studies *in vivo* were performed using inert probes of various sizes, which were absorbed in different parts of the digestive tract and excreted in the urine. The most common markers used previously were small pore markers — polyethylene glycol (PEG) 400 Da, monosaccharides (mannitol and rhamnose) and large pore markers — chromium-ethylenediaminetetraacetic acid (51 Cr-EDTA), disaccharides (lactulose) and PEG with molecular weight approximately 1000–4000 Da [37, 59]. Although the *in vivo* permeability test does not distinguish between paracellular and transcellular permeability, most large molecules pass through the mucosa by the paracellular route [37]. Increased lactulose flux increases the ratio of lactulose to mannitol or L-rhamnose and marks the loss of intestinal barrier integrity. Over the years, this technology has become more sophisticated, and researchers now use a multi-sugar test that includes five different sugar probes: sucrose, lactulose, L-rhamnose, erythrol, and sucralose. The analysis of the urine concentration of probes at different times evaluates the permeability of different parts of the intestine. The permeability test assessing the ratio of lactulose/mannitol or lactulose/L-rhamnose is often used to assess the permeability of the small intestine, sucralose (erythrol) — the large intestine, and sucrose — the stomach [37].

Other opportunities for the intestinal permeability examination *in vivo* are serum biomarkers investigation, which include zonulin, proteins that bind fatty acids, citrulline, glucagone-like peptide, lipopolysaccharide, lipopolysaccharide-binding protein, D-lactate, alpha-glute, alpha-glute-3, ovalbumin, as well as antibodies to zonulin, occludin, lipopolysaccharide, actomyosin, vinculin. Fecal biomarkers of intestinal permeability include alpha-1-antitrypsin, lipocalin-2 [37, 59].

In vitro techniques offer possibilities to study mechanical processes of the intestinal barrier and individual cells in humans. The most common cell lines used for studying intestinal barrier function are Caco-2 cell line, T84 cell line, SK-CO15, HT29 cell line, co-culture of cell lines, intestinal epithelial cells [37, 59].

Conclusions

Increased intestinal permeability is a key factor in NAFLD development and progression. Further study of intestinal permeability at different degrees of hepatic steatosis

in children with NAFLD and obesity may help to identify predictors of NAFLD progression. Timely determination of increased intestinal permeability in the initial stages of NAFLD is needed to identify risk groups and prevent disease progression. Further in-depth study of the influence of intestinal permeability on the progression of NAFLD will be the basis for the development of new directions for the prevention and treatment of NAFLD in children.

References

1. Rehm J.L., Connor E.L., Wolfgram P.M., Eickhoff J.C., Reeder S.B., Allen D.B. Predicting hepatic steatosis in a racially and ethnically diverse cohort of adolescent girls. *J. Pediatr.* 2014. 165(2). 319-325.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.04.019.
2. Anderson E.L., Howe L.D., Jones H.E., Higgins J.P., Lawlor D.A., Fraser A. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015. 10(10). e0140908. doi: 10.1371/journal.pone.0140908.
3. Yu E.L., Golshan S., Harlow K.E., et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity. *J. Pediatr.* 2019. 207. 64-70. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.11.021.
4. Tricò D., Caprio S., Rosaria Umamo G., et al. Metabolic Features of Nonalcoholic Fatty Liver (NAFL) in Obese Adolescents: Findings From a Multiethnic Cohort. *Hepatology.* 2018 Oct. 68(4). 1376-1390. doi: 10.1002/hep.30035.
5. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. 15(1). 11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.
6. Mandala A., Janssen R.C., Palle S., Short K.R., Friedman J.E. Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Nutritional Origins and Potential Molecular Mechanisms. *Nutrients.* 2020. 12(10). 3166. doi: 10.3390/nu12103166.
7. Vos M.B., Abrams S.H., Barlow S.E., et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. 64(2). 319-334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.
8. D'Adamo E., Castorani V., Nobili V. The Liver in Children With Metabolic Syndrome. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2019. 10. 514. Published 2019 Aug 2. doi: 10.3389/fendo.2019.00514.
9. Jennison E., Byrne C.D. The role of the gut microbiome and diet in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.* 2021. 27(1). 22-43. doi: 10.3350/cmh.2020.0129.
10. Schwimmer J.B., Zepeda A., Newton K.P., et al. Longitudinal assessment of high blood pressure in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2014. 9(11). e112569. Published 2014. Nov 24. doi: 10.1371/journal.pone.0112569.
11. Holterman A.X., Guzman G., Fantuzzi G., et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese adolescent and adult patients. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Mar. 21(3). 591-7. doi: 10.1002/oby.20174. PMID: 23592668.
12. Nier A., Brandt A., Conzelmann I.B., Özel Y., Bergheim I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Overweight Children: Role of Fructose Intake and Dietary Pattern. *Nutrients.* 2018. 10(9). 1329. Published 2018 Sep 19. doi: 10.3390/nu10091329.

13. Pendyala S., Walker J.M., Holt P.R. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*. 2012. 142(5). 1100-1101.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.01.034.
14. Netto Candido T.L., Bressan J., Alfenas R.C.G. Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet. *Nutr. Hosp.* 2018 Dec 3. 35(6). 1432-1440. English. doi: 10.20960/nh.1792.
15. Plaza-Díaz J., Solís-Urra P., Rodríguez-Rodríguez F., et al. The Gut Barrier, Intestinal Microbiota, and Liver Disease: Molecular Mechanisms and Strategies to Manage. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21(21). 8351. Published 2020 Nov 7. doi: 10.3390/ijms21218351.
16. Di Ciaula A., Baj J., Garruti G., et al. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A Never-Ending Bidirectional Cross-Talk. *J. Clin. Med.* 2020. 9(8). 2648. Published 2020 Aug 14. doi: 10.3390/jcm9082648.
17. Nighot M., Al-Sadi R., Guo S., et al. Lipopolysaccharide-Induced Increase in Intestinal Epithelial Tight Permeability Is Mediated by Toll-Like Receptor 4/Myeloid Differentiation Primary Response 88 (MyD88) Activation of Myosin Light Chain Kinase Expression. *Am. J. Pathol.* 2017 Dec. 187(12). 2698-2710. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.08.005.
18. Guo S., Nighot M., Al-Sadi R., Alhmoud T., Nighot P., Ma T.Y. Lipopolysaccharide Regulation of Intestinal Tight Junction Permeability Is Mediated by TLR4 Signal Transduction Pathway Activation of FAK and MyD88. *J. Immunol.* 2015. 195(10). 4999-5010. doi: 10.4049/jimmunol.1402598.
19. Sharifnia T., Antoun J., Verriere T.G., et al. Hepatic TLR4 signaling in obese NAFLD. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2015. 309(4). G270-G278. doi: 10.1152/ajpgi.00304.2014.
20. Liu J., Zhuang Z.J., Bian D.X., et al. Toll-like receptor-4 signalling in the progression of non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat and high-fructose diet in mice. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2014 Jul. 41(7). 482-8. doi: 10.1111/1440-1681.12241.
21. Mouzaki M., Loomba R. Insights into the evolving role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: rationale and prospects for therapeutic intervention. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2019. 12. 1756284819858470. Published 2019 Jun 23. doi: 10.1177/1756284819858470.
22. Kisseleva T., Brenner D.A. Hepatic stellate cells and the reversal of fibrosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006 Oct. 21. Suppl. 3. S84-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04584.x.
23. Giorgio V., Miele L., Principessa L., et al. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig. Liver Dis.* 2014 Jun. 46(6). 556-60. doi: 10.1016/j.dld.2014.02.010.
24. Imajo K., Fujita K., Yoneda M., et al. Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling. *Cell Metab.* 2012 Jul 3. 16(1). 44-54. doi: 10.1016/j.cmet.2012.05.012.
25. Mouries J., Brescia P., Silvestri A., et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development. *J. Hepatol.* 2019. 71(6). 1216-1228. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.005.
26. Zhou J., Tripathi M., Sinha R.A., Singh B.K., Yen P.M. Gut microbiota and their metabolites in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatoma Res.* 2021 Jan 13. 7. 11. doi: 10.20517/2394-5079.2020.134.
27. Kirpich I.A., Marsano L.S., McClain C.J. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Biochem.* 2015. 48(13-14). 923-930. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.023.
28. Poeta M., Pierri L., Vajro P. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel)*. 2017. 4(8). 66. Published 2017 Aug 2. doi: 10.3390/children4080066.
29. Mohammad S., Thiemermann C. Role of Metabolic Endotoxemia in Systemic Inflammation and Potential Interventions. *Front Immunol.* 2021. 11. 594150. Published 2021 Jan 11. doi: 10.3389/fimmu.2020.594150.
30. Chen D., Le T.H., Shahidipour H., Read S.A., Ahlenstiel G. The Role of Gut-Derived Microbial Antigens on Liver Fibrosis Initiation and Progression. *Cells*. 2019. 8(11). 1324. Published 2019 Oct 27. doi: 10.3390/cells8111324.
31. Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2012. 18(21). 2609-2618. doi: 10.3748/wjg.v18.i21.2609.
32. Inzaugarat M.E., Wree A., Feldstein A.E. Hepatocyte mitochondrial DNA released in microparticles and toll-like receptor 9 activation: A link between lipotoxicity and inflammation during nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2016. 64(2). 669-671. doi: 10.1002/hep.28666.
33. Alisi A., Manco M., Devito R., Piemonte F., Nobili V. Endotoxin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels associated with nonalcoholic steatohepatitis in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010 Jun. 50(6). 645-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181c7bdf1.
34. Wong V.W., Wong G.L., Chan H.Y., et al. Bacterial endotoxin and non-alcoholic fatty liver disease in the general population: a prospective cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015. 42(6). 731-40. doi: 10.1111/apt.13327.
35. Miele L., Valenza V., La Torre G., et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009. 49(6). 1877-87. doi: 10.1002/hep.22848.
36. Luther J., Garber J.J., Khalili H., et al. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2015 Mar. 1(2). 222-232. doi: 10.1016/j.jcmgh.2015.01.001.
37. Schoultz I., Keita A.V. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells*. 2020. 9(8). 1909. Published 2020 Aug 17. doi: 10.3390/cells9081909.
38. Albillos A., de Gottardi A., Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J. Hepatol.* 2020 Mar. 72(3). 558-577. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
39. Dai X., Hou H., Zhang W., et al. Microbial Metabolites: Critical Regulators in NAFLD. *Front Microbiol.* 2020. 11. 567654. Published 2020 Oct 7. doi: 10.3389/fmicb.2020.567654.
40. Chopyk D.M., Grakoui A. Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders. *Gastroenterology*. 2020. 159(3). 849-863. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.077.
41. Van Itallie C.M., Anderson J.M. Architecture of tight junctions and principles of molecular composition. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2014. 36. 157-65. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.08.011.
42. Guo S., Al-Sadi R., Said H.M., Ma T.Y. Lipopolysaccharide causes an increase in intestinal tight junction permeability in vitro and in vivo by inducing enterocyte membrane expression and localization of TLR-4 and CD14. *Am. J. Pathol.* 2013. 182(2). 375-387. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.10.014.
43. Plaza-Díaz J., Solís-Urra P., Aragón-Vela J., Rodríguez-Rodríguez F., Olivares-Arancibia J., Álvarez-Mercado A.I. Insights into the Impact of Microbiota in the Treatment of NAFLD/NASH and Its Potential as a Biomarker for Prognosis and Diagnosis. *Biomedicine*. 2021. 9(2). 145. Published 2021 Feb 3. doi: 10.3390/biomedicine9020145.
44. Nier A., Engstler A.J., Maier I.B., Bergheim I. Markers of intestinal permeability are already altered in early stages of non-

alcoholic fatty liver disease: Studies in children. *PLoS One*. 2017. 12(9). e0183282. Published 2017 Sep 7. doi: 10.1371/journal.pone.0183282.

45. De Munck T.J.I., Xu P., Verwijs H.J.A., et al. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2020. 40(12). 2906-2916. doi: 10.1111/liv.14696.

46. Nobili V., Alisi A., Cutrera R., et al. Altered gut-liver axis and hepatic adiponectin expression in OSAS: novel mediators of liver injury in paediatric non-alcoholic fatty liver. *Thorax*. 2015 Aug. 70(8). 769-81. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206782.

47. Hendy O.M., Elsabaawy M.M., Aref M.M., Khalaf F.M., Oda A.M.A., El Shazly H.M. Evaluation of circulating zonulin as a potential marker in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *APMIS*. 2017 Jul. 125(7). 607-613. doi: 10.1111/apm.12696.

48. Chwist A., Hartleb M., Lekstan A., Kukla M., Gutkowski K., Kajor M. A composite model including visfatin, tissue polypeptide-specific antigen, hyaluronic acid, and hematological variables for the diagnosis of moderate-to-severe fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: a preliminary study. *Pol. Arch. Med. Wewn*. 2014. 124(12). 704-12. doi: 10.20452/pamw.2558.

49. Volynets V., Küper M.A., Strahl S., et al. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig. Dis. Sci*. 2012 Jul. 57(7). 1932-41. doi: 10.1007/s10620-012-2112-9.

50. Troisi J., Pierri L., Landolfi A., et al. Urinary Metabolomics in Pediatric Obesity and NAFLD Identifies Metabolic Pathways/Metabolites Related to Dietary Habits and Gut-Liver Axis Perturbations. *Nutrients*. 2017. 9(5). 485. Published 2017 May 11. doi: 10.3390/nu9050485.

51. Guercio Nuzio S., Di Stasi M., Pierri L., et al. Multiple gut-liver axis abnormalities in children with obesity with and without hepatic involvement. *Pediatr. Obes*. 2017 Dec. 12(6). 446-452. doi: 10.1111/ijpo.12164.

52. Pacifico L., Bonci E., Marandola L., Romaggioli S., Bascetta S., Chiesa C. Increased circulating zonulin in children with biopsy-

proven nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*. 2014. 20(45). 17107-17114. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.17107.

53. Jin R., Willment A., Patel S.S., et al. Fructose induced endotoxemia in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Int. J. Hepatol*. 2014. 2014. 560620. doi: 10.1155/2014/560620.

54. Çakır M., Aksel İşbilen A., Eyüpoğlu İ., et al. Effects of long-term synbiotic supplementation in addition to lifestyle changes in children with obesity-related non-alcoholic fatty liver disease. *Turk. J. Gastroenterol*. 2017 Sep. 28(5). 377-383. doi: 10.5152/tjg.2017.17084.

55. Loffredo L., Zicari A.M., Perri L., et al. Does Nox2 Overactivate in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Antioxid. Redox Signal*. 2019 Apr 1. 30(10). 1325-1330. doi: 10.1089/ars.2018.7596.

56. Rosso C., Caviglia G.P., Younes R., et al. Circulating Zonulin is Related to Hepatic Necroinflammation in Patients with Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Clin. Lab*. 2020 Apr 1. 66(4). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190922.

57. Guercio Nuzio S., Di Stasi M., Pierri L., et al. Multiple gut-liver axis abnormalities in children with obesity with and without hepatic involvement. *Pediatr. Obes*. 2017 Dec. 12(6). 446-452. doi: 10.1111/ijpo.12164.

58. Zhou X., Han D., Xu R., et al. A model of metabolic syndrome and related diseases with intestinal endotoxemia in rats fed a high fat and high sucrose diet. *PLoS One*. 2014. 9(12). e115148. Published 2014 Dec 11. doi: 10.1371/journal.pone.0115148.

59. Grootjans J., Thuijls G., Verdam F., Derikx J.P., Lenaerts K., Buurman W.A. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J. Gastrointest. Surg*. 2010. 2(3). 61-69. doi: 10.4240/wjgs.v2.i3.61.

60. Kolodziejczyk A.A., Zheng D., Shibolet O., Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Mol. Med*. 2019. 11(2). e9302. doi: 10.15252/emmm.201809302.

Received 04.01.2022

Revised 16.01.2022

Accepted 21.01.2022 ■

Information about authors

Stepanov Yu.M., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the SI "Institute Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Chief Specialist of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine in Gastroenterology and Dietetics, Honored Doctor of Ukraine, Dnipro, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-6721-2468>
Zavhorodnia N.Yu., PhD, Head of the Pediatric Gastroenterology Department, SI "Institute Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: nzavgorodni75@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5821-1351>
Zhyhyr N.O., graduate student of the Pediatric Gastroenterology Department, State Institution "Institute Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: nzhigir78@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-4057-5226>

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

Authors' contribution. Stepanov Yu.M. — concept and design of research; Zhyhyr N.O. — literature search and analysis, writing an article; Zavgorodnia N.Yu. — editing of the article.

Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Жигир Н.О.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Роль кишкової проникності в прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей з ожирінням

Резюме. Численні дослідження останніх років підтвердили підвищення кишкової проникності при розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) і прогресуванні до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) і фіброзу печінки. У статті розглянуто поширеність, перебіг та діагностичні критерії педіатричної НАЖХП. Продемонстровано роль підвищеної проникності кишечника в патогенезі НАЖХП. Приділено увагу структурі кишкового бар'єра та можливим

методам дослідження його проникності. Проведено огляд сучасних досліджень проникності кишечника при НАЖХП у дорослих і дітей, що підтверджують її ключову роль у прогресуванні НАЖХП. Пошук літератури був проведений в електронних базах даних Scopus, MedLine, EMBASE, Pubmed, Google Scholar тощо.

Ключові слова: кишкова проникність; неалкогольна жирова хвороба печінки; ожиріння; діти; огляд

УДК 616.36-003.826-008.9-074

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.1.2022.484>

Ягмур В.Б., Кислова Р.М., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Меланіч С.Л.

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

Показники вуглеводного та жирового обміну у хворих з різним ступенем жирової дистрофії печінки

Резюме. Актуальність. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) займає перше місце серед хронічної патології печінки та охоплює майже чверть глобальної популяції. Накопичено достатньо даних щодо взаємного впливу метаболічних зсувів та жирової дистрофії печінки різного ступеня на існування і прогресування один одного. Співіснування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) із різними коморбідними станами вже зафіксовано у багатьох дослідженнях, які визначили прямий зв'язок між наявністю жирової дистрофії та різними складовими метаболічного синдрому — артеріальною гіпертензією, діабетом другого типу, ожирінням та дисліпідемією. **Мета дослідження:** визначити взаємозв'язки стану вуглеводного та жирового обміну у пацієнтів з НАЖХП з показником жирової дистрофії печінки. **Матеріали та методи.** Обстежено 72 хворі на НАЖХП, які за ступенем стеатозу були розподілені на дві групи. У I групу увійшли 46 пацієнтів з помірним стеатозом (частка гепатоцитів, що містять жирові включення, від 33 до 66 %), визначеним згідно з показником контрольованого параметра ультразвукового затухання (CAP), що становив від 232 до 256 дБ/м. II групу становили 26 хворих із вираженим стеатозом (частка гепатоцитів, що містять жирові включення, більша за 66 %), з показниками CAP більше за 256 дБ/м. У всіх пацієнтів оцінювався трофологічний статус, визначались показники вуглеводного та жирового обміну. Проводився статистичний аналіз отриманих даних — порівнювались середні значення у групах та оцінювався внесок показників у значення CAP за допомогою метода множинного регресійного аналізу. **Результати.** Рівень інсуліну та НОМА-IR у пацієнтів зі значною жировою дистрофією печінки становив $(22,7 \pm 9,7)$ мкОд/мл та $(5,4 \pm 2,7)$ мкОд/мл відповідно. Ці показники були вищими, ніж відповідні показники I групи ($p < 0,05$), що становили $(17,1 \pm 10,3)$ мкОд/мл та $(4,01 \pm 2,90)$ мкОд/мл для інсуліну та НОМА-IR відповідно. Показники глюкози, ліпідного спектра вірогідно між групами не відрізнялись, за виключенням ЛПДНЩ, що були вірогідно вищими у пацієнтів з більшим ступенем жирової дистрофії та становили $3,4 (2,3-4,1)$ ммоль/л та $3,0 (2,4-3,8)$ ммоль/л у II та I групі відповідно. Був проведений множинний регресійний аналіз для визначення внеску показників жирового та вуглеводного обміну у значення CAP. У результаті покрокового аналізу у моделі залишились два показники, а саме індекс НОМА (коефіцієнт регресії $\beta 5,285$, $p = 0,04$) та ІМТ (коефіцієнт регресії $\beta 4,666$, $p = 0,001$). Визначено, що зміни ІМТ та НОМА обумовлюють 31 % змін у величині CAP. **Висновки.** Концентрація інсуліну, значення індексу НОМА, ІМТ та ЛПДНЩ вищі у пацієнтів із вираженим стеатозом. За результатами множинного регресійного аналізу виявлений вірогідний внесок рівнів НОМА та ІМТ у показники контрольованого параметра ультразвукового затухання.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки; жировий обмін; контрольований параметр ультразвукового затухання; стеатоз

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) займає перше місце серед хронічної патології печінки та охоплює майже чверть глобальної популяції [1]. Діагноз встановлюється за наявності жирової дистрофії печінки та відсутності інших, крім метаболічних, конкуруючих

чинників на кшталт хронічного вірусного гепатиту, надмірного вживання алкоголю, використання стеатогенних ліків або спадкових порушень [2]. Спектр НАЖХП складається із простого стеатозу, стеатогепатиту, цирозу та навіть раку — гепатоцелюлярної карциноми [3, 4], що обумовлює важливість та актуальність проблеми.

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Ягмур В.Б., ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: yagmurvictoria@gmail.com; контактний телефон +380675611704

For correspondence: V.B. Yagmur, MD, PhD, Senior Researcher of Liver and Pancreas Diseases Department, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: yagmurvictoria@gmail.com; contact phone: +380675611704

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

Накопичення жиру у печінці обумовлено порушеною рівновагою між декількома процесами, а саме — надходженням ліпідів у печінку, їх виведенням та синтезом жирів самою печінкою. Теорія численних ударів — спочатку двох, потім трьох, потім більше — пояснює подальший патогенез запалення та прогресування фіброзу.

