



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

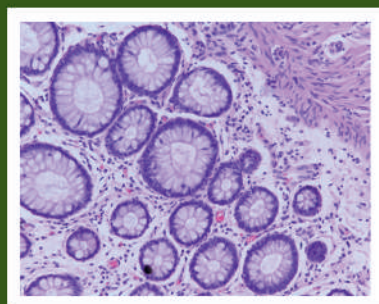
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Том 56, № 3, 2022

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

GASTROENTEROLOGY



- Стриктурити товстої кишки при хворобі Крона пов'язані з активацією фібробластів та фіброзу стінки кишечника



- Модуляція вмісту SCFA — спосіб підвищення ефективності лікування та профілактики ожиріння та інсулінорезистентності у дітей

Том 56,
№ 3,
2022

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

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 «Противопоказання» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** Порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) 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. **Противопоказання.** 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). Звичайною 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 Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

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

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

UA_MEZ_25_2020_V1-print затв. 26/11/2020.

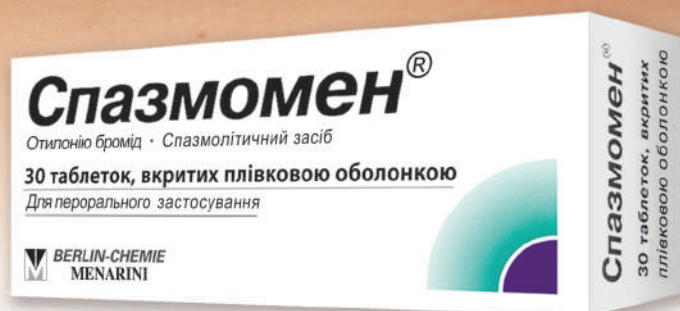


**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Спазмомен®

Отилонію бромід

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



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

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

Склад: діюча речовина: otilonium bromide; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отилонію броміду 40 мг. **Показання.** Симптоматичне лікування синдрому подразненого кишечника (СПК) і спазмів дистальних відділів кишечника (ободової та прямої кишки), що супроводжуються болем, полегшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики, зумовлених спазмом гладкої мускулатури дистальних відділів кишечника, у пацієнтів віком від 18 років. **Спосіб застосування.** Таблетки слід ковтати цілими та запивати склянкою води. Таблетки бажано приймати за 20 хвилин до їди. Дози. Рекомендована разова доза становить 1 таблетку 40 мг; рекомендована добова доза 80-120 мг (1 таблетка 2-3 рази на добу). Доза залежить від клінічної картини та відповіді на терапію, призначати згідно з терапевтичними керівництвами лікування СПК. Тривалість лікування: залежить від перебігу захворювання. Лікарям слід періодично оцінювати необхідність продовження терапії.

Протипоказання. Наявність в анамнезі реакцій 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**



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

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, № 3, 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



mif.ua.com



Open Journal System

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Збірник наукових статей

Том 56, № 3, 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
<https://gastro.zaslavsky.com.ua>

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

gastro.journal.ukr@gmail.com

З питань передплати

info@mif-ua.com

Тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби

v_iliyna@ukr.net

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України», протокол № 5 від 07.09.2022 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

Свідцтво 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. 11,86.

Тираж 3 000 прим. Зам. 2022-gastro-85.

Видавець Заславський О.Ю.

zaslavsky@i.ua

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

Свідцтво 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)

Потабашній 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, № 3, 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
https://gastro.zaslavsky.com.ua

Correspondence e-mails:

Department of publishing article

gastro.journal.ukr@gmail.com

Subscription department

info@mif-ua.com

Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug

Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Protocol No 5 dated 07.09.2022.

External reviewers:

prof. Abaturov 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 dissertations 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 № 20330-10130ПП.

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

Folio 60×84/8. Printer's sheet 11,86.

Circulation 3000 copies. Order 2022-gastro-85.

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

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)

Gubska O.Yu., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenerology at the Institute of Postgraduate Education of Bogomolets NMU (Kyiv)

Didenko V.I., PhD, Deputy Research Director of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro)

Dumitrascu Dan L., MD, PhD AGAF, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy (Romania)

Mosiichuk L.M., MD, PhD, Head of the Department of 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

ПЕНТАСА

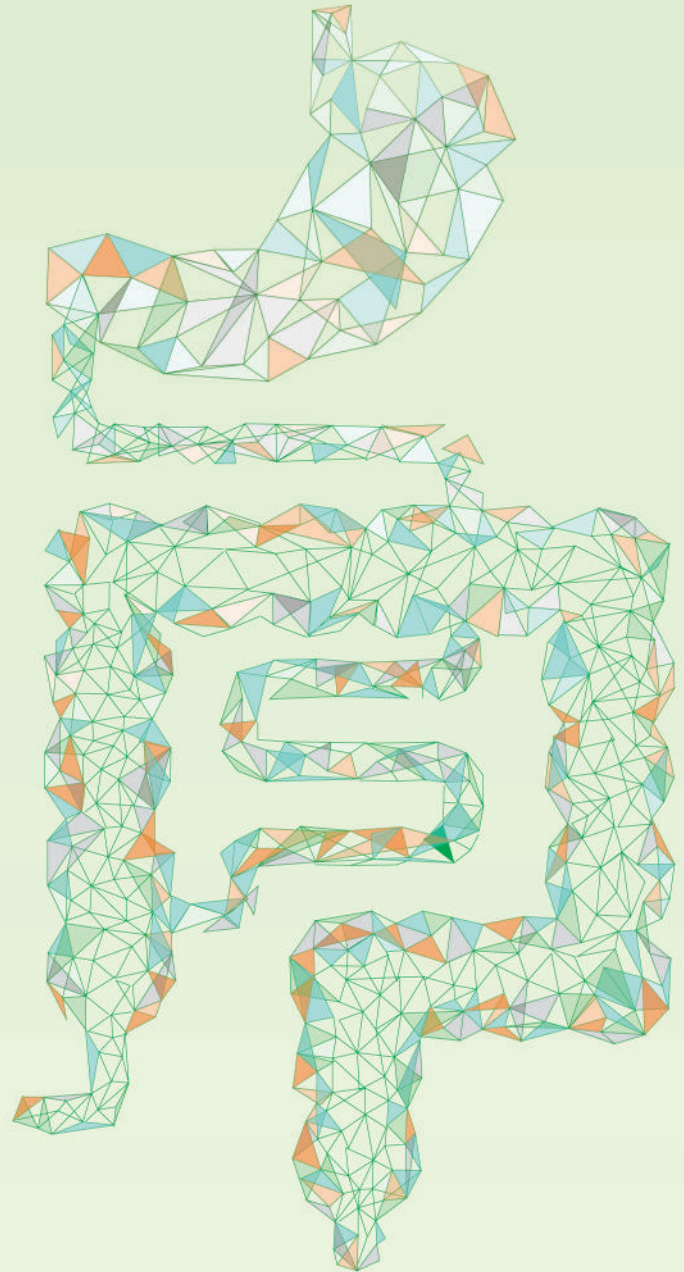
месалазин

FERRING
PHARMACEUTICALS

УНІКАЛЬНА ТЕХНОЛОГІЯ ДЛЯ БІЛЬШ НАДІЙНОГО ВИВІЛНЕННЯ



ЗДОРОВ'Я КИШЕЧНИКА



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТАСА (PENTASA®)

Фармакотерапевтична група.

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

Діюча речовина: месалазин.

Лікарська форма.

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

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

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

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

Показання.

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

Виразковий проктосигмоїдит та лівобічний коліт (суспензія).

Виразковий проктосигмоїдит та лівобічний коліт (супозиторії).

Противоказання. 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 влізма 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: колики у животі, гострий біль у животі, підвищення температури тіла, сильний головний біль та висип – лікування слід негайно припинити. З обережністю слід застосовувати хворим із порушенням функції печінки та/або функції нирок. Не слід застосовувати препарат для лікування дітей віком до 6 років. Пацієнти з легкими захворюваннями, зокрема астмою, повинні перебувати під ретельним контролем протягом курсу лікування. Лікарський засіб Пентаса під час вагітності та годування груддю потрібно застосовувати з обережністю і тільки тоді, коли, на думку лікаря, очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода. Обмежені опубліковані дані про застосування месалазину вагітними жінками не виявили підвищеного ризику вроджених вад розвитку. Відомо, що месалазин проникає крізь плацентарний бар'єр, але його концентрація в плоді нижча, ніж у матері. Експериментальні дослідження на тваринах не виявили репродуктивної токсичності.

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

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

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °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

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Патологія верхніх відділів
травного каналу

- Мосійчук Л.М., Татарчук О.М.,
Коненко І.С., Петішко О.П.
Цитокиновий профіль у хворих
на атрофічний гастрит в умовах
коморбідності з патологією
щитоподібної залози 14
- Кошурба І.В., Гладких Ф.В., Чиж М.О.
Модуляція ліпопероксидації
та енергетичного обміну
в слизовій оболонці шлунка
як механізм активності
кріоекстракту плаценти
в загоєнні стрес-індукованого
ерозивно-виразкового ушкодження 20
- Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М.,
Гайдар Ю.А., Шевцова О.М.,
Петішко О.П., Милостива Д.Ф.
Особливості гістоструктури
слизової оболонки шлунка у хворих
на атрофічний гастрит, поєднаний
із патологією щитовидної залози 27

Патологія печінки
і жовчовивідної системи

- Степанов Ю.М., Косинська С.В.,
Горбунцова В.І., Кленіна І.А.,
Петішко О.П.
Клініко-лабораторне
та інструментальне дослідження
ефективності та безпечності
гепатотропного комплексу
Ліводінол 34

Original Researches

Pathology of Upper
Gastrointestinal Tract

- L.M. Mosiychuk, O.M. Tatarchuk,
I.S. Konenko, O.P. Petishko
Cytokine profile in patients
with atrophic gastritis
in comorbidity with thyroid
gland pathology 14
- I.V. Koshurba, F.V. Hladkykh, M.O. Chyzh
Modulation of lipid peroxidation
and energy metabolism
in the gastric mucosa
as a mechanism of antiulcer
activity of placental
cryoextract in the healing
of stress-induced ulcers 20
- Yu.M. Stepanov, L.M. Mosiychuk,
Yu.A. Gaidar, O.M. Shevtsova,
O.P. Petishko, D.F. Mylostiva
Features of the histostucture
of the gastric mucosa in patients
with atrophic gastritis combined
with thyroid pathology 27

Pathology of Liver
and Biliary Excretion System

- Yu.M. Stepanov, S.V. Kosynska,
V.I. Gorbuntsova, I.A. Klenina,
O.P. Petishko
Clinical laboratory
and instrumental study
of the effectiveness and safety
of the hepatotropic complex
Livodinol 34

Патологія кишечника

<i>Гайдар Ю.А., Стойкевич М.В., Милостива Д.Ф., Петішко О.П.</i>	
Гісто- та морфометричні зміни слизової оболонки товстого кишечника при хворобі Крона залежно від наявності фіброзу	43

**Гастроентерологічні захворювання
у дітей**

<i>Завгородня Н.Ю., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Грбовська О.І., Петішко О.П.</i>	
Інсулінорезистентність та мікробні метаболіти кишечника при дитячому ожирінні	51

Огляди та лекції

<i>Чистик Т.</i>	
Гіпераммоніємія при хронічних захворюваннях печінки: чому потрібно бити на сполох?	61
<i>Осьодло Г.В., Бойчак М.П., Федорова О.О.</i>	
Раціональний вибір гепатопротекторів при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки	86

Матеріали конференції**Тези науково-практичної конференції
з міжнародною участю «XIV Український
гастроентерологічний тиждень»
(29–30 вересня 2022 р., м. Дніпро, Україна)**

<i>Галинська А.М., Пролом Н.В., Галинський О.О.</i>	
Фактори агресії та захисту слизової оболонки шлунка у хворих на грижу стравохідного отвору діафрагми	68
<i>Галинський О.О., Пролом Н.В., Галинська А.М.</i>	
Тонус анатомічних звужень езофагогастроуденальної зони в пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми	68

Bowel Pathology

<i>U.A. Gaydar, M.V. Stoikevich, D.F. Mylostyva, O.P. Petishko</i>	
Histo- and morphometric changes in the large intestine mucosa in Crohn's disease depending on the presence of fibrosis	43

**Gastrointestinal Diseases
in Children**

<i>N.Yu. Zavhorodnia, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, O.I. Hrabovska, O.P. Petishko</i>	
Insulin resistance and intestinal microbial metabolites in childhood obesity	51

Reviews and Lectures

<i>T. Chistyk</i>	
Hyperammonemia in chronic liver diseases: why should you sound the alarm?	61
<i>H.V. Osyodlo, M.P. Boichak, O.O. Fedorova</i>	
Rational choice of hepatoprotectors for drug-induced liver injury	86

Proceedings of the Conference**Abstracts of the Research and Practice
Conference with International Participation
“XIV Ukrainian Gastroenterology Week”
(September 29–30, 2022, Dnipro, Ukraine)**

<i>A.M. Halinska, N.V. Prolom, O.O. Halinskyi</i>	
The factors of aggression and protection of the mucous membrane of the stomach in patients with hiatal hernia	68
<i>O.O. Halinskyi, N.V. Prolom, A.M. Halinska</i>	
The tone of anatomical narrowings of the esophagogastrroduodenal zone in patients with hiatal hernia	68

<i>Пролом Н.В., Галинський О.О., Галинська А.М.</i>	<i>N.V. Prolom, O.O. Halinskyi, A.M. Halinska</i>
Біохімічні показники шлункового соку у хворих зі стенозом гастроудоденальної зони виразкового генезу 69	Biochemical indicators of gastric juice in patients with stenosis of the gastroduodenal zone of ulcer genesis 69
<i>Стойкевич М.В., Карачинова В.А., Кленіна І.А., Петішко О.П.</i>	<i>M.V. Stoikevich, V.A. Karachynova, I.A. Klenina, O.P. Petishko</i>
Уміст жирних кислот залежно від тривалості запального захворювання кишечника 69	Fatty acid content depending on the duration of inflammatory bowel disease 69
<i>Абатуров О., Нікуліна А.</i>	<i>A. Abaturov, A. Nikulina</i>
Однонуклеотидні варіанти гена <i>PNPLA3</i> — генетичні модифікатори метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки 70	Single nucleotide variants of the <i>PNPLA3</i> gene — genetic modifiers of metabolic associated fatty liver disease 70
<i>Бабій О.М., Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В.</i>	<i>O.M. Babii, B.F. Shevchenko, N.V. Prolom</i>
Діагностика та хірургічне лікування порушень фізіологічної кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми 70	Diagnosis and surgical treatment of disorders of the physiological cardia in hiatal hernias 70
<i>Бабінець Л.С.</i>	<i>L.S. Babinets</i>
Актуальні аспекти ведення пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки в загальнолікарській практиці 71	Current aspects of managing patients with non-alcoholic fatty liver disease in general practice 71
<i>Бондаренко О.О.</i>	<i>O.O. Bondarenko</i>
Гепатотропна терапія при метаболічно асоційованих захворюваннях: усвідомлена фармпікія у виборі препарату 72	Hepatotropic therapy for metabolic associated diseases: conscious pharmaceutical care in drug selection 72
<i>Бондаренко О.О.</i>	<i>O.O. Bondarenko</i>
Спастичний біль. Менеджмент діагностики та лікування 72	Spastic pain. Management of diagnosis and treatment 72
<i>Височина І.</i>	<i>I. Vysochyna</i>
Пацієнт із неалкогольною жировою хворобою печінки в амбулаторній практиці: оптимізація ведення сімейним лікарем 73	A patient with NAFLD in an outpatient practice — optimization of management by a family doctor 73
<i>Гайдар Ю.А., Стойкевич М.В., Милостива Д.Ф., Татарчук О.М.</i>	<i>Yu.A. Gaidar, M.V. Stoikevych, D.F. Mylostiva, O.M. Tatarchuk</i>
Морфометричні показники слизової оболонки та вміст фекального кальпротектину при хронічних запальних захворюваннях кишечника 73	Morphometric indicators of the mucous membrane and fecal calprotectin content in chronic inflammatory bowel diseases 73

<i>Гріднев О.Є.</i> Лікування інфекції <i>Helicobacter pylori</i> : стан проблеми в Україні (за результатами Європейського реєстру лікування гелікобактерної інфекції) 74	<i>O.Ye. Hridniev</i> Treatment of <i>Helicobacter pylori</i> infection: state of the problem in Ukraine (according to the results of the European Registry on the Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection) 74
<i>Демешкіна Л.В., Мосійчук Л.М., Зигало Е.В.</i> Взаємозв'язки між психоемоційним станом та вегетативним статусом у хворих із хронічним метапластичним атрофічним гастритом 75	<i>L.V. Demeshkina, L.M. Mosichuk, E.V. Zyhala</i> Relationships between psychoemotional state and autonomic status in patients with chronic metaplastic atrophic gastritis 75
<i>Джанелідзе Д.Т.</i> Особливості досягнення та підтримання ремісії функціональних порушень роботи кишечника в коморбідного пацієнта 75	<i>D.T. Dzhanelidze</i> Peculiarities of achieving and maintaining remission in functional gastrointestinal disorders in a comorbid patient 75
<i>Діденко В.І., Ягмур В.Б., Меланіч С.Л., Кленіна І.А., Коненко І.С., Дементій Н.П.</i> Вплив перенесеної інфекції COVID-19 на перебіг стеатозу печінки 75	<i>V.I. Didenko, V.B. Yahmur, S.L. Melanich, I.A. Klenina, I.S. Konenko, N.P. Dementii</i> The influence of COVID-19 infection of on the course of hepatic steatosis 75
<i>Драгомирецька Н.В., Іжа Г.М.</i> Тактика ведення хворого на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки після завершення протівірусної терапії 76	<i>N.V. Drahomyretska, H.M. Izha</i> Management of a patient with chronic viral hepatitis C and concomitant non-alcoholic fatty liver disease after completion of antiviral therapy 76
<i>Завгородня Н.Ю., Грабовська О.І., Кленіна І.А.</i> Біохімічні маркери фіброзу печінки в дітей із неалкогольною жировою хворобою печінки 76	<i>N.Yu. Zavhorodnia, O.I. Hrabovska, I.A. Klenina</i> Biochemical markers of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease 76
<i>Зигало Е.В., Кислова Р.М., Демешкіна Л.В.</i> Роль кишкової мікробіоти у формуванні та прогресуванні алкогольної жирової хвороби печінки та токсичного гепатиту 77	<i>E.V. Zyhala, R.M. Kyslova, L.V. Demeshkina</i> The role of intestinal microbiota in the formation and progression of alcoholic fatty liver disease and toxic hepatitis 77
<i>Карачинова В.А., Кленіна І.А., Стойкевич М.В.</i> Спектр насичених жирних кислот у крові пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника 77	<i>V.A. Karachynova, I.A. Klenina, M.V. Stoikevych</i> The spectrum of saturated fatty acids in the blood of patients with inflammatory bowel diseases 77
<i>Карачинова В.А., Мосійчук Л.М., Кленіна І.А.</i> Уміст мононенасичених жирних кислот у крові пацієнтів із високим і низьким індексом маси тіла 78	<i>V.A. Karachynova, L.M. Mosichuk, I.A. Klenina</i> The content of monounsaturated fatty acids in the blood of patients with a high and low body mass index 78

<i>Кулаєць В.М., Кулаєць Н.М.</i> Дивертикулярна хвороба товстого кишечника в пацієнтів із цукровим діабетом другого типу 78	<i>V.M. Kulaiets, N.M. Kulaiets</i> Diverticular disease of the large intestine in patients with type 2 diabetes 78
<i>Левченко О.М.</i> Синдром подразненої кишки: сучасні підходи до діагностики та лікування 79	<i>O.M. Levchenko</i> Irritable bowel syndrome: modern approaches to the diagnosis and treatment 79
<i>Мосійчук Л.М., Сімонова О.В., Петішко О.М.</i> Ксантоматоз шлунка при атрофічному гастриті 79	<i>L.M. Mosiichuk, O.V. Simonova, O.M. Petishko</i> Gastric xanthoma in atrophic gastritis 79
<i>Мосійчук Л.М., Карачинова В.А., Кленіна І.А., Петішко О.П.</i> Особливості ліпідного метаболізму в пацієнтів із різним індексом маси тіла 80	<i>L.M. Mosiichuk, V.A. Karachynova, I.A. Klenina, O.P. Petishko</i> Peculiarities of lipid metabolism in patients with different body mass index 80
<i>Осьодло Г.В., Федорова О.О.</i> Тактика вибору гепатотропної терапії при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки 80	<i>H.V. Osiodlo, O.O. Fedorova</i> Tactics of choosing hepatotropic therapy for drug-induced liver injury 80
<i>Палій І.Г.</i> Медикаментозне ураження печінки: принципи виявлення, схеми фармакотерапії та стратегія профілактики 81	<i>I.H. Palli</i> Drug-induced liver injury: principles of detection, pharmacotherapy regimens, and prevention strategy 81
<i>Потабашній В.А., Фесенко В.І.</i> Комплексний підхід до модифікації прогнозу при метаболічно асоційованій жировій хворобі печінки: співпраця гастроентеролога, кардіолога та ендокринолога 82	<i>V.A. Potabashnii, V.I. Fesenko</i> A comprehensive approach to modifying the prognosis in metabolic associated fatty liver disease: collaboration between a gastroenterologist, a cardiologist, and an endocrinologist 82
<i>Сімонова О.В., Стойкевич М.В.</i> Аналіз особливостей ендоскопічної картини слизової оболонки товстої кишки у хворих на хворобу Крона залежно від тяжкості перебігу захворювання 82	<i>O.V. Simonova, M.V. Stoikevych</i> Analysis of features of the endoscopic picture of the large intestine mucosa in patients with Crohn's disease depending on the severity of the disease 82
<i>Сірчак Є.С.</i> Ураження органів травлення у хворих на цукровий діабет 2 типу: діагностика, основні принципи лікування 83	<i>Ye.S. Sirchak</i> Damage to the digestive organs in patients with type 2 diabetes: diagnosis, basic principles of treatment 83
<i>Степанов Ю.М., Діденко В.І., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Петішко О.П.</i> Малоінвазивні сироваткові маркери фіброзних змін печінки у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки 83	<i>Yu.M. Stepanov, V.I. Didenko, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko</i> Minimally invasive serum markers of fibrotic liver changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease 83

<p>Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Татарчук О.М., Кленіна І.А., Петішко О.П. VEGF та TGF-β1 при формуванні неалкогольного фіброзу печінки в дітей з ожирінням 83</p>	<p><i>Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavorodnia, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.P. Petishko</i> VEGF and TGF-β1 in the formation of non-alcoholic liver fibrosis in obese children 83</p>
<p>Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М., Татарчук О.М., Петішко О.П., Шевцова О.М. Особливості порушень вуглеводного обміну при ожирінні у хворих на гастроентерологічні захворювання 84</p>	<p><i>Yu.M. Stepanov, L.M. Mosiichuk, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko, O.M. Shevtsova</i> Peculiarities of carbohydrate metabolism disorders in obese patients with gastrointestinal diseases 84</p>
<p>Тарасова Т.С. Клінічне значення IgG4 в оцінці тяжкості та прогнозуванні перебігу запальних захворювань кишечника 84</p>	<p><i>T.S. Tarasova</i> Clinical significance of IgG4 in assessing the severity and predicting the course of inflammatory bowel diseases 84</p>
<p>Тарасова Т.С., Стойкевич М.В., Татарчук О.М. Дінаміка вмісту IgG4 в крові у хворих із запальними захворюваннями кишечника на фоні лікування 85</p>	<p><i>T.S. Tarasova, M.V. Stoikevych, O.M. Tatarchuk</i> Dynamics of the blood IgG4 content in patients with inflammatory bowel diseases against the background of treatment 85</p>
<p>Філіппова О.Ю. Вторинна екзокринна недостатність підшлункової залози: що робити та як лікувати 85</p>	<p><i>O.Yu. Filippova</i> Secondary exocrine pancreatic insufficiency: what to do and how to treat 85</p>

Історія медицини

<p>Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В. Віра Коростовцева: «У нас була одна батьківщина...» 97</p>
--

History of Medicine

<p><i>M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov</i> Vira Korostovtseva: “We had one homeland...” 97</p>

ЛІВОДІНОЛ®

ПОТРІЙНИЙ ЗАХИСТ ПЕЧІНКИ

- ЗНИЖУЄ ОЗНАКИ ЦИТОЛІЗУ
- ЗМЕНШУЄ ПОКАЗНИКИ МДА В ЕРИТРОЦИТАХ
- ПОКРАЩУЄ ЕЛАСТИЧНІСТЬ ПЕЧІНКИ ТА НОРМАЛІЗУЄ РОЗМІР ОРГАНА ЗА ПОКАЗНИКАМИ УЗД
- МАЄ БЕЗПЕЧНИЙ ПРОФІЛЬ ЗАСТОСУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СТЕАТОЗОМ ТА СТЕАТОГЕПАТИТОМ



СКЛАД: 1 ЧЕРВОНА КАПСУЛА МІСТИТЬ: активний інгредієнт: адеметіонін – 400 мг (mg)

1 БІЛА КАПСУЛА МІСТИТЬ: активний інгредієнт: L-глутатіон редукований – 250 мг (mg), N-ацетилцистеїн – 250 мг (mg)

ЛІВОДІНОЛ® рекомендований як додаткове джерело похідних амінокислот для нормалізації функціонального стану гепатобілярної системи при порушеннях функції печінки різного генезу, для зменшення токсичного впливу антибактеріальних та хіміотерапевтичних засобів, алкоголю та інших токсичних агентів.

Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед вживанням ознайомтеся з листком-вкладишем та проконсультуйтеся з лікарем.
Висновок держ. сан.-епід. експертизи № 12.2-18-2/28713 від 12.12.2020 р.