Вже накопичено достатньо даних щодо взаємного впливу метаболічних зсувів та жирової дистрофії печінки різного ступеня на існування і прогресування один одного. Порушення метаболізму призводить до інсулінорезистентності (ІР), ліпогенезу *de novo*, зменшенню печінкової β -оксидації жирних кислот та погано контрольованого ліполізу у жировій тканині. Зменшення інсулінозалежної супресії синтезу глюкози печінкою сприяє гіперглікемії, гіпертригліцеридемії та формуванню стеатозу. Селективна печінкова ІР вважається драйвером усіх цих процесів, у результаті чого відбувається розвиток як печінкової, так і периферичної метаболічної дисфункції [5]. Співіснування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) із різними коморбідними станами вже зафіксовано у багатьох дослідженнях, які визначили прямий зв'язок між наявністю жирової дистрофії та різними складовими метаболічного синдрому — артеріальною гіпертензією, діабетом другого типу, ожирінням та дисліпідемією. Це обумовлено загальними факторами ризику та однаковими прозапальними та профібротичними шляхами розвитку цих станів [3, 6].

У клінічній практиці діагноз НАЖХП встановлюється на підставі комбінацій лабораторних та візуалізаційних технік, серед яких морфологічне дослідження вважається золотим стандартом. Але біопсія печінки, яка необхідна для отримання матеріалу, має декілька недоліків, серед яких інвазивність, обмеження щодо повторних проведення, малі розміри дослідженого зразка. Тому останнім часом перевага надається неінвазивним методам вимірювання стеатозу та фіброзу печінки. Визначення контрольованого параметра ультразвукового затухання (САР) та щільності печінки апаратом FibroScan вже показало себе як дослідження, результати якого тісно корелюють з вираженістю стеатозу та стадією фіброзу [7, 8].

Мета дослідження: визначити взаємозв'язки стану вуглеводного та жирового обміну у пацієнтів з НАЖХП з показником жирової дистрофії печінки.

Матеріали та методи

Обстежено 72 хворі на НАЖХП, які знаходились на лікуванні у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Надані для публікації матеріали не заперечують положенням біоетики.

Критерієм включення в дослідження була наявність у пацієнта неалкогольної жирової хвороби печінки, що визначалась у результаті вимірювання САР апаратом FibroScan-touch 504 при показниках САР більше за 232 дБ/м. Критеріями виключення були значне споживання алкоголю (≥ 20 г/добу для жінок та ≥ 40 г/добу для чоловіків), наявність вірусного або автоімунного гепатиту, медикаментозного ураження печінки та хвороб накопичення. Також у дослідження не відбирались хворі, які приймали статини або фібрати для лікування гіперліпідемії.

Усі пацієнти відповідно до показника САР були розподілені на дві групи: у І — групу з мінімальним стеатозом — увійшли 46 пацієнтів з показниками параметра затухання 232–256 дБ/м (частка гепатоцитів, що містять жирові включення, від 33 до 66 %), у ІІ групу увійшли 26 хворих із вираженим стеатозом, з показниками САР більше за 256 дБ/м (частка гепатоцитів, що містять жирові включення, більша за 66 %). У І групі чоловіків було 20 (43,5 %), жінок — 26 (56,5 %); у ІІ — 12 (46,2 %) та 14 (53,8 %) відповідно. Середній вік — $(43,5 \pm 9,4)$ та $(49,1 \pm 12,4)$ року у І та ІІ групі відповідно. Вірогідних розходжень за статтю та віком між групами не спостерігалось.

У всіх пацієнтів оцінювався трофологічний статус за допомогою індексу маси тіла (ІМТ), проводилось визначення жирової дистрофії та ступеня фіброзу апаратом FibroScan-502, визначались показники вуглеводного та жирового обміну.

Індекс маси тіла, запропонований міжнародною групою з ожиріння, обчислювали за формулою: $\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$.

Оцінку трофологічного статусу проводили за рекомендаціями ВООЗ: недостатньою масу тіла вважали при ІМТ менше ніж $18,5 \text{ кг/м}^2$. При ІМТ $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$ масу тіла розцінювали як нормальну. Маса тіла розцінювали як надлишкову при ІМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$. Ожиріння І ступеня визначали, якщо ІМТ дорівнював $30,0\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$, ожиріння ІІ ступеня — при ІМТ від $35,0$ до $39,9 \text{ кг/м}^2$; при ІМТ більше за $40,0 \text{ кг/м}^2$ визначали патологічне ожиріння ІІІ ступеня [9].

Вимірювання параметра ультразвукового затухання САР та щільності печінки (LSM) проводилось апаратом FibroScan® (Echosens, Paris, France) з використанням датчика М. Пацієнт знаходився в положенні лежачи на спині з максимально відведеною правою рукою. Вимірювання проводили на рівні VII сегмента печінки через міжреберні проміжки. Медіана LSM була виражена у кілопаскалях (кПа), медіана САР — у децибелах на метр (дБ/м). Значення LSM вважались вірогідними, якщо було отримано 10 дійсних вимірювань і міжквартильний діапазон/медіана вимірювань $< 0,3$. До аналізу були включені всі пацієнти з 10 дійсними вимірюваннями.

Для визначення кількості інсуліну в сироватці крові в роботі використовували набори реактивів фірми «DRG International, Inc.» (Німеччина). Імуноферментний аналіз проводили за допомогою аналізатора «Stat Fax 303 Plus» (США). Показник інсулінорезистентності (ІР) визначали за допомогою індексу НОМА-ІР, який розраховували за формулою: $\text{НОМА-ІР} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$.

Уміст глюкози в сироватці крові визначали з використанням наборів реактивів «Elitech» (Франція). У сироватці крові визначали вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) з використанням наборів реактивів «Cormey» (Польща) за допомогою біохімічного аналізатора StatFax 1904 Plus, «AwarenessTechnology» (США). За формулою Фридвальда розраховували холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), коефіцієнт атерогенності (КА).

Таблиця 1 — Показники жирового та вуглеводного обміну у пацієнтів з різними ступенями жирової дистрофії печінки

Показник, одиниці виміру	I група (n = 46)	II група (n = 26)	P
Глюкоза, ммоль/л	4,5 ± 5,7	0,8 ± 1,8	< 0,5
Інсулін, мкОд/мл	17,1 ± 10,3	22,7 ± 9,7	< 0,03
НОМА-IR	4,01 ± 2,90	5,4 ± 2,7	< 0,03
ІМТ, кг/м²	25,9 ± 5,5	30,2 ± 4,5	< 0,04
Холестерин, ммоль/л	4,2 ± 6,1	4,3 ± 6,2	< 0,4
ЛПВЩ, ммоль/л	1,3 ± 0,4	1,5 ± 0,5	< 0,2
ЛПНЩ, ммоль/л	3,4 ± 1,7	3,2 ± 0,8	< 0,5
ЛПДНЩ, ммоль/л	2,4 ± 3,8	2,3 ± 4,1	< 0,4
Тригліцериди, ммоль/л	4,2 ± 6,1	0,7 ± 1,1	< 0,4
КА	2,2 ± 3,7	1,7 ± 3,6	< 0,9

Примітка. Дані наведені як $M \pm t$ (стандартне відхилення), медіана (міжквартильний розмах).

Таблиця 2 — Показники FibroScan® у пацієнтів з різними ступенями жирової дистрофії печінки

Показник, одиниці виміру	I група (n = 46)	II група (n = 26)	P
LSM, кПа	3,1 ± 52,5	2,6 ± 11,7	< 0,9
CAP, дБ/м	249,5 ± 10,6	326,2 ± 11,4	< 0,0001

Примітка. Дані наведені як $M \pm t$ (стандартне відхилення), медіана (міжквартильний розмах).

Статистичний аналіз проводився за допомогою програми SPSS 22. Параметричні показники були наведені як середній показник $\pm$ стандартне відхилення при нормальному розподілі та як медіана з міжквартильним розмахом при відсутності підпорядкування закону Гауса. Для перевірки нормального розподілу був застосований тест Колмогорова — Смирнова. Для порівняння середніх показників в умовах нормального їх розподілу використовувався t-критерій Стюдента, при порівнянні міжгрупових відмінностей в умовах відсутності нормального розподілу параметричних показників — аналіз частот з використанням критерію Манна — Уїтні. З метою оцінки параметрів, які впливають на накопичення жиру у печінці (показника CAP), проводилась множинна регресія, відмінності вважались значущими при рівнях $p < 0,05$.

Результати

При аналізі показників вуглеводного обміну між групами виявлялись такі відмінності: збільшення рівня інсуліну крові та індексу НОМА-IR у пацієнтів зі знач-

ною жировою дистрофією печінки ($p < 0,05$) на тлі відсутності відмінностей рівня глюкози натще. Показники ліпідного спектра вірогідно між групами не відрізнялись, за виключенням ЛПДНЩ. Спостерігались більш високі значення цієї фракції у пацієнтів II групи. Виражений стеатоз не був асоційований із більш високими рівнями загального холестерину, тригліцеридів, КА.

При аналізі показників ІМТ у 32 пацієнтів I групи та 20 пацієнтів II групи відмічались вірогідні відмінності на користь групи з більшим умістом жиру у печінці. У I групі середні показники ІМТ становили ($25,9 \pm 5,5$) кг/м², у II групі — ($30,2 \pm 4,5$) кг/м². Частота ожиріння різних ступенів була більшою у II групі, нормальної маси тіла — у I групі (рис. 1).

У зв'язку із виявленням вірогідних кореляцій CAP зі вмістом інсуліну ($r = 0,4$), глюкози ($r = 0,3$), тригліцеридів ($r = 0,3$), ЛПДНЩ ($r = 0,3$), індексу НОМА-IR ($r = 0,3$) та ІМТ ($r = 0,5$) був проведений множинний регресійний аналіз для визначення внеску цих показників у значення CAP. У результаті покрокового аналізу у моделі залишились два показники, а саме індекс НОМА-IR (коефіцієнт регресії β 5,285, $p = 0,04$) та ІМТ (коефіцієнт регресії β 4,666, $p = 0,001$). $CAP = 5,255 \times \text{індекс НОМА} + 4,666 \times \text{ІМТ}$. Підраховано, що 31 % змін у величині CAP обумовлені змінами ІМТ та НОМА-IR. Інші показники, що брались до розгляду, статистичного впливу не продемонстрували.

Обговорення

НАЖХП тісно пов'язана із метаболічними порушеннями та вважається печінковим проявом метаболічного синдрому. Жирова дистрофія печінки зазвичай супроводжує ожиріння, цукровий діабет та іншу патологію обміну речовин. Усі ці складні порушення мають спільні механізми розвитку. Надмірне вивільнення ліпідів та запальних цитокінів жировою тканиною, ви-

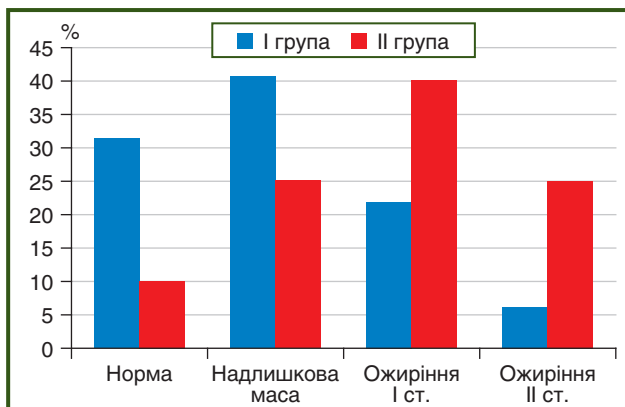


Рисунок 1 — Маса тіла згідно з ІМТ у групах

никнення інсулінорезистентності, як загальної, так і топічної, призводить до накопичення жирів печінкою, порушення функції печінкових мітохондрій та активації запальних шляхів, що обумовлює прогресування хвороби [10]. Збільшення фракцій насичених ліпопротеїнів у крові сприяє накопиченню внутрішньопечінкових тригліцеридів [11]. Метааналіз, проведений Z.M. Younossi та ін., містив 86 досліджень з 22 країн, з даними близько 8,5 тисячі пацієнтів. Було визначено, що при НАСГ ожиріння спостерігалось у 82,0 % пацієнтів, метаболічний синдром — у 71,2 %, 68,4 % пацієнтів мали артеріальну гіпертензію, 44,3 % — цукровий діабет другого типу [3].

Наше дослідження виявило більш глибокі зміни у ліпідному та жировому обміні у пацієнтів із значною жировою дистрофією, яка визначалась за показниками контрольованого параметра ультразвукового затухання. Порушення жирового обміну вже було зафіксовано в інших публікаціях. Так, D. Pastori, F. Baratta та ін. проводили проспективне когортне дослідження 798 пацієнтів із різною метаболічно обумовленою патологією. У цій роботі пацієнти з порушенням обміну речовин та жировою дистрофією печінки мали більш високі рівні ЛПДНЩ, ніж пацієнти без НАЖХП. Крім того, у межах групи із НАЖХП рівень даної фракції ліпідів був асоційований із вираженою патологією печінки. Дослідження не тільки продемонструвало незалежну асоціацію високих рівнів ЛПДНЩ із НАЖХП, але й показало, що підвищення ЛПДНЩ є предиктором серцево-судинних ускладнень у майбутньому (період спостереження за пацієнтами був у середньому 32 місяці) [12].

На позитивний зв'язок рівнів ЛПДНЩ із вираженістю стеатозу вказують J. Chin, T.A. Mori та ін. Так, при дослідженні підлітків з високими показниками залишкового холестерину спостерігалась більш тяжка жирова дистрофія печінки. Автори дійшли висновку, що рівні ЛПДНЩ можуть бути зв'язком між НАЖХП та майбутнім ризиком серцевих захворювань [13].

Патогенез НАЖХП тісно пов'язаний із наявністю ІР, що призводить до порушення метаболізму вуглеводів. Збільшення ІМТ та вісцеральної жирової тканини, у свою чергу, має небезпечний вплив на системне запалення, резистентність до інсуліну та несприятливий метаболічний профіль, що збільшує ризик розвитку НАЖХП [14]. Результати нашого дослідження показали, що концентрація інсуліну, індекс НОМА-ІР та ІМТ вищі у пацієнтів із вираженим стеатозом за показниками САР. Треба зазначити, що, за нашими даними, не було знайдено вірогідних відмінностей між групами за показниками холестерину та тригліцеридів залежно від вираженості стеатозу на відміну від інших досліджень [15].

Таким чином, особливостями показників метаболізму у пацієнтів із вираженим стеатозом є підвищення фракції ліпопротеїнів дуже низької щільності, збільшення рівня інсуліну, НОМА-ІР та збільшення індексу маси тіла. За результатами множинного регресійного аналізу виявлений вірогідний внесок рівнів НОМА-ІР та ІМТ у показники контрольованого параметра ультразвукового затухання.

Висновки

1. У хворих на НАЖХП із вираженим стеатозом печінки за показниками контрольованого параметра ультразвукового затухання встановлено вірогідне підвищення вмісту інсуліну, індексу НОМА-ІР, ІМТ та ліпопротеїнів дуже низької щільності.

2. За допомогою множинного регресійного аналізу встановлено, що 31 % змін у величині контрольованого параметра ультразвукового затухання обумовлені змінами ІМТ та НОМА-ІР.

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

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

Внесок авторів у роботу над статтею. Ягмур В.Б. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту; Меланіч С.Л. — відбір пацієнтів, обробка клінічних та статистичних даних; Кленіна І.А. — збір та обробка матеріалу, статистична обробка, виконання інструментальних досліджень; Татарчук О.М. — збір та проведення імунологічних досліджень, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання статті; Кислова Р.М. — обробка клінічних та статистичних даних, виконання досліджень FibroScan.

Список літератури

1. Eslam M., Sarin S.K., Wai-Sun Wong V. et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice. Guidelines. 2020. P. 890-909. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12072-020-10094-2>.
2. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat. Med.* 2018. Vol. 24(7). P. 908-22. doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9
3. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016. Vol. 64(1). P. 73-84. doi.org/10.1002/hep.28431.
4. Yang X. et al. Performance of liver stiffness measurements obtained with FibroScan is affected by glucose metabolism in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2021. Mar 23. Vol. 20(1). P. 27. doi: 10.1186/s12944-021-01453-5.
5. Cariou B. et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021. P. 1069-1073. doi/10.1111/dom.14322.
6. Adams L.A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017. Vol. 66(6). P. 1138-53. doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313884.
7. Chi-Cervera L.A., Montalvo G.I., Icaza-Chávez M.E. Clinical relevance of lipid panel and aminotransferases in the context of hepatic steatosis and fibrosis as measured by transient elastography (FIBROSCAN®). *J. Med. Biochem.* 2021. P. 1-5. doi.org/10.1155/2021/6662760.

8. Sirli R., Sporea I. Controlled. Attenuation Parameter for Quantification of Steatosis: Which Cut-Offs to Use? *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021. P. 1-5. doi.org/10.1155/2021/6662760.
9. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Под общ. ред. Н.А. Мухина. М.: Бином С, 2004. 239 с.
10. Dewidar B., Kahl S., Pafili K. et al. Metabolic liver disease in diabetes — From mechanisms to clinical trials. *Metabolism*. 2020 Oct. 111S. 154299. doi.10.1016/j.metabol. 2020.154299.
11. Hydes T., Alam U., Cuthbertson D.J. et al. The Impact of Macronutrient Intake on Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Too Much Fat, Too Much Carbohydrate, or Just Too Many Calories? *eCollection*. 2021, 16 February. doi.org/10.3389/fnut.2021.640557 (дата звернення: 20.08.2021).
12. Pastori D., Baratta F., Novo M. et al. Remnant Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Patients with Non-Dietary Alcoholic Fatty Liver Disease. *Clin. Med*. 2018. Vol. 7(11). P. 378. doi.org/10.3390/jcm7110378.
13. Chin J. et al. Association between remnant lipoprotein cholesterol levels and non-alcoholic fatty liver disease in adolescents. *JHEP Reports*. July 2020. Vol. 2(6). 100150. doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100150.
14. Bullón-Vela V., Abete I., Tur J.A., Konieczna J. Relationship of visceral adipose tissue with surrogate insulin resistance and liver markers in individuals with metabolic syndrome chronic complications. *eCollection*. 2020. Published online 2020 Oct 23. doi/full/10.1177/2042018820958298. (9.09.2021).
15. Chi-Cervera L.A., Montalvo G.I., Icaza-Chávez M.E. Clinical relevance of lipid panel and aminotransferases in the context of hepatic steatosis and fibrosis as measured by transient elastography (FIBROSCAN®). *J. Med. Biochem*. 2021. P. 60-65. doi 10.5937/jomb0-24689.

Отримано/Received 12.01.2022

Рецензовано/Revised 20.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 23.01.2022 ■

Information about authors

V.B. Yagmur, 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.

R.N. Kislova, junior researcher, Department of minimally invasive and endoscopic research, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: soinishkoray@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7169-8942

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

O.M. Tatarchuk, PhD, Senior researcher of the research sector, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; http://orcid.org/0000-0002-0672972X

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.

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

Information about funding. The work is performed in accordance with the research plan of the Department of Liver and Pancreas 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.

Authors' contribution: Yagmur V.B. — concept and design of research, text editing; Melanich S.L. — selection of patients, processing of clinical and statistical data; Klenina I.A. — collection and processing of material, statistical processing, performance of instrumental research; Tatarchuk O.M. — collection and conduct of immunological tests, statistical processing and analysis of the results, writing an article; Kislova R.M. — processing of clinical and statistical data, performance of FibroScan researches.

V.B. Yagmur, R.M. Kislova, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, S.L. Melanich

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

Indicators of carbohydrate and fat metabolism in patients with various degrees of fatty liver dystrophy

Abstract. Background. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) ranks first among chronic liver diseases and covers almost a quarter of the population. Enough data have been accumulated on the mutual influence of metabolic changes and steatosis of the liver of varying degrees on the existence and progression of each other. The coexistence of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with various comorbid conditions has already been recorded in many studies, a direct relationship has been determined between the presence of fatty degeneration and various components of the metabolic syndrome — arterial hypertension, type 2 diabetes, obesity and dyslipidemia. The purpose was to determine the relationship between carbohydrate and fat metabolism in patients with NAFLD depending on the degree of fat accumulation in the liver. **Materials and methods.** Data were obtained from 72 patients with NAFLD, who were divided into two groups according to the degree of steatosis. The I group included 46 patients with moderate steatosis (the proportion of hepatocytes containing fatty is 33–66 %). The indicator of the controlled parameter of ultrasonic attenuation (CAP) ranged from 232 to 256 dB/m. The II group consisted of 26 patients with severe steatosis (the proportion of hepatocytes containing fatty inclusions more than 66 %), with CAP more than 256 dB/m. The trophological status, the parameters of carbohydrate and fat metabolism were determined. A statistical analysis of the data was carried out — the mean values in the groups were compared and the

contribution of variables to the value of CAP was estimated using the method of multiple regression analysis. **Results.** The level of insulin and HOMA-IR in patients with severe fatty degeneration of the liver was (22.7 ± 9.7) and (5.4 ± 2.7) $\mu\text{U/ml}$, respectively. These indicators were higher than the corresponding indicators of group I ($p < 0.05$), (17.1 ± 10.3) and (4.01 ± 2.9) $\mu\text{U/ml}$ for insulin and HOMA-IR, respectively. Glucose, lipid spectrum did not differ significantly between the groups, except for the fraction of very-low density lipoproteins (VLDL), which were significantly higher in patients with a higher degree of fatty degeneration and amounted to 3.4 (2.3–4.1) and 3.0 (2.4–3.8) mmol/L in groups II and I, respectively. Multiple regression analysis was performed to determine the contribution of fat and carbohydrate metabolism to CAP values. As a result of step-by-step analysis, two indicators remained in the model, namely the HOMA index (regression coefficient β 5.285, $p = 0.04$) and BMI (regression coefficient β 4.666, $p = 0.001$). It was determined that changes in BMI and HOMA are responsible for 31 % of changes in the value of CAP. **Conclusions.** Insulin values, HOMA index, BMI and VLDL are higher in patients with severe steatosis. According to the results of multiple regression analysis, a significant contribution of HOMA and BMI values to the CAP was revealed.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; fat metabolism; controlled parameter of ultrasonic attenuation; steatosis

The level of melatonin and serotonin neurohormones in blood serum in patients with non-alcoholic fatty liver disease and kidney lesions infected with COVID-19 virus

Abstract. Background. Research aimed at determining the possible mechanisms of progression in the damage to various organs and systems against the background of COVID-19 infection is an urgent, not thoroughly studied issue in contemporary clinical medicine. The purpose was to determine the peculiarities of changes in serum melatonin (MT) and serotonin (ST) neurohormone levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and kidney damage infected with the COVID-19 virus. **Materials and methods.** 84 patients with NAFLD (steatohepatitis) combined with increased body mass index were examined. NAFLD patients were divided into two groups depending on the presence or absence of type 2 diabetes mellitus (DM), and namely: Group 1 included 34 NAFLD and insulin resistance (IR) patients; Group 2 comprised 38 patients with NAFLD and type 2 DM. All examined patients were tested for MT and ST levels in blood serum. **Results.** There was a significant decrease in serum MT level in both examined groups — by 2.2 and 3.2 times respectively in group 1 and 2 patients at the time of admission to the hospital. The same trend was identified in the indicators of serum MT level in both groups of patients on day 1 of inpatient treatment (IT) — and namely, its decrease by 1.5 and 2.3 times. Revealed a correlation between the progression of liver damage and the decrease of MT and ST levels in blood serum, which is probably a consequence of its toxic damage against the background of the conducted treatment of patients infected with COVID-19. The decreased serum neurohormone levels also correlate with the insulin level and IR index. There is also a strong correlation between renal damage occurring at the IT stage in NAFLD patients and impaired carbohydrate metabolism during COVID-19 infection and decreased levels of MT and ST in the blood, according to glomerular filtration rate MDRD MDRD ($r = 0,88$; $p < 0,01$ and $r = 0,94$; $p < 0,01$ accordance). **Conclusions.** COVID-19 infection and its treatment in NAFLD patients with impaired carbohydrate metabolism lead to impaired renal functional status. In patients with NAFLD and carbohydrate metabolism disorders, a decrease in serum levels of the neurohormones MT and ST was found, which progressively decreased against the background of COVID-19 infection and kidney damage in these patients.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes mellitus; kidney damage; COVID-19; melatonin; serotonin

Introduction

In December 2019, a series of unknown origin cases of acute respiratory illness occurred in Wuhan, Hubei Province, China. High-throughput sequencing showed that the disease was caused by named "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" (SARS-CoV-2). On February 11, 2020, the World Health Organization officially changed the name of the disease caused by SARS-CoV-2 to coro-

navirus disease 2019 (COVID-19). Although diffuse alveolar damage and acute respiratory failure were the main features of COVID-19, the involvement of other organs needed to be explored. After lung infection, the virus may enter the blood, accumulate in kidney, and cause damage to resident renal cells. Indeed, COVID-19 RNA was found in the plasma of 15 % of patients by real-time polymerase chain reaction. Of note, it is reported showed that 6.7 % of

patients with SARS developed acute kidney injury (AKI, and the mortality of those with AKI was 91.7 %. Thus, understanding how the kidney is affected by SARS-CoV-2 is urgently warranted [1].

A recent prospective cohort study reviewed kidney disease among 701 patients who were treated for COVID-19 in Wuhan, China. Those patients with kidney disease had higher in-hospital mortality; moreover, there was evidence of hematuria in 26.7 % and proteinuria in 43.9 % of patients in their cohort. Although kidney tissue was not examined, the authors postulated potential multifactorial renal injury, including direct cytopathic effects (via viral entry through angiotensin-converting enzyme 2 receptors expressed on tubular epithelium), as well as tubular injury from cytokine storm, shock, and rhabdomyolysis [2]. High comorbidity in this case increases the risk of kidney damage in COVID-19 (chronic kidney disease, heart failure, liver disease, diabetes mellitus, acute kidney damage in the anamnesis, patient age > 65 years) [3].

It is unlikely that SARS-CoV-2 directly causes primary liver injury but the mechanisms by which SARS-CoV-2 affects the liver are not well defined. Postmortem studies report moderate microvascular steatosis with mild lobular and portal activity but no obvious inflammatory cell infiltration or typical liver cell necrosis. Ultrastructural examination from 2 COVID-19 patients identified typical, spike structure coronavirus particles in the cytoplasm of hepatocytes accompanied by massive hepatic apoptosis, some binuclear hepatocytes and scanty CD4⁺ and CD8⁺ lymphocytes that were considered indicative of a typical viral infection. A proposed mechanism of direct liver injury is by direct cytotoxicity from viral replication in liver cells [4]. The most significant modifiable risk factors for the poor prognosis from COVID-19 are obesity and metabolic disease. These findings, such as nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), cause the activation of inflammatory pathways. It suggests that NAFLD can play a key role as a risk factor in the severity and prognosis of coronavirus disease 2019 patients [5].

Therefore, research aimed at determining the possible mechanisms of progression in the damage to various organs and systems against the background of COVID-19 infection is an urgent, not thoroughly studied issue in contemporary clinical medicine. The study of the influence of biologically active substances that regulate various physiological processes in the human body, including enhancing antioxidant, immune-regulating systems, is of particular interest. In this connection, it is relevant to consider the effect of neurohormones, such as melatonin (MT) and its precursor — serotonin (ST). Nowadays, it is possible to distinguish 7 families of serotonin receptors, which trigger intracellular processes affecting the excitation of other mediator systems and manifest metabolotropic effects, i.e., they activate the cascade of intracellular biochemical reactions in the target cells [6]. Melatonin is secreted by the epiphysis as well as the cells of the diffuse neuroendocrine system (APUD system) and influences the modulation of metabolic processes in the body [7].

Nowadays, there have been several studies, demonstrating the ability of melatonin to alleviate inflammation

and the intensity of “cytokine storms” in patients with COVID-19. Melatonin supplements are effective in patients hospitalized with COVID-19 due to decreased vascular permeability, and they can be used in combination with COVID-19 medications and treatments [8]. Therefore, the study of the levels of MT and ST neurotransmitters involved in the regulation of the immune response, resistance to stress, functioning of various organs and systems, especially in patients with comorbid pathology, and namely NAFLD, type 2 diabetes, obesity, is an urgent issue of clinical medicine, especially among individuals infected with COVID-19.

The purpose of the study was to determine the peculiarities of changes in serum melatonin and serotonin neurohormone levels in patients with NAFLD and kidney damage infected with the COVID-19 virus.

Materials and methods

A complex examination of the patients was carried out on the clinical base of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Faculty of Medicine, State Higher Educational Establishment “UzhNU”. The scientific study included 72 patients with non-alcoholic fatty liver disease (steatohepatitis) combined with increased body mass index (BMI) (overweight or obesity of varying severity) and carbohydrate metabolism disorders, who were treated in the department for COVID-19 infected patients at the CNE “TRCH named after A. Novak” (TRD) from October 2020 to 2022 and had a confirmed diagnosis of COVID-19 pneumonia (positive polymerase chain reaction (PCR test) to SARS-CoV-2 RNA (RdRP SARS-CoV-2 gene, E SARS-CoV-2 gene), as well as “ground-glass opacity” lung lesion on CT scan with a maximum percentage of lung tissue damage up to 65.0 %) and did not require connecting the patients to an artificial lung ventilation apparatus. It was decided to hospitalize these patients due to the high risk of possible complications and a more severe course of viral infection against the background of comorbid pathology. Patients were diagnosed (determination of blood levels of procalcitonin, interleukin-6, C-reactive protein, ferritin, D-dimer) and treated (prescription of antiviral therapy, glucocorticoids, anticoagulants, vitamin D3, zinc medication, and antibiotic therapy) according to the standards of medical treatment for COVID-19 infections. It should be noted that the examined NAFLD patients were not diagnosed with kidney damage before admission to the hospital due to the COVID-19 infection.

Exclusion criteria from the study included an extremely severe condition of patients infected with COVID-19, presence of congenital malformations of the urinary system, acute and chronic glomerulonephritis and pyelonephritis, type 1 diabetes, the presence of alcohol, autoimmune, viral lesions (hepatitis B, C, D viruses) of the liver.

The control group included 20 virtually healthy individuals (12 (60.0 %) were men and 8 (40.0 %) were women. The average age was (49.6 ± 7.1) years).

All studies were performed with the consent of the patients (written consent was obtained from all the patients for the appropriate diagnostic and therapeutic measures), and the methodology was consistent with the Helsinki Decla-

ration of Human Rights, 1975 and its revision of 1983, the Council of Europe Convention on Human Rights and Bio-medicine and the legislation of Ukraine.

All examined patients were subjected to investigation by general clinical, anthropometric, instrumental and laboratory methods. To verify the diagnosis, attention was paid to the nature of the complaints and medical history. The anthropometric study involved determining height, weight, waist circumference, and calculating the BMI.

All patients underwent an ultrasound examination of the abdominal cavity and kidneys according to the standard methodology. At the beginning of the inpatient phase of treatment (day 1), as well as on day 10 of inpatient treatment (IT), standard general and biochemical tests were performed in blood serum to determine the functional status of the liver (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBL) and its fractions, alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyltransferase (GGT)), kidneys (creatinine level, urea), lipid and carbohydrate metabolism parameters (glucose, insulin, glycosylated hemoglobin (HbA1c, %), insulin resistance index was calculated (IR-HOMA)). The examined patients were also subjected to cystatin C (CysC) level determination via enzyme multiplied immunoassay using “BioVendor” test system (the Czech Republic).

All examined patients were also tested for melatonin (MT) levels in blood serum via radioimmune analysis and the usage of test systems (LDN Labor Diagnostika Nord GmbH, Germany). Blood sampling was performed at the same time from 7:30 to 8:00 a.m. in both examined patients and healthy individuals in the control group, considering the fact that melatonin levels are related to the circadian biorhythm. Serotonin (ST) levels in blood serum were also determined by high-performance liquid chromatography on an Agoilent 1100 chromatograph, using the Agilent Technologies (USA) test system.

The diagnosis of NAFLD was performed according to the criteria of the unified clinical protocol (Order of the Ministry of Health of Ukraine № 826 dated 06.11.2014) and EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of NAFLD [9]. The degree of liver damage was estimated using surrogate markers of fibrosis

with the help of online NAFLD fibrosis score (NFS) calculators, Fibrosis 4 calculator (FIB-4), fibrotest, as well as liver elastometry results.

Type 2 DM was diagnosed according to the IDF recommendations (2005), as well as taking into account the criteria of the unified clinical protocol (order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1118 of December 21, 2012) [10]. The severity of type 2 DM was assessed by the HbA1c level (the norm is up to 6.0 %).

To research the functional state of the kidneys in the examined patients, the glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the creatinine index, the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formula and the Cockcroft-Gault (CG) formula [11] as well as the formula in which the cystatin C level was applied ($GFR_{CysC} = 94,652 \times Cys\ C^{-1,2478}$) [12].

NAFLD patients were divided into two groups depending on the presence or absence of type 2 DM, and namely:

— Group 1 included 34 NAFLD and insulin resistance (IR) patients (19 (55.9 %) were men, 19 (44.1 %) were women; the average age was (51.7 ± 4.8) years);

— Group 2 comprised 38 patients with NAFLD and type 2 DM (among them 22 (57.9 %) were men and 16 (42.1 %) were women; the average age was (50.2 ± 5.3) years).

The results of the patients’ examination were analyzed and processed using the computer program Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA) applying parametric and nonparametric methods of assessing the results.

Results

All patients under our observation were diagnosed with NAFLD, namely, non-alcoholic steatohepatitis of minimal degree of activity at the time of their admission to the hospital. At the same time, more pronounced changes in transaminase levels at the time of admission for inpatient treatment were diagnosed in group 2 patients. On day 10 of IT, all the patients with COVID-19 infection were diagnosed with increased activity of liver transaminases, as well as total bilirubin level, which, in our opinion, is connected with the toxic influence of prescribed therapy on the patients’ compromised liver, which is confirmed by the increase in GGT level (Table 1).

Table 1 — Indicators of the Liver Functional State in the Examined Patients

Indicator	Control group (n = 20)	Examined patients			
		group 1 (n = 34)		group 2 (n = 38)	
		1 st day of IT	10 th day of IT	1 st day of IT	10 th day of IT
ALT, U/L	24.7 ± 1.7	96.5 ± 3.6**	138.7 ± 4.1**, +	147.1 ± 5.3**, #	202.6 ± 5.1***, ++, ££
AST, U/L	22.3 ± 1.4	64.3 ± 3.1*	117.1 ± 3.9**, ++	111.9 ± 3.7**, ##	179.9 ± 6.3**, +, £
TBL, mmol/l	14.6 ± 0.5	27.6 ± 1.2*	37.5 ± 2.0**, +	31.8 ± 2.1*	41.4 ± 3.8**, +
ALP, mmol/l	72.6 ± 3.4	132.7 ± 2.1**	172.2 ± 4.8**, +	152.7 ± 4.4**	189.3 ± 4.1**, +
GGT, U/L	36.4 ± 3.1	67.7 ± 3.5*	108.8 ± 2.9**, +	93.6 ± 4.5**, #	178.7 ± 3.7***, ++, ££

Notes: the difference is statistically reliable between the parameters of the control group and the examined patients of groups 1 and 2: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.001$; the difference between the indicators in group 1 patients on days 1 and 10 of IT is statistically reliable: + — $p < 0.05$; ++ — $p < 0.01$; the difference between the indicators in group 2 patients on days 1 and 10 of IT is statistically reliable: ^ — $p < 0.05$; ^^ — $p < 0.01$; the difference between the indicators of group 1 and 2 patients on day 1 of IT is statistically reliable: # — $p < 0.05$; ## — $p < 0.01$; the difference between the indicators in group 1 and 2 patients on the 10th day of IT is statistically reliable: £ — $p < 0.05$; ££ — $p < 0.01$.

The determination of carbohydrate metabolism indices confirms type 2 DM in group 2 patients and IR in patients examined in group 1 at the time of admission for IT due to COVID-19 infection. The aggravation of acute respiratory infection, as well as the prescription of glucocorticoid drugs to stabilize the patients' condition, contributed to the increase in blood sugar levels in both examined groups, as well as the progression of hyperinsulinemia in Group 1 patients. Group 2 patients demonstrated a tendency to decrease insulin and C-peptide activity in blood serum on day 10 of IT (Table 2).

At the beginning of the inpatient phase of treatment in the COVID-19-infected patients that we examined, the indicators of renal functional status did not indicate its impairment in patients with NAFLD in combination with IR or type 2 DM. On day 10 of IT, these patients had increased serum creatinine and urea levels, as well as proteinuria and decreased GFR, indicating renal damage against the background of COVID-19 infection. At the same time, the daily

proteinuria in patients of both groups differed from that of the control group at the time of admission to the hospital and increased to a maximum of (367.0 ± 2.8) mg/day on the 10th day of IT ($p < 0.05$) in Group 2 patients (Table 3). All examined patients in both groups also demonstrated erythrocyturia and leukocyturia against the background of COVID-19 infection, which increased progressively by day 10 of IT.

On day 10 of IT, the determination of GFR revealed a decrease in the filtration capacity of the kidneys in both groups of patients, regardless of the method of its calculation. Consequently, in NAFLD patients with impaired carbohydrate metabolism, acute respiratory infection COVID-19 contributes to the formation of kidney damage.

There was a significant decrease in serum MT level in both examined groups — by 2.2 and 3.2 times respectively in group 1 and 2 patients at the time of admission to the hospital. The same trend was identified in the indicators of serum MT level in both groups of patients on day 1 of IT —

Table 2 — Indicators of Carbohydrate Metabolism in the Examined Patients' Blood Serum

Indicator	Control group (n = 20)	Examined patients			
		group 1 (n = 34)		group 2 (n = 34)	
		1 st day of IT	10 th day of IT	1 st day of IT	10 th day of IT
Fasting blood glucose, mmol/l	4.6 ± 0.5	5.3 ± 0.2	6.9 ± 0.3 ^{*, +}	9.4 ± 0.5 ^{**, ##}	12.7 ± 0.6 ^{**, +, EE}
HbA1c, %	4.2 ± 0.3	5.1 ± 0.4 [*]	5.5 ± 0.4 [*]	9.1 ± 0.6 ^{**, ##}	9.8 ± 0.8 ^{**, E}
Insulin, U/L	9.2 ± 0.6	23.2 ± 1.2 ^{**, #}	26.8 ± 1.9 ^{***, EE}	16.8 ± 1.4 ^{**, +}	11.2 ± 0.7
C-peptide, ng/ml	4.1 ± 0.3	12.1 ± 1.4 ^{**}	14.8 ± 1.6 ^{***, EE}	10.9 ± 1.7 ^{**, +}	6.3 ± 0.4 [*]
HOMA-IR	1.7 ± 0.4	5.6 ± 0.6 ^{**}	7.9 ± 0.8 ^{***, +, E}	6.8 ± 0.3 ^{***, #}	6.1 ± 0.4 ^{**}

Notes: the difference is statistically reliable between the parameters of the control group and the examined patients of groups 1 and 2: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.001$; the difference between the indicators in group 1 patients on days 1 and 10 of IT is statistically reliable: + — $p < 0.05$; ++ — $p < 0.01$; the difference between the indicators in group 2 patients on days 1 and 10 of IT is statistically reliable: ^ — $p < 0.05$; ^^ — $p < 0.01$; the difference between the indicators of group 1 and 2 patients on day 1 of IT is statistically reliable: # — $p < 0.05$; ## — $p < 0.01$; the difference between the indicators in group 1 and 2 patients on the 10th day of IT is statistically reliable: E — $p < 0.05$; EE — $p < 0.01$.

Table 3 — Indicators of the Renal Functional State in the Examined Patients

Indicator	Control group (n = 20)	Examined patients			
		group 1 (n = 34)		group 2 (n = 38)	
		1 st day of IT	10 th day of IT	1 st day of IT	10 th day of IT
Creatinine, μmol/l	81.3 ± 2.5	104.7 ± 3.4	140.7 ± 1.8 ⁺	114.2 ± 1.8 [*]	163.5 ± 1.9 ^{^, E}
Urea, mmol/l	5.3 ± 0.8	6.6 ± 0.6	8.6 ± 0.9 ⁺	7.0 ± 0.5 [*]	9.4 ± 0.8 ^{^, E}
Cys C, mg/l	0.75 ± 0.04	1.06 ± 0.05 [*]	2.09 ± 0.12 ⁺⁺	1.35 ± 0.21 ^{**, #}	2.78 ± 0.26 ^{^^, E}
Proteinuria, mg/day	53.3 ± 4.1	118.0 ± 4.8 ^{**}	327.7 ± 3.7 ⁺⁺	141.5 ± 3.2 ^{**, #}	367.0 ± 2.8 ^{^^, E}
GFR MDRD, ml/min per 1.73 m ² body surface area	105.1 ± 2.8	88.0 ± 3.2	70.7 ± 2.9 ⁺	85.6 ± 2.7 [*]	59.8 ± 4.1 ^{^^, E}
GFR CG, ml/min per 1.73 m ² of body surface	110.1 ± 3.2	97.7 ± 2.4	86.6 ± 2.5 ⁺	95.8 ± 2.5	80.6 ± 2.0 ^{^, E}
GFR Cys C, ml/min per 1.73 m ² of body surface	106.7 ± 2.2	95.8 ± 2.4	55.7 ± 2.3 ⁺⁺	90.8 ± 2.0 [*]	45.1 ± 1.4 ^{^^, E}

Notes: the difference is statistically reliable between the parameters of the control group and the examined patients of groups 1 and 2: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; the difference between the indicators in group 1 patients on days 1 and 10 of IT is statistically reliable: + — $p < 0.05$; the difference between the indicators in group 2 patients on days 1 and 10 of IT is statistically reliable: ^ — $p < 0.05$; ^^ — $p < 0.01$; the difference between the indicators of group 1 and 2 patients on day 1 of IT is statistically reliable: # — $p < 0.05$; the difference between the indicators in group 1 and 2 patients on the 10th day of IT is statistically reliable: E — $p < 0.05$.

and namely, its decrease by 1.5 and 2.3 times. Both MT and ST levels progressively decreased on day 10 of treatment for COVID-19 infection in NAFLD patients combined with carbohydrate metabolism disorders (Table 4).

We analyzed the relationship between the decrease in serum neurohormone levels and the indicators of the functional state of the liver and kidneys, and carbohydrate metabolism in the patients on day 10 of inpatient treatment (Table 5).

Statistical analysis revealed a correlation between the progression of liver damage and the decrease of MT and ST levels in blood serum, which is probably a consequence of its toxic damage against the background of the conducted treatment of patients infected with COVID-19. The decreased serum neurohormone levels also correlate with the insulin level and insulin resistance index. There is also a strong correlation between renal damage occurring at the IT stage in NAFLD patients and impaired carbohydrate metabolism during COVID-19 infection and decreased levels of MT and ST in the blood, according to GFR MDRD. A more pronounced correlation between changes in the functional state of the kidneys and neurohormone indicators was established in group 2 patients (NAFLD in combination with type 2 diabetes mellitus) mainly when determining GFR by the Cys C index.

Discussion

The study of the influence of neurotransmitters (MT, ST) on the formation of lesions of various organs and systems during COVID-19 infection is of particular interest, especially in patients with metabolically associated diseases, such as NAFLD, type 2 diabetes, obesity, etc.

The experimental study (Kolyanyk I.A., Herush I.V., 2020) revealed an imbalance of antioxidant system parameters when modelling nephropathy with folic acid, which is probably due to increased free-radical damage to biomolecules. The administration of melatonin for 7 days contributes to the normalization of indicators of the antioxidant system in the liver of rats with nephropathy, which is due to its ability to directly neutralize toxic compounds and activate antioxidant enzymes [13]. Another experimental study (Kryvchanska M.I. et al., 2016) also studied the effect of melatonin on the correction of disorders of circadian organization of renal function and deviations of the morphological state of the kidneys caused by propranolol. The studies suggest that exogenous melatonin is able to influence the indicators of the main renal functions, demonstrating a pleiotropic effect [14].

Clinical studies based on the determination of melatonin concentrations in patients with different degrees of renal dysfunction in chronic kidney disease revealed a cor-

Table 4 — Levels of Neurohormones in the Examined Patients' Blood Serum

Indicator	Control group (n = 20)	Examined patients			
		group 1 (n = 34)		group 2 (n = 38)	
		1 st day of IT	10 th day of IT	1 st day of IT	10 th day of IT
MT, pg/ml	28.08 ± 0.42	12.70 ± 0.15**	8.16 ± 0.12**, +	8.67 ± 0.18**, #	6.21 ± 0.33***, ^, £
ST, mcg/L	329.7 ± 18.9	221.6 ± 8.4*	95.9 ± 5.7**, ++	145.9 ± 5.6**, ##	72.80 ± 3.25***, ^^, £

Notes: the difference is statistically reliable between the parameters of the control group and the examined patients of groups 1 and 2: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.001$; the difference between the indicators in group 1 patients on days 1 and 10 of IT is statistically reliable: + — $p < 0.05$; ++ — $p < 0.01$; the difference between the indicators in group 2 patients on days 1 and 10 of IT is statistically reliable: ^ — $p < 0.05$; ^^ — $p < 0.01$; the difference between the indicators of group 1 and 2 patients on day 1 of IT is statistically reliable: # — $p < 0.05$; ## — $p < 0.01$; the difference between the indicators in group 1 and 2 patients on the 10th day of IT is statistically reliable: £ — $p < 0.05$.