ВИГОТОВЛЕНО ІЗ ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ (EUSA, ФРАНЦІЯ)

ВІДПОВІДНО ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР

ТОВ «Нутрїмед» ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 ■ Київ ■ Україна

Тел. 044 4540101 ■ [INFO@NUTRIMEA.UA](mailto:info@nutrimea.ua) ■ [WWW.NUTRIMEA.UA](http://www.nutrimea.ua)



УДК 16.33-002.17:616.441]-074

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.502>

Мосійчук Л.М., Татарчук О.М., Коненко І.С., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Цитокиновий профіль у хворих на атрофічний гастрит в умовах коморбідності з патологією щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. Оптимізація тактики ведення пацієнтів з передраковими станами шлунка в умовах коморбідної патології є актуальним завданням гастроентерології. **Мета дослідження:** оцінити вміст про- і протизапальних цитокинів, а також рівень васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) при різних ступенях вираженості васкуляризації щитоподібної залози у хворих на атрофічний гастрит. **Матеріали та методи.** Проведено дослідження 120 хворих на атрофічний гастрит з патологією щитоподібної залози. Усім обстеженим проводилось сонологічне дослідження щитоподібної залози на ультразвуковому сканері Toshiba Xario (Japan), за результатами якого у 82 (68,3 %) випадків встановлено скудну васкуляризацію паренхіми; у 20 (16,7 %) хворих діагностовано помірну васкуляризацію і у 18 (15,0 %) пацієнтів спостерігали виражену васкуляризацію паренхіми щитоподібної залози. Кількісний вміст цитокинів (ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-18, фактора некрозу пухлини альфа), VEGF у сироватці крові визначали імуноферментним методом реактивами фірми «Вектор-БЕСТ». **Результати.** Серед пацієнтів зі скудною васкуляризацією майже в половині — 39 (47,6 %) осіб — діагностовано лише атрофічні зміни слизової оболонки шлунка, у той час як у третині випадків серед хворих з вираженою васкуляризацією діагностовані диспластичні зміни слизової оболонки шлунка. Кишкову метаплазію виявляли в половині випадків незалежно від вираженості васкуляризації паренхіми щитоподібної залози. У хворих на атрофічний гастрит встановлено цитокиновий дисбаланс з найбільшим зсувом при вираженій васкуляризації паренхіми щитоподібної залози за рахунок збільшення в 4 рази рівня прозапальних цитокинів ІЛ-8 ($p < 0,05$) і в 1,7 рази — ІЛ-18 ($p < 0,05$) з одночасним зниженням в 3,2 рази вмісту протизапального цитокину ІЛ-10 ($p < 0,05$) порівняно з контрольними показниками. Рівень VEGF у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит з помірною і вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози був вірогідно підвищений у 1,5 рази ($p < 0,05$) і 1,7 рази ($p < 0,05$) порівняно з рівнем у хворих зі скудною васкуляризацією. **Висновки.** У хворих на атрофічний гастрит встановлено цитокиновий дисбаланс, який поглиблюється при збільшенні вираженості васкуляризації щитоподібної залози, що, можливо, пов'язано зі спільними патогенетичними механізмами розвитку коморбідної патології. **Ключові слова:** атрофічний гастрит; цитокини; васкулоендотеліальний фактор росту; васкуляризація паренхіми щитоподібної залози

Вступ

Атрофічний гастрит, який визнано передраковим станом шлунка, залишається одним з найбільш поширених захворювань шлунково-кишкового тракту [1, 2]. Відомо, що атрофічний гастрит визначається заміщенням відповідних залозистих структур шлунка сполучною тканиною (неметапластична атрофія) або іншим,

невласним епітелієм (метапластична атрофія) на фоні хронічного запалення. Атрофічний гастрит є першим у багатоступінчастому передраковому каскаді, подальші стадії якого включають кишкову метаплазію, дисплазію і, зрештою, аденокарциному шлунка [3, 4]. Поширеність атрофічного гастриту за даними біопсії становить 33,4 і 31,6 % у загальній популяції та окремих клінічних

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

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

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

For correspondence: Mosiychuk L.M., MD, PhD, Head of the department of gastrointestinal and duodenal diseases, dietetics and medical nutrition, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobzhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; contact phone: +380567564440

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

умовах відповідно, тоді як поширеність за даними серології становить 23,9 і 27,0 % у тій же когорті населення [5]. За оцінками дослідників, ризик прогресування атрофічного гастриту до аденокарциноми шлунка коливається від 0,1 до 0,3 % на рік, але може бути вищим залежно від тяжкості перебігу і стадії, наявності кишкової метаплазії, а також супутньої патології [6].

Останнім часом коморбідність гастроентерологічної і тиреоїдної патології збільшується, що є наслідком наявності спільних патогенетичних ланок. Імовірно, такими ланками є системне запалення й оксидативний стрес, оскільки вони збільшують частоту загострень і підвищують ризик виникнення несприятливих подій [7]. Також існує встановлений зв'язок між автоімунним гастритом і автоімунним захворюванням щитоподібної залози (ЩЗ), можливо, пов'язаний зі спільними ланками генетичної сприйнятливості [8, 9].

Останні дослідження показують, що хронічне запалення й подальше прогресування передракових змін шлунка посилюються прозапальним мікрооточенням у злоякісному новоутворенні [10]. Відомо, що запалення відіграє вирішальну роль в ініціації росту пухлини й посиленні метастатичних властивостей пухлинних клітин [11].

Цитокіни, які виробляються під час хронічного запалення, можуть впливати як на імунні, так і на епітеліальні клітини, сприяючи прогресуванню захворювання. Цитокіни мають плейотропну дію на різні типи клітин і регулюють загибель, проліферацію, диференціацію і міграцію [12]. В організмі людини цитокіни забезпечують взаємодію в імунній системі, зв'язок між імунною, ендокринною та іншими системами [13]. У наш час патофізіологічна роль багатьох цитокінів залишається остаточно не визначеною [12].

Серед медіаторів запалення суттєву роль в ініціації багатьох патофізіологічних відповідей організму відіграє фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) — поліпептидний цитокін. Вплив TNF- α на клітини реалізується через рецептори, що розташовані на поверхні більшості клітин людини [14]. Експресія та активність як TNF- α , так і його рецепторів (TNF α -RI, TNF α -RII) тісно пов'язані з мембранами клітин. Реалізація дії цього цитокіну залежить від стану мембрани клітини, особливостей ліпідного біопрошарку.

Ще одним з ранніх і важливих компонентів патогенезу багатьох захворювань є васкулоендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor (VEGF)) — гетеродимерний глікопротеїновий фактор росту, що продукується різними типами клітин. Він є потенційним мітогеном для епітеліальних клітин судин і впливає на проникність судин [15]. З одного боку, встановлено зв'язок TNF- α , інтерлейкіну (IL) 8 зі ступенем запалення, а VEGF — з атрофією і ступенем кишкової метаплазії [16]. З іншого боку, низкою досліджень було показано, що при гіпотиреозі спостерігаються порушення ендотеліальної функції, дисфункція (підвищення VEGF) виявляється навіть у межах нормальних значень тиреотропного гормону й погіршується при зростанні рівня тиреотропного гормону [15].

Розвиток сучасного високоінформативного медичного обладнання дозволяє визначати будь-які параметри оцінки органів, а послідовне використання системи стратифікації ризиків може зменшити кількість біопсій з доброякісними результатами [17]. Відомо, що на ранніх стадіях розвитку пухлинні утворення мають слабку васкуляризацію, а з їх зростанням вона посилюється, що підкреслює необхідність врахування характеру васкуляризації паренхіми щитоподібної залози для диференціальної діагностики її передракових змін [18]. І.В. Івахно у своїй роботі показав, що підвищення рівня васкуляризації та експресії VEGF асоціюється з пухлинною інвазією, десмоплазією, порушенням дозрівання сполучної тканини щитоподібної залози [19].

Отже, визначення взаємозв'язку вмісту цитокінів у хворих на атрофічний гастрит з вираженістю васкуляризації щитоподібної залози дозволить обґрунтувати нові підходи до тактики ведення пацієнтів з передраковими станами шлунка в умовах коморбідної тиреоїдної патології.

Мета роботи: оцінити вміст про- і протизапальних цитокінів, а також рівень васкулоендотеліального фактора росту при різних ступенях вираженості васкуляризації щитоподібної залози у хворих на атрофічний гастрит.

Матеріали та методи

Для виконання поставлених завдань було обстежено 120 хворих на атрофічний гастрит з патологією щитоподібної залози, серед яких були 91 (75,8 %) жінка віком від 30 до 82 років (у середньому $62,6 \pm 2,3$ року) і 29 (24,2 %) чоловіків віком від 33 до 81 років (у середньому $57,5 \pm 4,3$ року). Матеріали, що подаються для публікації, не суперечать положенням біоетики.

Критерієм відбору до обстеження були результати гістологічного дослідження біоптатів — атрофія в тілі та/або антральному відділі шлунка. Усім обстеженим проводилось сонологічне дослідження щитоподібної залози на ультразвуковому сканері Toshiba Xario (Японія) з використанням мультичастотного лінійного трансдюсера, з частотою 5–12 МГц.

Серед обстежених пацієнтів в 82 (68,3 %) випадків встановлено скудну васкуляризацію паренхіми ЩЗ; у 20 (16,7 %) хворих діагностовано помірну васкуляризацію і у 18 (15,0 %) пацієнтів спостерігали виражену васкуляризацію паренхіми ЩЗ (рис. 1).

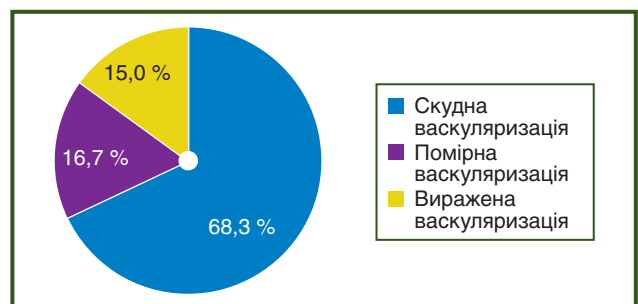


Рисунок 1 — Розподіл пацієнтів з атрофічним гастритом залежно від вираженості васкуляризації паренхіми ЩЗ

При зіставленні гістологічного діагнозу з даними сонологічного дослідження щитоподібної залози визначено, що серед пацієнтів зі скудною васкуляризацією майже в половині — 39 (47,6 %) осіб — діагностовано лише атрофічні зміни слизової оболонки (СО) шлунка, що в 1,6 раза перевищує частоту в групі хворих з кишковою метаплазією і в 4,3 раза ($\chi^2 = 6,7$; $p = 0,0098$) — з дисплазією слизової оболонки шлунка. У третині випадків серед хворих з вираженою васкуляризацією діагностовані диспластичні зміни слизової оболонки шлунка, у той час як лише в 1 (1,2 %) хворого при скудній васкуляризації ($\chi^2 = 18,7$; $p < 0,0001$) і 4 (20,0 %) — при помірній васкуляризації ($p > 0,05$) мала місце ця гістологічна ознака. Кишкову метаплазію виявляли в половині випадків незалежно від вираженості васкуляризації паренхіми щитоподібної залози (рис. 2).

Кількісний вміст ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-18, TNF- α , VEGF у сироватці крові визначали імуноферментним методом реактивами фірми «Вектор-БЕСТ».

Статистичну обробку результатів виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10.0. Відповідність виду розподілу даних закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. Дані наведені у вигляді медіани (Me), нижнього і верхнього квантилів (Q25; Q75). Порівняння показників здійснювали за допомогою Kruskal-Wallis test і U-критерію Манна — Уїтні. Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче ніж 95,0 % ($p < 0,05$). Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

Результати

При аналізі рівня цитокінів в обстежених хворих зміни васкуляризації паренхіми щитоподібної залози супроводжуються зростанням рівня деяких прозапальних цитокінів. Так, максимальний рівень ІЛ-8 було

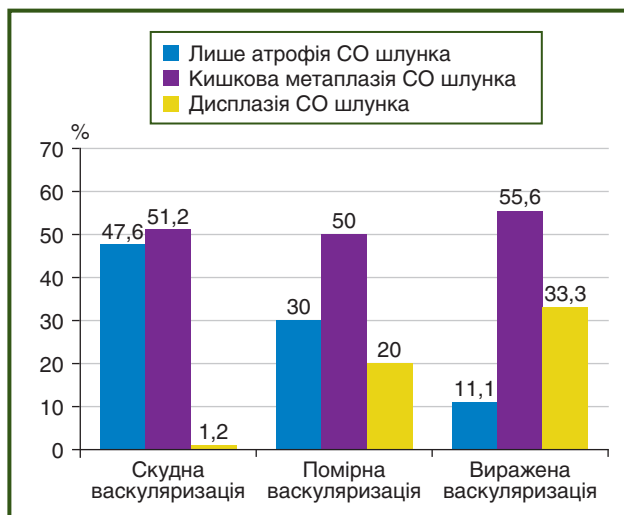


Рисунок 2 — Частота виявлення структурних змін СО шлунка залежно від вираженості васкуляризації паренхіми щитоподібної залози

встановлено у хворих із вираженою васкуляризацією паренхіми — 20,1 (3,9; 31,2) пг/мл (рис. 3), що в 4,4 раза ($p < 0,05$) і 3,4 раза ($p < 0,05$) вище, ніж у хворих зі скудною і помірною васкуляризацією паренхіми відповідно. За результатами Kruskal-Wallis test різниця рівня ІЛ-8 між групами становила 0,034.

Така ж закономірність була встановлена при вивченні рівня ІЛ-18. У хворих з вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози медіана вмісту ІЛ-18 вище в 1,2 раза ($p > 0,05$) і 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою хворих з помірною і скудною васкуляризацією паренхіми (рис. 4). Результат Kruskal-Wallis test щодо різниці рівня ІЛ-8 між групами показав вірогідність 0,029.

Водночас уміст TNF- α при помірній і вираженій васкуляризації паренхіми щитоподібної залози залишався в межах контрольних значень (табл. 1), а

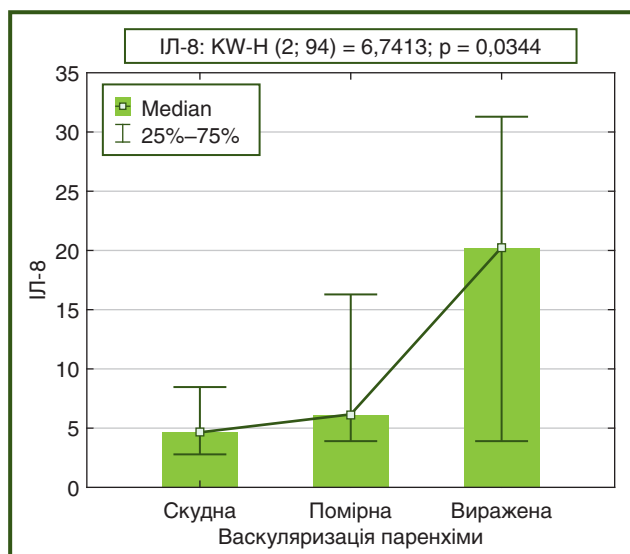


Рисунок 3 — Рівень ІЛ-8 у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит з васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози

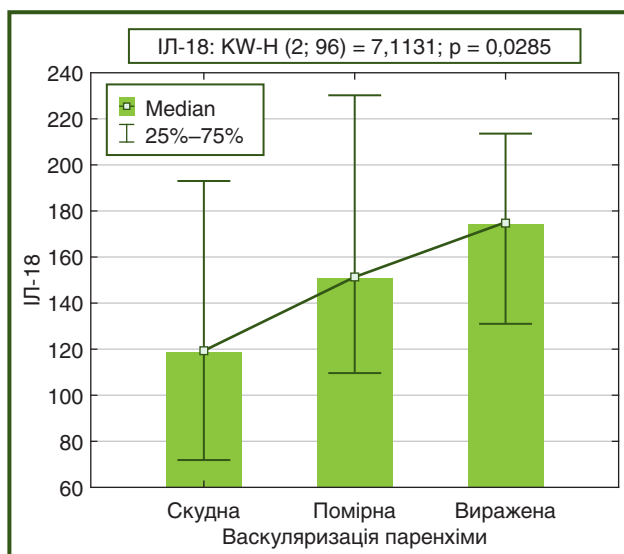


Рисунок 4 — Рівень ІЛ-18 у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит з васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози

Таблиця 1 — Показники цитокинового статусу у хворих на атрофічний гастрит залежно від вираженості васкуляризації паренхіми щитоподібної залози, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниця вимірювання	Контрольна група (n = 15)	Скудна васкуляризація (n = 82)	Помірна васкуляризація (n = 20)	Виражена васкуляризація (n = 18)
ІЛ-8, пг/мл	5,00 (2,63; 5,88)	4,60 [#] (2,80; 8,40)	4,00 [#] (6,00; 14,20)	20,10* (3,90; 31,20)
ІЛ-18, пг/мл	101,45 (54,53; 130,93)	118,05*. [#] (72,05; 191,98)	150,60* (111,60; 228,50)	173,75* (131,28; 210,35)
TNF-α, пг/мл	0,50 (0,10; 3,80)	0,30* (0,10; 1,20)	0,50 (0,10; 1,10)	0,55 (0,20; 2,15)
ІЛ-10, пг/мл	7,55 (4,30; 13,90)	2,90* (1,02; 6,30)	2,95* (1,08; 4,90)	2,35* (0,28; 5,78)
ІЛ-8/ІЛ-10	0,42 (0,22; 0,69)	1,35*. [#] (0,62; 5,98)	2,81*. [#] (1,31; 6,29)	7,77* (1,31; 13,78)
ІЛ-18/ІЛ-10	6,54 (4,84; 13,73)	38,36* (12,68; 186,62)	102,05*. [#] (27,69; 341,84)	38,44* (26,78; 131,46)
TNF-α/ІЛ-10	0,07 (0,06; 0,09)	0,21 (0,04; 1,04)	0,33* (0,11; 0,91)	0,49* (0,07; 1,17)
VEGF, мОд/мл	123,5 (62,3; 155,2)	168,5 [#] (114,6; 304,0)	245,1* (107,7; 355,7)	280,8* (179,0; 410,7)

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою; [#] — $p < 0,05$ — вірогідність різниці показників порівняно з хворими з вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози.

при скудній васкуляризації рівень TNF-α знижувався в 1,7 раза ($p > 0,05$), і через значні внутрішньогрупові коливання за результатами Kruskal-Wallis test цей показник не мав вірогідної різниці між групами ($p = 0,622$).

При оцінці рівня протизапального цитокину встановлено порівняно з контрольною групою вірогідне зниження концентрації ІЛ-10 у 2,6 раза ($p < 0,05$) у хворих зі скудною і помірною васкуляризацією, а також у 3,2 раза ($p < 0,05$) — у пацієнтів з вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози.

Аналіз коефіцієнтів співвідношення про- і проти-запальних цитокинів дозволив виявити цитокиновий дисбаланс з найбільшим зсувом стосовно ІЛ-8/ІЛ-10 у хворих з вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози, значення якого в 5,8 раза ($p < 0,05$) і 2,8 раза ($p < 0,05$) перевищували дані в групі зі скудною і помірною васкуляризацією. Аналогічний зсув цитокинового балансу спостерігався щодо співвідношення TNF-α/ІЛ-10, у той час як коефіцієнт ІЛ-18/ІЛ-10 був вірогідно вищим — у 2,7 раза ($p < 0,05$) у групі з помірною васкуляризацією.

Аналіз рівня VEGF показав, що у хворих з вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози медіана його вмісту була вище в 1,7 раза ($p < 0,05$) і 1,2 раза ($p > 0,05$) порівняно з хворими зі скудною і помірною васкуляризацією. Крім того, у хворих з помірною васкуляризацією медіана VEGF була в 1,5 раза ($p < 0,05$) вище порівняно з хворими зі скудною васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози. Kruskal-Wallis test щодо різниці рівня VEGF між групами показав вірогідність 0,0307 (рис. 5).

У результаті кореляційного аналізу встановлено прямі вірогідні кореляційні зв'язки між вираженістю васкуляризації паренхіми щитоподібної залози і рівнем прозапальних цитокинів ІЛ-18 і ІЛ-8, VEGF, а також з коефіцієнтом ІЛ-8/ІЛ-10 (табл. 2).

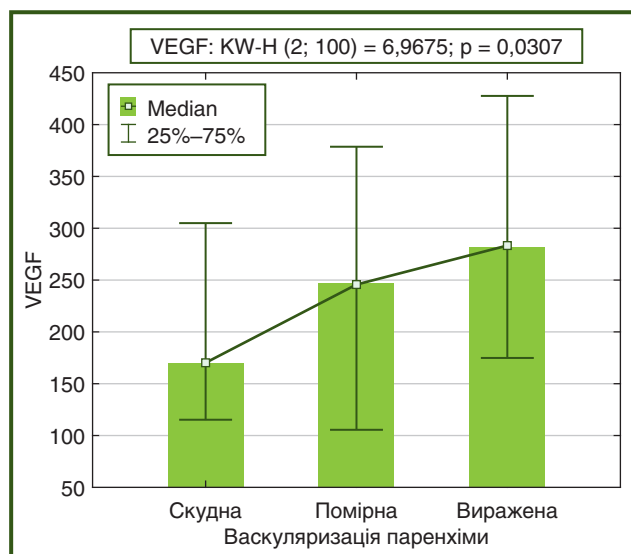


Рисунок 5 — Рівень VEGF у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит з васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози

Обговорення

На рак шлунка припадає близько 6 % випадків раку в усьому світі, він є п'ятим за частотою діагностування злоякісним новоутворенням і третьою основною причиною смерті від раку [6]. Канцерогенез шлунка є багатоетапним процесом, який починається з атрофічного

Таблиця 2 — Результати кореляційного аналізу

Показник		ІЛ-8, пг/мл	ІЛ-18, пг/мл	TNF- α , пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	ІЛ-8/ ІЛ-10	ІЛ-18/ ІЛ-10	TNF- α / ІЛ-10	VEGF
Васкуляризація паренхіми щитоподібної залози	Коефіцієнт кореляції (r)	0,491	0,533	0,089	-0,061	0,385	0,184	0,091	0,444
	Вірогідність (p)	0,031	0,006	0,524	0,471	0,027	0,366	0,614	0,019

гастриту. Отже, обґрунтована тактика ведення даної групи пацієнтів дозволяє загальмувати структурні зміни СО шлунка передракової спрямованості. З огляду на те, що перебіг атрофічного гастриту достатньо тривалий, діагностично-профілактичний комплекс заходів повинен враховувати наявність у пацієнта коморбідної патології, серед якої у чверті випадків спостерігають патологію щитоподібної залози.

Сучасні дослідження показують, що цитокіни беруть участь у репаративних процесах, ангиогенезі й запаленні [7]. Аналіз результатів наших досліджень дозволив встановити збільшення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-18 і TNF- α) при посиленні васкуляризації паренхіми ЩЗ у хворих на атрофічний гастрит. Найбільш високі значення цих цитокінів визначались у групи хворих із вираженою васкуляризацією паренхіми ЩЗ. При оцінці рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 встановлено порівняно з контрольною групою вірогідне зниження його концентрації в усіх хворих на атрофічний гастрит незалежно від вираженості васкуляризації паренхіми щитоподібної залози. У результаті зіставлення рівнів про- і протизапальних цитокінів було встановлено різноспрямоване порушення цитокінового балансу. Так, співвідношення ІЛ-8/ІЛ-10 і TNF- α /ІЛ-10 були найвищими у хворих із вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози, у той час як коефіцієнт ІЛ-18/ІЛ-10 вірогідно був вищим у групі з помірною васкуляризацією.

Відомо, що VEGF відіграє велику роль у підтримці стабільності ендотелію та ангиогенезі, а також він є одним з провідних чинників у процесах неоваскуляризації при патологічних станах [15]. У нашій роботі встановлено вірогідне збільшення концентрації VEGF у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит з помірною і вираженою васкуляризацією порівняно з даними пацієнтів зі скудною васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози.

Встановлений у хворих на атрофічний гастрит цитокіновий дисбаланс поглиблюється при збільшенні вираженості васкуляризації щитоподібної залози, що, можливо, пов'язано зі спільними патогенетичними механізмами розвитку коморбідної патології.

Висновки

1. У хворих на атрофічний гастрит встановлено цитокіновий дисбаланс з найбільшим зсувом за рахунок збільшення в 4 рази рівня прозапальних цитокінів ІЛ-8 ($p < 0,05$) і в 1,7 раза — ІЛ-18 ($p < 0,05$) з одночасним зниженням в 3,2 раза вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10 ($p < 0,05$) у пацієнтів з вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози порівняно з контрольними показниками.

2. Рівень VEGF у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит з помірною і вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози був вірогідно підвищений у 1,5 раза ($p < 0,05$) і 1,7 раза ($p < 0,05$) порівняно з рівнем у хворих зі скудною васкуляризацією.

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

Інформація про фінансування. Робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити особливості коморбідного статусу і цитокінового балансу у хворих із передраковими станами шлунка й обґрунтувати нові підходи до діагностично-лікувальної тактики» (номер держреєстрації 0118U001833). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. *Л.М. Мосійчук* — концепція та дизайн дослідження, відбір хворих; *О.М. Тамарчук* — проведення та аналіз даних імуноферментного дослідження, оформлення статті; *І.С. Коненко* — проведення сонологічного дослідження щитоподібної залози; *О.П. Петішко* — створення електронної бази даних, статистична обробка матеріалу, редагування статті.