Table 5 — Correlation of Neurohormone Indicators and Functional State of the Liver and Kidneys, Carbohydrate Metabolism in the Examined Patients

Indicator	Neurohormone indicator			
	MT, pg/ml		ST, mcg/L	
	group 1 (n = 34)	group 2 (n = 38)	group 1 (n = 34)	group 2 (n = 38)
ALT, U/L	$r = 0.70$; $p < 0.05$	$r = 0.84$; $p < 0.01$	$r = 0.80$; $p < 0.01$	$r = 0.82$; $p < 0.01$
AST, U/L	$r = 0.58$; $p < 0.05$	$r = 0.60$; $p < 0.01$	$r = 0.88$; $p < 0.01$	$r = 0.74$; $p < 0.05$
GGT, U/L	—	$r = 0.64$; $p < 0.05$	—	$r = 0.77$; $p < 0.01$
Fasting blood glucose, mmol/l	—	$r = 0.64$; $p < 0.05$	$r = 0.68$; $p < 0.05$	$r = 0.70$; $p < 0.05$
Insulin, U/L	—	$r = 0.78$; $p < 0.01$	$r = 0.76$; $p < 0.01$	$r = -0.72$; $p < 0.05$
HOMA-IR	$r = 0.66$; $p < 0.05$	$r = 0.78$; $p < 0.01$	$r = 0.56$; $p < 0.05$	—
MDRD, ml/min per 1.73 m ² body surface area	—	$r = 0.74$; $p < 0.05$	$r = 0.82$; $p < 0.01$	$r = 0.88$; $p < 0.01$
GFR CG, ml/min per 1.73 m ² of body surface	—	—	—	$r = 0.78$; $p < 0.01$
GFR Cys C, ml/min per 1.73 m ² of body surface	$r = -0.80$; $p < 0.01$	$r = 0.88$; $p < 0.01$	$r = 0.76$; $p < 0.01$	$r = 0.94$; $p < 0.01$

relation between total melatonin concentration and GFR. A decrease in melatonin concentration and a disruption in its synthesis rhythm occurred in accordance with the progression of renal dysfunction. In experimental animal models in the formation of pyelonephritis, renal failure, arterial hypertension and diabetes mellitus, a decrease in the severity of oxidative stress, inhibition of chronic inflammation and limitation of apoptosis with increasing concentrations of melatonin were demonstrated. The administration of exogenous melatonin promotes a decrease in urine osmolarity, urinary concentration of sodium and potassium ions, and an increase in GFR. All these effects are associated with a decrease in parenchymal cell damage, fibrosis and the decrease in proteinuria under the influence of melatonin [15].

The important role of ST in the regulation of circadian rhythm of renal function has also been proved [16]. In the experiment serotonin administration under conditions of bilateral vagotomy promotes the restoration of the organ blood supply, including glomeruli and tubules, prevents the development of proximal tubule epithelium necrosis. Thus, the activation of the serotonergic system can compensate for the impaired parasympathetic innervation of the kidney [17].

The findings we obtained indicate the decrease of serum MT and ST levels in NAFLD patients and impaired carbohydrate metabolism with the most pronounced deviation from the norm in NAFLD patients with type 2 diabetes mellitus. Impaired renal function developed in the patients with COVID-19 infection, as well as due to its therapy, contributes to an even more progressive decrease in these neurohormones in the blood serum. A direct correlation was established between the decreased serum levels of ST and MT and the decreased FFR (especially according to the level of Cys C). It is suggested that endogenous administration of MT and/or ST to NAFLD patients (especially in combination with type 2 DM), when infected with COVID-19, may improve the functional ability of organs and body systems, including the kidneys. However, further studies in this direction are required for more specific conclusions.

Conclusions

1. COVID-19 infection and its treatment in NAFLD patients with impaired carbohydrate metabolism lead to impaired renal functional status.

2. In patients with NAFLD and carbohydrate metabolism disorders, a decrease in serum levels of the neurohormones melatonin and serotonin was found, which progressively decreased against the background of COVID-19 infection and kidney damage in these patients.

References

1. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney*. 2020. № 97. P. 829-838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005 pmid:32247631.
2. Peleg Y., Kudose S., D'Agati V. et al. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. *Kidney Int. Rep.* 2020. № 5. P. 940-945. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.017. PMID: 32346659.

3. Selby N.M., Forni L.G., Laing C.M. et al. Covid-19 and acute kidney injury in hospital: summary of NICE guidelines. *BMJ*. 2020. № 369. m1963. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1963>.
4. Hamid S., Alvares da Silva M.R., Burak K.W. et al. WGO Guidance for the Care of Patients With COVID-19 and Liver Disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2021. № 55(1). P. 1-11. doi: 10.1097/MCG.0000000000001459.
5. Ziaee A., Azarkar G., Ziaee M. Role of fatty liver in coronavirus disease 2019 patients' disease severity and hospitalization length: a case-control study. *Eur. J. Med. Res.* 2021. № 26. P. 115. <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00590-y>.
6. Попов С.С., Пашков А.Н., Есауленко И.Э. и др. Антиапоптотическое действие мелатонина при неалкогольном стеатогепатите, развивающемся при сахарном диабете 2-го типа. *Клиническая эндокринология*. 2018. № 63 (3). С. 162-168.
7. Зайченко Г.В., Горчакова Н.О. Серотонин: від нейромедіатору до лікарського засобу. *Вісник проблем біології та медицини*. 2017. Вип. 3. Том 1 (137). С. 49-56.
8. Мамчур В.И., Носивец Д.С., Хомяк Е.В. Мелатонин как вспомогательная терапия при COVID-19. *Семейная медицина*. 2020. № (89). С. 13-19.
9. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). *Journal of Hepatology*. 2016. V. 64. P. 1388-1402.
10. Гульчій М.В., Матюха Л.Ф., Нетьяженко В.З. та ін. Цукровий діабет 2 типу. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, 2012. 343 с.
11. Колесник М., Дудар І., Степанова Н. та ін. Класифікація хвороб сечової системи. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2018. № 1 (57). С. 3-23.
12. Karstila K., Hartiala A.P., Lehtimäki T.J. et al. Measurement of the kidney function in patients with rheumatoid arthritis: plasma cystatin C versus 51Cr-EDTA clearance. *Nephron Clin. Pract.* 2008. № 4 (108). P. 284-290.
13. Коляник І.О., Геруш І.В. Вплив мелатоніну на антиоксидантну систему печінки щурів при експериментальній нефропатії. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020. № 4 (6). С. 37-41. DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.1180.
14. Кривчанська М.І., Ризничук М.А., Пишак В.П. Морфофункціональні зміни в нирках, викликані пропранололом: ефект мелатоніну. *Морфологія*. 2016. № 3. Том 10. С. 197-198. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2016.3.196-198>.
15. Кондратюк В.Є., Петрова А.С., Карпенко О.В. Характеристика мелатонінотворювальної функції епіфіза у пацієнтів з хронічною хворобою нирок у термінальній стадії. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2019. № 4 (68). С. 94-102. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2019-4-94>.
16. Доцюк Л.Г., Кушнір І.Г., Бойчук Т.М. Інтраренальні механізми регуляції циркадного ритму функції нирок. *Медицина хімія*. 2012. Т. 14. № 2. С. 78-81.
17. Лычкова А.Э., Хощенко Ю.А., Осипов П.Г., Фентисов В.В. Влияние серотонина на структурно-функциональное состояние почек (Обзор литературы и собственные данные). *Научные ведомости. Сер. Медицина. Фармация*. 2016. № 12(233). Вып. 34. С. 22-26.

Received 05.01.2022

Revised 11.01.2022

Accepted 18.01.2022 ■

Information about authors

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

K.V. Sabovchyk, PhD student of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: katjka.1993@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8885-0258>

V.V. Stryzhak, PhD, Associate Professor at the Department of Hospital Therapy, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: vstrizhak@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3412-3554>

O.Yu. Reho, Assistant Lecturer of Department of Social Medicine and Hygiene, medical faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: reho.olexandra@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8339-2171>

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

Authors' contribution. Szircsak Ye.S. — conception and design of the study, analysis of the obtained data; Sabovchyk K.V. — processing and analysis of materials, manuscript writing; Stryzhak V.V. — selection of case study patients; Reho O.Yu. — collection and processing of materials. Authors are responsible for the content and it does not necessarily represent the official views of the National Institutes.

Сірчак Є.С., Сабовчик К.В., Стрижак В.В., Рего О.Ю.

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

Рівень нейрогормонів мелатоніну та серотоніну у сироватці крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та ураження нирок, інфікованих вірусом COVID-19

Резюме. Актуальність. Дослідження, спрямовані на визначення можливих механізмів прогресування ушкоджень різних органів і систем на тлі інфікування COVID-19, є актуальними, не до кінця вивченими питаннями сучасної клінічної медицини. **Мета.** Визначити особливості зміни рівня нейрогормонів мелатоніну (МТ) та серотоніну (СТ) у сироватці крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) та ураження нирок, інфікованих вірусом COVID-19. **Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням знаходилися 72 хворі на НАЖХП (стеатогепатит) у поєднанні із збільшенням індексу маси тіла. Хворих на НАЖХП поділено на дві групи залежно від наявності чи відсутності цукрового діабету 2 типу, а саме: у 1 групу увійшло 34 хворі на НАЖХП з інсулінорезистентністю (ІР); 2 групу становили 38 хворих з НАЖХП та цукровим діабетом 2 типу. Усім обстеженим хворим проведено визначення рівня МТ та СТ у сироватці крові. **Результати.** Встановлено суттєве зниження рівня МТ у сироватці крові в обох групах обстежених — у 2,2 та у 3,2 раза відповідно у хворих 1 та 2 групи на момент надходження в лікарню. Така ж тенденція визначена і в показниках СТ у сироватці крові у хворих обох груп на

1 день стаціонарного лікування — а саме його зниження в 1,5 та 2,3 раза. Виявили залежність між прогресуванням ураження печінки та зменшенням рівня МТ та СТ у сироватці крові. Зменшений рівень нейрогормонів у сироватці крові також корелює з рівнем інсуліну та індексом інсулінорезистентності. Між ураженням нирок, що виникає на етапі стаціонарного лікування у хворих на НАЖХП з порушеннями вуглеводного обміну при інфікуванні COVID-19, та зменшенням рівня МТ та СТ крові існує сильна кореляційна залежність за швидкістю клубочкової фільтрації за MDRD ($r = 0,88$; $p < 0,01$, та $r = 0,94$; $p < 0,01$ відповідно). **Висновки.** Інфекція COVID-19 та її лікування у хворих на НАЖХП з порушеннями вуглеводного обміну призводить до зміни функціонального стану нирок. У хворих на НАЖХП з порушеннями вуглеводного обміну встановлено зниження рівнів нейрогормонів МТ та СТ у сироватці крові, що прогресивно зменшується на фоні інфікування COVID-19 та ураження нирок у даних пацієнтів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки; цукровий діабет 2 типу; ураження нирок; COVID-19; мелатонін; серотонін

УДК 616.34-002-616.34-007[045]

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.1.2022.486>

Стойкевич М., Федорова Н., Недзвецька Н., Коненко І.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Можливості ультразвукової діагностики при запальних захворюваннях кишечника

Резюме. Стаття присвячена складним в плані діагностичного пошуку та ведення хворого нозологіям — неспецифічному виразковому коліту та хворобі Крона. На сьогодні основною діагностичною процедурою при цих захворюваннях залишається ендоскопія з біопсією та гістологією. Проте зберігаються обмеження щодо їх проведення та в оцінці ускладнень і проксимального поширення хвороби Крона. Європейські керівництва з діагностики неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона рекомендують додаткові методи візуалізації для діагностики та визначення локалізації, ступеня та ускладнень, а саме УЗД шлунково-кишкового тракту. У статті наведені клінічні випадки неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона, при яких пацієнтам було виконане УЗД кишечника, та показана висока діагностична значимість останнього.

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт; хвороба Крона; ультразвукова діагностика

Останніми десятиріччями намітилась тенденція до зростання захворюваності на хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗК) в економічно розвинутих країнах Західної Європи та Північної Америки. За тяжкістю перебігу, частотою ускладнень, рівнем інвалідизації та смертності ХЗК займають одне з перших місць серед хвороб шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Перш за все це стосується неспецифічного виразкового коліту (НВК) та хвороби Крона (ХК) [1].

ХЗК характеризуються деструктивним неспецифічним імунним запаленням стінки кишечника та мають рецидивуючий перебіг. На даний момент найбільш об'єктивною є імунологічна концепція, в основі якої лежить недосконалість механізмів контролю інтенсивності імунної відповіді на неідентифікований або внутрішньопросвітний антиген [2, 3].

Прогноз для хворих з ХК є гіршим, ніж для НВК, хоча, як вважають, 10 % хворих з НВК потребують колектомії протягом 10 років після встановлення діагнозу. Узагалі залежно від тяжкості та тривалості ХЗК хірургічного лікування потребують 14–80 % пацієнтів [4, 5].

Через схожість патогенезу та клінічних проявів ХК та НВК потребують ретельної диференційної діагностики. Навіть використання усього спектра діагностичних можливостей часто не дозволяє остаточно визначитись з діагнозом.

Традиційні рентгенологічні методи дослідження кишечника, такі як дослідження тонкої кишки за допомогою пасажу барієвої суспензії, іригоскопія, одномоментне подвійне контрастування товстої кишки, не використовуються через неінформативність на початкових етапах ХЗК. Тільки при наявності змін кишечника, таких як зміна анатомічного положення, форми і контурів кишки та звуження її просвіту, груба деформація рельєфу слизової оболонки, що типові для пізньої стадії ХК та НВК, рентгенологічне дослідження має певну діагностичну цінність [6]. Також не слід забувати про променеве навантаження під час досліджень, що ще більш обмежує можливість використання рентгенологічних методів для діагностики стану кишечника [7].

Вирішальну роль у діагностиці та диференційній діагностиці ХЗК має ендоскопічна та гістологічна діагностика, яка дозволяє підтвердити або виключи-

ти діагноз НВК та ХК, визначити ступінь активності запального процесу та протяжність ураження кишечника. Також за допомогою цих методів є можливість контролювати перебіг ХЗЗК та ефективність призначеної терапії. Проте зберігаються обмеження щодо проведення ендоскопії, а також низький рівень її інформативності у випадку тонкокишкової локалізації ХК. Також у разі гострого тяжкого НВК слід уникати проведення колоноскопії (як і іригоскопії) через високий ризик розвитку гострої токсичної дилатації товстої кишки, перфорації, кровотечі [7, 8].

Проте жодна з вищезгаданих методик не дозволяє оцінити стан усіх шарів кишечника. Краще за всіх з цим справляються такі сучасні неінвазивні дослідження, як ультразвукова діагностика (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ). За їх допомогою можна не тільки оцінити просвіт і стан стінки кишки та отримати зображення кишки в поздовжньому і поперечному перерізі, але й оцінити позакишкові структури, що знаходяться за межами кишечника (лімфовузли, судини, жирова клітковина) [9, 10]. Важливими перевагами УЗД є можливість оцінити перистальтичну активність кишечника, проведення динамічного контролю активності запалення у процесі лікування та відсутність променевого навантаження.

На жаль, УЗД кишечника не дуже широко використовується у практиці через недостатній об'єм інформації про можливості цієї методики. Також проведення процедури вимагає високої кваліфікації і багаторічного досвіду роботи лікаря-сонолога. У жовтні 2014 року Європейська федерація товариств ультразвуку в медицині і біології (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, EFSUMB) сформувала робочу групу з УЗД шлунково-кишкового тракту (GIUS) для активного впровадження даної методики в практичну діяльність. Основна задача робочої групи полягала в розробці клінічних рекомендацій та керівництв з використання GIUS під егідою EFSUMB [6].

Існують такі основні варіанти методики трансабдомінального УЗД кишечника:

- 1) без спеціальної підготовки, але дослідження краще проводити натщесерце (при невідкладних станах можлива ехографія після їжі);
- 2) ентероклізис;
- 3) контрастування тонкої кишки;
- 4) УЗ-іригоскопія;
- 5) УЗД спорожнення від вмісту кишечника після очищення товстої кишки розчином поліетиленгліколю, прийнятим усередину (як для колоноскопії);

- 6) контрастування тонкої і товстої кишки розчином поліетиленгліколю, прийнятим усередину [11, 12].

Дослідження виконується за стандартною методикою огляду кишечника з поступовою компресією. Використання ентерального контрастного засобу в діагностиці ХЗЗК підвищує чутливість методу, дозволяє виявити ураження, що невидимі при рутинному УЗД [13, 14]. Дослідження виконують конвексним датчиком частотою 3,5–5,0 МГц. Для більш детального дослідження кишкової стінки використовують лінійний датчик частотою 7,0–15 МГц.

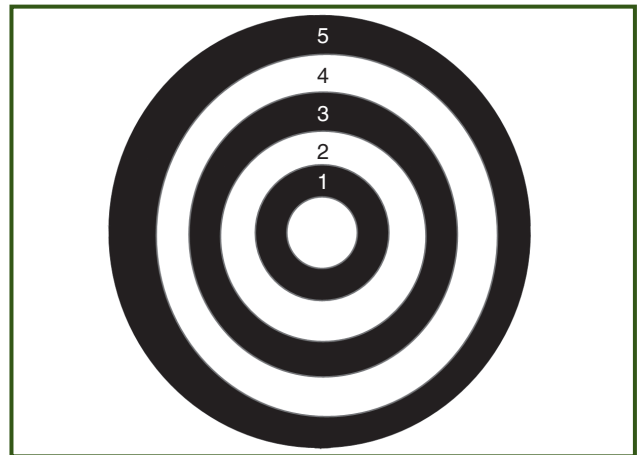


Рисунок 1 — Схематичне зображення будови стінки шлунково-кишкового тракту: 1 — поверхневий шар (межа розподілу між вмістом кишки та власною слизовою оболонкою); 2 — гіпоехогенний шар (слизова оболонка); 3 — гіперехогенний шар (підслизова оболонка); 4 — шар зниженої ехогенності (м'язовий шар); 5 — шар підвищеної ехогенності (серозна оболонка)

Під час УЗД кишечника важливо оцінювати такі критерії [15]:

1. Товщина кишкової стінки.
2. Диференціація стінки на шари.
3. Зміни просвіту кишечника.
4. Ступінь васкуляризації.
5. Наявність змін параколітичної брижі (потовщення або інфільтрація).
6. Стан гаустр.
7. Наявність позакишкових патологічних змін (асцит, лімфаденопатія).

У нормі товщина стінки кишки не перевищує 2 мм. Патологічною товщиною стінки зазвичай вважається перевищення до 3 мм. При використанні абдомінального конвексного датчика 3,5–5,0 МГц це граничне патологічне значення може становити 4 мм [16].

У нормі стінка кишки має схожу для всього шлунково-кишкового тракту п'ятишарову структуру (рис. 1) [17].

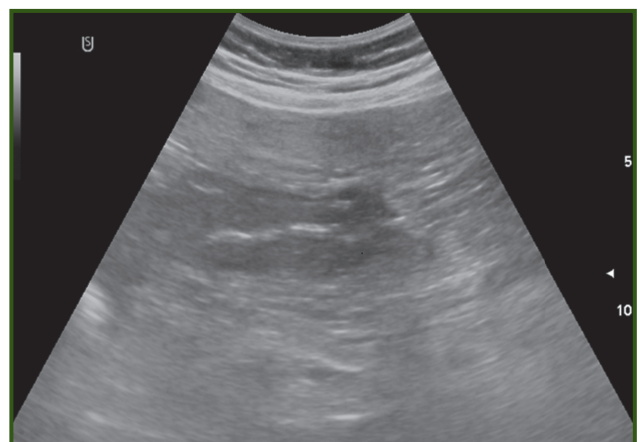


Рисунок 2 — Зникнення гаустрації товстої кишки, потовщення кишкової стінки з переважним зниженням ехогенності, порушення диференціації на шари

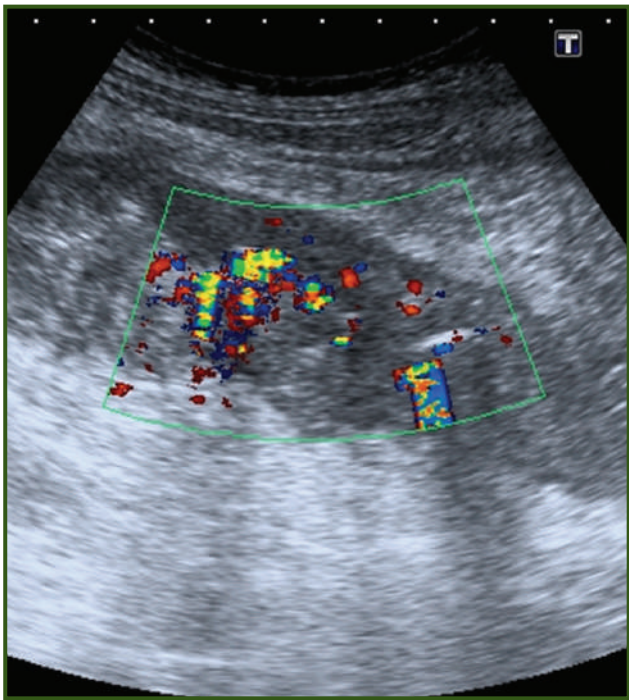


Рисунок 3 — Підвищення васкуляризації на фоні гіпоехогенності кишкової стінки (інфільтративні зміни)

При НВК запальний процес в основному вражає слизову оболонку і являє собою поверхневе запалення, глибина якого залежить від активності і тяжкості запального процесу. Підслизовий шар потовщується за рахунок або ліпоматозу, або склерозу. Псевдополіпи визначаються у вигляді локального потовщення сли-

зової оболонки. Хворобі Крона притаманний трансмуральний характер запалення, з потовщенням і втратою структури кишкової стінки і наявністю глибоких виразок. В активну фазу ХЗЗК реєструють ослаблення або відсутність перистальтики кишечника, зникнення гаустрації (рис. 2) товстої кишки, деструктуризацію стінки кишки, посилення васкуляризації (рис. 3). Інколи поперечний переріз кишечника нагадує кільце (симптом мішені) [18]. Позакишковими знахідками при УЗД є: підвищення ехогенності жирової клітковини, що оточує запалені сегменти кишки, збільшення внутрішньочеревних регіонарних лімфатичних вузлів, наявність абсцесів (рис. 4), нориць, інфільтратів (рис. 5) [19].

Додаткове використання доплерівського картування показників кровотоку стінки кишки надає корисну інформацію при визначенні активності запального процесу. Посилений обсяг кровотоку виявляється в активній фазі захворювання у верхній і нижній брижових артеріях, а також в портальній вені [13, 20].

При НВК і ХК для УЗ-оцінки активності запального процесу в стінці кишки використовується шкала В. Limberg (1999), яка враховує товщину кишкової стінки і вираженість доплерівського кровотоку в режимі кольорового картування [12, 21]. Чим більше значення за шкалою Limberg (від 2 до 4 ступеня), тим інтенсивніший кровоток і значніше виражене запалення стінки кишки (табл. 1).

Беручи до уваги зміни структури та товщини кишкової стінки, виділяють декілька ступенів УЗ-оцінки активності НВК (табл. 2).

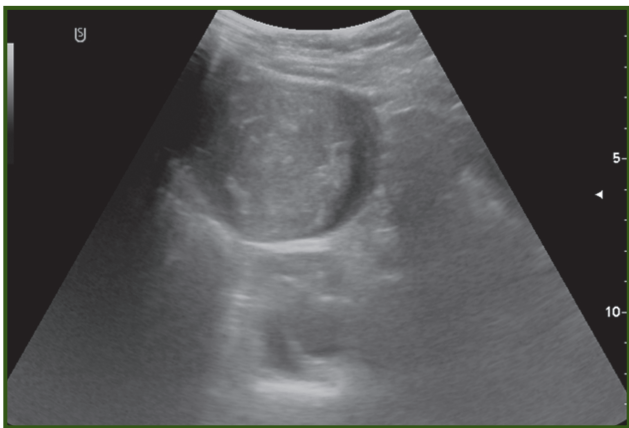


Рисунок 4 — Вогнище утворення термінального відділу кишечника — абсцес

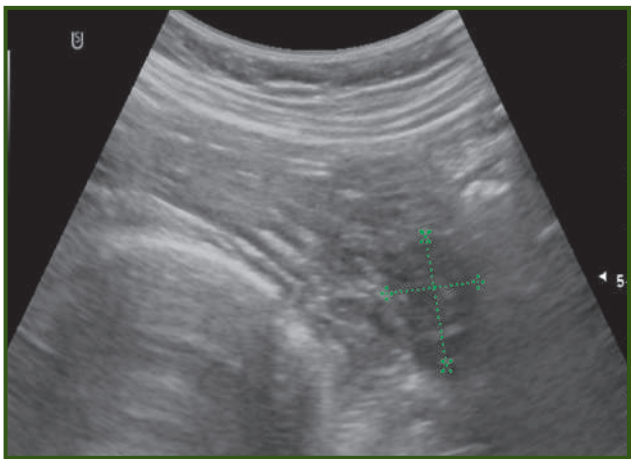


Рисунок 5 — Інфільтрат черевної порожнини

Таблиця 1 — Шкала В. Limberg (1999) визначення ступеня васкуляризації стінки кишки для оцінки активності ХЗЗК

Ступінь	Характеристика
0	Стінка кишки ≤ 4 мм, васкуляризація не візуалізується
1	Є потовщення стінки кишки, васкуляризація не візуалізується
2	Є потовщення стінки кишки, васкуляризація у вигляді коротких ліній
3	Є потовщення стінки кишки, васкуляризація у вигляді довгих ліній
4	Є потовщення стінки кишки, васкуляризація у вигляді довгих ліній, захоплюючих брижі

Таблиця 2 — Шкала УЗ-оцінки активності НВК (J. Hata і співавт., 1992; K. Kinoshita і співавт., 2019; S. Omotehara і співавт., 2019 [22–24])

Ступінь	Характеристика
1	Нормальна товщина кишкової стінки (< 4 мм)
2	Стінка кишки потовщена, підслизовий шар без гіпоехогенних змін
3	Кишкова стінка потовщена, втрата її стратифікації (диференціювання шарів)
4	Кишкова стінка потовщена, втрата її стратифікації (диференціювання шарів), а також нерівномірна товщина слизової оболонки або на її поверхні невеликі гіперехогенні ділянки, відповідні виразки
X	Візуалізація сегмента кишки неможлива

Таблиця 3 — Діагностична цінність УЗ-методу в оцінці запальних захворювань кишечника, %

Показання	Чутливість	Специфічність
Діагностика ХК	85 (83–97)	98 (95–99)
Діагностика ХК та НВК	90 (78–96)	96 (67–100)
Ступінь захворювання	86 (83–88)	94 (93–95)
Активність процесу	85 (97–89)	91 (87–95)
Післяопераційний рецидив	77–92	20–100
Виявлення — нориці — абсцесу	74 (67–79) 84 (79–88)	95 (91–97) 93 (89–95)

Японськими авторами J. Hata, K. Kinoshita, S. Omotehara та іншими запропонована УЗ-шкала стану кишкової стінки для оцінки тяжкості НВК, важливою рисою якої є наявність характеристики в умовах неможливості візуалізації сегмента кишки. Під час проведеного багатоцентрового дослідження було встановлено, що 1 ступінь за УЗ-даними відповідає ендоскопічній ремісії, 2 — легкій активності, 3 — помірній, 4 — високій активності НВК. Тобто у більшості випадків визначається висока кореляція УЗ та ендоскопічного ступеня активності [23, 24].

УЗД не може повністю замінити рентгено- та ендоскопічне дослідження, але може служити скринінговим тестом для встановлення «робочого» діагнозу ХЗЗК [25]. Чутливість і специфічність УЗД в діагностиці виразкового коліту гірші, ніж у верифікації хвороби Крона. Метод визначає поширеність ураження кишкової стінки в 80 % [10]. Чутливість методу у виявленні кишкового стенозу становить 58–90 %, поступаючись КТ і МРТ [26]. УЗД відіграє істотну роль в діагностиці нориць і абсцесів — позакишкових ускладнень, які досить часто зустрічаються при хворобі Крона [27]. Існують певні обмеження УЗД в оцінці змін, які локалізуються в дванадцятипалій, тонкій, сигмоподібній і прямій кишці. Це обумовлено їх анатомічною локалізацією, що робить УЗД не самим підходящим методом в оцінці змін в разі виразкового коліту [28].

При НВК та хворобі Крона УЗД використовують для оцінки активності запального процесу і прогнозу захворювання. Запропоновано індекс активності, розрахований на підставі сумарної товщини стінки в чотирьох кишкових сегментах [29]. Значення індексу, що дорівнює або перевищує 15 мм, свідчить про активний запальний процес. Індекс активності зазвичай знижується при досягненні клінічної ремісії,

і якщо цього не відбувається, прогнозується раннє загострення. Найбільше інформації в оцінці ступеня активності запального процесу і ремісії обох захворювань надає доплерівське дослідження в динаміці [30, 31]. Однак точність ультразвукових критеріїв активності запального процесу поки не оцінена, а роздільна здатність методу має суттєві обмеження у виявленні поверхневих змін стінки кишки, що не дозволяє вважати УЗД пріоритетним методом у виявленні ранніх проявів ХЗЗК [32]. Можливо, використання у перспективі внутрішньопросвітних датчиків розширить діагностичні можливості методу і збільшить ефективність його клінічного застосування.

Клінічний випадок 1

Пацієнт С., 1990 р.н., був госпіталізований у відділення захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» у квітні 2019 року зі скаргами на почастищення випорожнень до 5 разів на добу, переважно у нічний та ранковий період, кашкоподібну консистенцію калу з виділенням великої кількості крові з кожною дефекацією, періодичний біль в обох здухвинних ділянках, підвищення температури тіла у межах субфебрильних цифр, втрату маси тіла.

З анамнезу відомо, що страждає на НВК з липня 2018 року та має ІІІ групу інвалідності. Хвороба має хронічний безперервно рецидивуючий перебіг (три періоди загострення протягом останнього року).

При надходженні стан середнього ступеня тяжкості. Шкірні покрови помірно бліді. При об’єктивному огляді з боку дихальної та серцево-судинної системи без відхилень від норми. Язик вологий, вкритий білим нальотом. Живіт м’який, симетричний, бере участь у диханні, при пальпації визначається помірна болючість в обох здухвинних ділянках. Симптомів подраз-

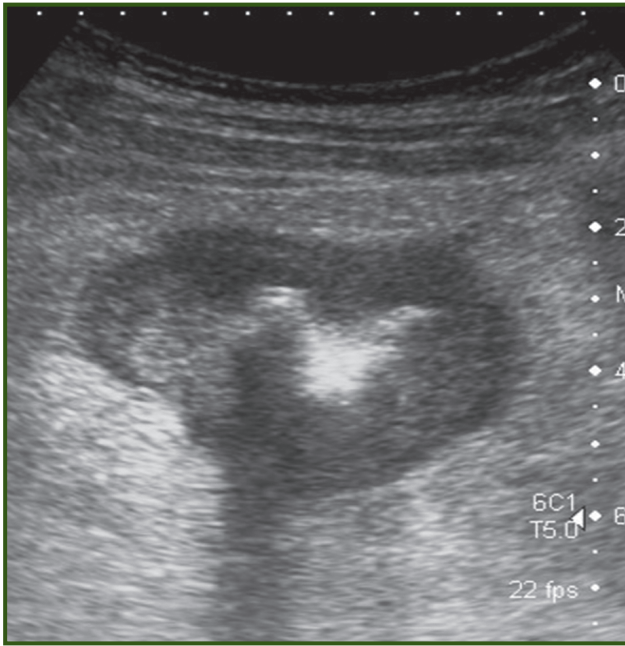


Рисунок 6 — УЗД товстої кишки. На ехограмі наведено поперек сканування товстої кишки на рівні проксимального відділу сигмоподібної кишки: звуження просвіту через нерівномірне потовщення стінки з вираженим гіпоехогенним внутрішньостінковим компонентом (інфільтрація), зі значною гіперехогенністю параколітичної клітковини та з відсутністю диференціації стінки товстої кишки на шари у пацієнта з НВК

нення очеревини немає. Печінка біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. За даними лабораторних досліджень, виявлена нормохромна анемія І стадії (гемоглобін 124 г/л, еритроцити 4,2 Т/л, кольоровий показник 0,88), лейкоцитоз та зсув лейкоцитарної формули вліво (лейкоцити 12 Г/л, паличкоядерні лейкоцити 10 %, сегментоядерні 71 %, лімфоцити 13 %, моно-

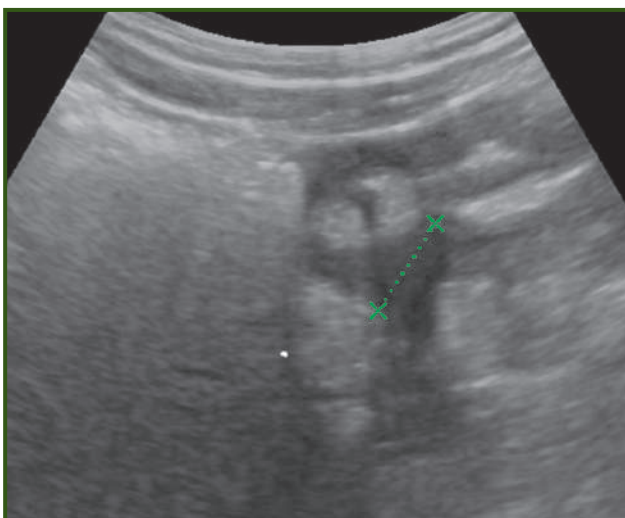


Рисунок 7 — УЗД товстої кишки. У правій здухвинній ділянці візуалізується сегментарне нерівномірне потовщення кишкової стінки за рахунок переважання гіпоехогенного компонента з локальним порушенням диференціації на шари у пацієнтки з хворобою Крона

цити 6 %), ознаки запалення та кровотечі у кишечнику за даними копрограми (кров +++, лейкоцити 50–60 у полі зору, еритроцити вкривають усе поле зору). За результатами мікробіологічного дослідження калу виявлений дисбактеріоз II–III ступеня (зниження рівня лактобактерій до 10^4 , підвищений рівень гемолітичних *E.coli* — 10^7 , клостридій — 10^7 та *Candida krusei* — 10^5). При відеокколоноскопії — ознаки НВК, тотальне ураження. Гістологічне дослідження підтвердило діагноз виразкового коліту.

19.04.2019 хворому виконане УЗД (апарат Soneus P7 Ultrasign), отримано висновок: у лівій ділянці черевної порожнини візуалізуються петлі товстої кишки 22–23 мм у діаметрі з нерівномірно потовщеною стінкою до 14 мм (рис. 6).

Клінічний випадок 2

Пацієнтка А., 1969 р.н., була госпіталізована у відділення захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» у квітні 2021 року зі скаргами на біль за ходом товстої кишки періодичного характеру, розлади дефекації у вигляді чергування запорів та поносів, підвищення температури тіла до 37,5 °С, консистенцію калу від кашкоподібного до оформленого з домішками слизу, здуття живота.

З анамнезу відомо, що страждає на хворобу Крона з 2004 року, має III групу інвалідності. Перебіг хвороби характеризується частими періодами загострення та був ускладнений стриктурами кишечника та інфільтрацією черевної порожнини.

При госпіталізації стан середнього ступеня тяжкості. Шкірні покрови фізіологічного забарвлення. При об'єктивному огляді з боку дихальної та серцево-судинної системи без патології. Язик вологий, вкритий білим нальотом. Живіт м'який, симетричний, бере участь у диханні, при пальпації визначається помірна болючість у правій та лівій бокових ділянках та обох здухвинних ділянках. Симптомів подразнення очеревини немає. Печінка біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. За даними лабораторних досліджень, відхилень від норми не виявлено, за виключенням мікробіологічного дослідження калу: виявлено дисбактеріоз II (рівень лактобактерій та лактозонегативних *E.coli* — 0, зниження рівня типових *E.coli* до 10^6 та підвищення гемолітичних *E.coli* до 10^5). Відеокколоноскопія не виконувалась через наявність протипоказань (стриктури товстої кишки).

13.04.2021 хворій було виконане УЗД кишечника (апарат Soneus P7 Ultrasign). Візуалізувались петлі кишечника з нерівномірно потовщеними стінками та посиленою перистальтикою. У правій здухвинній ділянці виявлено інфільтрат розміром до 17 мм (рис. 7).

Звичайно, УЗД не може замінити ендоскопічні методи діагностики при ХЗЗК, але не викликає ніякого сумніву його висока діагностична значимість в оцінці кишкової стінки при НВК і ХК. УЗД кишечника дозволяє не тільки виявити внутрішньо- і позапросвітні зміни кишки, характерні для ХЗЗК, але й оцінити ступінь активності запального процесу в динаміці та вплинути

на тактику лікування. Перевагами УЗД перед іншими радіологічними методами є відсутність променевого навантаження, необхідності седатії та низька собівартість [33, 34].

Отже, УЗД як додатковий метод дозволяє спланувати діагностичний алгоритм лікарям з обґрунтованим подальшим виконанням інвазивних досліджень, і серед інших методів променевої візуалізації він повинен бути першою лінією діагностики при ХЗЗК.

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

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

Внесок авторів у роботу над статтею. Стойкевич М. — концепція та дизайн статті, редагування тексту; Федорова Н., Недзвецька Н. — відбір пацієнтів, обробка клінічних даних, написання статті; Коненко І. — збір та обробка матеріалу, виконання УЗД.

Список літератури

1. Molodecky N.A., et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012. № 142. P. 46–54.
2. Maaser C., et al. Guideline for Diagnostic Assessment in IBD. Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J. Crohns Colitis*. 2019. Vol. 13. № 2. P. 144–164.
3. De Souza H.S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. № 13. P. 13–27. doi: 10.1038/nrgastro.2015.186.
4. Захараш М.П., Пойда А.И., Мельник В.М. Современная хирургическая тактика при неспецифическом язвенном колите. Харьковська хірургічна школа. 2009. Т. 2. С. 31–34.
5. Нечипуренко Т.Б. Мультидисциплінарний підхід у тактиці ведення запальних захворювань кишечника: хірургічні ускладнення — як не пропустити терапевту. *Гастроентерологія*. 2021. Т. 55. № 2. С. 73–77.
6. Panes J. et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J. Crohns Colitis*. 2013. Vol. 7. № 7. P. 556–85. doi: 10.1016/j.crohns.2013.02.020.
7. Дуброва С.Э., Сташук Г.А. Возможности лучевых методов в диагностике воспалительных заболеваний кишечника. Альманах клинической медицины. 2016. № 44 (6). С. 757–769.
8. Nicholson B.D. et al. Colonoscopy for colonic wall thickening at computed tomography: a worthwhile pursuit? *Surg. Endosc.* 2011. № 25(8). P. 2586–91. doi: 10.1007/s00464-011-1591-7.
9. Gomollón F. et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J. Crohns Colitis*. 2017. № 11. P. 3–25.
10. Antonelli E. et al. Ultrasonographic assessment of colonic wall in moderate-severe ulcerative colitis: comparison with endoscopic findings. *Dig. Liver Dis.* 2011. № 43(9). P. 703–6. doi: 10.1016/j.dld.2011.02.019.
11. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Москва: ВИДАР, 2019. 756 с.
12. Пиманов С.И., Дикарева Е.А. Трансбдоминальное ультразвуковое исследование при воспалительных и опухолевых заболеваниях кишечника: новые возможности при пероральном контрастировании полиэтиленгликолем. *Consilium Medicum*. 2020. № 22 (8). С. 65–70. doi: 10.26442/20751753.2020.8.200000.
13. Pallotta N. et al. Small intestine contrast ultrasonography: an alternative to radiology in the assessment of small bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005. № 11(2). P. 146–53.
14. Parente F. et al. Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies, and ileocolonoscopy. *Gut*. 2004. № 53(11). P. 1652–7. doi: 10.1136/gut.2004.041038.
15. Kunze G., Seitz K., Mauch M., Petersen F. Clinical Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *Ultraschall Med.* 2019. № 40 (2). P. 132–62. doi: 10.1055/a-0869-8799.
16. Nyland K. et al. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound. Part 1: Examination Techniques and Normal Findings (Long version). *Ultraschall Med.* 2017. № 38. P. 1–15. doi: 10.1055/s-0042-115853.
17. Atkinson N.S. Gastrointestinal Ultrasound: Theory and Practice. *Ultrasound Med. Biol.* 2016. № 42(12). P. 2732–2742.
18. Quaia E. et al. The value of small bowel wall contrast enhancement after sulfur hexafluoride-filled microbubble injection to differentiate inflammatory from fibrotic strictures in patients with Crohn's disease. *Ultrasound Med. Biol.* 2012. № 38(8). P. 1324–32. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.04.008.
19. Pallotta N., Vincoli G., Montesani C. Small intestine contrast ultrasonography (SICUS) for the detection of small bowel complications in Crohn's disease: a prospective comparative study versus intra-operative findings. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012. № 18(1). P. 74–84. doi: 10.1002/ibd.21678.
20. De Franco A., Di Veronica A., Armuzzi A. Ileal Crohn disease: mural microvascularity quantified with contrast-enhanced US correlates with disease activity. *Radiology*. 2012. № 262(2). P. 680–8. doi: 10.1148/radiol.11110440.
21. Maconi G. et al. EFSUMB Recommendations and Clinical Guidelines for Intestinal Ultrasound (GIUS) in Inflammatory Bowel Diseases. *Ultraschall Med.* 2018. № 39(3). P. 304–17. doi: 10.1055/s-0043-125329.
22. Hata J. et al. Ultrasonographic assessment of inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1992. № 87. P. 443–7.
23. Kinoshita K. et al. Usefulness of transabdominal ultrasonography for assessing ulcerative colitis: a prospective, multicenter study. *J. Gastroenterol.* 2019. № 54 (6). P. 521–9. doi: 10.1007/s00535-018-01534-w.
24. Omotehara S. et al. Validation of US evaluation of ulcerative colitis activity. *Ultrasound Med. Biol.* 2019. № 45 (7). P. 1537–44. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.02.018.
25. Nyland K., Hausken T., Gilja O.H. Ultrasound and inflammatory bowel disease. *Ultrasound Q.* 2010. № 26(1). P. 3–15. doi: 10.1097/RUQ.0b013e3181ce0929.
26. Martínez M.J. et al. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom. Imaging*. 2009. № 34(2). P. 141–8. doi: 10.1007/s00261-008-9365-y.
27. Maconi G. et al. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal

abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study. *Am. J. Gastroenterol.* 2003. № 98(7). P. 1545-55. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07521.x.

28. Parente F. et al. Bowel ultrasound in assessment of Crohn's disease and detection of related small bowel strictures: a prospective comparative study versus X ray and intraoperative findings. *Gut.* 2002. № 50(4). P. 490-5. doi: 10.1136/gut.50.4.490.

29. Arienti V. et al. Management of severe ulcerative colitis with the help of high resolution ultrasonography. *Am. J. Gastroenterol.* 1996. № 91(10). P. 2163-9.

30. Siğirci A. et al. Doppler sonography of the inferior and superior mesenteric arteries in ulcerative colitis. *J. Clin. Ultrasound.* 2001. № 29(3). P. 130-9.

31. Spalinger J. et al. Doppler US in patients with Crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology.* 2000. № 217(3). P. 787-91. doi: 10.1148/radiology.217.3.r00dc19787.

32. Marmo R. et al. Meta-analysis: capsule enteroscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. № 22(7). P. 595-604. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02625.x.

33. Allocca M. et al. Accuracy of Humanitas Ultrasound Criteria in assessing disease activity and severity in ulcerative colitis: A prospective study. *J. Crohns Colitis.* 2018. № 12. P. 1385-91. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy107.