Список літератури

1. Shah S.C., Piazzuelo M.B., Kuipers E.J., Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021. Vol. 161(4). P. 1325-1332.
2. Lahner E., Conti L., Annibale B., Corleto V.D. Current Perspectives in Atrophic Gastritis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020. Vol. 22(8). P. 38.
3. Crafa P., Russo M., Miraglia C., Barchi A., Moccia F., Nouvenne A. et al. From Sidney to OLG: an overview of atrophic gastritis. *Acta Biomed*. 2018. Vol. 89(8-S). P. 93-99.
4. Banks M., Graham D., Jansen M., Gotoda T., Coda S., di Pietro M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019. Vol. 68(9). P. 1545-1575.
5. Nieuwenburg S.A.V., Mommersteeg M.C., Eikenboom E.L., Yu B., den Hollander W.J., Holster I.L. et al. Factors associated with the progression of gastric intestinal metaplasia: a multicenter, prospective cohort study. *Endosc Int Open*. 2021. Vol. 9(3). P. E297-E305.
6. Gullo I., Grillo F., Mastracci L., Vanoli A., Carneiro F., Saragoni L. et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. *Pathologica*. 2020. Vol. 112(3). P. 166-185.
7. Пасієшвілі Т.М. Оцінка особливостей змін та діагностичної інформативності цитокінового профілю в осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, яка перебігає на тлі аутоімунного запалення. *Сучасна гастроентерологія*. 2019. № 2(106). С. 16–21.

8. Magris R., De Re V., Maiero S., Fornasarig M., Guarnieri G., Caggiari L. et al. Low Pepsinogen I/II Ratio and High Gastrin-17 Levels Typify Chronic Atrophic Autoimmune Gastritis Patients With Gastric Neuroendocrine Tumors. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020. Vol. 11(9). P. e00238.
9. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Miraglia C., Russo M., Nounne A., Leandro G. et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018. Vol. 89(8-S). P. 100-103.
10. Ma H.Y., Liu X.Z., Liang C.M. Inflammatory microenvironment contributes to epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016. № 22. P. 6619-6628.
11. Liao C.-P., Booker R.C., Brosseau J.-P., Chen Z., Mo J., Tchegnon E. et al. Contributions of inflammation and tumor microenvironment to neurofibroma tumorigenesis. *J Clin Invest.* 2018. № 128. P. 2848-2861.
12. Bockerstett K.A., DiPaolo R.J. Regulation of Gastric Carcinogenesis by Inflammatory Cytokines. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017. Vol. 4(1). P. 47-53.
13. Yoshimura A., Ito M., Chikuma S., Akanuma T., Nakatsukasa H. Negative Regulation of Cytokine Signaling in Immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018. Vol. 10(7). P. a028571.
14. Дідушко О.М. Ендотеліальна дисфункція як фактор розвитку порушення функції нирок у хворих на гіпотиреоз. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2016. № 3(75). С. 114-119.
15. Siregar G.A., Halim S., Sitepu V.R. Serum TNF- α , IL-8, VEGF levels in *Helicobacter pylori* infection and their association with degree of gastritis. *Acta Med Indones.* 2015. Vol. 47(2). P. 120-126.
16. Alexander L.F., Patel N.J., Caserta M.P., Robbin M.L. Thyroid Ultrasound: Diffuse and Nodular Disease. *Radiol Clin North Am.* 2020. Vol. 58(6). P. 1041-1057. doi: 10.1016/j.rcl.2020.07.003.
17. Паламарчук А.В., Власенко М.В. Діагностика вузлових утворень щитоподібної залози. *Практикуючий лікар.* 2018. Т. 7. № 4. С. 46-52.
18. Івахно І.В. Діагностичне та прогностичне значення васкуляризації папілярних мікрокарцином щитоподібної залози. *Патологія.* 2015. № 1(33). С. 70-72.

Отримано/Received 02.08.2022

Рецензовано/Revised 15.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 26.08.2022 ■

Information about authors

L.M. Mosychuk, PhD, the Head of Department of surgery of the organs of digestive system, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9296-9473>

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

I.S. Konenko, PhD, Senior Researcher of the Department of of mini-invasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: irynakonenko@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7619-599x>

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 was performed as part of research work "To study the features of comorbid status and cytokine balance in patients with precancerous gastric conditions and justify new approaches to diagnostic and treatment tactics" (state registration number 0118U001833). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Mosychuk L.M. — concept and design of research, selection of patients; Tatarchuk O.M. — conducting and analysis of ELISA data, writing an article; Konenko I.S. — conducting sonological examination of the thyroid gland; Petishko O.P. — statistical processing of material, editing of the article.

L.M. Mosychuk, O.M. Tatarchuk, I.S. Konenko, O.P. Petishko
SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Cytokine profile in patients with atrophic gastritis in comorbidity with thyroid gland pathology

Abstract. Background. Optimization of the management of patients with precancerous conditions of the stomach in comorbid pathology is an urgent task of gastroenterology. The purpose of the study: to evaluate the content of pro- and anti-inflammatory cytokines, as well as the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) at different degrees of vascularization of the thyroid gland in patients with atrophic gastritis. **Materials and methods.** A study was conducted in 120 patients with atrophic gastritis and thyroid pathology. All of them underwent a sonological examination of the thyroid gland using an ultrasound scanner Toshiba Xario (Japan), which revealed poor vascularization of the parenchyma in 82 (68.3 %) cases, moderate vascularization was diagnosed in 20 (16.7 %) patients and marked — in 18 (15.0 %). Quantitative content of cytokines (interleukins (IL) 8, 10, 18, tumor necrosis factor α), vascular endothelial growth factor in the blood serum was determined by immunoenzymatic assay using Vector-Best reagents. **Results.** Among patients with poor vascularization, only atrophic changes of the gastric mucosa were diagnosed in almost half — 39 (47.6 %) people, while dysplastic changes of the gastric mucosa were found in a third of patients with marked vascularization. Intestinal metaplasia was detected in half of cases, regardless

of the degree of vascularization of the thyroid parenchyma. Cytokine imbalance was found in patients with atrophic gastritis, with the greatest shift in case of marked vascularization of the thyroid parenchyma due to a 4-fold increase in the level of pro-inflammatory cytokines IL-8 ($p < 0.05$) and by 1.7 times of IL-18 ($p < 0.05$), with a simultaneous decrease in the content of the anti-inflammatory cytokine IL-10 by 3.2 times ($p < 0.05$) compared to control indicators. The level of VEGF in the blood serum of patients with atrophic gastritis with moderate and marked vascularization of the thyroid parenchyma was significantly increased by 1.5 ($p < 0.05$) and 1.7 times ($p < 0.05$), respectively, compared to that of people with poor vascularization. Correlations were revealed between the degree of vascularization of the thyroid parenchyma and the level of IL-8 ($r = 0.491$; $p = 0.031$) and VEGF ($r = 0.444$; $p = 0.019$) in patients with atrophic gastritis. **Conclusions.** Patients with atrophic gastritis had a cytokine imbalance, which deepens as the vascularization of the thyroid gland increases that is possibly related to common pathogenetic mechanisms of the development of comorbid pathology.

Keywords: atrophic gastritis; cytokines; vascular endothelial growth factor; vascularization of the thyroid gland parenchyma

УДК 615.36+618.46+616-002.44+615.243+616.33

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.503>

Кошурба І.В.¹, Гладких Ф.В.^{2,3}, Чиж М.О.²

¹ Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», м. Чернівці, Україна

² Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна

³ Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Модуляція ліпопероксидації та енергетичного обміну в слизовій оболонці шлунка як механізм активності кріоекстракту плаценти в загоєнні стрес-індукованого ерозивно-виразкового ушкодження

Резюме. Актуальність. Виразкова хвороба посідає провідне місце в загальній структурі захворювань органів травлення: її поширеність становить 6,00–10,0 % серед населення розвинених країн, а смертність коливається від 6 до 9,7 на 100 тис. населення. Важливим етіологічним чинником зазначеної патології виступає нервово-психічний фон, насамперед стрес, що при повторному впливі стає ініціюючим фактором порушення фізіологічної рівноваги між елементами «агресії» та «захисту» слизової оболонки шлунка (СОШ).

Мета: встановити механізми захисної активності кріоекстракту плаценти (КЕП) за даними біохімічних показників перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту в слизовій оболонці шлунка на моделі стрес-індукованого ерозивно-виразкового ушкодження. **Матеріали та методи.** Дослідження проведені на 28 нелінійних лабораторних щурах-самцях масою 200–220 г. Стрес-індуковану виразку шлунка моделювали в умовах водно-імобілізаційного стресу у щурів за методикою Takagi K.Y. et al. Вміст реактантів з тіобарбітуровою кислотою у СОШ визначали спектрофотометрично за методом Asakawa T. et al., активність каталази у СОШ — спектрофотометрично за методом Королюка М.А. та співавт., вміст відновленого глутатіону у СОШ — спектрофотометрично за методом Beutler E.D. et al., вміст аденилових нуклеотидів у СОШ — хроматографічним методом. Енергетичний заряд розраховували за формулою Atkinson D.E. **Результати.** Профілактичне п'ятиденне застосування КЕП призвело до ослаблення вираженості стрес-індукованих процесів ПОЛ та енергетичного дисбалансу у СОШ. Так, встановлено, що у щурів, яким вводили КЕП, відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) підвищення вмісту аденозинтрифосфату на 73,3 %, аденозиндифосфату ($p < 0,001$) — на 37,3 % та зниження вмісту аденозинмонофосфату ($p < 0,001$) на 47,6 %, які загалом призвели до підвищення енергетичного заряду ($p < 0,001$) на 35,1 % відносно показників щурів, підданих водно-імобілізаційному стресу без корекції (контрольна група). Установлено, що введення КЕП призвело до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зростання антиоксидантно-прооксидантного індексу в 3,1 раза відносно показників контрольної групи, що становив $26,60 \pm 0,96$ і $8,60 \pm 0,43$ відповідно.

Висновки. Профілактичне п'ятиденне введення КЕП призводить до відновлення балансу в системі аденилових нуклеотидів та відповідно до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зростання енергетичного заряду на 35,1 % відносно показників тварин контрольної групи. Пригнічення стрес-індукованої гіперактивності ПОЛ у СОШ виступає одним із механізмів його гастропротективної активності.

Ключові слова: ерозивно-виразкове ушкодження, кріоконсервованний екстракт плаценти, водно-імобілізаційний стрес, противиразкова активність, енергетичний заряд, перекисне окиснення ліпідів

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

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

Для кореспонденції: Кошурба І.В., Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», вул. Буковинська, буд. 1а, м. Чернівці, 58000, Україна; e-mail: koshurba@gmail.com; тел.: +38 (095) 417-80-06.

For correspondence: Koshurba I.V., Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", 1a, Bukovynska st., Chernivtsi, 58000, Ukraine; e-mail: koshurba@gmail.com; tel.: +38 (095) 417-80-06.

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

Вступ

Виразкова хвороба (ВХ) посідає провідне місце в загальній структурі захворювань органів травлення. Від цього захворювання страждають 6,0–10,0 % населення розвинених країн, а смертність коливається від 6 до 9,7 на 100 тис. населення. Для України характерними є висока захворюваність та частота рецидивування (20–25 %) порівняно з іншими європейськими країнами [1].

Серед етіопатогенетичних механізмів розвитку ерозивно-виразкових ушкоджень слизової оболонки (рис. 1) на сьогодні виділяють ацидопептичний фактор, інфекцію, викликану *Helicobacter pylori*, імунологічні та метаболічні порушення, зокрема процеси вільнорадикального окиснення, та ін. Важливим етіологічним чинником патологічного процесу виступає нервово-психічний фон, насамперед стрес, що при повторному впливі стає ініціюючим фактором порушення фізіологічної рівноваги між елементами «агресії» та «захисту» слизової оболонки травного тракту. Відомо, що ульцерогенна дія стресу реалізується двома шляхами: гормональним та нейрогенним — так звана кортико-вісцеральна теорія патогенезу ВХ. Перший призводить до посилення шлункової секреції й циркуляторної ішемії слизової оболонки шлунка (СОШ) внаслідок підвищення рівня стероїдних гормонів та порушення їх співвідношення з адренкортикотропним гормоном, другий реалізується за допомогою гіперактивації гіпоталамуса та ядер блукаючого нерва (*n. vagus*) [2–4]. Таким чином, патогенетичний каскад стрес-індукованих ерозивно-виразкових ушкоджень включає: дія стресового чинника → виразкування СОШ → вогнищева ішемія СОШ → порушення резистентності до кислотно-пептичного фактора шлункового соку [5–7].

Окреме значення у патогенезі патологічного процесу має накопичення в тканинах проміжних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів клітинних мембран, які здатні гальмувати проліферативні процеси та тим самим знижувати регенеративний потенціал СОШ. Індукція перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) призводить до підвищення проникності біологічних мембран, витоку ферментів із лізосом, інактивації ензимів аеробного окиснення та роз'єднання окисного

фосфорилування, що сприяє ослабленню механізмів автоцитопротекції СОШ [4–7].

Окреме значення має дискоординація діяльності циклазу у СОШ. Порушення діяльності циклазних систем клітин СОШ спричиняють недостатність простагландинів, здатність активувати гуанілатциклазу, а зниження активності аденілатциклази пов'язане з впливом гіпоксії, зокрема, внаслідок зменшення кількості аденозинтрифосфату, що відіграє ключову роль у підтримці клітинного гомеостазу СОШ [4–6].

У лікуванні знайшли застосування препарати різних фармакологічних груп, які впливають на окремі низки етіології та патогенезу захворювання. Особливу увагу привертають дані про гастропротективну дію (противиразкову активність) вітчизняного біотехнологічного засобу з полівекторним механізмом дії — препарату кріоконсервованого екстракту плаценти (КЕП) людини, який створено фахівцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (ІПКіК НАН України) [9–12].

Мета дослідження: встановити механізми захисної активності КЕП за даними біохімічних показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в СОШ на моделі стрес-індукованого ерозивно-виразкового ушкодження.

Матеріали та методи

Дослідження проведені на 28 нелінійних лабораторних щурах-самцях масою 200–220 г, розподілених на 4 групи: I — інтактні щури (n = 7); II група (контрольна група) — щури зі стрес-індукованим ураженням СОШ (n = 7); III група (n = 7) — щури зі стрес-індукованим ураженням СОШ, яким у профілактичному режимі вводили внутрішньом'язово (в/м) КЕП («Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» (Державне підприємство «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН, НАМН та МОЗ України», м. Харків, Україна); IV група (n = 7) — щури зі стрес-індукованим ураженням СОШ, яким у профілактичному режимі за схемою, аналогічно введенню КЕП, внутрішньошлунково вводили інгібітор протонної помпи езомепразол у дозі 50 мг/кг [14–16].

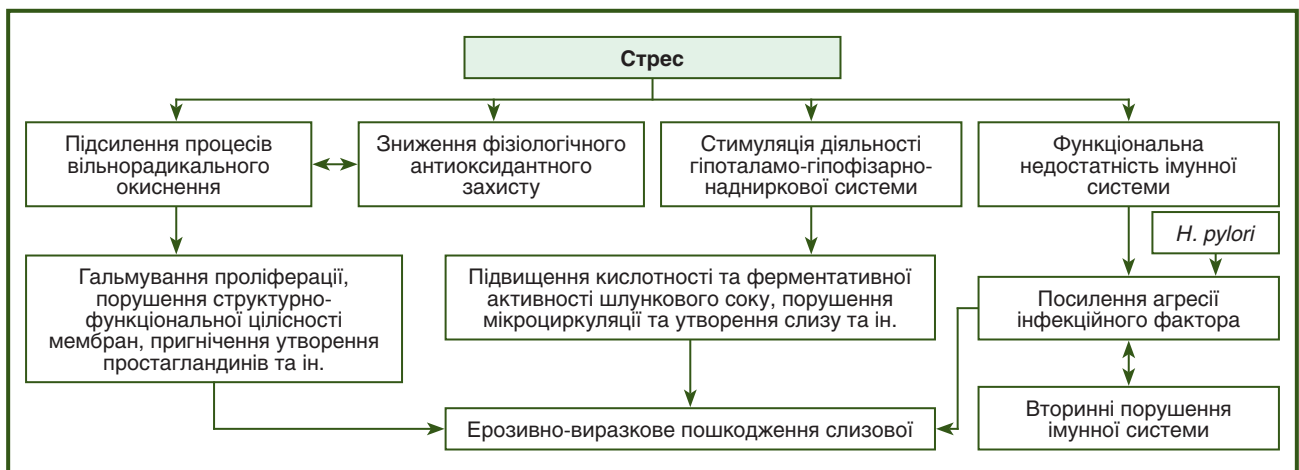


Рисунок 1 — Етіопатогенез ВХ [3, 8]

Препарат КЕП «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» згідно з інструкцією застосовується у пацієнтів парентерально в разовій дозі 1,8 мл. Відповідно разова доза для щурів становить: $(1,8 \text{ мл}/70 \text{ кг}) \times 6,35 = 0,16 \text{ мл}/\text{кг}$ маси тіла або відповідно $0,02 \text{ мл}/100 \text{ г}$ маси тіла щура [13, 15]. Перед застосуванням препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» разову дозу ($0,16 \text{ мл}/\text{кг}$) екстемпорально (ex tempore — за потребою) розводили у $0,9\%$ р-ні NaCl (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) із розрахунку $0,1 \text{ мл } 0,9\% \text{ р-ну NaCl}/100 \text{ г}$ маси тіла та вводили в/м у профілактичному режимі 1 р/д упродовж 5 днів [10, 11].

Стрес-індуковане виразкове ушкодження СОШ моделювали в умовах водно-імобілізаційного стресу (ВІС) у щурів, який на рівні патобіохімічних змін у травній системі є відповідником гострого стресу в людини [7, 17]. ВІС моделювали за методикою Takagi K.Y. et al. [17]. Щурів іммобілізували в індивідуальних плексигласових пеналах за методом Когана О.Х. та вертикально занурювали до рівня яремної ямки у воду, температура якої становила $23,0 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$. Тварин витримували у воді протягом 5 год, після чого виводили з експерименту шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним рауш-наркозом. Екстирповані шлунки розкривали по великій кривизні (curvatura ventriculi major), промивали у $0,9\%$ р-ні NaCl. Для отримання гомогенату СОШ перфузували холодним ($+4 \text{ }^\circ\text{C}$) буферним розчином та гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло).

Вміст реактивів із тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП) у СОШ визначали спектрофотометрично за методом Asakawa T. et al. [18]. Активність каталази у СОШ визначали спектрофотометрично за методом Королюка М.А. та співавт. [18]. Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) розраховували за формулою: $\text{АПІ} = (\text{активність каталази} \times 100) / \text{вміст ТБК-РП}$. Вміст відновленого глутатіону (ВГ, G-SH) у СОШ визначали спектрофотометрично за методом Beutler E.D. et al. [18] за реакцією з 5,5-дитіо-біс-2-нітробензойною кислотою. Вміст аденілових нуклеотидів у СОШ (аденозинмонофосфорної кислоти (АМФ); аденозиндифосфорної кислоти (АДФ); аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ)) досліджували в депротейнізованому гомогенаті СОШ хроматографічним методом [19]. Вміст аденілових нуклеотидів виражали в мкмоль/г сухої тканини. Енергетичний заряд (ЕЗ) розраховували за формулою Atkinson D.E. [19]: $\text{ЕЗ} = (2 \times \text{АТФ} + \text{АДФ}) / (2 \times (\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ}))$.

Для проведення патоморфологічних досліджень фрагменти шлунка фіксували в $10,0\%$ розчині нейтрального формаліну. Гістологічні зрізи товщиною $5\text{--}7 \text{ мкм}$ забарвлювали гематоксиліном та еозинном.

Біоетичні аспекти дослідження. Усі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами виконані з урахуванням вимог належної лабораторної практики Good Laboratory Practice, відображених у настанові «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженій наказом МОЗ України № 95 від 16 лютого 2009 р. і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що ви-

користовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, Наказу МОЗ України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». До початку експерименту щури впродовж 14 діб перебували в умовах карантину (Наказ № 755 від 12.08.1997 р. «Структура та утримання експериментальних біологічних клінік»), після чого проводилась рандомізація на групи по 7 особин у кожній із подальшим утриманням в умовах стандартного водно-харчового раціону (Наказ № 163 від 10.03.1996 р. «Про добові норми годування лабораторних тварин та продуцентів») із вільним доступом (ad libitum) до води та їжі [15]. Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України (витяг із протоколу № 2 від 3 січня 2022 р.).

Статистична обробка результатів. Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Office Excel 2003; 2013. Оцінку характеру розподілу величин проводили з використанням W-критерію Шапіро — Уїлка. Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена. При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Стьюдента. При ненормальному розподілі принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали попарно за непараметричним ранговим U-критерієм Манна — Уїтні. Вірогідність відмінностей між відсотковими частками якісних параметрів в альтернативній формі визначали за значенням F-критерію кутового перетворення Фішера (F-test). Цифрові дані в разі нормального розподілу величин наведені у вигляді $M \pm m$ ($M \pm SE$), де M — середнє арифметичне значення, m (SE) — стандартна похибка середнього арифметичного, або M (95% ДІ: 5–95 %), де 95% ДІ — 95% довірчий інтервал (Confidence interval). При ненормальному розподілі отриманих величин дані наведені у вигляді Me [LQ; UQ], де Me — медіана, [LQ; UQ] — верхня межа нижнього (першого) квантиля (lower quartile — LQ) та нижня межа верхнього (третього) квантиля (upper quartile — UQ) [20].

Результати та обговорення

Дослідження показало, що на тлі ВІС у всіх тварин контрольної групи відмічаються виражені ерозивно-виразкові ушкодження СОШ, що узгоджувалось зі встановленими патобіохімічними змінами у системі ПОЛ та енергетичного обміну (табл. 1). Так, на тлі ВІС у СОШ відмічене статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання вмісту ТБК-РП на $81,0\%$ та відповідне зниження ($p < 0,001$) активності каталази на $59,1\%$, що призвело до зниження ($p < 0,001$) АПІ на $77,5\%$ відносно показників інтактних щурів. Ці зміни підтверджува-

лись статистично вірогідним ($p < 0,001$) зменшенням вмісту G-SH на 37,4 % щодо показників інтактних тварин (табл. 1).

Ерозивно-виразкове ушкодження СОШ під дією ВІС мало патоморфологічне підтвердження, на що вказували дефекти епітелію з руйнуванням залоз шлунка з формуванням вогнищ некрозу (рис. 2).

Крім встановленої активації процесів ПОЛ на тлі ВІС нами показано статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження значення енергетичного заряду в СОШ (рис. 3) на 28,9 % відносно показників інтактних щурів, що обумовлене зниженням вмісту АТФ ($p < 0,001$)

на 46,9 %, АДФ ($p < 0,001$) — на 25,6 % та підвищенням АМФ ($p < 0,001$) у 2,2 раза відносно показників інтактних щурів, що узгоджувалось із даними літератури [21].

Профілактичне п'ятиденне застосування КЕП призвело до ослаблення вираженості стрес-індукованих процесів ПОЛ та енергетичного дисбалансу в СОШ (табл. 1, 2). Як відомо, продукти ПОЛ сприяють агрегації тромбоцитів, зменшенню синтезу гастропротекторних простагландинів, формуванню синдрому цитолізу, виходу факторів згортання крові та пригніченню поділу та регенерації клітин. ТБК-РП виступають ендоген-

Таблиця 1 — Вплив КЕП за умов профілактичного режиму введення на біохімічні показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в гомогенатах СОШ щурів, $M \pm m$ (95% ДІ), $n = 28$

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	Контроль (ВІС)	ВІС + КЕП	ВІС + езомепразол
n	7	7	7	7
ТБК-РП, мкмоль/кг тканини	11,3 ± 0,4 (95% ДІ: 10,5–12,1)	20,4 ± 0,6 (95% ДІ: 19,3–21,5) $p_{1-2} < 0,001$	13,3 ± 0,5 (95% ДІ: 12,3–14,3) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	15,3 ± 0,4 (95% ДІ: 14,6–16,0) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$
Каталаза, мкат/кг тканини	4,3 ± 0,2 (95% ДІ: 3,9–4,7)	1,80 ± 0,07 (95% ДІ: 1,6–1,9) $p_{1-2} < 0,001$	3,50 ± 0,12 (95% ДІ: 3,3–3,8) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	3,20 ± 0,08 (95% ДІ: 3,0–3,3) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,05$
Відновлений глутатіон (G-SH), мкмоль/г тканини	3,90 ± 0,09 (95% ДІ: 3,7–4,0)	2,40 ± 0,07 (95% ДІ: 2,3–2,6) $p_{1-2} < 0,001$	3,70 ± 0,09 (95% ДІ: 3,5–3,8) $p_{1-3} = 0,1$ $p_{2-3} < 0,001$	3,00 ± 0,06 (95% ДІ: 2,9–3,1) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$

Примітки: індексами 1, 2, 3 вказано номер групи, між показниками яких проведено порівняння; p_{1-2} — різниця статистичної вірогідності розбіжності показників.

Таблиця 2 — Вплив КЕП за умов профілактичного режиму введення на вміст аденілових нуклеотидів та рівень енергетичного заряду за Atkinson D.E. в гомогенатах СОШ щурів, $M \pm m$ (95% ДІ), $n = 28$

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	Контроль (ВІС)	ВІС + КЕП	ВІС + езомепразол
n	7	7	7	7
АТФ, мкмоль/г сухої тканини	2,31 ± 0,05 (95% ДІ: 2,21–2,41)	1,23 ± 0,04 (95% ДІ: 1,15–1,31) $p_{1-2} < 0,001$	2,13 ± 0,03 (95% ДІ: 2,07–2,18) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	1,54 ± 0,04 (95% ДІ: 1,46–1,63) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,001$
АДФ, мкмоль/г сухої тканини	1,29 ± 0,03 (95% ДІ: 1,23–1,34)	0,96 ± 0,04 (95% ДІ: 0,87–1,04) $p_{1-2} < 0,001$	1,31 ± 0,03 (95% ДІ: 1,26–1,37) $p_{1-3} = 0,2$ $p_{2-3} < 0,05$	1,11 ± 0,07 (95% ДІ: 0,97–1,26) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,06$ $p_{3-4} = 0,03$
АМФ, мкмоль/г сухої тканини	0,53 ± 0,03 (95% ДІ: 0,47–0,59)	1,17 ± 0,03 (95% ДІ: 1,12–1,23) $p_{1-2} < 0,001$	0,61 ± 0,05 (95% ДІ: 0,52–0,70) $p_{1-3} = 0,15$ $p_{2-3} < 0,001$	0,94 ± 0,06 (95% ДІ: 0,83–1,05) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$

Примітки: індексами 1, 2, 3 вказано номер групи, між показниками яких проведено порівняння; p_{1-2} — різниця статистичної вірогідності розбіжності показників.

ними альдегідами, які є клініко-лабораторними маркерами оксидативного стресу та широко застосовуються для контролю ефективності лікування цілої низки захворювань. Установлено, що у тварин, підданих ВІС, яким превентивно вводили КЕП, відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) у 3,1 раза вище значення АПІ в гомогенатах СОШ, що лише на 30,9 % було нижче за показники інтактних щурів та перевищувало за ефективністю езомепразол: показник АПІ у щурів, яким вводили вказаний кислотосупресивний препарат, на 45,8 % був нижче ($p < 0,001$) за показники інтактних тварин. Крім того, застосування КЕП призвело до ви-

раженішого порівняно із застосуванням езомепразолу нівелювання стрес-індукованого зниження вмісту G-SH (табл. 2). Так, вміст G-SH у щурів, яким вводили КЕП, становив $3,70 \pm 0,09$ (95% ДІ: 3,5–3,8) мкмоль/г тканини, а у тварин, яким у профілактичному режимі вводили езомепразол, — $3,00 \pm 0,06$ (95% ДІ: 2,9–3,1) мкмоль/г тканини, що відповідно на 5,2 та 23,0 % було нижче за показники інтактних щурів ($3,90 \pm 0,09$ (95% ДІ: 3,7–4,0) мкмоль/г тканини).

Отримані дані вказують на здатність КЕП нівелювати стрес-індуковану активацію процесів ПОЛ у СОШ за умов профілактичного режиму застосування.

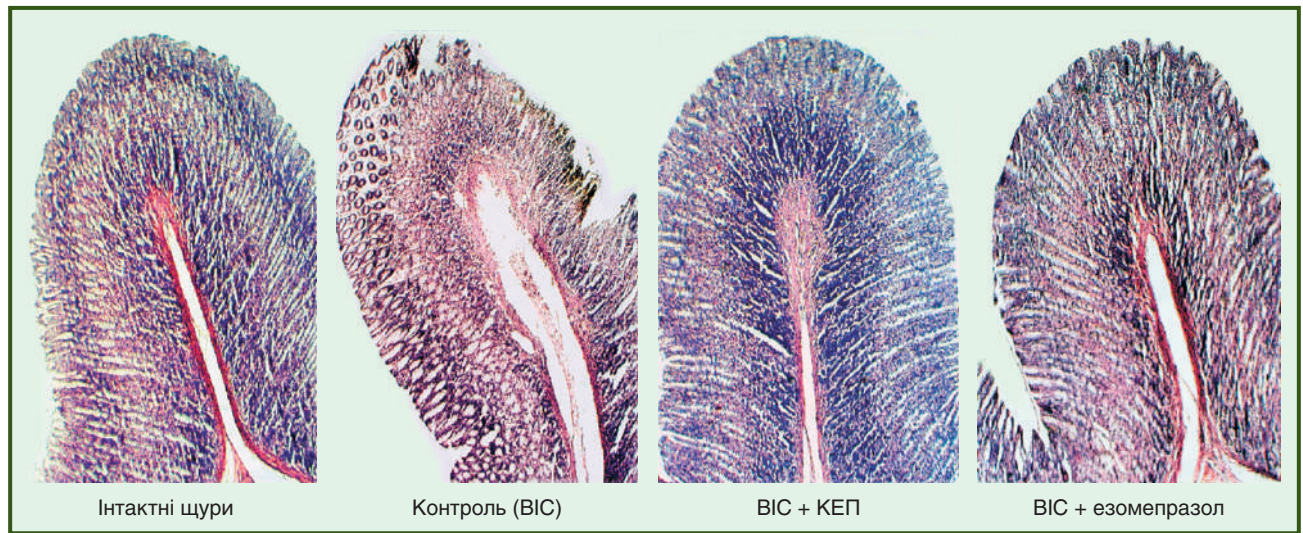
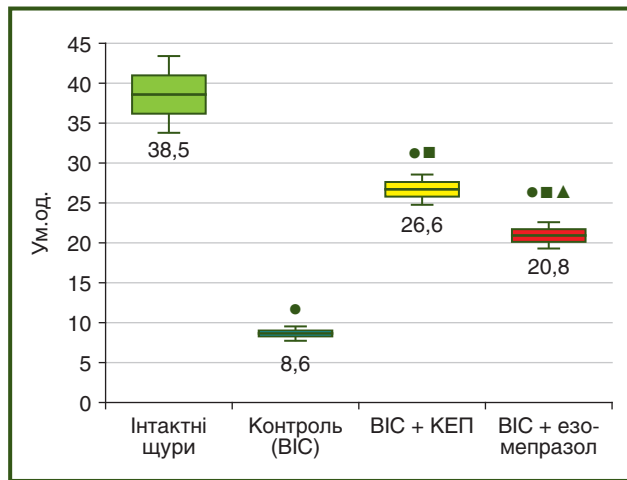
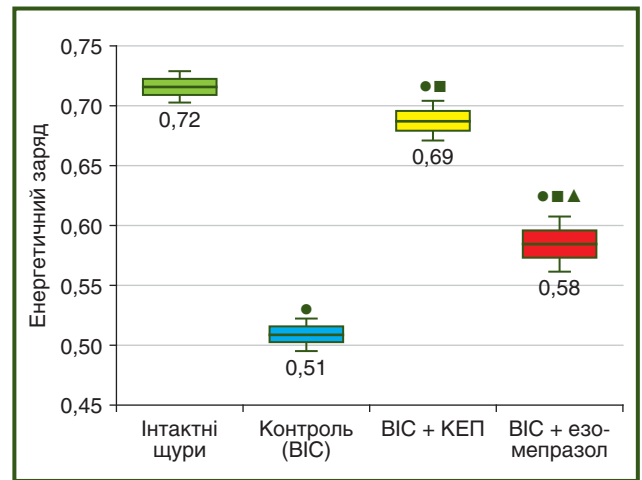


Рисунок 2 — Морфоструктура епітелію СОШ, $\times 100$



Примітка. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів — 95% довірчий інтервал. Горизонтальна лінія всередині боксу — середнє арифметичне значення; ● — $p \leq 0,05$ відносно показників інтактних щурів, ■ — $p \leq 0,05$ відносно показників щурів, підданих ВІС; ▲ — $p \leq 0,05$ відносно показників щурів, підданих ВІС, яким вводили езомепразол.

Рисунок 3 — Вплив КЕП та езомепразолу на значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах СОШ



Примітка. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів — 95% довірчий інтервал. Горизонтальна лінія всередині боксу — середнє арифметичне значення; ● — $p \leq 0,05$ відносно показників інтактних щурів, ■ — $p \leq 0,05$ відносно показників щурів, підданих ВІС; ▲ — $p \leq 0,05$ відносно показників щурів, підданих ВІС, яким вводили езомепразол.

Рисунок 4 — Вплив КЕП та езомепразолу на рівень енергетичного заряду за David E. Atkinson в гомогенатах СОШ

Оцінка впливу профілактичного введення КЕП на енергетичний обмін у СОШ на тлі ВІС показала здатність досліджуваного кріоекстракту модулювати стрес-індуковані зрушення вмісту аденілових нуклеотидів (табл. 2). Так, встановлено, що в щурів, яким вводили КЕП, відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) підвищення вмісту АТФ на 73,3 %, АДФ ($p < 0,001$) — на 37,3 % та зниження вмісту АМФ ($p < 0,001$) на 47,6 %, що загалом призвело до підвищення енергетичного заряду ($p < 0,001$) на 35,1 % (рис. 4) відносно показників щурів, підданих ВІС без корекції (контрольна група).

Висновки

1. До числа патобіохімічних змін у СОШ у результаті стрес-індукованого ерозивно-виразкового ушкодження слизової оболонки належать активація ПОЛ та дисбаланс енергетичного обміну, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження АПІ на 77,5 % та енергетичного заряду — на 28,9 % відносно показників інтактних тварин.

2. Профілактичне п'ятиденне введення КЕП призводить до відновлення балансу в системі аденілових нуклеотидів та відповідно до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зростання енергетичного заряду на 35,1 % відносно показників тварин контрольної групи.

3. Пригнічення стрес-індукованої гіперактивації ПОЛ у СОШ виступає одним із механізмів його гастропротективної активності. Встановлено, що введення КЕП призвело до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зростання АПІ в 3,1 раза відносно показників контрольної групи, що становив $26,60 \pm 0,96$ та $8,60 \pm 0,43$ відповідно.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати біохімічних досліджень гомогенатів слизової оболонки шлунка вказують на доцільність проведення подальшого вивчення механізмів гастропротективної активності кріоконсервованого екстракту плаценти на інших моделях виразкової хвороби.

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

Інформація про фінансування. Фінансування видатками Державного бюджету України. Роботу виконано в рамках відомчої науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців» (термін виконання: 2022–2026 рр., керівник — в.о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України, к.м.н., старший дослідник Чиж М.О.).

Внесок авторів. Кошурба І.В. — ідея роботи, розробка концепції дослідження, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, аналіз та узагальнення даних, написання тексту рукопису; Гладких Ф.В. — участь в розробці дизайну дослідження та аналізі отриманих результатів, редагування тексту рукопису; Чиж М.О. — загальне керівництво роботою, формулювання мети роботи, редагування тексту рукопису.

Список літератури

1. Kizlova N.M., Komar O.M., Trylevych O.D. Features of morbidity and prevalence of a peptic ulcer of stomach and duodenum among the population with the analysis of the main indicators of the provided medical aid in Vinnytsya region and Ukraine. *Reports of Vinnytsya National Medical University*. 2017. № 21(2). P. 524-529.
2. Iskra I., Bilyaev A. The frequency of stress ulcers and their dependence on the acidity of gastric contents in the perioperative period in children. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2017. № 1(99). P. 31-36.
3. Bereda G. Peptic Ulcer Disease: Definition, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Biomedical and Biological Sciences*. 2022. № 1(2). P. 1-10.
4. Pandey A., Saraswat N., Wal P., Pal R.S., Wal A., Maurya D.M. A detailed review on: recent advances, pathophysiological studies and mechanism of peptic ulcer. *Research Journal of Pharmacology and Pharmacodynamics*. 2019. № 11(4). P. 165-170.
5. Morgaenko O.O., Maidanyuk A.V., Dvorschenko K.O. Adenine nucleotides in the tissues of the stomach and blood plasma of rats under conditions of stress-induced lesions of the mucous membrane. *Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology*. 2012. № 5(113). P. 317-126.
6. Shell E.J. Pathophysiology of peptic ulcer disease. *Physician Assistant Clinics*. 2021. № 6(4). P. 603-611.
7. Danyliak O., Marynets S.A., Zayachkivska O. Evolution of knowledge about stress: from Hans Selye to modern achievements. *Proceedings of the Scientific Society. Shevchenko. Medical sciences. Medical collection*. 2016. № 45 (28). P. 27-40.
8. Yakovleva L.V., Chikitkina V.V. Correction of lipid peroxidation processes and functional state of the antioxidant system with Propoltin capsules in the conditions of experimental gastric ulcer. *Medical Chemistry*. 2003. № 5 (1). P. 23-27.
9. Hladkykh F.V. Antiulcer activity of placental cryoextract in experimental indomethacin-induced ulcerogenesis. *Acta Medica Leopoliensia*. 2021. № 27(3–4). P. 68-83.
10. Hladkykh F.V. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2022. № 39(1). P. 48-56.
11. Hladkykh F.V., Chyzh M.O. Correction of ulcerogenic action of nonsteroidal antiinflammatory drugs by using of cryopreserved placenta extract. *Modern medicine and pharmacology, innovations and perspectives: collective monograph. International Science Group. Boston: Primedia eLaunch*. 2021. P. 117-21.
12. Pan S.Y., Chan M.K., Wong M.B., Klokol D., Chernykh V. Placental therapy: An insight to their biological and therapeutic properties. *Journal of Medicine and Therapeutics*. 2017. № 1(3). P. 1-6.
13. Hladkykh F.V. Modulation of meloxicam-induced changes in gastrointestinal and motor activity of the stomach by applying placenta cryoextract. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2021. № 61(1). P. 84-94.
14. Pogozhykh O., Prokopyuk V., Figueiredo C., Pogozhykh D. Placenta and placental derivatives in regenerative therapies: experimental studies, history, and prospects. *Stem Cells International*. 2018. № 2018. P. 1–14.
15. Stefanov O.V. *Preclinical studies of drugs: guidelines*. Kyiv: Avicenna. 2001. 527 p.
16. Wei Xie, Xielin Huang, Renpin Chen, Ruru Chen, Tang Li, Wei Wu, Zhiming Huang. Esomeprazole alleviates the damage to stress ulcer in rats through not only its antisecretory effect but its an-

tioxidant effect by inactivating the p38 MAPK and NF- κ B signaling pathways. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019. № 22(13). P. 2969-2984.

17. Takagi K.Y., Kayuya Y., Watanabe K. Studies on drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcers in rats. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1964. № 12. P. 465-472.

18. Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical research and laboratory diagnostics. *MEDpress-inform*. 2009. 896 p.

19. Atkinson D.E. Citrate and citrate cycle in regulation of energy metabolism. *The metabolic roles of citrate*. London and New York. 1968. P. 23-40.

20. Zar J.H. *Biostatistical analysis (5 ed.)*. Prentice-Hall, Englewood. 2014. 960 p.

21. Gadiliya O.P., Tymoshenko M.O., Dvorschenko K.O., Ostapchenko L.I., Vereshchak V.V. Influence of 2- (2-hydroxyphe-noxy) sodium acetyl-L-prolinate on pro- and antioxidant status in the gastric mucosa of rats under stress. *Physiological Journal*. 2014. № 60(3). P. 60-66.

Отримано/Received 26.07.2022

Рецензовано/Revised 10.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 15.08.2022 ■

Information about authors

Koshurba Illia, Medical Director for Neonatology, Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Chernivtsi, Ukraine; tel.: +38 (095) 417-80-06, e-mail: koshurba@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4595-9245>, <https://publons.com/researcher/4558087/illia-vasylovych-koshurba/>, Researcher ID: ADZ-8470-2022.

Hladkykh Fedir, Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty "Medicine", Junior Research fellow of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; Junior Research fellow Group of Radiation Pathology and Palliative Medicine at the Radiology Department, State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; tel.: +38 (099) 782-78-72, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, [www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=57226085532](https://scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=57226085532), <https://publons.com/researcher/2071355/fedir-hladkykh/>, Researcher ID: M-5709-2017.

Chyzh Mykola, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; tel.: +38 (066) 427-10-71, e-mail: n.chyzh@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, <https://www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=36609804700>, <https://publons.com/researcher/4966220/chyzh-mykola/>, Researcher ID: AAD-7785-2022.

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. Funding by expenditures of the State Budget of Ukraine. The work was carried out as part of the departmental research work of the department of experimental cryomedicine of the Institute of Experimental Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine "Peculiarities of the course of destructive-inflammatory and reparative processes under the influence of low temperatures and cryoextracts of mammalian organs" (implementation period: 2022–2026, supervisor — acting head department of experimental cryomedicine of IPC&C of the National Academy of Sciences of Ukraine, Doctor of Medicine, senior researcher Chyzh M.O.).

Contribution of the authors. Koshurba I.V. — the idea of the work, development of the research concept, conducting experimental studies, statistical processing of the obtained results, analysis and generalization of data, writing the text of the manuscript; Hladkykh F.V. — participation in the development of the research design and analysis of the obtained results, editing of the manuscript text; Chyzh M.O. — general management of the work, formulation of the purpose of the work, editing of the manuscript text.

I.V. Koshurba¹, F.V. Hladkykh^{2,3}, M.O. Chyzh²

¹ Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Chernivtsi, Ukraine

² Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³ State Institution "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Modulation of lipid peroxidation and energy metabolism in the gastric mucosa as a mechanism of antiulcer activity of placental cryoextract in the healing of stress-induced ulcers

Abstract. Background. Peptic ulcer disease has a leading place in the overall structure of digestive diseases: its prevalence is 6.00–10.0 % of the population in developed countries, and mortality ranges from 6 to 9.7 per 100 thousand population. An important etiological factor of this pathology is the neuropsychological background, primarily stress, which under repeated exposure becomes the initiating factor of physiological imbalance between the elements of aggression and protection of the gastric mucosa. The purpose was to establish the mechanisms of the protective activity of placental cryoextract based on the biochemical indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection in the gastric mucosa on a model of stress-induced erosive-ulcerative damage.

Materials and methods. Studies were performed on 28 nonlinear laboratory male rats weighing 200–220 g. Stress-induced gastric ulcer was modeled under water-immobilization stress in rats according to the K.Y. Takagi et al. In the gastric mucosa, the content of reactants with thiobarbituric acid was determined spectrophotometrically by the method of T. Asakawa et al., catalase activity — spectrophotometrically by the method of M.A. Korylyuk et al., the content of reduced glutathione — spectrophotometrically by the method of E.D. Beutler et al., the level of adenylnucleotides was determined using chromatographic method. Energy charge was calculated by D.E. Atkinson equation.

Results. The prophylactic five-day use of placental cryoextract led to a decrease in the severity of stress-induced lipid peroxidation and energy imbalance in the gastric mucosa. Thus, it was found that rats who received placental cryoextract had a statistically significant ($p < 0.001$) increase in adenosine triphosphate content by 73.3 %, an increase in adenosine diphosphate ($p < 0.001$) by 37.3 % and a decrease in adenosine monophosphate ($p < 0.001$) by 47.6 % that led to an increase in energy charge ($p < 0.001$) by 35.1 % compared to rats exposed to water-immobilization stress without correction (control group). It was shown that the use of placental cryoextract led to a statistically significant ($p < 0.001$) increase in the antioxidant-prooxidant index by 3.1 times versus control group, which was (26.60 ± 0.96) and (8.60 ± 0.43), respectively. **Conclusions.** Prophylactic five-day administration of placental cryoextract leads to the restoration of balance in the system of adenylnucleotides and, accordingly, to a statistically significant ($p < 0.001$) increase in the energy charge by 35.1 % compared to the control animals. Inhibition of stress-induced hyperactivation of lipid peroxidation in the gastric mucosa is one of the mechanisms of its antiulcer activity.

Keywords: peptic ulcer disease; cryopreserved placenta extract; water-immobilization stress; antiulcer activity; energy charge; lipid peroxidation

Features of the histostructure of the gastric mucosa in patients with atrophic gastritis combined with thyroid pathology

Abstract. Background. The search for factors that influence the progression of structural remodeling of the gastric mucosa and carcinogenesis remains a promising area of gastroenterology. The purpose of the study: to study the microstructure of the gastric mucosa in patients with chronic atrophic gastritis depending on the presence of structural changes in the thyroid gland. **Materials and methods.** A study of histostructural changes of the gastric mucosa was carried out in 121 patients with atrophic gastritis, taking into account nodular and diffuse changes in the parenchyma of the thyroid gland. The degree and stage of gastritis were assessed according to the OLGA system. We studied the allergic component, the severity of atrophic changes in the gastric mucosa, the presence and severity of sclerotic changes in the stroma, and epithelial hyperplasia. Ultrasound examination of the thyroid gland was performed on an ultrasound scanner Toshiba Xario (Japan). **Results.** The distribution of patients according to the frequency of detection of atrophy in different loci of the stomach showed that intestinal metaplasia in the body of the stomach was observed 1.9 times more often in patients with nodular changes than in those with diffuse changes ($\chi^2 = 5.33$; $p < 0.05$) and 2.8 times — than in people without structural changes of the thyroid gland ($\chi^2 = 8.12$; $p < 0.01$). Similarly, atrophy in the angle of the stomach was most often detected in patients with nodular changes in the thyroid gland — in 65.0 % of cases, which is 25.7 % more often compared to those with diffuse changes ($p > 0.05$) and 38.3 % more often compared to people without structural changes of the thyroid gland ($\chi^2 = 6.27$; $p < 0.05$). According to the results of the correlation analysis, a connection was found between the presence of nodular changes in the thyroid gland and the degree of atrophy of the mucous membrane of the body of the stomach ($r = 0.49$; $p = 0.011$) and the angle of the stomach ($r = 0.52$; $p = 0.037$), the presence of intestinal metaplasia in the mucous membrane of the antral part of the stomach ($r = 0.54$; $p = 0.013$) and the angle of the stomach ($r = 0.41$; $p = 0.028$). **Conclusions.** The progression of structural changes in the gastric mucosa occurs most often in patients with nodular changes in the thyroid gland. For early diagnosis of precancerous conditions and changes in the mucous membrane of the stomach in patients with structural changes of the thyroid gland, it is advisable to conduct a thorough endoscopic examination of the stomach using modern highly informative technologies.

Keywords: atrophic gastritis; histological changes of the gastric mucosa; structural changes of the thyroid gland

Introduction

The urgency of the problem of chronic atrophic gastritis (CAG) is due to the proven fact that this pathology tends to progress with the gradual development of metaplastic and dysplastic changes in the epithelium of the gastric mucosa (GM) with the probable occurrence of intestinal gastric cancer. This multistage cascade of gastric carcinogenesis, known as the Correa cascade [1], has been

repeatedly confirmed in various studies [2–4]. Although gastric cancer is declining in the developed world, it remains a serious problem today, largely due to the low level of early diagnosis [5, 6].

The use of modern endoscopic diagnostic methods, in particular, high-definition video endoscopy, with modes of magnification and narrowband imaging, allows with high probability to diagnose structural changes in the stomach

and perform ultra-precise tissue sampling. However, to date, the main method of diagnosing the presence and degree of GM atrophy is histological examination. Gastric mucosa atrophy is characterized by deep diffuse inflammatory infiltration, dysregeneration of superficial epithelial cells, as well as a decrease in the number of normal glands (main and lining). Morphologically, atrophy is considered mild with loss of less than 30 % of glands, moderate — 30–60 %, severe — more than 60 % of glands [7, 8]. There is currently no generally accepted classification of atrophy severity from the standpoint of endoscopic examination.

Progression of atrophy to intestinal metaplasia (replacement of gastric epithelium by intestinal) is negative and requires careful monitoring. Intestinal metaplasia can be classified as complete (small intestine, or type I) or incomplete (small intestine, or type IIA/II, and colonic, or type IIB/III). The question of the feasibility of determining the subtypes of intestinal metaplasia is complex and controversial [9–11]. Some researchers argue that incomplete intestinal metaplasia (type III) is associated with an increased risk of gastric cancer, but these observations have not been confirmed in other studies [12]. Meanwhile, the work of Isajevs S. published in 2021 indicates a high prevalence of incomplete intestinal metaplasia, which was found not only in patients with advanced metaplasia, but also in those stratified by the Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment (OLGIM I) staging system. Without the identification of this subtype of intestinal metaplasia, patients at high risk of gastric cancer would be omitted for observation [4].

Since the genetic events that cause the development of intestinal metaplasia are still a mystery, and the mechanisms leading to the progression of structural rearrangement of gastric mucosa and carcinogenesis have not been definitively determined, we look for other factors and interactions that can initiate gastric pathology. In this sense, we found it quite interesting to study the condition of the thyroid gland in patients with chronic atrophic gastritis, as an organ that has some embryological, biochemical and genetic commonality with the stomach. It is this commonality that can determine the only pathogenetic mechanisms for the formation of some thyroid and gastric conditions, in particular, autoimmune diseases [13]. Isolated experimental and clinical studies indicate an association between nodular thyroid changes, iodine deficiency, and the development of gastric adenocarcinoma [14].

Thus, there are very few studies investigating the relationship between CAG and pathological changes in the thyroid gland, they are contradictory and outdated.

The purpose of our study is to investigate the microstructure of the gastric mucosa in patients with chronic atrophic gastritis depending on the presence of structural changes in the thyroid gland.

Material and methods

The material for the study of histostructural changes in gastric mucosa were samples obtained during gastroscopy (from the body of the stomach and antrum of the stomach 2 biopsies of lesser and greater curvature, and 1 biopsy from the gastric angle). Biopsies were fixed in 10.0% solution of neutral buffered formalin, dehydrated in alcohols of ascen-

ding concentration and poured into paraffin. Histological sections 5 μ m thick were stained with hematoxylin and eosin. The degree and stage of gastritis were assessed in the obtained histological specimens according to the OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment, 2008) system. The activity of gastritis was determined by the degree of infiltration of lamina propria by neutrophils, and the severity of chronic inflammation — by the degree of lymphoplasmacytic infiltration. The presence of an allergic component (eosinophilic leukocytes), atrophic changes in the central nervous system (reduction of the number of specific parenchymal cells due to a decrease in their absolute number or metaplastic transformation and pseudopylorization of the fundus glands) were also described, as well as the presence and severity of sclerotic changes in the stroma, epithelial hyperplasia.

Ultrasound examination of the thyroid gland was performed on an ultrasound scanner Toshiba Xario (Japan) using a multi-frequency linear transducer with a frequency of 5–12 MHz.

Selection criteria for examination were structural changes in the gastric mucosa — atrophy and/or intestinal metaplasia. The study included 121 patients with chronic atrophic gastritis, which were divided into 3 groups depending on the changes in thyroid structure: group I consisted of 60 people with nodular changes in the thyroid gland, II — 28 patients with diffuse changes in the thyroid gland, III — 33 people without changes in thyroid structure.