34. Пиманов С.И., Романович А.В., Солодовникова О.И. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование кишечника: новые возможности в практике гастроэнтеролога. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2018. № 1. С. 53-59.

Отримано/Received 12.01.2022

Рецензовано/Revised 25.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 29.01.2022 ■

Information about authors

M. Stoikeyvych, PhD, Head of the Department of intestinal diseases, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-6111-7267

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

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

I. Konenko, PhD, Head of the Department of minimal invasive interventions and instrumental diagnostics, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: irynakonenko@ukr.net; http://orcid.org/0000-0002-7619-699X

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

Funding information. 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.

Authors' contribution: Stoikeyvych M. — concept and design of article, editing of the article; Fedorova N., Nedzvetska N. — selection of patients, processing of clinical data, writing the article; Konenko I. — collection and processing of material, ultrasound.

M. Stoikeyvych, N. Fedorova, N. Nedzvetska, I. Konenko

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

Possibilities of ultrasound diagnostics in inflammatory bowel diseases

Abstract. The article deals with nosologies that are complex for diagnostic search and management of the patient — ulcerative colitis and Crohn's disease. To date, the main diagnostic procedure for these diseases is endoscopy with biopsy and histology. However, there are limitations in their conduct and in the assessment of complications and proximal spread of CD. European guidelines for the diagnosis of UC and CD recommend ad-

ditional imaging methods to diagnose and determine the location, degree and complications, namely ultrasound of the gastrointestinal tract. The article presents clinical cases of UC and CD, in patients who underwent ultrasound of the intestine and shows its high diagnostic value.

Keywords: ulcerative colitis; Crohn's disease; ultrasound diagnostics

УДК 616-079.8+616.34-007.43-31/616.329

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.1.2022.487>

Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В., Бабій О.М., Зеленюк О.В.,
Тарабаров С.О., Галінський О.О.

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

Діагностика та хірургічна корекція неспроможності фізіологічної кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми

Резюме. Мета дослідження: підвищення результатів хірургічного лікування хворих з грижами стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) шляхом застосування розробленого способу хірургічної корекції неспроможності фізіологічної кардії, направленою на збереження та відновлення анатомографічних взаємовідносин органів езофагокардіальної зони.

Матеріали та методи. У відділі хірургії органів травлення Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» за період 2017–2021 рр. проведено дослідження 78 хворих на ГСОД, у тому числі: аксіальні ГСОД (I тип) — 60 (77,0 %) пацієнтів; параезофагеальні (II тип) — 9 (11,5 %) пацієнтів; змішані (III тип) — 9 (11,5 %) (код за МКХ-10 — К 44). Для встановлення та підтвердження діагнозу пацієнтам проводили рентгенологічне та ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки, манометрію. **Результати.** При аналізі скарг обстежених хворих можна зазначити, що найбільш частими з клінічних проявів у хворих з ГСОД та ГЕРХ були печія — у 73 (93,7 %), відрижка — у 68 (87,2 %) та біль в епігастрії — у 64 пацієнтів (82,0 %). Ерозії нижньої третини стравоходу виявлено у 13 (16,7 %) хворих, при цьому, згідно з Лос-Анджелеською класифікацією, у 6 (7,7 %) хворих був езофагіт ступеня А, у 7 (8,9 %) хворих — ступеня В. За результатами манометрії найбільш високий тиск спостерігався у пацієнтів з аксіальними ГСОД та становив $(13,54 \pm 3,32)$ мм рт.ст., а найбільш низький — у пацієнтів з ГЕРХ — $(9,81 \pm 3,18)$ мм рт.ст. Після комплексного обстеження у 3 (3,8 %) хворих після підтвердження діагнозу ГСОД в поєднанні зі стравоходом Барретта було проведено двохетапне лікування: першим етапом виконано аргонплазмову абляцію зміненої слизової оболонки стравоходу, другим етапом — антирефлюксні оперативні втручання. Усім 78 (100 %) пацієнтам було виконано антирефлюксні оперативні втручання. Лапароскопічні фундоплікації проведено: фундоплікація за Nissen — у 53 (67,9 %) пацієнтів, фундоплікація за Toupet — у 7 (8,9 %) пацієнтів та фундоплікація за Dor — у 5 (6,6 %) пацієнтів, крурорафія була виконана у 100,0 %. 11 (14,1 %) пацієнтів прооперовано за новою методикою, що забезпечує надійне відновлення фізіологічної кардії та збереження анатомічних взаємовідносин діафрагми і зони стравохідно-шлункового переходу та включає крурорафію і фундоплікацію. **Висновки.** Розроблений спосіб хірургічного лікування неспроможності фізіологічної кардії при ГСОД, направлений на корекцію фізіологічної кардії, є менш травматичним, ніж відомі, забезпечує надійне відновлення анатомічних взаємовідносин ділянки стравохідно-шлункового переходу.

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

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Пролом Н.В., ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; контактний тел.: +380567564440

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: +380567564440

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

Вступ

Фізіологічною кардією називають анатомічні утворення ділянки стравохідно-шлункового переходу, які забезпечують його замикально-клапанну функцію. Патологічний стан неспроможності фізіологічної кардії супроводжується рефлюксом шлункового вмісту у стравохід — гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), міграцією частини шлунка в грудну порожнину — грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД). ГСОД відіграють провідну роль у розвитку неспроможності нижнього стравохідного сфінктера (НСС) і патологічного шлунково-стравохідного рефлюксу. При цілеспрямованому обстеженні ГСОД виявляють в 1–9 %, а в літньому віці — у 50 % спостережень [1, 2]. ГСОД становить 98 % усіх гриж діафрагми, а у 50 % випадків не викликає ніяких клінічних проявів і не діагностується [5, 6].

Основною причиною виникнення ГСОД є порушення функціонування протирефлюксного бар'єра. У виникненні рефлюксу зі шлунка в стравохід відіграє велику роль ціла низка факторів: неспроможність НСС, тимчасові епізоди розслаблення НСС; недостатність стравохідного кліренсу, патологічні зміни з боку шлунка, які підсилюють вираженість фізіологічного рефлюксу. Більше ніж у 85 % випадків епізоди зниження внутрішньо-стравохідної кислотності менше за 4 не супроводжуються якими-небудь відчуттями [3–5].

Медикаментозна терапія забезпечує хороший ефект у 90–95 % випадків, але після прийому препаратів рецидив захворювання спостерігається у 80–100 % випадків, тому що не усуває основні причини захворювання — ГСОД і недостатність фізіологічної кардії [9]. Це, у свою чергу, призводить до хронічного перебігу захворювання: у 2–7 % хворих призводить до виразки стравоходу, у 4–20 % — до пептичної стриктури стравоходу, у 7 % хворих — до розвитку стравоходу Барретта [5, 6].

Основне завдання хірургічного лікування ГСОД — корекція анатомічних і фізіологічних порушень: усунення грижі, корекція антирефлюксної функції НСС, забезпечення вільного антеградного пасажу їжі [7]. Ефективність лікування становить 62–97 %, якість життя вірогідно поліпшується після антирефлюксного хірургічного лікування за результатами досліджень [2, 3, 8, 9].

Запропоновано багато способів виконання цих оперативних втручань і лапароскопічним, і відкритим доступом [10, 11]. Та незважаючи на багаторічний досвід лапароскопічних втручань в хірургії ГСОД, багато питань залишаються актуальними і вимагають практичного вирішення [12].

Мета дослідження: підвищення результатів хірургічного лікування хворих із ГСОД та ГЕРХ шляхом застосування розробленого способу хірургічної корекції неспроможності фізіологічної кардії, направленою на збереження та відновлення анатомо-топографічних взаємовідносин органів езофагокардіальної зони.

Матеріали та методи

У відділі хірургії органів травлення Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» за період 2017–2021 рр. проведено дослідження 78 хворих на ГСОД, у тому числі: аксіальні ГСОД (I тип) —

60 (77,0 %) пацієнтів; параезофагеальні (II тип) — 9 (11,5 %) пацієнтів; змішані (III тип) — 9 (11,5 %) (код за МКХ-10 — K 44). Серед обстежених хворих з ГСОД чоловіків було 21 (26,9 %), жінок — 57 (73,1 %). Вік хворих коливався від 25 до 68 років. Середній вік хворих становив $(53,57 \pm 1,14)$ року.

Для виявлення змін загальноклінічних показників крові у всіх хворих застосовували уніфіковану методику визначення загального аналізу крові, печінково-ниркових проб, коагулограми, показників вуглеводного обміну.

Для встановлення та підтвердження діагнозу пацієнтам проводили рентгенологічне дослідження стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК). Рентгенологічне дослідження полягало в оглядовій рентгеноскопії і рентгенографії стравоходу, шлунка, ДПК із застосуванням барію сульфату (код АТС V08BF02), на апараті OPERA T90 CEX. Рентгеноскопія проводилася до повного спорожнення стравоходу та/або шлунка з рентгенограмами під час дослідження. Застосовувалися спеціальні методики і прийоми для виявлення недостатності стравохідно-шлункового переходу, ГСОД. Поліпозиційна рентгеноскопія проводилася у вертикальному, горизонтальному положенні хворого, у положенні Тренделенбурга, у момент підйому апарату, при форсованому диханні. Важливе значення має класифікація ГСОД за типами та ступенями. Так, виділяють три типи ГСОД (класифікація, заснована на анатомічних особливостях): I тип — ковзна (аксіальна), II тип — параезофагеальна, III тип — змішані (I та II). Залежно від обсягу проникнення органів із черевної в грудну порожнину виділяють три ступені ГСОД: I ступінь — в грудну порожнину пролабує абдомінальний відділ стравоходу, кардія знаходиться на рівні діафрагми, а шлунок тільки піднімається й прилягає впритул до діафрагми; II ступінь — у ділянці стравохідного отвору діафрагми знаходиться вже частина шлунка; III ступінь — у грудну порожнину може виходити дно, тіло шлунка, а іноді і його антральний відділ; IV ступінь — тотальна ГСОД (шлункова, кишкова, сальникова).

Також усім хворим проводили ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка та ДПК, що виконували у відділенні мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики інституту за допомогою апарату EVIS EXERA III OLYMPUS 190 (з режимом NBI, високою роздільною здатністю — HD) та SonoScape UR-500 з режимом VIST, що дозволяє візуально оцінити стан слизової оболонки (СО) стравоходу, шлунка, ДПК, з проведенням забору біопатів з гістологічним дослідженням. Під час ендоскопічного огляду ретельно вивчали діаметр стравоходу, його вміст, поверхню слизової оболонки на предмет запалення та ерозій, оцінювали ділянку кардіоезофагеального переходу, НСС та ступінь зімкнення кардіальної складки. Після огляду стравоходу вивчали форму шлунка, оцінювали його розміри та вміст. Слизову оболонку шлунка оглядали у всіх відділах на предмет запалення, наявності геморагій, ерозій або виразок. Для оцінки ступеня езофагіту у хворих з ГСОД використовували Лос-Анджелеську

класифікацію, у якій виділяють 4 ступені езофагіту: ступінь А — одне (або більше) ураження слизової оболонки менше ніж 5 мм, обмежене складкою слизової оболонки; ступінь В — одне (або більше) ураження слизової оболонки більше ніж 5 мм, обмежене складкою слизової оболонки; ступінь С — одне (або більше) ураження слизової оболонки, що поширюється на 2 і більше складки слизової оболонки, але займає менше 75,0 % окружності стравоходу; ступінь D — одне (або більше) ураження слизової оболонки, поширюється на 75 % і більше окружності стравоходу.

Також у хворих на ГСОД досліджували тиск на рівні НСС, для цього використовувалася балонна манометрія (рис. 1).

Дослідження виконувалися оригінальним пристроєм для вивчення моторики шлунково-кишкового тракту МНХ-01 (захищений а.с. № 923521 «Пристрій для дослідження моторики біологічного об'єкта», виготовлений компанією «Українські медичні системи»). Розкриття, положення та проходження балона оцінювалось візуально з використанням відеоендоскопічного обладнання.

Результати та обговорення

При аналізі скарг обстежених хворих можна зазначити, що найбільш частими з клінічних проявів у хворих з ГСОД та ГЕРХ були печія — у 73 (93,7 %), відрижка — у 68 (87,2 %) та біль в епігастрії — у 64 пацієнтів (82,0 %). У 73,1 % випадків клінічно спостерігалось поєднання болі в епігастрії, печії та відрижки, що було характерно (за даними ендоскопічного та рентгенологічного дослідження) для ковзної ГСОД та ГЕРХ з езофагітом. У 17 (21,9 %) обстежених хворих найбільш частим з клінічних проявів було поєднання болі за грудиною при ковтанні з дисфагією та регургітацією, що було характерно для параезофагеальної ГСОД (за даними ендоскопічного та рентгенологічного дослідження).

Із інструментальних методів дослідження важливим було рентгенологічне, що дозволяє отримати всі деталі зміни анатомічних взаємовідносин між стравоходом, шлунком і діафрагмою. При рентгенологічному дослідженні прямими симптомами ГСОД були: пролапс слизової шлунка в дистальну частину стравоходу, випрямлення кута Гіса, антиперистальтичні рухи стравоходу, переміщення частини шлунка в грудну порож-

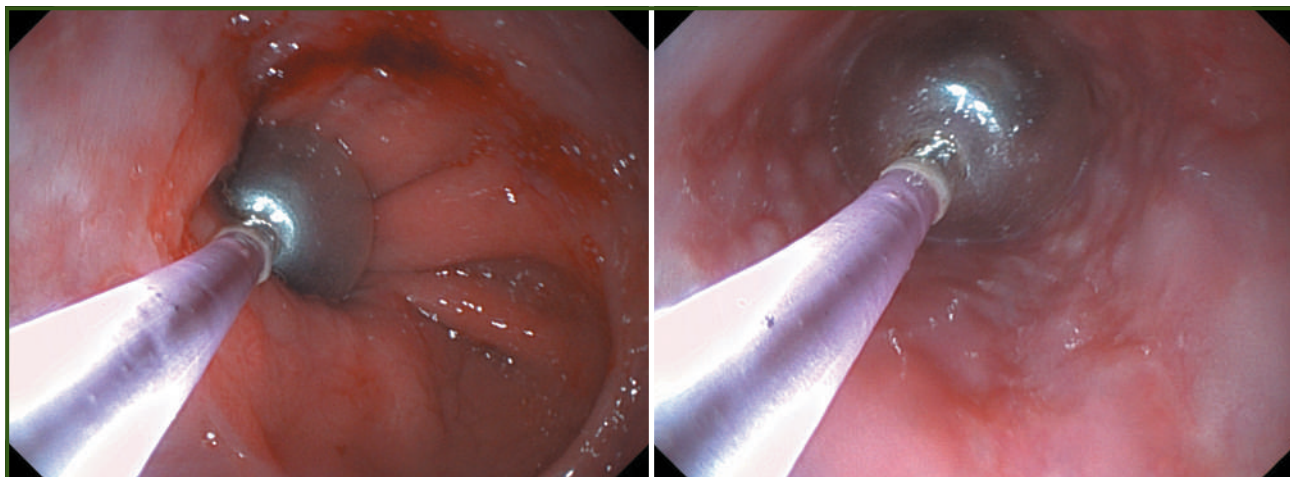


Рисунок 1 — Виконання манометрії нижнього стравохідного сфінктера

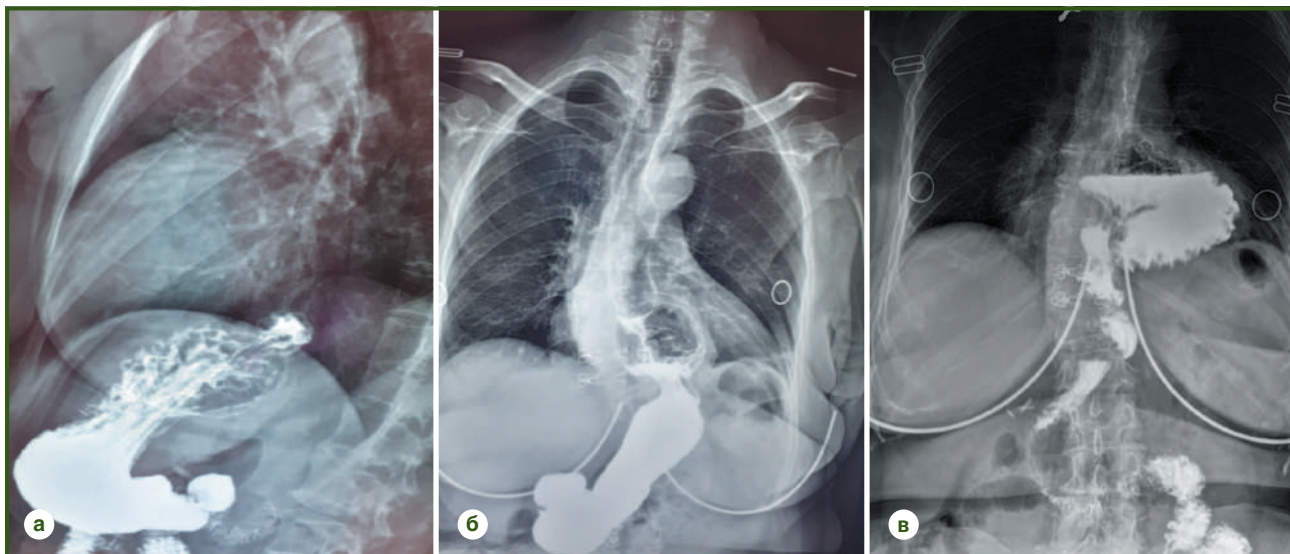


Рисунок 2 — ГСОД: а) тип I, ступінь I; б) тип II, ступінь II; в) тип III, ступінь III

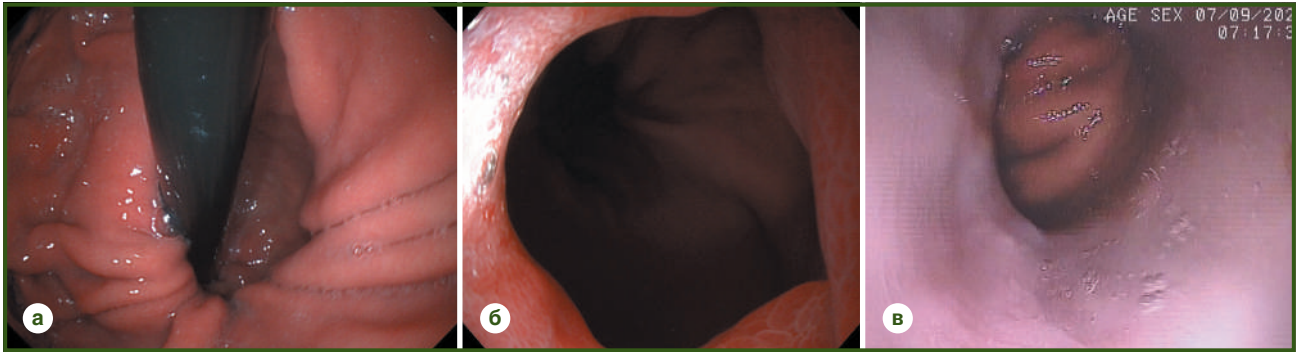


Рисунок 3 — ГСОД: а) кардіальна складка III ступеня (огляд з боку шлунка); б) наявність другого входу в шлунок; в) пролапс слизової шлунка в стравохід

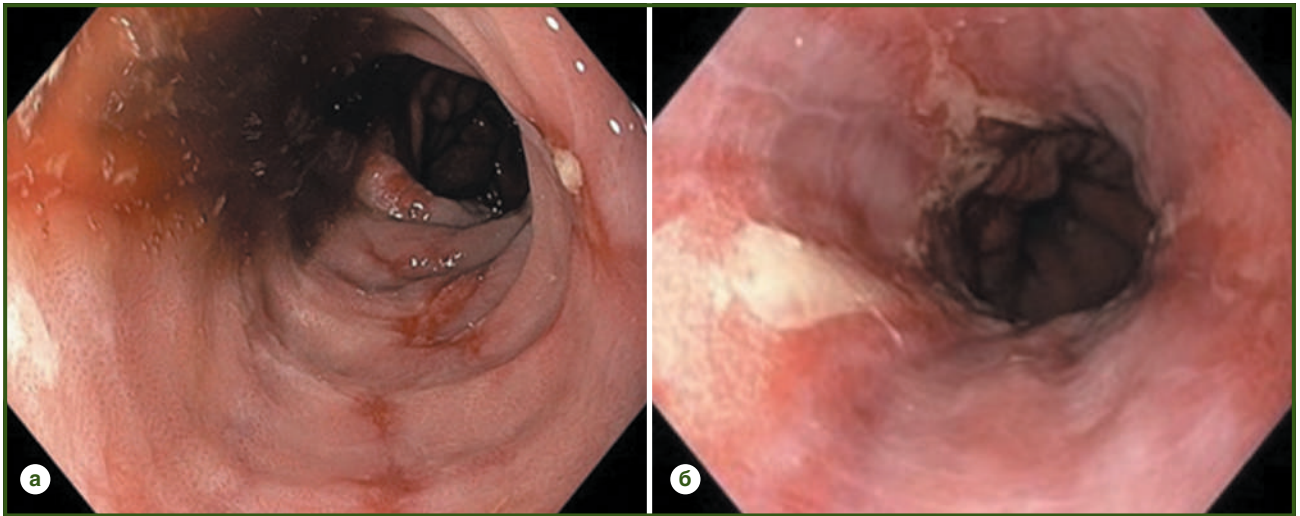


Рисунок 4 — ГСОД: а) ерозивний езофагіт ступеня А; б) ерозивний езофагіт ступеня В

нину. Залежно від обсягу проникнення органів з черевної в грудну порожнину ГСОД I ступеня відзначена у 42 (53,8 %) хворих, II ступеня — у 27 (34,6 %) хворих, III ступеня — у 9 (11,5 %) хворих (рис. 2).

ЕГДС проведено у 78 хворих з ГСОД. У всіх хворих не виявлено зміни форми і діаметра стравоходу. Ознаки запалення слизової оболонки (еритему) виявлено в 9 (11,5 %) випадках. Збільшення відстані між EGJ та хіатусом більше ніж 1 см визначалось у 56 (71,8 %) хворих. Пролапс слизової шлунка у стравохід визначався у 26 (34,7 %) випадках, наявність другого входу в шлунок — у 8 (10,2 %). Найбільш поширені зміни, виявлені при ЕГДС, наведені на рис. 3.