Statistical data processing was performed using SPSS 19.0. To describe the quantitative features, we used mean arithmetic (\bar{x}) and standard errors (SE). To assess the differences between the quantitative parameters in the groups, we used the Tukey test with Bonferroni correction. Fisher's criterion (F) and χ^2 were used for qualitative data. To analyze the interrelation between the parameters, we used correlation analysis with consideration of Spearman rank coefficients (ρ). The indicator of the level of statistical significance for all species in the analysis accounted for 5 %. The differences were considered statistically significant if the probability of occurrence of differences did not exceed 0.05 ($p < 0.05$).

Results and discussion

The histological study of patients with CAG has shown that stage I and stage II gastritis according to the OLGA system were the most common, but the range of values was quite wide (Table 1).

In the group of patients without structural changes in the thyroid gland, the depth of lymphohistocytic infiltration of the gastric mucosa stroma extended beyond the surface epithelium and reached the secretory epithelium, sometimes reaching the GM muscle plate. The degree of inflammatory changes was slightly higher in the antrum of the stomach ($p < 0.05$) (Tables 2, 3).

Inflammatory activity in patients without structural changes in the thyroid gland was weak and moderate with slightly higher rates in the antrum. In one patient, eosinophilic granulocytes diffusely located in the stroma in small numbers among the cells of the inflammatory infiltrate in biopsies from the body of the stomach and in two patients — in the antrum. Lymphoid follicles located among

the spread glands were found in 12.1 % of patients. Lesions of the glands led to a decrease in the height of the secretory department, and, as in the case of inflammation, atrophic changes dominated in the antrum and exceeded this figure in biopsies from the body of the stomach twice. Weak focal or diffuse fibrosis of the stroma is detected both in the body of the stomach and in the antrum.

Morphological changes in the surface foveolar epithelium in patients with diffuse thyroid changes were determined in the form of dystrophic changes in the cylindrical epithelium and vacuolation of the cytoplasm. Inflammatory lymphohistiocytic infiltration was diffuse in nature, extending deep into the mucosa and reaching the muscle plate, pushing apart the glands. Characterizing the specifics of localization and severity of inflammation in patients with

CAG and diffuse thyroid changes, it should be noted that the average density of inflammatory infiltrate in the antrum was higher by 8.5 %, where high activity of inflammation was twice as common. The content of eosinophilic granulocytes among inflammatory infiltrate cells in the gastric mucosa exceeded by 33.3 % that of the antrum of the stomach. The process of gland loss in the secretory department was more often characterized by moderate atrophic changes, in the antrum it was 5.3 % higher than in the mucosa of the gastric body. In half of the patients, there was a total atrophy of the mucous membrane of the antrum of the stomach on the background of pseudopylorization of the pyloric glands (Fig. 1). Hyperplasia was found in the body of the stomach in 32.2 %, in the antrum — in 46.4 % of patients, the average in the latter was higher by 54.9 %.

Table 1 — Distribution according to the OLGA system, %

Stage of gastritis	Degree of gastritis				
	0	I	II	III	IV
0	0	5.0	10.0	5.0	0
I	2.5	5.0	18.2	5.0	3.3
II	1.7	1.7	7.5	15.7	7.5
III	0	1.7	2.5	5.0	1.3
IV	0	0	0	0	1.3

Table 2 — Morphological parameters of the gastric mucosa in patients with CAG depending on the structural changes of the thyroid gland

Indicator	Degree	Group I, n = 60	Group II, n = 28	Group III, n = 33
Inflammation, n (%)	0	0	3 (10.7)	13 (39.4)
	1	6 (10.0)	9 (32.1)	15 (45.5)
	2	25 (41.7)	10 (35.7)	5 (15.1)
	3	29 (48.3)	6 (21.4)	0
Average score, x ± SE		2.33 ± 0.24*	1.83 ± 0.16	1.66 ± 0.12
Activity, n (%)	0	13 (21.7)	9 (32.1)	14 (42.4)
	1	7 (11.7)	9 (32.1)	11 (33.3)
	2	26 (43.3)	8 (28.6)	7 (21.2)
	3	14 (23.3)	2 (7.2)	0
Average score, x ± SE		1.22 ± 0.32	1.00 ± 0.18	0.79 ± 0.14
Allergic component, n (%)	0	39 (65.0)	18 (64.3)	30 (90.9)
	1	14 (23.3)	7 (25.0)	3 (9.1)
	2	7 (11.7)	3 (10.7)	0
Average score, x ± SE		0.44 ± 0.14*	0.42 ± 0.13*	0.13 ± 0.03
Sclerotic changes, n (%)	0	20 (33.3)	14 (50.0)	21 (63.6)
	1	25 (41.7)	10 (35.7)	9 (27.3)
	2	15 (25.0)	4 (14.3)	3 (9.1)
Average score, x ± SE		0.89 ± 0.26	0.61 ± 0.15	0.58 ± 0.17
Hyperplasia, n (%)	0	32 (53.3)	19 (67.8)	28 (84.9)
	1	13 (21.7)	7 (25.0)	4 (12.1)
	2	15 (25.0)	2 (7.2)	1 (3.0)
Average score, x ± SE		0.67 ± 0.19*	0.39 ± 0.14	0.19 ± 0.09

Note (here and in Table 3). * — *p* < 0.05 compared with the group of patients without structural changes of the thyroid gland according to Tukey test with Bonferroni correction.

Table 3 — Morphological parameters of the mucous membrane of the antrum of the stomach depending on the structural changes of the thyroid gland

Indicator	Degree	Group I, n = 60	Group II, n = 28	Group III, n = 33
Inflammation, n (%)	0	0	0	0
	1	12 (20.0)	6 (21.4)	6 (18.2)
	2	37 (61.7)	14 (50.0)	24 (72.7)
	3	11 (18.3)	8 (28.6)	3 (9.1)
Average score, x ± SE		1.90 ± 0.20	2.00 ± 0.15	1.87 ± 0.10
Activity, n (%)	0	14 (23.3)	7 (25.0)	12 (36.4)
	1	20 (33.3)	9 (32.1)	10 (30.3)
	2	29 (48.4)	8 (28.6)	11 (33.3)
	3	0	4 (14.3)	0
Average score, x ± SE		1.22 ± 0.28	1.25 ± 0.20	0.94 ± 0.15
Allergic component, n (%)	0	27 (45.0)	20 (71.4)	29 (87.9)
	1	30 (50.0)	6 (21.4)	1 (3.0)
	2	3 (5.0)	2 (7.2)	3 (9.1)
Average score, x ± SE		0.56 ± 0.15*	0.29 ± 0.11	0.16 ± 0.09
Sclerotic changes, n (%)	0	20 (33.3)	8 (28.6)	12 (36.4)
	1	29 (48.4)	14 (50.0)	14 (42.4)
	2	11 (18.3)	6 (21.4)	7 (21.2)
Average score, x ± SE		0.90 ± 0.20	0.91 ± 0.14	0.90 ± 0.14
Hyperplasia, n (%)	0	34 (56.7)	15 (53.6)	24 (72.7)
	1	10 (16.7)	6 (21.4)	9 (27.3)
	2	16 (26.6)	7 (25.0)	0
Average score, x ± SE		0.78 ± 0.22*	0.71 ± 0.19	0.30 ± 0.09

In patients with CAG and nodular changes of the thyroid gland, the integumentary foveolar epithelium consisted of smoothed rollers and tortuous fossae, some of which are branched. The epithelium was variomorphic — from high prismatic to low cubic, with signs of impaired maturation. Inflammatory changes in patients with CAG and nodular changes in the thyroid gland differed in intensity depend-

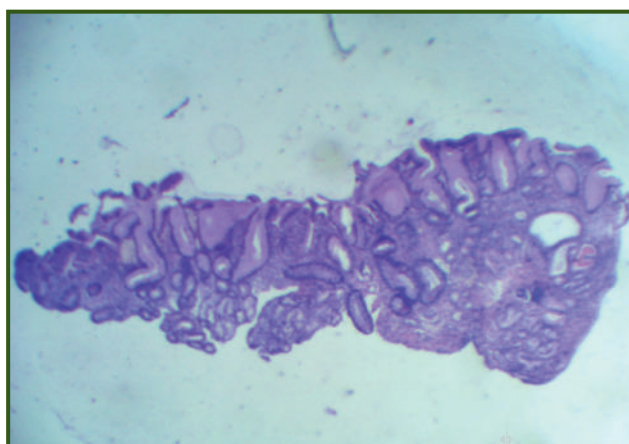


Figure 1 — Patient K. with diffuse changes in the thyroid gland. Total atrophy of the mucous membrane of the antrum of the stomach on the background of pseudopylorization of the pyloric glands. Hyperplasia of the integumentary epithelium. Hematoxylin-eosin staining, 40× magnification

ding on the location. Thus, in biopsies from the body of the stomach, the inflammation in 90.0 % of patients was characterized as moderate or severe, while in the antrum it was moderate and mild, the difference between the severity of inflammation was 15.4 %. Indicators of activity also prevailed in the body of the stomach, starting from moderate severity. A small number of eosinophilic granulocytes in the stomach was detected in 35.0 % of patients and in the antrum — in 55.0 %. Atrophy was manifested not only by a decrease in the absolute number of glandular cellular elements, but also by the replacement and displacement of specialized cells by intestinal epithelium in metaplasia. Stromal fibrosis was almost equally pronounced in both parts of the stomach. Hyperplasia of the integumentary epithelium and pseudopylorization of the fundic glands of the stomach were detected in patients with nodular thyroid changes: in 46.7 % of cases — in the body of the stomach and in 43.3 % of cases — in its antrum (Fig. 2).

Only among patients with nodular changes in the thyroid gland, there were isolated cases when on the background of inflammatory changes, the integumentary epithelium had an immature appearance with weak signs of regenerative dysplasia in the form of pseudomultilayered changes in cell shape to low prismatic or cubic, nuclear hyperchromia (Fig. 3).

The distribution of patients by the frequency of atrophy in different loci of the stomach showed that those with nodular thyroid changes were 1.5 times more likely to have

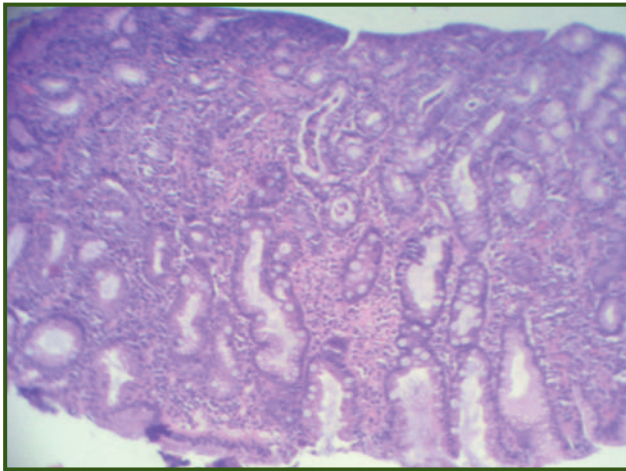


Figure 2 — Patient M. with nodular changes in the thyroid gland. Atrophic gastritis in the body of the stomach with intestinal metaplasia on the background of pseudopylorization of the gastric glands. Hematoxylin-eosin staining, 100× magnification

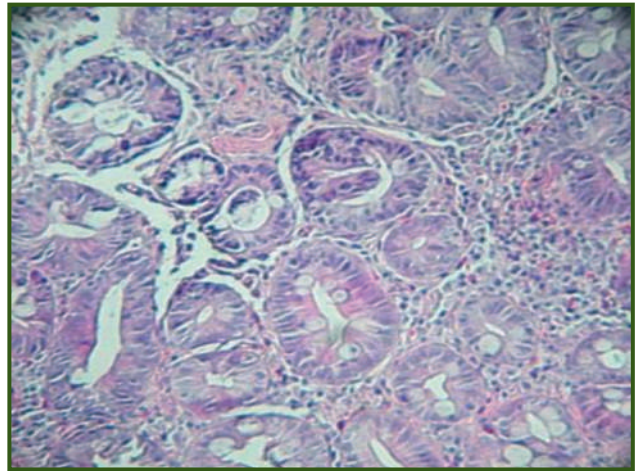


Figure 3 — Patient with CAG and nodular changes in the thyroid gland. Dysplasia of the mucous membrane of the antrum of the stomach on the background of intestinal metaplasia. Hematoxylin-eosin staining, 100× magnification

atrophy in the body of the stomach than people with diffuse thyroid changes ($p > 0.05$) and 2.4 times more often — than patients without structural changes of the thyroid gland ($p < 0.05$) (Fig. 4).

Similarly, intestinal metaplasia in patients with nodular thyroid changes was 1.9 times more common than in those with diffuse thyroid changes ($\chi^2 = 5.33$; $p < 0.05$), and 2.8 times — than in patients without structural changes of the thyroid gland ($\chi^2 = 8.12$; $p < 0.01$).

The findings of such an area as the angle of the stomach, which in recent years has received considerable attention as a marker locus in the diagnosis of precancerous changes and in assessing the risk of their detection, are important. Thus, according to our data, in general, morphological changes in the form of atrophy were most often found in patients with nodular changes in the thyroid gland — in 65.0 % of

cases, which is 25.7 % more often than in those with diffuse changes in the thyroid gland ($p > 0.05$) and 38.3 % more often compared to people without structural changes of the thyroid gland ($\chi^2 = 6.27$; $p < 0.05$). Similarly, intestinal metaplasia in the angle of the stomach in patients with nodular changes was observed 1.4 times more often than in those with diffuse changes in the thyroid gland ($p > 0.05$) and 5.7 times more often than in people without thyroid pathology ($F = 0.043$; $p < 0.05$).

Correlation analysis revealed a relationship between the presence of nodular changes in the thyroid gland and the degree of GM atrophy in the gastric body ($r = 0.49$; $p = 0.011$) and the angle of the stomach ($r = 0.52$; $p = 0.037$), the presence of intestinal metaplasia in the antrum of the stomach ($r = 0.54$; $p = 0.013$) and the angle of the stomach ($r = 0.41$; $p = 0.028$).

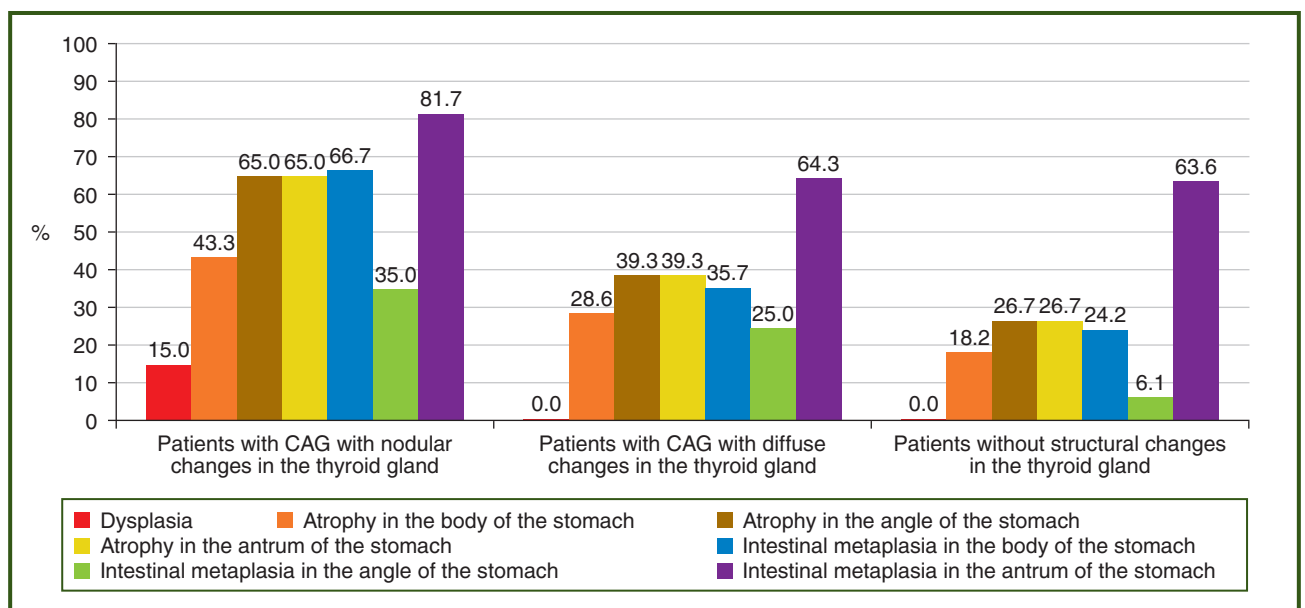


Figure 4 — Frequency of detection of precancerous conditions and changes in the GM in different loci of the stomach according to histological examination

To date, there is no doubt about the relevance of early diagnosis of precancerous conditions and changes in the gastric mucosa. Our study showed that the progression of structural changes in the stomach occurs most often in patients with nodular changes in the thyroid gland, as evidenced by the identified correlations. The obtained data coincide with the previously presented hypothesis about the embryological commonality of the stomach and thyroid gland. Given the results of the study in patients with structural changes in the thyroid gland, it is advisable to conduct a thorough endoscopic examination of the stomach using modern highly informative technologies.

Conclusions

1. The frequency and severity of morphological changes in the gastric mucosa was significantly higher in patients with CAG and nodular changes in the thyroid gland compared to those with diffuse changes or people without thyroid pathology.

2. Patients with CAG are recommended to conduct a sonological examination of the thyroid gland to exclude pathological changes in it. On the other hand, when detecting diffuse and/or nodular changes of the thyroid parenchyma, it is advisable to conduct a thorough endoscopic examination of the stomach, if necessary, with histological examination of biopsies.

Prospects for further research are to determine the diagnostic informativeness of indicators of sonological examination of the thyroid gland to predict structural changes in the gastric mucosa in patients with atrophic gastritis.

References

1. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res.* 1988. Vol. 48(13). P. 3554-3560.
2. Annibale B., Esposito G., Lahner E. A current clinical overview of atrophic gastritis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020. Vol. 14(2). P. 93-102.
3. Fan X., Yang X.S., Bai P., Ren Y.B., Zhang L., Li X. et al. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020. Vol. 99(21). P. e20361.
4. Isajevs S., Savcenko S., Liepniece-Karele I., Piazzuelo M.B., Kikuste I., Tolmanis I. et al. High-risk individuals for gastric cancer

would be missed for surveillance without subtyping of intestinal metaplasia. *Virchows Arch.* 2021. Vol. 479(4). P. 679-686.

5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018. Vol. 68(6). P. 394-424.

6. Shah S.C., Piazzuelo M.B., Kuipers E.J., Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021 Oct. Vol. 161(4). P. 1325-1332.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.078.

7. Hun H., Uedo N. What have we accomplished in endoscopic image analysis for atrophic gastritis. *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research.* 2013. Vol. 13(1). P. 6-19.

8. Kim Y.J., Lee S.Y., Yang H., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S. Nodular gastritis as a precursor lesion of atrophic and metaplastic gastritis. *The Korean Journal of Gastroenterology.* 2019. Vol. 73(6). P. 332-340.

9. Santucci C., Carioli G., Bertuccio P., Matteo Malvezzi M., Pastorino U., Boffetta P. et al. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. *European Journal of Cancer Prevention.* 2020. Vol. 29(5). P. 367-381.

10. Jencks D.S., Adam J.D., Borum M.L., Koh J.M., Stephen S., Doman D.B. Overview of current concepts in gastric intestinal metaplasia and gastric cancer. *Gastroenterology & Hepatology.* 2018. Vol. 14(2). P. 92-101.

11. Malik T.H., Sayahan M.Y., Al Ahmed H.A., Hong X. Gastric intestinal metaplasia: an intermediate precancerous lesion in the cascade of gastric carcinogenesis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan: JCPSP.* 2017. Vol. 27(3). P. 166-172.

12. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015. Vol. 64(9). P. 1353-1367.

13. Lahner E., Conti L., Ciccone F., Capriello S., Cazzato M., Centanni M. et al. Thyro-entero-gastric autoimmunity: Pathophysiology and implications for patient management. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020. Vol. 34(1). P. 101373.

14. Tabaeizadeh M., Haghpanah V., Keshkar A., Semnani S., Roshandel G., Adabi K. et al. Goiter frequency is more strongly associated with gastric adenocarcinoma than urine iodine level. *Journal of Gastric Cancer.* 2013. Vol. 13(2). P. 106-110.

Received 22.07.2022

Revised 05.08.2022

Accepted 16.08.2022 ■

Information about authors

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

L.M. Mosyichuk, PhD, Head of Department of Surgery of the Organs of Digestive System, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9296-9473>

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

O.M. Shevtsova, Junior Researcher at the Department of Diseases of the Stomach and Duodenum, Dietetics and Medical Nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: elene.shevtsova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9752-5983>

O.P. Petishko, Researcher at 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>

D.F. Mylostiva, PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: mylostivad@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3609-776x>

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 was performed as part of research work "To study the features of comorbid status and cytokine balance in patients with precancerous gastric conditions and justify new approaches to diagnostic and treatment tactics" (state registration number 0118U001833). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Stepanov Yu.M. — concept of research; Mosyichuk L.M. — design of research, writing the article; Gaidar Yu.A. — conduction and analysis of histological examinations; Shevtsova O.M. — clinical selection of patients; Petishko O.P. — statistical processing of material, editing the article; Mylostiva D.F. — analysis of histological examinations, creation of an electronic database.

Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М., Гайдар Ю.А., Шевцова О.М., Петішко О.П., Милостива Д.Ф.
 ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Особливості гістоструктури слизової оболонки шлунка у хворих на атрофічний гастрит, поєднаний із патологією щитовидної залози

Резюме. Актуальність. Пошук факторів, що впливають на прогресування структурної перебудови слизової оболонки шлунка та канцерогенез, залишається перспективним напрямком гастроентерології. **Мета дослідження:** вивчити мікроструктуру слизової оболонки шлунка у хворих на хронічний атрофічний гастрит залежно від наявності структурних змін щитовидної залози. **Матеріали та методи.** Проведено дослідження гістоструктурних змін слизової оболонки шлунка в 121 хворого на атрофічний гастрит з урахуванням вузлових та дифузних змін у паренхімі щитовидної залози. Ступінь та стадію гастриту оцінювали за системою OLGA. Вивчали алергічний компонент, вираженість атрофічних змін у слизовій оболонці шлунка, наявність і вираженість склеротичних змін строми, гіперплазію епітелію. Ультразвукове дослідження щитовидної залози виконували на ультразвуковому сканері Toshiba Xario (Japan). **Результати.** Розподіл пацієнтів за частотою виявлення атрофії в різних локусах шлунка показав, що кишкову метаплазію в тілі шлунка у хворих із вузловими змінами спостерігали в 1,9 раза частіше, ніж у пацієнтів із дифузними змінами ($\chi^2 = 5,33$; $p < 0,05$), та в 2,8 раза — ніж в осіб без структур-

них змін щитовидної залози ($\chi^2 = 8,12$; $p < 0,01$). Аналогічно атрофію в куті шлунка найчастіше виявляли у хворих із вузловими змінами в щитовидній залозі — у 65,0 % випадків, що на 25,7 % частіше порівняно з пацієнтами з дифузними змінами ($p > 0,05$) та на 38,3 % — з особами без структурних змін щитовидної залози ($\chi^2 = 6,27$; $p < 0,05$). За результатами кореляційного аналізу виявлено зв'язок між наявністю вузлових змін у щитовидній залозі й ступенем атрофії слизової оболонки тіла шлунка ($r = 0,49$; $p = 0,011$) та кута шлунка ($r = 0,52$; $p = 0,037$), наявністю кишкової метаплазії в слизовій оболонці антрального відділу шлунка ($r = 0,54$; $p = 0,013$) та кута шлунка ($r = 0,41$; $p = 0,028$). **Висновки.** Прогресування структурних змін слизової оболонки шлунка найбільш часто відбувається в пацієнтів із вузловими змінами в щитовидній залозі. Для ранньої діагностики передракових станів та змін слизової оболонки шлунка хворим із структурними змінами щитовидної залози доцільно проводити ретельне ендоскопічне дослідження шлунка із застосуванням сучасних високоінформативних технологій.

Ключові слова: атрофічний гастрит; гістологічні зміни слизової оболонки шлунка; структурні зміни щитовидної залози

УДК 616.36.003.826-08+615.244/616-08-035

Степанов Ю.М.¹, Косинська С.В.², Горбунцова В.І.¹, Кленіна І.А.¹, Петішко О.П.¹

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

² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Клініко-лабораторне та інструментальне дослідження ефективності та безпечності гепатотропного комплексу Ліводінол

Резюме. Мета дослідження: оцінка ефективності лікування комплексом Ліводінол у хворих на стеатоз та стеатогепатит на підґрунті комплексного вивчення стану функціональних та структурних порушень печінки до та після лікування цим засобом. **Матеріали та методи.** Дослідження проводилось у 40 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, із них 20 осіб — із стеатогепатозом та 20 — стеатогепатитом, середній вік — $(49,7 \pm 14,2)$ року, із них жінок було 15 (37,5 %) та чоловіків 25 (62,5 %). Усім хворим проводилась оцінка функціонального стану печінки, умісту продукту перекисного окиснення ліпідів, ступеня фіброзу та стеатозу печінки методом фібросканування за допомогою апарата FibroScan® 502 touch (Echosens, Paris, Франція) та зсувнохвильової еластографії (2D-SWE) на апараті Toshiba Xario (Японія). **Результати.** На фоні лікування засобом Ліводінол больовий синдром купіруваний у більшості хворих — 85 % ($p < 0,001$). Подібна картина спостерігалась щодо диспептичних явищ. Відмічається значне зменшення цитолізу на фоні лікування, АЛТ нормалізувалась у 92,5 % хворих, АСТ — у 95 %, що вказує на виражений відновлювальний ефект Ліводінолу. Комплекс Ліводінол чинить нормалізуючий вплив на вміст малонового діальдегіду, що був підвищений у 37,5 % хворих до $(34,6 \pm 1,5)$ мкмоль/л, знизився після лікування до $(31,9 \pm 2,6)$ мкмоль/л ($p < 0,001$), залишившись підвищеним у 12,5 % осіб. Рівень малонового діальдегіду пов'язаний позитивним вираженням зв'язком із γ -глутамілтранспептидазою, $r = 0,757$, $p < 0,001$. Оцінка структурних змін показала: за даними фібросканування печінки до лікування в переважній більшості пацієнтів (55,0 %) фіброз був відсутнім; перший ступінь фіброзу (F1) реєструвався у 40,0 % пацієнтів, другий (F2) — у 2,5 %, третій (F3) — у 2,5 %, четвертий (F4) у жодному випадку не реєструвався. До лікування картина стеатозу була така: S1 — 15 %, S2 — 67,5 %, S3 — 17,5 % осіб, а після лікування: S0 — 10 %, S1 — 22,5 %, S2 — 62,5 %, S3 — 5,0 % осіб. На УЗД визначене зменшення коефіцієнта затухання ультразвуку після лікування на 6,5 % та покращення еластичності печінки на 6,3 %. **Переносимість та безпечність терапії становили 97,5 %.**

Висновки. Комплекс Ліводінол ефективний для лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, що підтверджується даними клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень. Комплекс Ліводінол показав безпечність та добру переносимість у хворих на стеатоз та стеатогепатит при застосуванні згідно з інструкцією протягом 2 міс.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки; функціональні та структурні порушення печінки; гепатотропний комплекс Ліводінол; ефективність лікування

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

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

Для кореспонденції: Косинська Світлана Валеріївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: gastroorg@ukr.net; контактний тел.: +38 (097) 543 08 93.