Таблиця 1 — Характер оперативних втручань у хворих

Вид операції	Кількість операцій (n = 78)	
	Абс.	%
Крурорафія	78	100,0
Фундодіафрагмопексія	59	75,6
Фундоплікація за Nissen	53	67,9
Фундоплікація за Toupet	7	8,9
Фундоплікація за Dor	5	6,6
Нова методика	13	16,6

Ерозії нижньої третини стравоходу виявлено у 13 (16,7 %) хворих, при цьому, згідно з Лос-Анджелеською класифікацією, у 6 (7,7 %) хворих був езофагіт ступеня А, у 7 (8,9 %) хворих — ступеня В (рис. 4).

Таким чином, ендоскопічне дослідження у хворих з ГСОД виявило такі найбільш поширені зміни: ерозії нижньої третини стравоходу у 13 (16,5 %) пацієнтів; збільшена відстань між EGJ та хіатусом понад 1 см — у 56 (71,8 %) пацієнтів; кардіальна складка III–IV ступеня (76,9 %); запалення та ерозії в тілі та кардіальному відділі шлунка (34,2 %); пролапс слизової шлунка в стравохід (34,7 %). Ці зміни можуть бути основними ендоскопічними маркерами для встановлення діагнозу ГСОД.

За результатами балонної манометрії встановлено, що у пацієнтів із ГСОД середні показники зростання тиску в балоні під час проходження зони НСС становили $(11,39 \pm 2,44)$ мм рт.ст. У пацієнтів з ковзними (аксіальними) ГСОД тиск при проходженні зони НСС становив $(13,54 \pm 3,32)$ мм рт.ст. У пацієнтів з параезофагеальними ГСОД тиск у балоні під час проходження НСС становив $(8,06 \pm 3,64)$ мм рт.ст. У пацієнтів зі змішаними ГСОД майже не було супротиву проходженню балона в зоні вхідного отвору шлунка. У пацієнтів з ГЕРХ значення тиску в зоні НСС становило $(9,81 \pm 3,18)$ мм рт.ст. Встановлено, що серед пацієнтів зі змішаними ГСОД був відсутнім тиск на балон під час проходження зони НСС.

Отже, за результатами дослідження, найбільш високий тиск спостерігався у пацієнтів з аксіальними ГСОД та становив ($13,54 \pm 3,32$) мм рт.ст., а найбільш низький — у пацієнтів з ГСОД та ГЕРХ, становив ($9,81 \pm 3,18$) мм рт.ст.

Після комплексного обстеження 3 (3,8 %) хворим після підтвердження діагнозу ГСОД у поєднанні зі стравоходом Барретта було проведено двохетапне лікування: першим етапом виконано аргонплазмову абляцію зміненої СО стравоходу, другим етапом виконані антирефлюксні оперативні втручання. Оперативні втручання, що були виконані обстеженим пацієнтам, наведені в табл. 1.

Летальних випадків не було. У 2 хворих (2,5 %) виник пневмоторакс, у 2 (2,5 %) — кровотеча з капсули селезінки. Середня тривалість операції (135 ± 24) хв, середній час фіксації трансплантата (24 ± 12) хв.

З метою поліпшення результатів лікування у хворих з ГСОД та ГЕРХ запропоновано новий спосіб хірургічної корекції неспроможності фізіологічної кардії. Так, у 11 (14,1 %) пацієнтів застосовано нову методику, що забезпечує надійне відновлення фізіологічної кардії і збереження анатомічних взаємовідносин діафрагми і зони стравохідно-шлункового переходу та включає крурорафію і фундоплекцію. Крурорафію виконують П-подібними швами, які накладають на праву і ліву стінки стравоходу на рівні кардії з фіксацією до них ніжок діафрагми гофруючими швами, які накладають на медіальну ніжку діафрагми, зменшують стравохідний отвір діафрагми до зовнішнього діаметра стравоходу і перпендикулярно осі стравоходу П-подібними швами виконують кардіогастроплекцію передньої стінки шлунка з наступною гастродіафрагмопексією.

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

Під час вивчення віддалених результатів у терміни дослідження до 6 місяців у 5 (8,9 %) випадках діагностовано рецидиви ГСОД, стравохід Барретта в післяопераційному періоді не виявлений. Післяопераційний стан хворих, які оперовані запропонованим новим способом, був задовільний, без ознак післяопераційних дисфагічних розладів. У всіх випадках отримані добрі безпосередні та віддалені результати у терміни від 6 місяців до 1 року.

Висновки

Розроблений спосіб хірургічного лікування неспроможності фізіологічної кардії при ГСОД, направлений на корекцію фізіологічної кардії, є менш травматичним, ніж відомі, забезпечує надійне відновлення анатомічних взаємовідносин ділянки стравохідно-шлункового переходу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів 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 у роботу над статтею. Шевченко Б.Ф. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту; Пролом Н.В., Бабій О.М. — відбір пацієнтів, обробка клінічних та статистичних даних, написання статті; Зеленюк О.В. — збір та обробка матеріалу, статистична обробка; Тарабаров С.О., Галінський О.О. — виконання ендоскопічних досліджень з манометрією.

Список літератури

1. Велигоцький М.М., Горбуліч О.В., Комарчук В.В. Профілактика несприятливих результатів лапароскопічної корекції антирефлюксної функції кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми й ахалазії стравоходу. *Одеський медичний журнал*. 2015. № 3. С. 66-69. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Omj_2015_3_16.
2. Малиновский А.В., Грубник В.В. Сравнение лапароскопической крурорафии и пластики с применением облепленного сетчатого трансплантата при больших грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. *Хірургія України*. 2016. № 9. С. 14-18.
3. Матвійчук Б.О., Гураєвський А.А., Стасишин А.Р. Досвід виконання лапароскопічних операцій у хворих із грижами стравохідного отвору діафрагми та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Клінічна хірургія*. 2018. Т. 85. № 12. С. 23-25. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIKh_2018_85_12_8.
4. Стасишин А.Р. Ключові чинники успіху відеолапароскопічних операцій з приводу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та грижі стравохідного отвору діафрагми. *Клінічна хірургія*. 2016. № 12. С. 13-15. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIKh_2016_12_5.
5. Nurczyk K., Corpo M.D., Patti M.G. Hiatal hernia. *Benign Esophageal Disease: Modern Surgical approaches and Techniques*. Springer. 2021. Vol. 3. P. 59-71. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-51489-1>.
6. Rudolph-Stringer V. et al. Thompson Devitt Randomized Trial of Laparoscopic Nissen Versus Anterior 180 Degree Partial Fundoplication — Late Clinical Outcomes at 15 to 20 years. *Annals of Surgery*. 2022, 25 January. Vol. 275. № 1. P. 39-44(6). <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004643>.
7. Morales-Conde S., Bernal F.L., Alarcón I. Minimally Invasive Surgery of Paraesophageal Hernias Atlas of Minimally Invasive Techniques in Upper Gastrointestinal surgery. Springer. 2021. P. 39-47. https://doi.org/10.1007/978-3-030-55176-6_6.
8. Song E.J., et al. Variability in endoscopic assessment of Nissen fundoplication wrap integrity and hiatus herniation. *Diseases of the Esophagus*. 2021. <https://doi.org/10.1093/dote/doab078>.
9. Gerdes S., et al. Current surgical concepts for type III hiatal hernia: a survey among members of the Swiss Society of Visceral Surgery. *Swiss Medical Weekly*. 2021. Vol. 151. w30052. DOI: <https://doi.org/10.4414/smww.2021.w30052>.
10. Грубник В.В., Грубник В.В., Ткаченко А.И. Использование сетчатых имплантов при лапароскопическом лечении больших грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Шпиталь-*

на хірургія. 2020. № 3. С. 17-23. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.3.11123>.

11. Rawlings A., Soper N.J., Oelschlager B. et al. *Laparoscopic Dor versus Toupet fundoplication following Heller myotomy for achalasia: results of a multicenter, prospective, randomized-controlled trial. Surg. Endosc.* 2012. Vol. 26(1). P. 18-26. doi: 10.1007/s00464-011-1822-y.

12. Lebenthal A., Waterford S.D., Fisichella P.M. *Treatment and controversies in paraesophageal hernia repair. Front Surg.* 2015. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2017.00073>.

Отримано/Received 11.01.2022

Рецензовано/Revised 20.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 28.01.2022 ■

Information about authors

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

Prolom Nataliya 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 NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: prolom1978y@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8134-8735/>

Babii Oleksandr M., MD, PhD, Chief Researcher, Head of the Department of Surgery of digestive organs, SI "Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: Aleksandr_babiy@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

Zelenyuk Oleksandr V., PhD of medical sciences, Chief of the Department of Surgery of digestive organs, SI "Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: zeleniuk.a.v@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3703-7064>

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

Halinskyi Oleksii O., Researcher of the Research Sector SI "Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine, e-mail: alexejgalinskij@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6754-0023>

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

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

Authors' contribution. Shevchenko B.F. — concept and design of research, text editing; Prolom N.V., Babii O.M. — selection of patients, processing of clinical and statistical data, writing an article; Zelenyuk O.V. — collection and processing of material, statistical processing; Tarabarov S.O. — performing endoscopic examinations with manometry.

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

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

Diagnosis and surgical correction of insufficiency of physiological cardia in hiatal hernia

Abstract. Background. The purpose of the study was to improve the diagnosis and improving the results of surgical treatment of patients with hiatal hernia (HH) and GERD by applying the developed method of surgical correction of insufficiency of physiological cardia aimed at preserving and restoring the anatomical and topographic relationships of the esophagocardial organs. **Materials and methods.** In the Department of Digestive Surgery of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" for the period 2017–2021 conducted a study in 78 patients with HH, including: axial HH (type I) was 60 (77.0 %) patients; paraesophageal (type II) — 9 (11.5 %) patients; mixed (type III) — 9 (11.5 %) (code for ICD-10 — K 44). To establish and confirm the diagnosis, patients underwent radiological and endoscopic examination of the esophagus, stomach, duodenum, manometry. **Results.** In the analysis of complaints of examined patients it can be noted that the most common clinical manifestations in patients with HH and GERD were heartburn in 73 (93.7 %), belching in 68 (87.2 %) and epigastric pain in 64 (82.0 %). The erosions of the lower third of the esophagus was found in 13 (16.7 %) patients, while according to the Los Angeles classification in 6 (7.7 %) patients had esophagitis grade A, 7 (8.9 %) patients — grade B. According to the results of the manometry study, the highest pressure was observed in patients with axial HH and was (13.54 ± 3.32) mm Hg, and the lowest — in patients with GERD and was (9.81 ± 3.18) mm Hg. After a comprehensive examination, 3 (3.8 %) patients after confirmation of the diagnosis of HH in combination with Barrett's esophagus underwent two-stage treatment: the first stage performed argonoplasmic ablation of altered esophageal mucosa, the second stage — antireflux surgery. All of 78 (100 %) patients underwent antireflux surgery. Laparoscopic fundoplications were performed: the Nissen fundoplication was performed in 53 (67.9 %) patients, Toupet fundoplication in 7 (8.9 %) patients and Dor fundoplication in 5 (6.6 %) patients, crurorraphy was performed in 100.0 %. The 11 (14.1 %) patients underwent surgery according to a new method that provides reliable restoration of physiological cardia and preservation of the anatomical relationship of the diaphragm and esophageal-gastric junction and includes crurorraphy and fundoplication. **Conclusions.** The method of surgical treatment of insufficiency of physiological cardia in HH, proposed by us, aimed at the correction of physiological cardia is less traumatic than known, provides a reliable restoration of the anatomical relationship of the esophagogastric region.

Keywords: insufficiency of physiological cardia; hiatal hernia; laparoscopic fundoplication; crurorraphy

Чабан М.П.¹, Шевцова З.І.², Гапонов В.В.³

¹ Дніпропетровська обласна універсальна наукова бібліотека ім. Первоучителів слов'янських Кирила і Мефодія, м. Дніпро, Україна

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

³ Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

3 минулого земської медицини у глибинці: село Жовте на Катеринославщині

Резюме. У статті йдеться про становлення земської медицини у Верхньодніпровському повіті Катеринославської губернії на прикладі села Жовтого. Подано історико-краєзнавчі відомості про цей край. Освітлено розвиток медичної служби на початку ХХ століття. Досліджено життєвий і професійний шлях лікарів-подвижників Михайла Дудкевича, Гаврила Коссовського, Володимира Татарінова та інших.

Ключові слова: Верхньодніпровський повіт, село Жовте, земська медицина, лікарі-подвижники, Жовтєнська лікарня, битва на Жовтих Водах, Катеринославщина-Дніпропетровщина

На Дніпропетровщині розташовано три села з назвою Жовте: в Апостолівському, Софіївському та П'ятихатському районах. Нас зацікавило село на березі однойменної річки, тобто в П'ятихатському районі. Саме у цьому краї відбулася переможна битва запорозьких козаків під проводом Богдана Хмельницького з військами Речі Посполитої на чолі зі Стефаном Потоцьким (1648 рік). Це стало початком боротьби українського народу за свою незалежність і самостійність (1648–1654).

3 історії краю

Село Жовте знаходиться в північно-західній частині Дніпропетровської області. У результаті нещодавніх адміністративно-територіальних реформ воно підпорядковано П'ятихатській міській громаді Кам'янського району. На карті XVII століття французького інженера і картографа Гійома де Боплана річка Жовта названа Златоводою, бо мала рудувате забарвлення через глиняне дно. Колись річка була повноводною, по ній плавали козацькі чайки, зараз замулилася, її русло стало набагато меншим. На ній зробили кілька загат, й утворилися ставки. Існує легенда, що на дні цієї річки опинилися награбовані скарби польських магнатів Потоцьких.

Упродовж 29 квітня — 15 травня 1648 року тривала облога польського табору. Територія його знаходилася на північній околиці сучасного міста П'ятихатки, на

правому березі річки Жовтої (Комісарівської). Раптово поляків атакували союзники козаків — кримськотатарські загони, які очолював Тугай-Бей. Польське військо відступало Саксаганським шляхом через Жовтоолександрівку до Княжих Байраків. Богдан Хмельницький, поповнивши свої загони реєстровцями, оточив польське військо і вщент розбив його [1].

У першій половині XVII століття відставні старшини війська запорозького з родинами і наймитами заснували тут зимівники. У 1680 році Жовте стало одним із головних хуторів Запорозького Коша. До нашого часу збереглися перекази про Білу (козацьку, молодецьку) Криницю. У 1768 році Жовте значиться державною військовою слободою. Після ліквідації Гетманщини ці землі увійшли до складу Новослободського козацького полку. За переписом населення 1782 року, кількість мешканців становила 283 особи (159 — чоловічої статі, 124 — жіночої). Згодом Жовте стало волосним центром Верхньодніпровського повіту Катеринославської губернії.

У грудні 1821 року цар Олександр I підписав указ про перехід у розряд військових поселень чотирьох сіл Верхньодніпровського повіту, зокрема Жовтого. Останнє поділили на сотні (від 1 до 9). Кожен військовий став одночасно й землевласником. Усі сільськогосподарські роботи виконувались згідно з військовими розпоря-

дженнями. У 1865 році за велінням царя Олександра II військові поселення ліквідували. Жителів перевели на становище державних селян. Вони не мали права залишати без дозволу властей землю, яка належала державі.

У такому великому селі початкову школу відкрили лише наприкінці 70 років XIX століття. У ній навчалося 60 хлопчиків і 1 дівчинка. Церква існувала з 1778 року. У 1914 році діяло однокласне церковно-приходське училище.

Як будували лікарню

Постановою Верхньодніпровського земського зібрання від 23 жовтня 1899 року затверджено пропозицію повітової управи про будівництво в селі Жовте приймального покою і квартири для лікаря з асигнуванням 6000 карбованців (по 3000 карбованців у 1900 і 1901 роках), а згодом, у 1902 і 1903 роках, ще 7427 карбованців (усього 13 427 карбованців). Це було зроблено з метою не обтяжувати бюджет одночасним виділенням усієї суми, а поступово — по мірі спорудження будівель [2].

Лікарня планувалася на 9–10 ліжок. Спочатку вирішили медичний заклад збудувати тільки для жителів Жовтянської волості, а мешканців сусідньої Ганнівської — прикріпити до лікарняного пункту в селі Терни, який у майбутньому планували відкрити. Але це не здійснилося. Тому новозбудована лікарня в селі Жовтому мала забезпечувати медичною допомогою жите-

лів Жовтянської й Ганнівської волостей із населенням понад 23 000 душ.

Крім будівлі для медичного закладу і квартири для лікаря, виявилися необхідними й господарські приміщення. Тому спорудили цегляну будівлю, у якій розмістили кухню, пральню з кімнатою для пралі, відділення для білизни, а також квартири для обслуговуючого персоналу: одну — для холостяків, другу — для сімейних. У пральні й кухні встановили раковини, а труби проклали до спеціально виритого колодязя глибиною 10 сажнів (1 сажень — 2,1336 метра). Горище пристосували для сушіння білизни, туди вела широка зовнішня драбина.

На подвір'ї викопали колодязь з ручним насосом. Щоб запобігти замерзанню води, зверху встановили будку з гонтовим дахом. А ще облаштували дві дерев'яні літні вбиральні для хворих і службовців окремо. Для лікаря збудували господарський сарай на цегляному фундаменті, критий черепицею, з трьома відділеннями та льодником, а поруч — льох.

Лікарня забезпечувалася водою за допомогою залізного бака ємністю до 140 відер. Цю воду використовували для ванни, операційної, аптеки, перев'язувальної, клозетів. Скрізь проклали труби для видалення нечистот і брудної води у спеціально обладнані резервуари, з яких один зацементували. Подвір'я лікарні обнесли з трьох боків високим дерев'яним парканом на дубових стовпах, а з фасадного боку встановили ґрати, ворота і хвіртку, яку покрили олійною фарбою.



*Колишнє хірургічне відділення.
Нині житлові приміщення*



*У минулому терапевтичний корпус.
Зараз амбулаторія сімейної медицини
і відділення Криворізької швидкої допомоги*



*У дореволюційний час пральня, водокачка.
Прибудовано гараж для машин
швидкої допомоги*



*Старовинний льох,
удаліні — колишнє пологове відділення.
Нині житлові приміщення*

Село Жовте. Будівлі колишньої земської лікарні. Сучасні фото

Таким чином, на думку земців, Жовтянська лікарня була збудована, оснащена й обладнана краще за решту наявних на той час. 7 вересня 1903 року медичний заклад відкрили й освятили у присутності голови і членів повітової управи, деяких гласних і запрошених сусідніх землевласників.

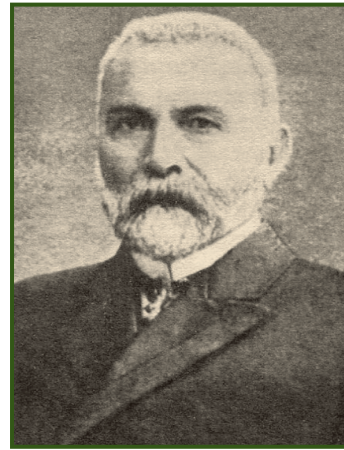
На спорудження лікарні витратили 21 000 карбованців, тобто більше, ніж планувалося. Це було пов'язане з різними чинниками. Так, збудували цегляний будинок для служб лікарні замість мазаного. Його покрили черепицею, а не гонтом. Водопостачання лікарні обійшлося недешево, особливо споруда колодязя, який підкопували двічі. Перший раз вода з'явилася на глибині 16 сажнів з водою до 10 аршин (1 аршин — 0,7112 метра), і був встановлений насос. Через два місяці виявилось, що води недостатньо. Довелося наймати робітників і возити воду діжками для виконання цегляних робіт (платили по 40 копійок за діжку). Виникла необхідність витягти насос, підкопати глибше для збільшення водою до 11 аршин. Тобто пройшли піщані шари й дійшли до глинистого, більш твердого ґрунту. Крім того, підвищили ціни на будівельні матеріали, їх доставку, платня за роботу мулярам і теслярам. Усі ці факти обґрунтовували подорожчання будівництва медичного комплексу.

Після спорудження лікарні залишилася частина матеріалів: половина вагона бахмутського алебастру, який відправили для потреб Попельнянської лікарні, 5 вагонів вапна на суму 160 карбованців тощо. Щоб остаточно закінчити з будівництвом, пролунали пропозиції: спорудити лікарняний сарай на три відділення (з цегляним льохом і льодником), відокремити низьким парканом подвір'я лікаря. На думку повітової земської управи, було б добре збудувати літній та інфекційний бараки на половинних засадах з губернським земством. Для цього використати деякі місцеві й раніше придбані будівельні матеріали, наприклад настил з Жовтянського мосту.

Ще один примітний факт. Місце, відведене для будівництва Жовтянської лікарні, площею 2400 квадратних сажнів, від 1 серпня 1901 року стало належати на правах власності повітовому земству. Жовтянська лікарня виявилася першою земською власністю в повіті.

Ці факти оприлюднені Верхньодніпровською повітовою земською управою у звіті «Про побудову та відкриття земської лікарні в селі Жовтому». Підписано документ головою управи Іваном Абазою, членами управи Михайлом Савенком, Іваном Єршевським і секретарем Іваном Стешенком. Вони звітували Верхньодніпровському XIII черговому земському зібранню 1903 року [3].

Хто ж були земські діячі, які сприяли становленню та розвитку медичної служби на Верхньодніпровщині, зокрема в селі Жовтому? У цьому виявилася особиста заслуга відомого земця Івана Костянтиновича Абази (1846–1916). У 1891–1907 роках він стояв на чолі Верхньодніпровської повітової земської управи, а до 1912 року очолював Катеринославську губернську земську управу. Як шанована людина, Іван Костянтинович обирався попечителем (опікуном), почесним блюстителем земських закладів у селах Жовтому і Попельнастому та інших.



Іван Абаза, громадський діяч, попечитель земських закладів у селах Жовтому і Попельнастому

Громадський діяч Михайло Михайлович Савенко (1847–?) — дворянин Верхньодніпровського повіту, земський гласний того ж повіту (1887–1914), член повітової управи (1898–1901), згодом її голова (1908–1917). А ще гласний Катеринославського губернського земського зібрання від Верхньодніпровського повіту (1910–1917) і почесний мировий суддя [4].