For correspondence: Svitlana Kosynska, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine of the Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Vernadskogo st., 9, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastroorg@ukr.net; contact phone: +38 (097) 543 08 93.

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

Вступ

Захворювання печінки за ростом поширеності та складністю ведення виходять на одне з перших місць серед гастроентерологічних захворювань [1–6]. Вони вражають осіб працездатного віку, часто безсимптомно, при цьому прогресуючи до цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми та летального кінця [3–8]. Відповідно, їх лікування є актуальною проблемою.

Етіологічне лікування захворювань печінки та усунення їх причин не завжди ефективно чи взагалі можливо. У таких випадках основою терапії стає патогенетичне лікування. Таким випадком є і неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка не має визначеного ключового етіологічного чинника [4, 7, 9]. Ожиріння печінки зараз сягає масштабів епідемічного поширення, насамперед у країнах із високим рівнем життя та значною поширеністю вісцерального ожиріння [9, 10].

Патогенетичне лікування передбачає вплив на багатогранні механізми розвитку захворювань печінки, і здавна з цією метою призначають амінокислоти, що позитивно впливають на її метаболізм та функціональний стан [11–16]. Так, адеметіонін — амінокислота, що діє як донор метилу для всіх реакцій біологічного метилювання, забезпечуючи синтез поліамінів, глутатіону, задіяна також у гідроксилюванні та дезамінуванні [17]. Доведено, що рівень адеметіоніну знижується при хронічних захворюваннях печінки, у тому числі при НАЖХП [12–14]. L-глутатіон — трипептид (цистеїн, гліцин та глутамінова кислота), що є основним учасником окиснювально-відновних процесів у гепатоциті, у посиленні детоксикації та регулюванні імунної системи [15, 18]. N-ацетилцистеїн — амінокислота, що забезпечує надходження в клітину цистеїну, який є одним із компонентів глутатіону та відіграє ключову роль у швидкості утворення відновленого глутатіону [18, 19]. Відповідно, N-ацетилцистеїн має виражені антиоксидантні та детоксикаційні властивості [16, 18, 20].

Поєднання цих амінокислот в одному препараті дозволяє досягти багатокомпонентного впливу на стан печінки. Комплекс Ліводінол містить перелічені амінокислоти, тому такий комплексний засіб матиме перевагу над монокомпонентними засобами.

Водночас вимоги доказової медицини потребують оцінки ефективності таких засобів та конкретизації показань до призначення, що і є предметом даного дослідження.

Мета дослідження — оцінка ефективності лікування комплексом Ліводінол у хворих на стеатоз та стеатогепатит на підґрунті комплексного вивчення стану функціональних та структурних порушень печінки до та після лікування цим засобом.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось у 40 хворих на НАЖХП, із них 20 осіб — із стеатогепатозом (I група) та 20 — із стеатогепатитом (II група). Критерії включення до дослідження були такими: вік хворого від 18 до 65 років, наявність НАЖХП, ознаки стеатозу печінки за даними еластометрії та еластографії, згода хворого на участь в обстеженні та можливість виконувати процедури. До

критеріїв виключення входили: конкуруючі захворювання печінки (вірусні, алкогольні, автоімунні, біліарні тощо), тяжкі ураження інших органів та систем, ендокринна патологія, включаючи цукровий діабет I та II типу інсулінозалежний та некомпенсований інсулінонезалежний. Дослідження виконане з дотриманням принципів концепції інформованої згоди пацієнта та Гельсінської декларації (1964–2013 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., за позитивним висновком комісії з питань медичної та біологічної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Середній вік хворих, які ввійшли до дослідження, становив $(49,7 \pm 14,2)$ року, із них жінок було 15 (37,5 %) та чоловіків 25 (62,5 %). Індекс маси тіла (ІМТ) в обстежених хворих в середньому становив $(29,4 \pm 3,7)$ кг/м², при цьому в нормі був у 3 (7,5 %), надлишкова вага (ІМТ = 25–29 кг/м²) — у 16 (40,0 %) та ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²) — у 21 (52,5 %), тобто більшість хворих мала підвищену вагу. Із супутньої патології найчастіше зустрічались хронічний гастродуоденіт, хронічний панкреатит, ожиріння, ішемічна хвороба серця.

Усім хворим проводилось клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження згідно з протоколом дослідження до та після закінчення прийому комплексу (рис. 1). Оцінювали функціональний стан печінки.

Оцінку вмісту біохімічних показників у крові проводили порівняно з показниками контрольної групи, яку становили 20 практично здорових осіб.

Проводили визначення показників цитолітичного синдрому, вимірювали активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), вміст загального білірубіну та співвідношення його фракцій у сироватці крові. Тяжкість запального процесу в печінці оцінювали за активністю АЛТ: мінімальна — підвищення до 3 норм; помірно виражена — від 3 до 5 норм; виражена — більше ніж 5 норм. Холестатичний синдром характеризували вміст лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) та білірубіну. Показники імунзапального синдрому включали тимолову пробу та загальний білок.

Активність АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП сироватки крові визначали методом ультрафіолетової кінетики, рекомендованим Міжнародною федерацією клінічної хімії (IFCC), згідно з інструкціями до наборів фірми EliTech (Франція). Активність АЛТ визначали методом АЛТ/ГПТ, АСТ — АСТ/ГОТ. Концентрацію загального білірубіну та його фракцій у сироватці крові досліджували фотокolorиметричним діазометодом за Єндрашиком, Клеггорном, Грофом. Вміст загального білка сироватки крові визначали біуретовим методом; активність α -амілази досліджували за методом Каравея. Рівень глюкози визначали глюкозооксидантним уніфікованим методом та альбуміну — згідно з інструкціями до наборів фірми EliTech (Франція) за загальноприйнятими методиками.

Стан системи перекисного окиснення ліпідів оцінювали за концентрацією вторинного продукту — малонового діальдегіду (МДА) в еритроцитах за допомогою 2-тіобарбітурової кислоти.

Для оцінки структурних змін печінки проводили сонографічне дослідження органів черевної порожнини за стандартною методикою у 2D-режимі на апараті Toshiba Xario (Японія). Також для оцінки ступеня фіброзу та стеатозу печінки застосовували методи фібросканування (транз'єнтної еластографії) та зсувнохвильової еластографії (2D-SWE). Фібросканування печінки проводилось за допомогою апарата FibroScan® 502 touch (Echosens, Paris, Франція), із М-датчиком із частотою 3,5 МГц. Визначався показник контрольованого ультразвукового затухання (CAP), який відображає кількісну оцінку стеатозу печінки та є величиною загасання ультразвуку, або зменшення амплітуди ультразвукових хвиль при їх поширенні через тканину печінки — вимірюється у децибелах на метр (dB/m), та показник еластичності печінки (LSM), який відображає вираженість фіброзу, вимірюється в кПа.

Соноеластографічні дослідження (зсувнохвильова еластографія 2D-SWE) та стеатометрія виконувались на апараті Soneys P7 (Україна — Швейцарія) із конвексним датчиком 3,5–7,0 МГц. Аналіз стадій фіброзу проводили за шкалою Metavir (Castera et al., 2008), результат оцінювали в кПа: відсутній фіброз (F0) — до

5,8 кПа, 1 стадія фіброзу (F1) — 5,9–7,0 кПа, 2 стадія (F2) — 7,1–9,5 кПа, більше ніж 9,5–12,5 кПа — 3 стадія фіброзу печінки (F3), вище від 12,5 кПа — цироз. Оцінку ступеня стеатозу печінки за результатами стеатометрії виконували за шкалою CAP, запропонованою M. Sasso et al., яка валідизована з морфологічною шкалою: S0 відповідає ступеню «норма» (частка гепатоцитів із жиром становить від 0 до 5 %): від 1,0 до 2,19 дБ/см, S1 відповідає легкому ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром — від 5,1 до 33 %): від 2,20 до 2,29 дБ/см, S2 відповідає помірному ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром — від 33,1 до 66 %): від 2,30 до 2,90 дБ/см, S3 відповідає тяжкому ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром — понад 66 %): > 2,90 дБ/см.

Усі хворі отримували комплекс Ліводінол за схемою: 2 капсули 2 рази на день (зранку та ввечері) протягом 2 міс. Ліводінол — дієтична добавка ТОВ «Нутрімед», м. Київ, Україна, вироблена із природних компонентів EUSA (Франція) відповідно до міжнародних стандартів ISO/НАССР, висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 12.2-18-2/28713 від 12.12.2020 р. До її складу входить 1 червона капсу-

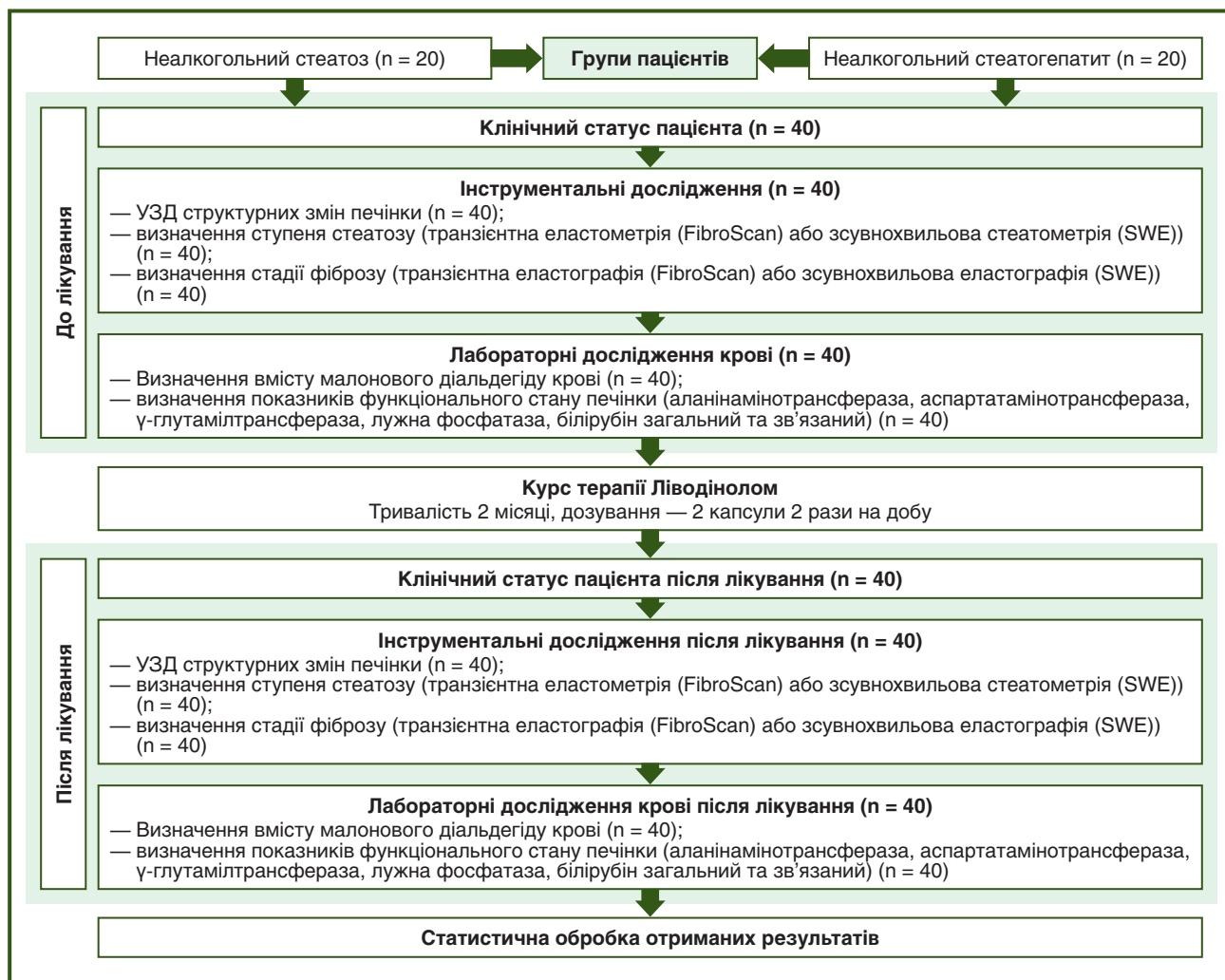


Рисунок 1 — Дизайн клініко-лабораторного та інструментального дослідження ефективності та безпечності комплексу Ліводінол (ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»)

ла масою 520 мг, містить адеметіонін 400 мг, та 1 біла капсула масою 550 мг, містить L-глутатіон редукований 250 мг та N-ацетилцистеїн 250 мг.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.1.

Результати

Характеристика клінічних проявів у хворих на неалкогольний стеатоз та стеатогепатит у динаміці лікування

В обстежених хворих обох груп серед скарг зустрічались біль в епігастрії — у 24 із 40 (60 %), біль у правому підребер'ї — у 21 (52,5 %), у лівому підребер'ї — в 11 (27,5 %), за ходом кишечника — у 2 (5,0 %) (рис. 2). Диспептичні явища також відмічались і були характерні для поєданої патології ШКТ. Це відчуття тяжкості, нудота, блювання, гіркота в роті, сухість, відрижка, печія, проноси та запори. Скарги, скоріше, пов'язані з супутньою патологією, тоді як хворі, які страждають на патологію печінки, нерідко не мають виражених клінічних скарг [4, 5, 8]. Відмінностей між групами дослідження щодо скарг не виявлено.

Після лікування в більшості хворих обох груп болі пройшли, спостерігались лише в 6 осіб (15,0 %). Подібна картина була й за диспептичними явищами.

Оцінка функціонального стану печінки за активністю ферментів цитолізу в обстежених хворих показала таке. У 20 % хворих I групи було виявлено підвищення активності АЛТ у сироватці крові в 3,0 раза порівняно з групою контролю ($p < 0,001$), у 46,8 % хворих встановлене мінімальне підвищення активності ферменту. Підвищення активності АСТ в 2,4 раза порівняно з контролем ($p < 0,001$) було більше ніж у 10 % хворих цієї групи. Так, для 20,0 % хворих I групи характерна наявність цитолітичного синдрому, переважно мінімального ступеня активності. У 35,0 % пацієнтів (7 осіб) відмічене підвищення активності ГГТП у сироватці крові у 2,9 раза ($p < 0,01$), що свідчить про збільшення ознак холестазу.

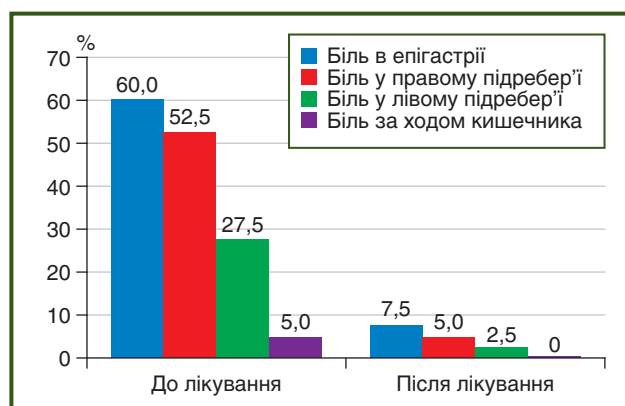


Рисунок 2 — Клінічна картина обстежених хворих до та після лікування

Про порушення вуглеводного обміну як компонента метаболічного синдрому свідчило підвищення рівня глюкози крові в 1,8 раза ($p < 0,001$) порівняно з групою контролю, яке визначалось у кожного п'ятого з обстежених.

У 65,0 % хворих II групи цитолітичний синдром установлений унаслідок мінімального ступеня запалення з підвищенням активності АЛТ у сироватці крові у 2,9 раза ($p < 0,001$) більше ніж у половини хворих, у поодиноких випадках — помірної та вираженої активності запального процесу зі збільшенням АЛТ у 3,4 та 6,1 раза ($p < 0,05$) відповідно. Зростання активності АСТ в 4,3 раза щодо контрольної групи ($p < 0,001$) та в 1,8 раза — відносно I групи ($p < 0,05$) визначалось у 65,0 % хворих і вказувало на більш глибоке ураження гепатоцитів із руйнуванням мітохондріальних структур.

У більшій частині хворих II групи встановлене підвищення активності ГГТП у сироватці крові в 3,7 раза відносно контрольної групи ($p < 0,001$) та в 2,8 раза — порівняно з I групою ($p < 0,001$), що підтверджує ознаки печінкового холестазу. За частотою цей показник також переважав аналогічний у I групі в 1,5 раза ($p < 0,05$). Зростання активності ЛФ у сироватці крові у 2,7 раза ($p < 0,05$) діагностоване у 25,0 % хворих цієї

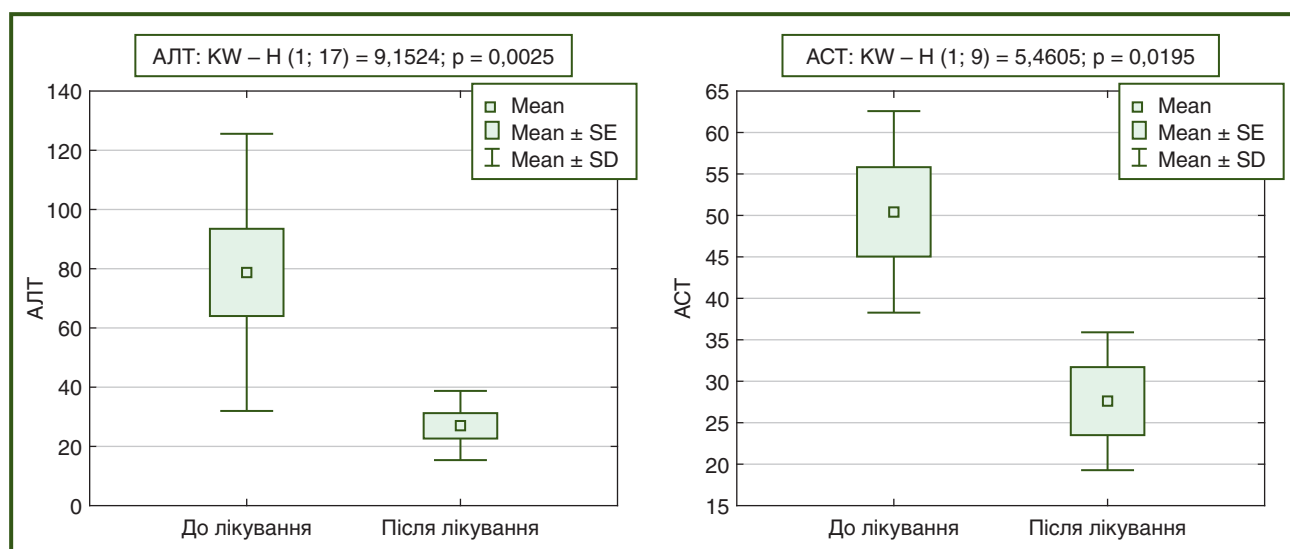


Рисунок 3 — Зниження активності ферментів цитолізу на фоні застосування Ліводінолу

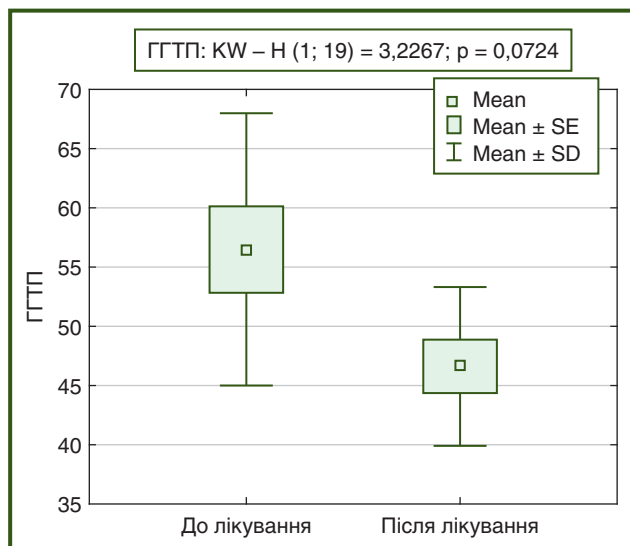


Рисунок 4 — Зниження активності ГГТП (Од/л) на фоні застосування Ліводінолу

групи, але це було в 6,7 раза частіше, ніж у пацієнтів I групи ($p < 0,01$).

Підвищення рівня загального білірубину в 4,7 раза порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$) та у 2,1 раза — порівняно з I групою ($p < 0,05$) визначалось майже в половини обстежених II групи, що було в 5,6 раза частіше, ніж у I групі ($p < 0,001$). При цьому в усіх випадках переважало підвищення вмісту прямої фракції до ($23,6 \pm 7,4$) мкмоль/л.

Таким чином, для хворих II групи характерна наявність цитолітичного синдрому переважно мінімального ступеня активності. Ознаки холестазу з підвищенням вмісту ГГТП у 3,7 раза ($p < 0,001$) та в 2,8 порівняно з I групою ($p < 0,001$) визначались у 76,3 % хворих. Гіперглікемія (підвищення глюкози у сироватці крові до 1,9 норми) встановлювалась в поодиноких випадках.

Динаміка біохімічних показників після лікування

Синдром цитолізу в обох групах до лікування визначався за АЛТ, активність ферменту була підвищена у 25 (62,5 %) хворих, із середнім значенням ($78,5 \pm 47,0$) Од/л; у 15 (37,5 %) хворих — із середнім значенням ($50,5 \pm 12,2$) Од/л.

Після лікування активність АЛТ нормалізувалась у 92,5 % хворих із попередньо підвищеним рівнем, у решти АЛТ залишалася підвищеною — 3 (7,5 %) і знизилась до ($26,8 \pm 11,6$) Од/л у середньому. Активність АСТ нормалізувалась у 95,0 % пацієнтів, залишалась підвищеною у 2 (5 %), становивши в середньому ($26,7 \pm 9,9$) Од/л, це вказує на значне зниження цитолізу на фоні лікування дослідженим препаратом (рис. 3).

Подібні дані спостерігались і за показниками холестазу. У цілому підвищення активності ГГТП спостерігалось у 16 (40 %) випадках до ($56,5 \pm 11,4$) Од/л. Після лікування показник зменшився до ($53,2 \pm 14,9$) Од/л, при цьому нормалізувався в 77,5 % осіб, залишився збільшеним у 9 (22,5 %) (рис. 4).

Серед показників холестазу зростання активності ГГТП у 2,9 раза ($p < 0,01$) визначалось при тому, що підвищення рівня загального білірубину у 2,2 раза ($p < 0,01$) та активності ЛФ у 2,9 раза визначалось у поодиноких випадках.

Відомо, що МДА утворюється в результаті окиснення поліненасичених жирних кислот, окиснюється до діоксиду вуглецю або вступає у взаємодію з фосфоліпідами, амінокислотами та нуклеїновими кислотами, тому розглядається як маркер оксидативного стресу: чим вищий його рівень, тим більша активація процесів перекисного окиснення ліпідів в організмі [15].

Аналіз отриманих нами даних показав, що у хворих на НАЖХП часто спостерігається посилення процесів перекисного окиснення ліпідів, що проявлялося підвищеним умістом МДА в еритроцитах. Так, медіана середніх значень для МДА у пацієнтів I групи становила 31,67 (30,71; 33,14) мкмоль/л проти 28,85 (27,88; 30,90) мкмоль/л у пацієнтів II групи ($p = 0,005$).

Внутрішньогруповий аналіз вмісту МДА в еритроцитах пацієнтів зі стеатогепатитом (II група) показав, що у 55,0 % хворих рівень даного показника був у межах фізіологічної норми та становив ($30,33 \pm 0,37$) мкмоль/л, тоді як для 45 % пацієнтів було характерне підвищення його концентрації до ($33,79 \pm 0,43$) мкмоль/л порівняно з контролем ($p = 0,008$); медіана значень підвищення становила 3,33 (32,56; 35,13) ммоль/л, $p = 0,005$. Після лікування вміст МДА в еритроцитах знизився у 13 з 20 хворих на стеатогепатит, що становило 65,0 % (4 із 13 пацієнтів, у яких цей показник знизився після лікування).

Серед обстежених хворих із початково підвищеним МДА в еритроцитах було 15 осіб (37,5 %) — середній рівень становив ($34,6 \pm 1,5$) мкмоль/л. Після лікування в цих хворих показник знизився до ($31,9 \pm 2,6$) мкмоль/л, вірогідність $p < 0,001$; підвищеним рівень МДА залишився у 5 (12,5 %) пацієнтів.