Дворянин Верхньодніпровського повіту Іван Карпович Єршевський (1845–?) обирався почесним мировим суддею (1888–1912), гласним Верхньодніпровського повітового земства (1888–1911), членом управи (1901–1911) і заступником її голови (з 1901).

Іван Федорович Стешенко — дворянин Катеринославського повіту, член Верхньодніпровських повітових земських закладів, секретар повітового земства (1899). А ще обирався міським головою Верхньодніпровська (1904–1911) і земським гласним у тих же роках.

Розвиток земської медицини залежав значною мірою й від попечителів (опікунів), яких мала кожна лікарня. Це були шановані люди, здебільшого дворяни або заможні землевласники. Так, на ці посади у різні роки обиралися: Верхньодніпровської лікарні — Сергій Костянтинович Корбе, Попельнянської — Сергій Іванович Кузьмицький, Саксаганської — Всеволод Ерастович Бродський, Софіївської — Іван Миколайович Харін, Куцеволівської — Родіон Євдокимович Ліневський. Приміром, останній на свої кошти збудував у 1896–1898 роках приймальний покій у селі Куцеволівка (нині входить до Онуфріївського району Кіровоградської області).

Окремо розповімо про попечителя Жовтянської лікарні Анатолія Броніславовича Гротто-Слепиковського (1868–?). Він активно займався громадською роботою. Став гласним Верхньодніпровського повітового земства (1893–1917), почесним мировим суддею (1895–1917), земським начальником 5-ї дільниці, гласним Катеринославського губернського земського зібрання від Верхньодніпровського повіту (1908–1914) і членом Катеринославської міської управи (1916) [4]. Анатолій Броніславович мав різнобічні інтереси. Він писав музичні твори, був у приязних стосунках і листу-

вався з істориком Дмитром Яворницьким. Син Анатолія Гротто-Слепиковського, Всеволод, став особистим ад'ютантом відомого білогвардійського воєначальника Якова Слащова.

Чи будуть квартири для фельдшерів?

Верхньодніпровське земство регулярно займалося організацією та перевіркою роботи медичних закладів. Так, у 1906 році на основі доповіді лікаря Михайла Дудкевича повітове зібрання прийняло рішення про ліквідацію фельдшерського пункту в селі Божедарівка. Це було обґрунтовано незначною кількістю хворих, яких приймав фельдшер, а також близькістю цього населеного пункту до міста. За необхідності хворі частіше зверталися до амбулаторії у Верхньодніпровську. Тому з 1 січня 1907 року до штату Жовтянської лікарні додали ще одну звільнену фельдшерську ставку (відтак стало три), враховуючи напруженість роботи медичного персоналу [5].

На засіданні Верхньодніпровського зібрання у жовтні 1913 року обговорювалась доповідь повітової управи щодо клопотання попечительки Андріївського пологового притулку С.А. Гротто-Слепиковської про відкриття в селі Андріївка Ордо-Василівської волості приймального покою на чотири ліжка [6]. Очевидно, клопотання належало Софії Андріївні Гротто-Слепиковській (у дівоцтві Білокрисова) — дружині Бронислава Оттовича, матері Анатолія. Там їхня родина володіла землями. Її невістка Варвара Петрівна Гротто-Слепиковська (дружина сина Анатолія) мала землі у Жовтянській волості. Це питання, скоріш за все, було вирішено позитивно, бо в постанові від 12 листопада 1915 року в Андріївці значиться шість ліжок.

До земської управи неодноразово зверталися фельдшери й акушерки з проханням поліпшити їхні житлові умови. Вони винаймали квартири у місцевих селян, житла яких не завжди відповідали належним санітарно-

гігієнічним нормам: відсутність вентиляції, вогкість, пилюка від глиняних підлог тощо. А ще важливим стало подорожчання плати за квартири, зросли ціни на продукти харчування та речі першої необхідності.

Як бачимо, в умовах революційних подій 1905–1907 років на селі молодший медичний персонал (за тодішнім визначенням, нині — середній) вирішив нагадати про свої нагальні потреби. Так, 12 вересня 1907 року фельдшери Разгон, Рубан, Кривенко, Смирнов та акушерка Таранова із села Жовтого написали клопотання до повітової управи з проханням побудувати для них квартири, а до того підвищити заробітну плату. Спочатку цю петицію управа не підтримала у зв'язку з «обременительностью другими расходами земской кассы». Але медичний персонал продовжував наполягати на задоволенні їхніх вимог. Довго справа кисла у чорнилі. Тільки в 1913 році управа подала це питання на розгляд повітового зібрання. Прийняли позитивне рішення: виділити кошти на будівництво приміщення для квартир фельдшерам при Жовтянській лікарні [6].

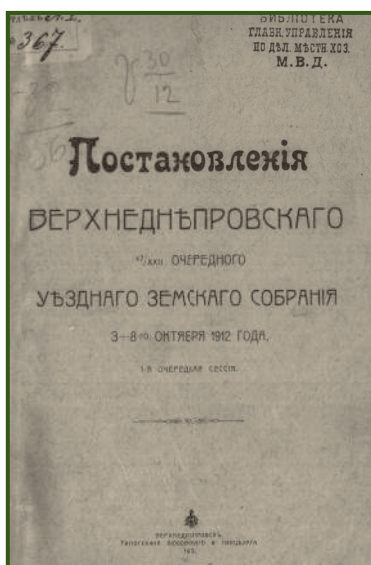
Незважаючи на те, що вирувала Перша світова війна, у 1915 році будинок був готовий. На його спорудження асигнували 16 917 карбованців, але використала управа на 400 карбованців більше у зв'язку з підвищенням вартості водяного опалення. Крім того, виявилось необхідним провести у квартирах водогін і встановити чотири клозети, які підключили до загальної лікарняної каналізації, а ще зробити паркан навколо садиби. На це витратили додатково ще 2753 карбованці. Цю суму запропонували внести у кошторис наступного 1916 року. Планувалося заселити медпрацівників у новобудову восени 1915 року [7].

Збільшені дотації в умовах інфляції

Стан медичної допомоги постійно був у центрі уваги Верхньодніпровського земства й неодноразово обговорювався на повітових зібраннях. Так, 12 листопада 1915 року розглядався кошторис на утримання та розвиток земської медицини в повіті на 1916 рік. Запланували виділити 280 078 карбованців 76 копійок, тобто більше, ніж у попередніх роках. Це було обумовлено загальним подорожчанням та погіршенням рівня життя населення під час Першої світової війни. Виникла необхідність у збільшенні жалування медичним працівникам, асигнуванні коштів на медикаменти, перев'язувальний матеріал, хірургічні інструменти, харчування, білизну та одяг хворих тощо. У деяких випадках для опалення видавалися не кошти, а опалювальні матеріали (вугілля, дрова тощо) [7].

Крім того, відбулося будівництво і відкриття Софіївської лікарні, збільшилася кількість ліжок у деяких медичних закладах, зокрема у Вільнохітурській і Куцеловській волостях.

На зібранні обговорювалося питання про утримання Жовтянської лікарні. Зокрема, розглядалися складнощі з її водопостачанням. Заклали бурову свердловину глибиною 201 фут (1 фут — 0,3048 метра), причому 89 футів пройдено у граніті. Лише на глибині 199 футів пішла прісна вода, кількість якої задовольнила потреби лікарні. Лишилося тільки обладнати свердловину [7].



**Обкладинка Постанов
Верхньодніпровського чергового
повітового зібрання.
3–8 жовтня 1915 року**

За штатним розкладом у Верхньодніпровському повіті на 1916 рік нараховувалося 16 земських лікарів, з них один працював у Жовтянській лікарні. Середня заробітна плата становила 2000 карбованців на рік, підвищення давали лише після 5 років роботи.

Не забули й про інший медичний персонал у селі Жовтому: 5 фельдшерів (платня по 480 крб кожному), 1 фельдшериця-акушерка (600 крб), 1 акушерка (360 крб). Квартирні витрати складали 120 карбованців. На подвірне віспощеплення виділили 1500 карбованців, на відрядження лікарів — 600. До штату Жовтянської лікарні також входили: 1 наглядач (платня 360 крб), 2 доглядачки (по 144 крб), 2 служителі (180 і 144 крб), 1 двірник (144 крб), 1 кухар (144 крб), 1 амбулаторний службовець (144 крб), 1 аптечний хлопчик (96 крб), 1 прала і помічник (216 крб). Усього виділили 1716 карбованців на 1916 рік.

Земські лікарі-подвижники

Голова Верхньодніпровського земського повітового зібрання і колишній повітовий предводитель (маршалок) дворянства Ераст Костянтинович Бродський (1851–1919) 15 листопада 1915 року відзначив самовідданість роботи земських лікарів. Серед них назвав В.С. Татарінова, М.М. Дудкевича, В.П. Алексеєва, В.Я. Павлова, Г.Д. Коссовського [7]. Вони були колеги, спілкувалися, обмінювалися досвідом, а ще, можливо, мали й приятельські стосунки. Ось що нам вдалося дізнатися про професійну діяльність цих лікарів-земців у доступних нам «Российских медицинских списках» за 1890–1916 роки і «Списке медицинских врачей СССР» за 1924 рік.

Майбутній лікар у селі Жовтому Гаврило Давидович Коссовський народився в 1862 році. Медиком став у 1888 р. (спеціалізувався з акушерства і жіночих хвороб). У 1890–1892 роках значився вільнопрактикуючим лікарем у місті Кишиневі. З 1893 по 1898 рік працював земським лікарем у селі Бутове Гайворонського повіту Курської губернії, згодом — у селах Пена й Оболянь тієї ж губернії. У 1905 доля привела його на Катеринославщину. Він фігурував тривалий час як земський лікар у Верхньодніпровському повіті, зокрема в селах Жовте і Купецьолівка (відомо до 1916). Згідно з довідником, 1924 року він працював уже на Донбасі: завідував санітарно-епідемічним відділом охорони здоров'я в місті Маріуполі [8, 9]. Подальша доля його невідома.

Ще один земський медик Жовтянської лікарні — Михайло Михайлович Дудкевич. Народився в 1871 році. Лікарем став у 1898 р. У 1900 році значився на приватній службі в Чорномор'ї — родовому маєтку Олександра Івановича Фальц-Фейна (нині село Новочорномор'я Скадовського району Херсонської області). Цей представник відомого на Херсонщині роду був спадковим почесним громадянином, власником дачі Олександрівка Дніпровського повіту Таврійської губернії. На свої кошти він заснував приватну лікарню. Його племінник Фрідріх Едуардович став засновником відомого заповідника Асканія Нова. З 1903 року Михайло Дудкевич з'явився на Катеринославщині. Спочатку працював земським лікарем у Саксаган-

ській лікарні Верхньодніпровського повіту, а згодом упродовж понад десяти років (1907–1916) — у селі Жовтому [8].

Три десятиліття віддав розвитку медицини на Верхньодніпровщині Володимир Семенович Татарінов (1860–1924). Лікарем став у 1889 році. Почав свою професійну діяльність у 1890 році понадштатним ординатором клініки міста Казань. З 1894 працював земським лікарем на Катеринославщині, спочатку в Саксаганській лікарні, з 1905 року — у Верхньодніпровській. Він досяг чинів: таємного радника (1896), колезького асесора (1897), надвірного радника (1900). Новатор виступав прибічником профілактичного напрямку в медицині, а ще вважався гарним організатором і кваліфікованим фахівцем [8, 10]. Беручи до уваги заслуги Володимира Семеновича, на черговому повітовому земському зібранні в жовтні 1912 року пропонувалося встановлення його портрета в Саксаганській лікарні. Як писалося в некролозі на сторінках газети «Звезда», під час похорону лікаря-подвижника 6 січня 1924 року представники громадських організацій, колеги, друзі, колишні хворі, мешканці сусідніх сіл сказали багато промовистих слів на його честь. Могила знаного медика збереглася донині на території Верхньодніпровської лікарні [11].

У роки Першої світової війни збільшилося навантаження на медичний персонал. Це було пов'язано з мобілізацією багатьох лікарів на фронт і появою лазаретів для поранених воїнів. З виступу повітового гласного Ераста Бродського 1915 року про лікаря Саксаганської лікарні Володимира Петровича Алексеєва: «По штату должно быть два врача, остался один. Совершенно безвозмездно он руководил окрестными лазаретами: у меня — на 30 кроватях, у Гротто-Слепиковского — на 10 кроватях, в Андреевке — на 6 кроватях, в Саксагани — на 15. Приходится удивляться силам и способности врача Алексеева».

Володимир Алексеєв народився в 1875 році. Лікарем став у 1898. Спеціалізувався з хірургії. У 1900 працював у земській лікарні села Царевшино Мокшинського району Пензенської губернії. У 1905 році вже працював вільнопрактикуючим лікарем у Софіївці Верхньодніпровського повіту, з 1907 — земським у селі Саксагань. Лише у 1924 опинився в Новомосковську як старший лікар [8].

Свій внесок у розвиток медичної служби зробив і Василь Якович Павлов, 1873 року народження. Медик з 1903 року. У 1905 став лікарем Воронежської губернської земської лікарні, у 1907 — лікує хворих у селі Костин-Отделец Борисоглібського повіту Тамбовської губернії (нині Терновський район Воронежської області). З 1910 — на Катеринославщині, земський лікар села Попельнастого. У 1924 році вже не фігурує в документах.

На пропозицію Ераста Бродського Верхньодніпровське повітове зібрання висловило вдячність згаданим лікарям за їхню корисну діяльність на медичній ниві й вирішило представити їх до «височайшої нагороди», тобто затвердженій самим царем. У зв'язку з Лютневою революцією 1917 року, очевидно, до нагородження справа так і не дійшла.

До речі, делегатами від Верхньодніпровського повіту на IX губернському з'їзді лікарів і представників земських закладів з лікувально-санітарної частини стали Михайло Михайлович Дудкевич, лікар 2-ї дільниці Микола Романович Яковицький і санітарний лікар Володимир Митрофанович Кутепов [12]. З'їзд проходив у Катеринославі з 20 серпня до 1 вересня (включно) 1903 року. Обговорювалися важливі питання подальшого розвитку медичної служби, зокрема земської, профілактичного напрямку, реформування статистики і звітності тощо.

Понад тисяча операцій за одне життя

З часом Жовтянська місцева лікарня розбудовувалась. У радянський час налічувалось 50 ліжок, діяли терапевтичне, хірургічне, пологове та інфекційне відділення, амбулаторія, рентген-установка, фізіотерапевтичний кабінет. Допомогали в медичному обслуговуванні три машини швидкої допомоги (так звані уазики).



Лікар Петро Гнатович Білий

Одним із кращих лікарів П'ятихатського району був Петро Гнатович Білий. Він прийшов до Жовтянської лікарні ще до Другої світової. Під час фашистської окупації врятував багато юнаків і дівчат від примусового вивезення до Німеччини. Після визволення села від нацистів його мобілізували до лав Радянської армії. 35 років медик віддав на благо жовтянців, зробив понад тисячу операцій і врятував життя багатьох людей. Чимало слів вдячності чув знайий медик від своїх пацієнтів, але нагород не мав, бо перебував в окупаційній зоні. В останні роки життя працював рентгенологом. Помер у 1975 році. Його дочка теж стала лікарем, мешкає в Кропивницькому (попередні назви: Єлисаветград, Зінов'євськ, Кіровоград).

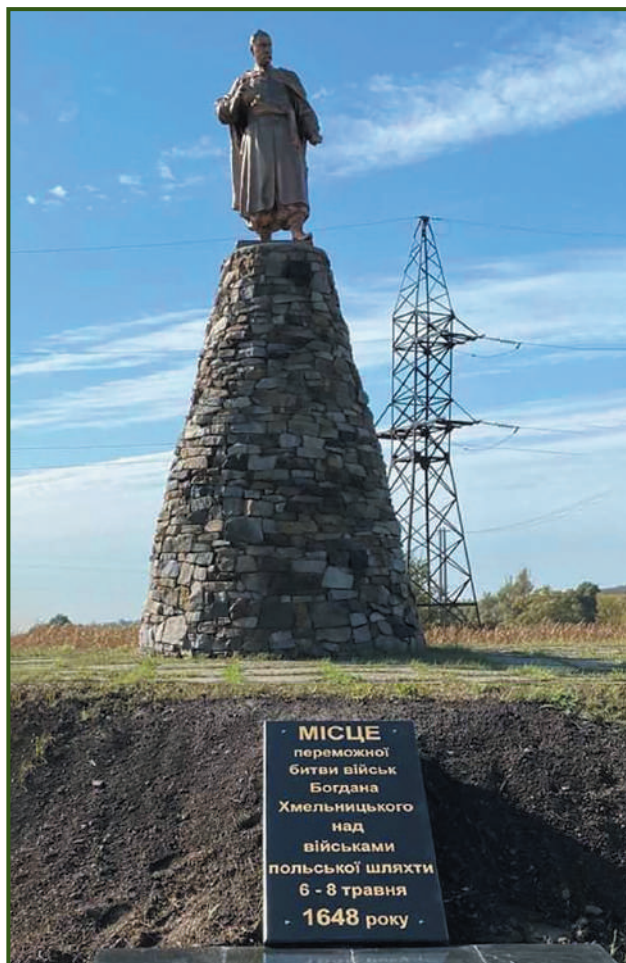
Після нього головував у лікарні десь у 1950 роках Ілля Федорович Гречухін. 15 липня 1968 року ще зовсім молодим фахівцем приїхав за направленням до Жовтянської лікарні Анатолій Никифорович Перерва. Нетривало попрацювавши гінекологом, у вересні того ж року став головним лікарем і понад сорок років очолював колектив. Будучи чуйною та доброзичливою людиною, завжди відгукувався на чужу біду. На жаль, уже пішов у засвіти.

Берімо з минулого не попіл, а вогонь

Нині в Жовтому діє медичний заклад за адресою: вулиця Осипенко, 1: амбулаторія загальної практики — сімейної медицини і комунальний заклад «Криворізька станція швидкої медичної допомоги» Дніпропетровської обласної ради. За призначенням використовуються тільки один корпус. Деякі медичні приміщення пристосували для квартир. До речі, коли спробували розібрати одну споруду дореволюційного часу, то не вдалося. Оце якість будівельних матеріалів! На збереженому до нашого часу приміщенні місцевої земської лікарні бажано відкрити пам'ятну дошку.

Об'єктами соціальної сфери традиційно є: дві школи з музеєм, дитсадок, Будинок культури. Діє готельно-розважальний центр «Каспій», обладнаний сучасною інфраструктурою. В урочищі Княжі Байраки проводиться етно-рок-фестиваль «Kozak-Fest».

Як згадка про події минулого до 410-річчя від дня народження Богдана Хмельницького встановлено пам'ятник на трасі легендарного Чорного шляху, біля колишньої переправи через річку Жовту. Гетьман України зображений на повний зріст із булавою, піднятою над головою. На постаменті напис: «Місце переможної битви гетьмана українських козаків Богдана Хмельницького над польсько-шляхетським військом 6 травня 1648 року». У місті Жовті Води Дніпропетровської області з 1992 року височить пам'ятник, присвячений цій події:



Село Жовте. Пам'ятник Богдану Хмельницькому



Село Жовтоолександрівка.
Скульптурна композиція на честь битви
на Жовтих Водах (1648 рік)



Місто Жовті Води.
Пам'ятник героям Визвольної війни
українського народу 1648–1654 років

вершники Богдан Хмельницький зі своїми соратниками Іваном Богуном і Максимом Кривоносом (скульптор — народний художник України Анатолій Білостоцький).

Активно займається краєзнавчою роботою корінний мешканець села фермер Микола Миколайович Заярний. Він поринає в архівні документи, збирає місцеві раритети, світлини і документи, проводить інтерв'ю з сучасниками. Головною мрією свого життя вважає створення книги про рідний край. Висловлюємо вдячність патріоту Миколі Заярному за допомогу при збиранні матеріалу про лікарів та надані світлини.

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

Список літератури

1. Стороженко І.С. Битва на Жовтих Водах 29 квітня — 16 травня 1648 року у світлі нових досліджень. Д.: Лізунов-Прес, 2014. 184 с.

2. Постановление Верхнеднепровского очередного земского собрания. Верхнеднепровск, 1899, 23 октября.

3. Постановление Верхнеднепровского XIII очередного земского собрания. Верхнеднепровск, 1903, 23 октября.

4. Заруба В.Н. Дворяне Екатеринославской губернии. Д.: Лира, 2016. С. 23, 136, 137, 122, 163.

5. Постановление Верхнеднепровского очередного земского собрания. Верхнеднепровск, 1906. С. 153.

6. Постановление Верхнеднепровского очередного земского собрания. Верхнеднепровск, 1913. С. 181.

7. Постановление Верхнеднепровского очередного земского собрания. Верхнеднепровск, 1915, 15 ноября.

8. Сборники «Российский медицинский список». 1890, 1891, 1893, 1894, 1896, 1897, 1899, 1900, 1905–1910, 1912, 1914, 1916.

9. Сборник «Список медицинских врачей». 1924.

10. Кадук В., Труш В., Мірошніченко С. З минулого в майбутнє. Верхньодніпровськ, 2008. 82 с.

11. Смерть популярного врача. Верхнеднепровск. Газета «Звезда». 1924, 30 января.

12. Весник Екатеринославского земства. 1903. № 1. С. 18–20.

Отримано/Received 05.01.2022

Рецензовано/Revised 16.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 19.01.2022 ■

Information about authors

M.P. Chaban, Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the first Slavic teachers Cyril and Methodius, 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 Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the first Slavic teachers Cyril and Methodius, 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

From the past zemstvo medicine in the outback: Zhovte village in Katerynoslavshchina

Abstract. The article covers the formation of zemstvo medicine in the Verkhnyodniprovsk district of Ekaterinoslav province on the example of the village Zhovte. Historical and local lore information about this region has been provided. The development of the medical service in the early twentieth century has been presented. The life and

professional path of ascetic physicians Mykhailo Dudkevych, Gavrilo Kossovsky, Volodymyr Tatarynov and others have been studied.

Keywords: Verkhnyodniprovsk district; Zhovte village; zemstvo medicine; ascetic doctors; Zhovtianska hospital; battle of Zhovti Vody; Katerynoslav-Dnipropetrovsk region

Від мрії до надії

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Міастеній
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Аутистичного спектра у дітей

☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

🌐 www.vivereclinic.com
📍 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Спазмомен®

Отилонію бромід

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**