Виявлений вірогідний зв'язок МДА в еритроцитах із підвищенням активності ГГТП у сироватці крові, встановлений позитивний коефіцієнт кореляції: $r = 0,757$, $p < 0,001$ (рис. 5). Тобто збільшення активності ГГТП

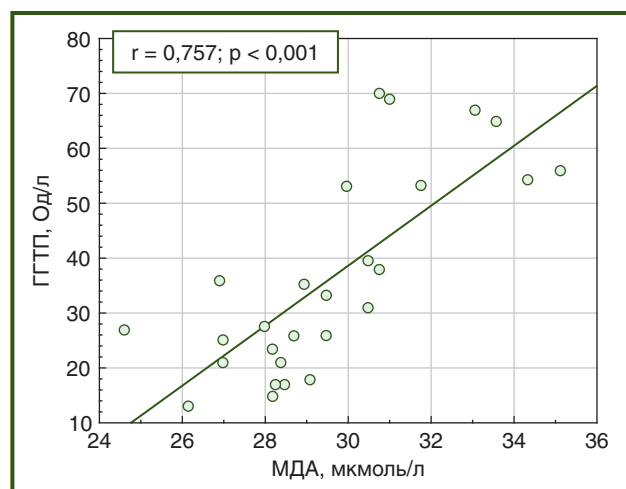


Рисунок 5 — Кореляційний зв'язок показників ГГТП та МДА

у сироватці крові буде вказувати на можливе підвищення її рівня МДА в еритроцитах, і навпаки. Отже, показники ГГТП та МДА можна використовувати для оцінки необхідності призначень гепатотропного комплексу, що потребує подальших досліджень.

Оцінка стану структури печінки за даними фібросканування (транзйентна еластометрія FibroScan)

За даними транзйентної еластометрії печінки, до лікування в переважній більшості (55,0 %) пацієнтів фіброз був відсутнім; перший ступінь фіброзу (F1) реєструвався у 16 пацієнтів (у 40,0 %), другий (F2) — в 1 хворого (2,5 %), F3 — також в 1 хворого (2,5 %), F4 у жодному випадку не реєструвався. На рис. 6 показана частота виявлення фіброзу до та після лікування.

За результатами змін жорсткості печінки в обстежуваних хворих після лікування жорсткість знизилась на 47,0 % на фоні зменшення активності запалення.

Оцінка частоти різного ступеня стеатозу в усіх (40) пацієнтів наведена на рис. 7.

Як показано на рис. 7, ступені стеатозу до лікування розподілились так: S1, S2 та S3 були відповідно у 6 (15,0 %), 27 (67,5 %) та 7 (17,5 %) хворих. Ступінь стеатозу S0 (менше ніж 10 % жирових включень у гепатоцитах) — відсутність стеатозу після лікування виявлений у 4 (10,0 %) пацієнтів.

Вираженість ступеня стеатозу після лікування знизилась: так, ступінь стеатозу S1 визначений у 9 (22,5 %)

пацієнтів після лікування, що на 7,5 % більше, ніж до лікування; максимальний ступінь стеатозу S3 після лікування спостерігався лише у 2 (5,0 %) пацієнтів — на 12,5 % менше, ніж у групі до лікування.

Таким чином, за результатами фібросканування печінки, призначення комплексу Ліводінол обстежуваним хворим призводить до зменшення коефіцієнта затухання ультразвуку та покращує еластичність печінки. Максимальний ступінь стеатозу S3 після лікування спостерігався лише у 2 (5,0 %) пацієнтів, що на 12,5 % менше, ніж у групі до лікування; у 45,0 % хворих на НАЖХП до терапії був діагностований фіброз печінки, тоді як після лікування він спостерігався лише у 22,5 % осіб.

Результати дослідження змін печінки за даними зсувнохвильової еластографії (2D-SWE) та стеатометрії печінки

Показники вимірювання зсувнохвильової еластографії печінки подані в табл. 1.

Як показано у табл. 1, у групах виявлена тенденція до зростання жорсткості печінки порівняно зі здоровими особами, що не виходило за межі стадії F0–1. Статистично значущих змін жорсткості печінки у групах до та після лікування за результатами 2D-SWE не виявлено.

Таким чином, за результатами зсувнохвильової еластографії печінки (2D-SWE), у хворих на НАЖХП показники жорсткості печінки знаходилися в межах стадії фіброзу F0–1.

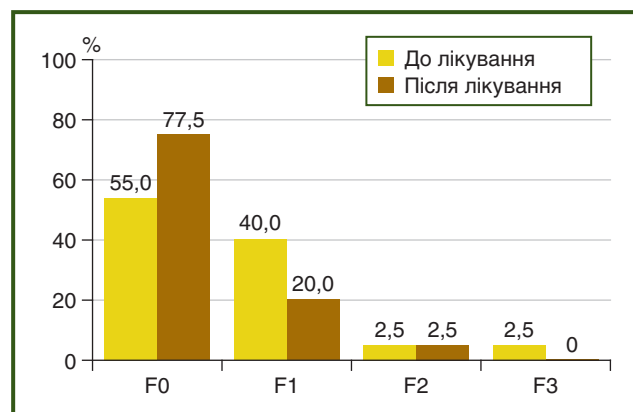


Рисунок 6 — Частота виявлення фіброзу у хворих до та після лікування

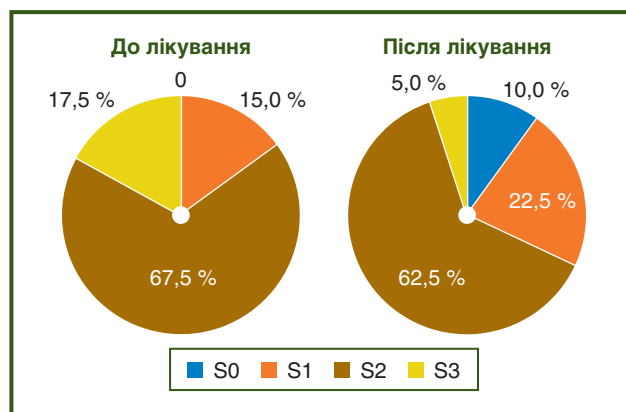


Рисунок 7 — Частота стеатозу різного ступеня у хворих до та після лікування

Таблиця 1 — Показники жорсткості печінки за даними 2D-SWE по групах, Ме (LQ–UQ)

Показники	Здорові особи (n = 20)		До лікування (n = 40)		Після лікування (n = 40)	
	Ме	LQ–UQ	Ме	LQ–UQ	Ме	LQ–UQ
E, кПа	5,06	4,82–5,89	5,48	4,91–6,45	5,34	5,14–5,54
V, м/с	1,23	1,13–1,37	1,35	1,29–1,44	1,34	1,32–21,37

Таблиця 2 — Значення коефіцієнта затухання ультразвуку за даними стеатометрії по групах

Показники	Здорові особи (n = 20)		До лікування (n = 40)		Після лікування (n = 40)	
	Ме	LQ–UQ	Ме	LQ–UQ	Ме	LQ–UQ
КЗУ, дБ/см	1,82	1,52–2,03	2,60*	1,98–3,34	2,53*	2,00–3,25

Примітка. * — Вірогідність розбіжностей із показниками контрольної групи, $p < 0,05$.

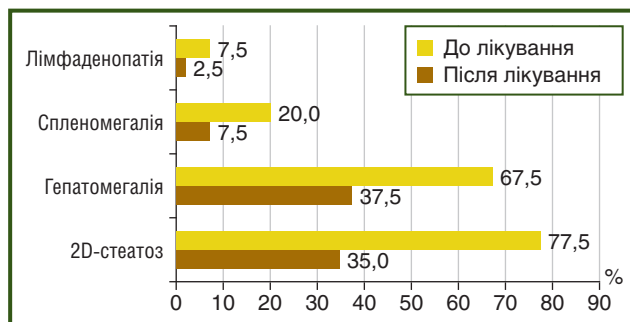


Рисунок 8 — Частота патологічних змін печінки, селезінки та лімфатичних вузлів в динаміці лікування

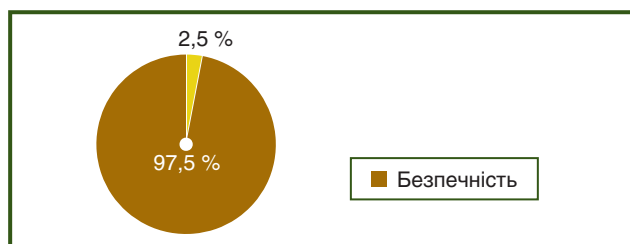


Рисунок 9 — Частота побічних ефектів комплексу Ліводіол

З метою неінвазивної оцінки ступеня стеатозу печінки у хворих виконано стеатометрію — дослідження коефіцієнта затухання ультразвуку (КЗУ), результати наведені у табл. 2.

У хворих на НАЖХП КЗУ в 1,4 раза вищий порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Аналіз середніх показників КЗУ обох груп після лікування комплексом Ліводіол показав зниження КЗУ з 2,60 до 2,53 дБ/см, імовірно, за рахунок зменшення жирової інфільтрації печінки. Між групами різниці не було, дані ідентичні ($p > 0,05$).

Отже, у хворих на НАЖХП на фоні призначення Ліводіолу відбулося зменшення кількісного показника стеатозу печінки, показники жорсткості печінки залишаються в межах норми.

За даними ультразвукового дослідження у 2D-режимі, збільшення розмірів правої частки виявлене у 34 (85 %) обстежених хворих до лікування. Симптом гепатомегалії встановлений у 27 (67,5 %) хворих до лікування. Збільшення розмірів лівої частки спостерігалось у 38 хворих (95,0 %). 2D-стеатоз виявлено у більшості обстежених хворих — 77,5 %, включає зміни візуалізації печінкових вен і діафрагми на фоні дистального затухання ультразвуку. На рис. 8 подана частота патологічних змін печінки, селезінки та лімфатичних вузлів по групах.

Як показано на рис. 8, після лікування частота лімфаденопатії зменшилася у 3 рази, синдрому гепатомегалії — в 1,8 раза, а зміни візуалізації печінкових вен на фоні дистального затухання — у 2,2 раза.

За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини оцінено структурні зміни печінки та селезінки, а саме: розміри, ехогенність, наявність дистального затухання ультразвуку, візуалізацію печінкових вен та збільшені лімфатичні вузли. Розміри правої та лівої часток печінки на фоні лікування мали тенден-

цію до зменшення, проте залишались вищими від норми: права частка — 76,91 мм проти 74,00 мм, 165,37 мм проти 162,86 мм — ліва частка.

Отже, на фоні застосування комплексу Ліводіол максимально покращилася візуалізація печінкових вен і діафрагми за рахунок зниження ехогенності печінки на фоні зменшення жирової інфільтрації гепатоцитів.

Таким чином, за даними 2D-режиму на фоні застосування засобу Ліводіол виявлено зменшення частоти гепатомегалії в 1,8 раза, частоти змін візуалізації печінкових вен на фоні дистального затухання — у 2,2 раза, частоти лімфаденопатії — у 3 рази.

Оцінка безпеки та побічних ефектів

Протипоказаннями (згідно з інструкцією) до прийому Ліводіолу є вагітність, період лактації, дитячий вік, індивідуальна непереносимість компонентів, біполярні розлади, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Такі хворі в дослідження не включались.

Реєстрація побічних ефектів показала, що серед обстежених хворих лише в 1 (2,5 %) пацієнта спостерігався шкірний свербіж, що, ймовірно, пов'язаний з прийомом препарату. Інших побічних ефектів не було. Таким чином, переносимість та безпечність становили 97,5 %.

Висновки

1. У хворих на НАЖХП за клініко-лабораторними та ультразвуковими даними визначалися ознаки запального синдрому, що супроводжувався активацією перекисного окиснення ліпідів та структурних змін, характерних для фіброзу та стеатозу печінки.

2. Комплекс Ліводіол є ефективним засобом для корекції стану хворих на НАЖХП, що підтверджується значним зниженням ознак цитолізу, вірогідним зниженням показника МДА в еритроцитах. Ультразвукова оцінка структурних змін печінки до та після лікування показала вірогідне зменшення розмірів органа та, за даними транз'єнтної та зсувнохвильової еластографії, — тенденцію до зменшення коефіцієнта затухання ультразвуку (6,5 %) та покращення еластичності печінки (6,3 %).

3. Комплекс Ліводіол показав безпечність та добру переносимість у хворих на стеатоз та стеатогепатит при застосуванні згідно з інструкцією протягом 2 міс., переносимість та безпечність становила 97,5 %.

4. Показаннями до призначення Ліводіолу при НАЖХП є підвищення показників цитолізу, а також активація процесів перекисного окиснення ліпідів.

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

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція та дизайн дослідження; Косинська С.В. — аналіз клінічних даних та показників інструментальних досліджень, оформлення статті; Горбунцова В.І. — клінічний відбір хворих; Кленіна І.А. — аналіз лабораторних досліджень, створення електронної бази даних; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

Список літератури

1. Kardashian A., Serper M., Terrault N., Nephew L.D. Health Disparities in Chronic Liver Disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2022. 32743. <https://doi.org/10.1002/hep.32743>
2. Takuissu G.R., Kenmoe S., Amougou Atsama M., Atenguena Okobalemba E., Mbaga D.S., Ebogo-Belobo J.T. et al. Global epidemiology of occult hepatitis B virus infections in blood donors, a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2022. 17(8). e0272920. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272920>
3. Perumpail B.J., Khan M.A., Yoo E.R., Cholankeril G., Kim D., Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2017. 23(47). 8263-8276. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263>
4. Huang T.D., Behary J., Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Internal Medicine Journal*. 2020. 50(9). 1038-1047. <https://doi.org/10.1111/imj.14709>
5. Conde I., Vinaixa C., Berenguer M. Hepatitis C-related cirrhosis. Current status. Cirrosis por hepatitis C. Estado actual. *Medicina Clinica*. 2017. 148(2). 78-85. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.09.019>
6. Clemente-Sánchez A., Oliveira-Mello A., Bataller R. Moderate Alcoholic Hepatitis. *Clinics in Liver Disease*. 2021. 25(3). 537-555. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2021.03.001>
7. Craciun A., Cortez-Pinto H. Alarming increase of NASH as cause of liver cancer. *Cell reports. Medicine*. 2022. 3(8). 100723. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100723>
8. Zubieta-Rodríguez R., Gómez-Correa J., Rodríguez-Amaya R., Ariza-Mejía K.A., Toloza-Cuta N.A. Hospital mortality in cirrhotic patients at a tertiary care center. Mortalidad hospitalaria en pacientes cirróticos en un hospital de tercer nivel. *Revista de Gastroenterología de Mexico*. 2017. 82(3). 203-209. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.10.002>
9. Xing G., Huang Y., Liu X. Association between Dietary Pattern, Nutritional Status, Metabolic Factors, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2022. 4157403. <https://doi.org/10.1155/2022/4157403>
10. Tang M., Wei X.H., Cao H., Zhen Q., Liu F., Wang Y.F. et al. Association between Chinese visceral adiposity index and metabolic-associated fatty liver disease in Chinese adults with type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology*. 2022. 13. 935980. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.935980>
11. Ferro Y., Pujia R., Mazza E., Lascala L., Lodari O., Maurotti S. et al. A new nutraceutical (Livogen Plus®) improves liver steatosis in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Translational Medicine*. 2022. 20(1). 377. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03579-1>
12. Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A.C. Гентрал (адеметіонін) у пацієнтів з внутрішньопечінковим холестазом при хронічному захворюванні печінки внаслідок неалкогольної хвороби печінки: результати багаточентрового обсерваційного дослідження в Індії. *Журнал Індійської медичної асоціації*. 2013. 111(12). 856-859.
13. Li L., Wang J., Geng S., Liu F., Ping L., Gu X. et al. Efficacy of adenosylmethionine combined with Si Mo Tang in treatment of neonatal jaundice. *American Journal of Translational Research*. 2022. 14(6). 3926-3935.
14. Fadiieenko G.D., Skrypyuk I.M., Oisodlo G.V., Gridnev O.E., Nikiforova Ya.V. Effectiveness and safety of the drug ademetionine in the correction of liver function in patients with steatohepatitis. Results of an open-label, multicenter, comparative postmarketing study. *Modern Gastroenterology*. 2019. 1. 13-20. <https://doi.org/10.30978/MG-2019-1-13> (in Ukrainian)
15. Shen Y., Huang H., Wang Y., Yang R., Ke X. Antioxidant effects of Se-glutathione peroxidase in alcoholic liver disease. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 2022. 74. 127048. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127048>
16. Sanabria-Cabrera J., Tabbai S., Niu H., Alvarez-Alvarez I., Licata A., Björnsson E. et al. N-Acetylcysteine for the Management of Non-Acetaminophen Drug-Induced Liver Injury in Adults: A Systematic Review. *Frontiers in pharmacology*. 2022. 13. 876868. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.876868>
17. Wen X., Leisinger F., Leopold V., Seebeck F.P. Synthetic reagents for enzyme-catalyzed methylation. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*. 2022. 08746. <https://doi.org/10.1002/anie.202208746>
18. Kumar P., Liu C., Suliburk J., Hsu J.W., Muthupillai R., Ja-hoor F. et al. Supplementing Glycine and N-Acetylcysteine (GlyNAC) in Older Adults Improves Glutathione Deficiency, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, Inflammation, Physical Function, and Aging Hallmarks: A Randomized Clinical Trial. *The Journals of Gerontology. Series A. Biological Sciences and Medical Sciences, glac 135*. 2022. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac 135>
19. du Preez H.N., Aldous C., Kruger H.G., Johnson L. N-Acetylcysteine and Other Sulfur-Donors as a Preventative and Adjunct Therapy for COVID-19. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*. 2022. 4555490. <https://doi.org/10.1155/2022/4555490>
20. Leilei L., Wenke Q., Yuyuan L., Sihang L., Xue S., Weiqiang C. et al. Oleonic acid-loaded nanoparticles attenuate activation of hepatic stellate cells via suppressing TGF-β1 and oxidative stress in PM2.5-exposed hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2022. 437. 115891. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.115891>

Отримано/Received 09.08.2022

Рецензовано/Revised 25.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 30.08.2022 ■

Information about authors

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

S.V. Kosynska, PhD, associate professor at the department of therapy, cardiology and family medicine of the Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastroorg@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-8408-6822>

V.I. Gorbuntsova, head of the consulting polyclinic, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro; e-mail: gastro@amnu.gov.ua

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

O.P. Petishko, Researcher at the Department of Scientific-Organizational, Methodical Work and Information Technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of 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.

Contribution of authors. Yu.M. Stepanov — concept and design of research; S.V. Kosynska — analysis of clinical data and instrumental research indicators, writing an article; V.I. Gorbuntsova — clinical selection of patients; I.A. Klenina — analysis of laboratory studies, creation of an electronic database; O.P. Petishko — statistical processing of material, editing of the article.

Yu.M. Stepanov¹, S.V. Kosynska², V.I. Gorbuntsova¹, I.A. Klenina¹, O.P. Petishko¹

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

²Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Clinical laboratory and instrumental study of the effectiveness and safety of the hepatotropic complex Livodinol

Abstract. Background. The purpose of the study: to evaluate the effectiveness of treatment with the complex Livodinol in patients with steatosis and steatohepatitis on the basis of a comprehensive study of the state of functional and structural liver disorders before and after treatment with this remedy. **Materials and methods.** The study was conducted in 40 patients with non-alcoholic fatty liver disease, 15 women (37.5 %) and 25 men (62.5 %) with an average age of (49.7 ± 14.2) years. Twenty of them had steatohepatosis and 20 — steatohepatitis. All patients were examined for the functional state of liver, level of the products of lipid peroxidation, the degree of fibrosis and steatosis of the liver by fibroscanning with the FibroScan® 502 touch device (Echosens, Paris, France) and shear wave elastography (2D-SWE) on the Toshiba Xario device (Japan). **Results.** During treatment with Livodinol, the pain syndrome was stopped in most patients, 85 % ($p < 0.001$). A similar picture was observed for dyspeptic phenomena. A significant decrease in cytotoxicity was noted during treatment, alanine aminotransferase normalized in 92.5 % of patients, aspartate aminotransferase — in 95 %, which indicates a pronounced restorative effect of Livodinol. Livodinol complex has a normalizing effect on the level of malondialdehyde, which was increased in 37.5 % of cases to $(34.6 \pm 1.5) \mu\text{mol/l}$, decreased after treatment

to $(31.9 \pm 2.6) \mu\text{mol/l}$ ($p < 0.001$), remained elevated in 12.5 % of cases. The level of malondialdehyde significantly positively correlated with gamma-glutamyl transpeptidase: $r = 0.757$, $p < 0.001$. The assessment of structural changes showed that, according to liver fibroscan data, fibrosis was absent before treatment in the vast majority of patients (55.0 %); the first degree of fibrosis (F1) was registered in 40.0 % of cases, the second (F2) — in 2.5 %, the third (F3) — in 2.5 %, and the fourth (F4) was not detected at all. Before treatment, the pattern of steatosis was as follows: S1 — 15 %, S2 — 67.5 %, S3 — 17.5 %, and after treatment: S0 — 10 %, S1 — 22.5 %, S2 — 62.5 %, S3 — 5.0 %. Ultrasound revealed a decrease in attenuation coefficient after treatment in 6.5 % and an increase in liver elasticity in 6.3 % of patients. Tolerability and safety was 97.5 %. **Conclusions.** The complex Livodinol is an effective drug for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease, which is confirmed by the data of clinical, laboratory and instrumental examinations. Livodinol complex showed safety and good tolerance in patients with steatosis and steatohepatitis when used according to the instructions for 2 months.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; functional and structural liver disorders; hepatotropic complex Livodinol; treatment effectiveness

Гайдар Ю.А., Стойкевич М.В., Милостива Д.Ф., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Гісто- та морфометричні зміни слизової оболонки товстого кишечника при хворобі Крона залежно від наявності фіброзу

Резюме. Актуальність. Одними із поширених ускладнень при хворобі Крона є розвиток фібротичних змін стінки товстого кишечника і, як наслідок, можливість виникнення стриктур. Морфометричне дослідження клітинного складу колонобіоптатів є однією з розширених ланок діагностичних критеріїв запальних захворювань кишечника, що дають можливість прогнозувати розвиток хвороби. Зміни чисельності фіброblastів як складових мезенхімальних клітин можна вважати захисною реакцією на пошкодження тканин кишечника. **Метою роботи** було навести зміни гісто- та морфометричних показників слизової оболонки товстого кишечника залежно від розвитку фіброзу кишечника при хворобі Крона. **Матеріали та методи.** Гістологічно та морфометрично були досліджені колонобіоптати пацієнтів із хворобою Крона ($n = 38$). За даними морфологічних досліджень пацієнти були розподілені на дві групи: із фібротичними змінами стінки кишечника ($n = 10$) та без фіброзу ($n = 28$). **Результати.** Гістологічно спостерігались зміни слизової оболонки кишечника у вигляді зміни цілісності епітелію (78,3%), архітектоники крипт (34,2%), набряку слизової оболонки (28,9%), крипт-абсцесів (47,3%). Фібротичні зміни слизової оболонки кишечника виявлялись у 26,3% хворих. Запальний інфільтрат у своєму складі містив нейтрофіли, еозинофіли, лімфоцити, плазмощити, фіброцити, макрофаги. У той же час в групі хворих на хворобу Крона з фіброзом чисельність представників запального інфільтрату була вищою, ніж у групі пацієнтів із хворобою Крона без фіброзу. Пацієнти з фіброзними змінами стінки кишечника характеризувалися більш високою щільністю запального інфільтрату, у складі якого переважали макрофаги та фіброblastи. Також спостерігалось потовщення слизової оболонки кишечника у хворих із фіброзом. Причиною таких змін є активація механізму розвитку фіброзу на фоні запальних процесів. Також визначили низку прямих взаємозв'язків між фіброзом стінки товстої кишки та глибиною крипт ($r = 0,35$; $p < 0,05$); висотою епітелію крипт ($r = 0,41$; $p < 0,05$); клітинною щільністю інфільтрату ($r = 0,45$; $p < 0,05$); кількістю нейтрофілів ($r = 0,47$; $p < 0,05$); еозинофілів ($r = 0,39$; $p < 0,05$); фіброblastів ($r = 0,57$; $p < 0,05$). **Висновки.** У колонобіоптатах пацієнтів при хворобі Крона із фіброзом кишечника відмічається більш щільний та підвищений рівень запального інфільтрату. Активний розвиток фіброзного процесу напряму пов'язаний із високим рівнем фіброblastів в інфільтраті.

Ключові слова: інфільтрат; фіброblastи; запальні захворювання кишечника; клітини; епітелій; фіброз

Вступ

Хвороба Крона (ХК) являє собою хронічне запальне захворювання кишечника (ЗЗК) неясної етіології з рецидивуючими станами. ХК характеризується трансмуральним сегментарним поширенням запального процесу з розвитком місцевих та системних ускладнень, чергуванням загострень та ремісій [1, 2].

ХК може вражати будь-який відділ шлунково-кишкового тракту. У 50% пацієнтів залучаються термінальний відділ клубової кишки та товста кишка, у 30% — тільки тонка кишка, а у 20% випадків ураження локалізується в товстому кишечнику (ТК). Крім того, 25% пацієнтів мають періанальні ускладнення, включаючи тріщини та виразки. Набагато рідше (< 10%

випадків) у пацієнтів можуть виникати ізольовані періанальні скарги, захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту [3, 25].

Хронічне запалення, численні виразки та пошкодження стінок кишечника можуть викликати неконтрольоване відкладання позаклітинного матриксу (ПКМ) та бути причиною розвитку фібротичних змін [4, 5], оскільки основними компонентами ПКМ є фібронектин, колагени, ламініни та протеоглікани [6, 7, 18]. Тому основні ускладнення при ХК, що можуть вимагати хірургічного втручання, включають утворення фіброзних стриктур, норичь, зниження всмоктувальної функції, ризик розвитку раку.

Традиційна думка про те, що фіброз кишечника є невиключним та незмінним процесом у пацієнтів із ЗЗК, поступово змінюється з огляду на розкриття клітинних та молекулярних механізмів, що лежать в основі патогенезу фіброзу [8].

Природне відновлення пошкоджених стінок кишечника передбачає активацію міофібробластів та фібробластів, які синтезують компоненти ПКМ, але надлишкова активація цих компонентів може призвести до розвитку фіброзних змін кишечника [1, 9].

Окремі гістологічні зміни (фіброз, гіперплазія м'язової тканини) можуть бути причиною розвитку потовщення і/або стриктурування стінки кишечника. Гістологічні зміни, пов'язані з розвитком фіброзу при ХК, напряду залежать від накопичення та зміни поведінки клітин мезенхімального походження, а також окремих популяцій імунних клітин [26]. Мезенхімальні клітини, що включають в себе фібробласти (ФБ), міофібробласти та м'язові клітини, збільшуються у розмірах та неприродно реагують на сигнали цитокінів від імунних клітин. Але потрібно відмітити, що клітини цього типу також можуть секретувати компоненти ПКМ, що заповнюють фіброзну тканину [8, 10]. Навіть набряк слизової оболонки (СО), як частина запалення, може запускати каскад розвитку цього патологічного процесу [11, 12].

Окремі дослідження показали, що жорсткість матриксу активує ФБ товстої кишки до фіброгенного фенотипу. Це формує думку про те, що механічні властивості клітинного середовища призводять як до гістологічних змін, так і до трансформації ФБ від непроліферативного фенотипу до активованого і мають ключове значення для активації ФБ [9, 13].

Під час природного відновлення тканин колаген заміщує тимчасову фіброзну тканину, створюючи постійну ізоляцію ушкодженої тканини. У відповідь на сигнали від травми, які ініціюють процес загоєння, ФБ активуються, проліферують та розширюються. Після чого розширені ФБ проходять шлях трансформації у міофібрили — клітини, що відновлюють тканини.

На сьогодні дуже часто піднімаються питання ролі ФБ при ХК, оскільки, маючи унікальний потенціал до диференціювання й будучи продуцентами спектра біологічно активних речовин, ці клітини можуть і повинні сприяти загоєнню пошкодженої СО оболонки кишечника та досягненню тривалої ремісії [14].

Таким чином, посилення синтезу ФБ можна розглядати як доброякісну реакцію на ушкодження СО кишечника, яка за наявності окремих прозапальних сигналів запускає розвиток фібротичних змін стінки кишечника [10].

Одним із головних діагностичних критеріїв гістологічної оцінки колонобіоптатів при ЗЗК є дослідження клітинного складу запального інфільтрату СО ТК.

Гістологічні та морфометричні дослідження дають можливість не лише надати об'єктивну оцінку активності запального процесу в кишечнику при ХК, але й спрогнозувати перебіг захворювання та тактику ведення пацієнтів.

Мета роботи: навести зміни гістологічних та морфометричних показників слизової оболонки товстого кишечника залежно від розвитку фібротичних змін стінки кишечника при хворобі Крона.

Матеріали та методи

Матеріалом для дослідження були колонобіоптати, які отримували від пацієнтів із ХК (n = 38), що спостерігались в Інституті гастроентерології НАМН України (м. Дніпро).

Пацієнти надходили в стаціонарне відділення в стадії загострення. Усім хворим проводили ендоскопічне дослідження товстого кишечника для встановлення діагнозу та отримання колонобіоптатів із використанням відеоколоноскопа Pentax EC-380LКр (Японія).

Обстеження пацієнтів проводили з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи здійснення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.).

За допомогою гістологічних методів досліджували загальну морфологічну структуру, визначали характер, тяжкість патологічних змін СО ТК. Для з'ясування морфологічних змін вивчали такі показники: цілісність епітелію, стан архітекtonіки крипт, наявність ерозій, виразок, крипт-абсцесів, атрофії, фіброзу, набряку. Для досягнення поставленої мети пацієнти з ХК були розподілені на дві групи: із фібротичними змінами стінки кишечника (n = 10) та без фіброзу (n = 28).

Для виготовлення парафінових гістологічних препаратів матеріал фіксувався у 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювався у спиртах висхідної концентрації та заливався в парафін. Для вивчення загальної гістологічної структури СО ТК зрізи товщиною 5–7 мкм забарвлювалися за стандартною методикою гематоксилін-еозином. Забарвлення на фіброз проводили за методом Малорі — Слінченка.

Для морфометричного дослідження зрізи, забарвлені гематоксиліном і еозином, фотографувалися за допомогою світлового мікроскопа XSP-139TP (Ulab, Україна) та вимірювалися за допомогою програмного забезпечення ImageJ 1.45S (National Institutes of Health, США). Морфометричні дослідження гістологічних препаратів включали: вимірювання висоти поверхневого епітелію (мкм), висоти епітелію крипт (мкм), ширини крипт (мкм), глибини крипт (мкм), товщини

слизової оболонки (мкм), кількості келихоподібних клітин епітелію крипт на 100 клітин, кількості нейтрофілів, еозинофілів, макрофагів, лімфоцитів, фіброblastів, плазмочитів інфільтрату на 1 мм² стромы.

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10.0. Статистичний аналіз отриманих даних включав розрахунок середнього значення показника (M) та помилки визначення середнього (m), а також кількості та частки якісних показників. Порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою непараметричного методу U-критерію Манна — Уїтні. Для перевірки нормальності вибірок використовували W-критерій Шапіро — Уїлка. Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче ніж 95 % (p < 0,05). Взаємозв'язки між показниками оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

Результати та обговорення

Морфологічні зміни при ХК мали стандартну для цього захворювання картину нерівномірності ураження СО ТК. При оцінюванні морфологічних змін СО ТК в колонобіоптатах у 39,5 % випадків (15 па-

цієнтів) відмічалось порушення цілісності епітелію у вигляді виразок, дно більшості з яких було в межах власної пластинки (ВП) СО (рис. 1), та ерозій (36,8 %, або 14 пацієнтів). При цьому діаметр виразок становив 0,2–0,6 мм. Поверхню виразок покривав кубічний та плоский епітелій із проліферацією. Потрібно відмітити, що в наших дослідженнях колонобіопсій така морфологічна ознака, як гранульоми, не зустрічалась.

Відмічалось переривчасте запалення з інфільтрацією стінки кишечника лімфоцитами, нейтрофілами, плазмочитами. У 34,2 % хворих на ХК (13 пацієнтів) також виявляли порушення архітекtonіки крипт, набряк слизової оболонки був у 28,9 % пацієнтів (11 осіб), фібротичні зміни — у 26,3 % (10 хворих).

Запальні зміни в СО ТК в половині випадків (19 пацієнтів, або 50 %) характеризувались крововиливами у ВП, які за вираженістю були розподілені так: 23,7 % (9 пацієнтів) — мінімальні крововиливи; 18,4 % (7 пацієнтів) — помірні та 7,9 % (3 пацієнти) — значні крововиливи (рис. 2).

Зміни архітекtonіки крипт в основному включали такі структурні зміни форми та розміру, як потовщення в ділянці верхівки (вигляд «барабаних паличок»). Окремі крипти були розгалужені, вкорочені та атрофічні.

Також спостерігалась атрофія крипт у вигляді вкорочення їх довжини, розширення просвіту із заповненням його слизом або нейтрофільним інфільтратом (крипт-абсцеси). Зміни ВП між криптами характеризувались потовщеним шаром, наявністю в запальному інфільтраті нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів, макрофагів та ФБ (рис. 3).

Виражена клітинна інфільтрація ВП СО вказує на хронічне запалення, активізацію імунної відповіді за рахунок лімфоцитів, а також антиоксидантної та мікрофагоцитуючої дії нейтрофілів та еозинофілів ВП [17, 21].

Однією з патоморфологічних особливостей при ХК є нерівномірна щільність інфільтрату ВП СО. У наших дослідженнях ВП СО та підслизовий шар були характерно потовщені за рахунок інфільтрації, особливо у хворих із фіброзними змінами СО, що підтверджується позитивною кореляцією (p < 0,05; r = 0,45) між показниками клітинної щільності інфільтрату та наявністю фіброзу. Морфометричне дослідження колонобіоптатів показало, що в пацієнтів із фіброзними змінами стінки кишечника на одиницю площі щільність клітинного інфільтрату збільшувалась за рахунок нейтрофілів (p = 0,013) на 16,3 %, еозинофілів (p = 0,041) — на 13,1 %, ФБ (p = 0,004) — на 12,2 % (табл. 1).

Суттєвим показником активності захворювання є незмінена кількість келихоподібних клітин. Епітеліальна пластинка крипт в 62,2 % пацієнтів (23 особи) містила нормальну кількість келихоподібних клітин. Таке явище є характерним для ХК, бо при цьому захворюванні не порушується секреція слизу. У 37,8 % пацієнтів (14 осіб) чисельність клітин цього виду була зменшеною, що є показником зниженої продукції муцинового секрету залоз.

У нашому дослідженні відмічено, що в тих пацієнтів, які мали фібротичні зміни стінки кишечника, чисель-

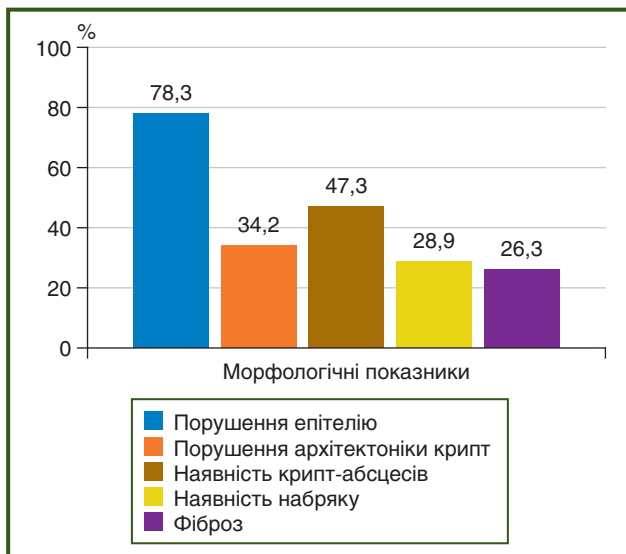


Рисунок 1 — Морфологічні показники зміни слизової оболонки товстого кишечника при хворобі Крона

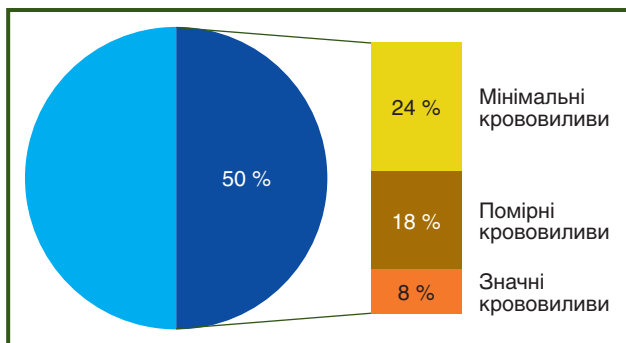


Рисунок 2 — Частота крововиливів у власну пластинку слизової оболонки товстого кишечника при хворобі Крона

ність ФБ у інфільтраті ВП СО була вірогідно підвищеною до $(2388,40 \pm 38,95)$ клітини на 1 мм^2 порівняно з пацієнтами без фіброзу — $(2096,50 \pm 54,94)$ клітини на 1 мм^2 ($p < 0,05$).

За даними табл. 1, середня товщина СО у хворих без фіброзу становила $(441,60 \pm 8,58)$ мкм, а з фіброзом — $(496,50 \pm 10,08)$ мкм ($p = 0,001$). Такі дані вказують на те, що хронічне запалення є предиктором розвитку фібротичних змін стінки кишечника (рис. 4).

Аналогічно у хворих із фіброзом СО ТК щільність клітинної інфільтрації була збільшена на 15 % ($p = 0,021$) (рис. 5).

У результаті кореляційного аналізу були виявлені взаємозв'язки між наявністю фіброзу та товщиною СО ($r = 0,60$; $p < 0,05$), клітинною щільністю інфільтрату ($r = 0,45$; $p < 0,05$), що, у свою чергу, може сприяти жорсткості тканин. Наші дані збігаються з роботою

S. O'Sullivan, де доведено взаємозв'язок наявності фіброзу стінки кишечника та виникнення ускладнень хірургічного характеру [22].

Гостра запальна реакція СО характеризується інфільтрацією великої кількості поліморфноядерних клітин у фазі відновлення. Цей процес ефективно проводиться макрофагами, які розпізнають поліморфноядерні клітини у стані апоптозу та швидко їх фагоцитують, тим самим запобігаючи впливу на сусідні клітини внутрішньоклітинного вмісту загиблених клітин. Локалізація запальних клітин мала як дифузний, так і вогнищевий характер і поширювалася або на власну пластинку, або на інтраепітеліальний компонент. Також потрібно відмітити, що загальна кількість макрофагів була значно нижчою в ділянках крипт, а основна маса макрофагів поширювалася по всій поверхні ВП. Відмічались позитивні кореляційні

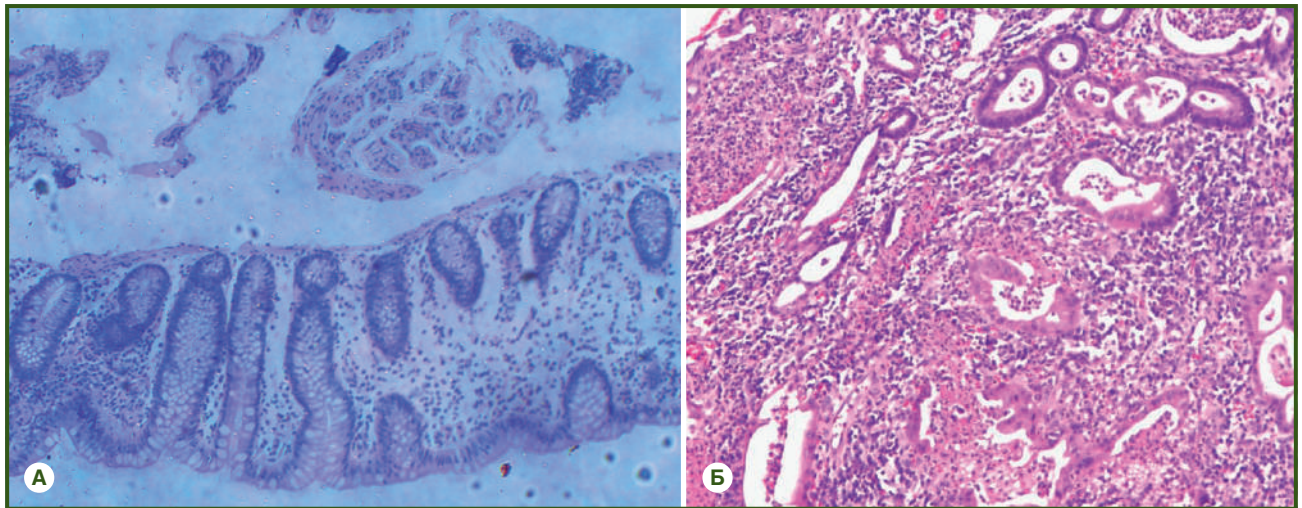


Рисунок 3 — Хвороба Крона: А) порушення архітектоніки крипт; Б) нейтрофільний інфільтрат власної пластинки в результаті розриву крипт-абсцесу. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$

Таблиця 1 — Морфометричні показники слизової оболонки товстого кишечника та склад запального інфільтрату при хворобі Крона залежно від наявності фіброзу ($M \pm m$)

Показники	Хворі без фіброзу (n = 28)	Хворі з фіброзом (n = 10)	Вірогідність різниці, p
Товщина слизової оболонки, мкм	441,60 ± 8,58	496,50 ± 10,08	0,001
Висота поверхневого епітелію, мкм	46,10 ± 1,57	44,50 ± 2,32	0,604
Глибина крипт, мкм	437,10 ± 8,42	472,10 ± 13,42	0,036
Ширина крипт, мкм	16,90 ± 0,77	17,50 ± 1,33	0,689
Висота епітелію крипт, мкм	32,20 ± 1,07	36,30 ± 1,23	0,030
Клітинна щільність інфільтрату, на 1 мм^2	17048,40 ± 562,42	19623,20 ± 972,40	0,021
Келихоподібні клітини крипт, на 100 клітин	26,50 ± 1,50	28,20 ± 1,91	0,534
Еозинофільні лейкоцити, на 1 мм^2	395,10 ± 11,02	454,50 ± 34,80	0,041*
Нейтрофільні лейкоцити, на 1 мм^2	325,80 ± 10,61	389,30 ± 26,51	0,013*
Плазмоцити інфільтрату, на 1 мм^2	4515,10 ± 85,28	4636,40 ± 124,34	0,452
Лімфоцити інфільтрату, на 1 мм^2	3827,40 ± 68,78	3957,70 ± 127,55	0,348
Фібробласти, на 1 мм^2	2096,50 ± 54,94	2388,40 ± 38,95	0,004*
Макрофаги, на 1 мм^2	610,80 ± 27,40	659,70 ± 53,43	0,384

Примітка. * — Значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні.

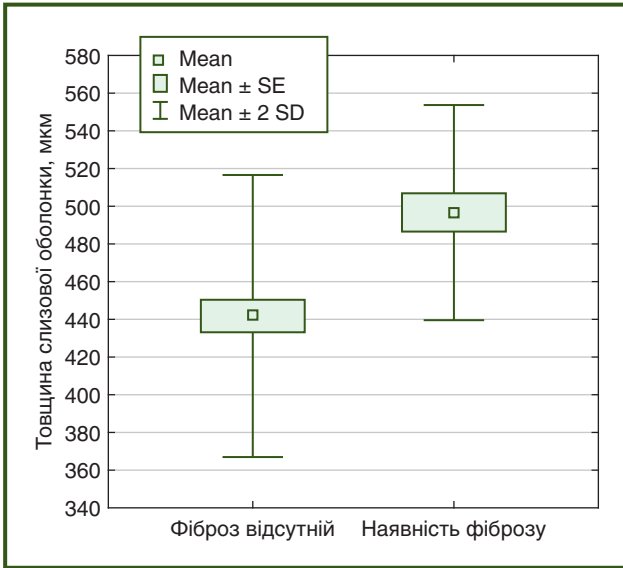


Рисунок 4 — Товщина слизової оболонки при хворобі Крона залежно від фіброзних змін в товстому кишечнику

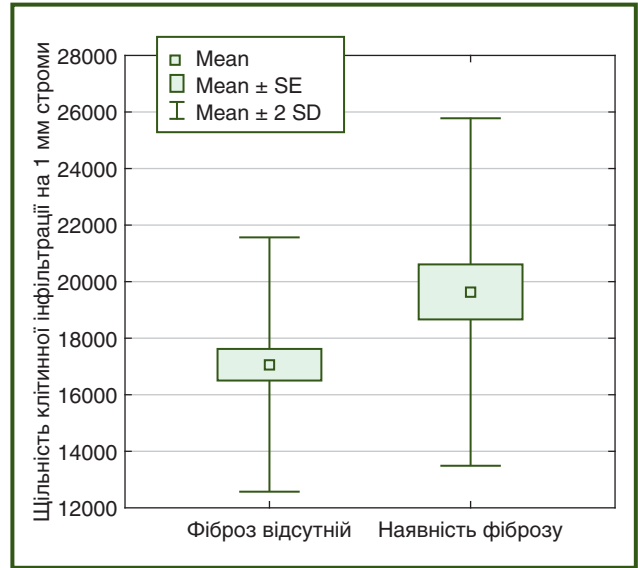


Рисунок 5 — Щільність клітинної інфільтрації при хворобі Крона залежно від фіброзних змін слизової оболонки товстого кишечника

зв'язки між наявністю фіброзу та високим вмістом нейтрофілів ($r = 0,47$; $p < 0,05$) та еозинофілів ($r = 0,39$; $p < 0,05$) в інфільтраті.

Такі показники, як висота та ширина крипт, також можна розцінювати як характеристику атрофії кишкових залоз, а глибина крипт асоціюється з розвитком фіброзних змін, що підтверджується виявленням позитивним кореляційним зв'язком між глибиною крипт і наявністю фіброзу ($r = 0,35$; $p < 0,05$).

Патогенез фіброзу контролюється/регулюється різними популяціями макрофагів, бо макрофаги майже завжди знаходяться біля ФБ, що продукують колаген і можуть регулювати фіброз незалежно від прямої взаємодії з міофібробластами за рахунок синтезу власних металопротейназ, які контролюють рівень ПКМ, секреції хемокінів, що рекрутують ФБ та інші запальні клітини, експресії імунорегуляторних медіаторів [16].

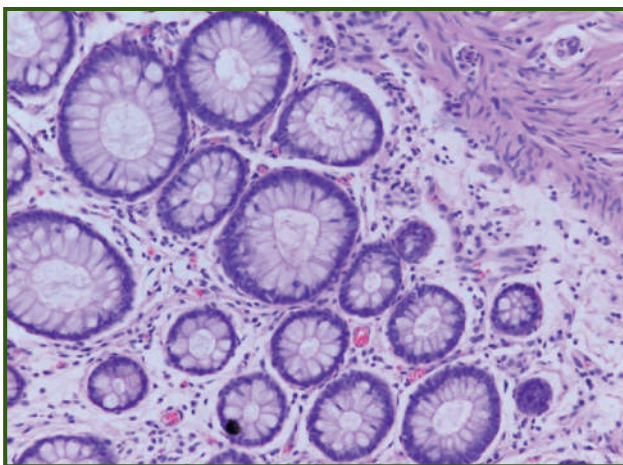


Рисунок 6 — Хвороба Крона. Скупчення ФБ та ділянки сполучної тканини. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$

За даними кореляційного аналізу нами було визначено прямиий взаємозв'язок між фіброзом стінки ТК та кількістю ФБ ($r = 0,57$; $p < 0,05$), порушенням епітелію ерозивного характеру ($r = 0,40$; $p < 0,05$) і висотою епітелію крипт ($r = 0,41$; $p < 0,05$). Отже, підвищена чисельність ФБ свідчить про активізацію фіброгенезу та може бути попередником в подальшому розвитку ускладнень у вигляді стенозу та стриктур. Наша думка не суперечить іншим дослідженням [15, 19]. На рис. 6 показані скупчення ФБ та ділянки сполучної тканини в колонобіоптатах при ХК.

З клінічно-морфологічної точки зору для надання об'єктивної оцінки встановлення гістологічного діагнозу найбільш інформативними є морфометричні параметри, які найбільш точно характеризують перебіг запального стану та репаративних процесів, відновлення морфофункціонального стану СО кишечника. Особливо інформативними є морфометричні показники при визначенні фібротичних змін при ХК [20].

Однією з характерних відмінностей ХК є нерівномірна інфільтрація ВП. Клітинна інфільтрація за своїм складом може мати суттєву різницю. В одній частині колонобіоптату в інфільтраті можуть переважати нейтрофіли або еозинофіли, в іншій — плазмацити та лімфоцити.

Виявлені зміни клітинного складу запального інфільтрату СО, особливо значною є гранулоцитарна (нейтрофільна та еозинофільна) інфільтрація поверхневого та глибокого шарів ВП, що відображає чітку вираженість запального процесу при формуванні ускладнень при ХК. Нейтрофільна поліморфна інфільтрація епітелію крипт (криптит), просвіту крипт (крипт-абсцеси) та поверхневого епітелію при ХК — досить часте морфологічне явище і зустрічається у 48–75 % випадків. У гострій стадії запалення СО ТК однією з найбільш виражених ознак є утворення крипт

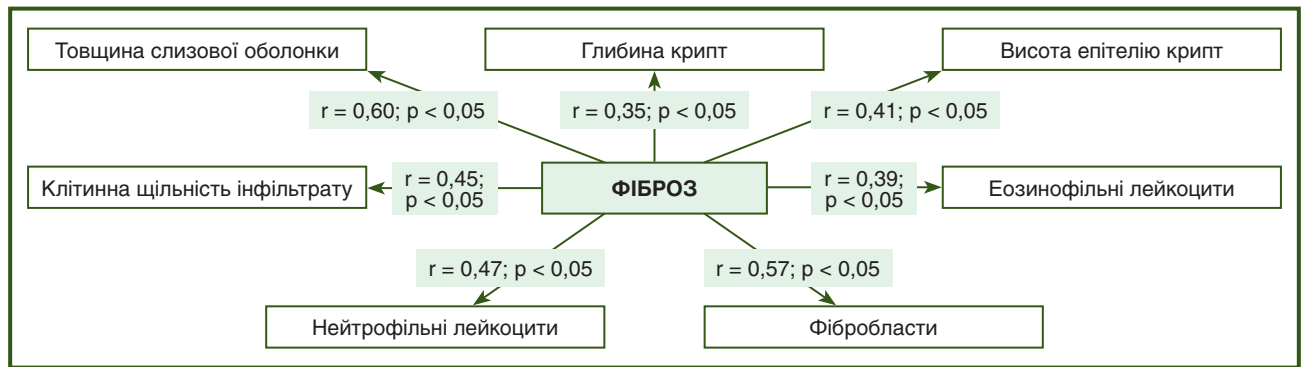


Рисунок 7 — Кореляційні взаємозв'язки між наявністю фіброзних змін кишечника та морфометричними показниками слизової оболонки при хворобі Крона

та абсцесів, що виникають у результаті надходження нейтрофілів в епітеліальну зону, а потім у просвіт кишечника. Більше того, накопичення нейтрофілів тісно пов'язане з активністю захворювання [23]. Таким чином можна пояснити активну нейтрофільну інфільтрацію СО у біопсійному матеріалі.

При проведенні аналізу кореляційних зв'язків складу клітинного інфільтрату з морфометричними показниками відмічали позитивну кореляцію між плазмочитами та висотою епітелію крипт ($r = 0,41$; $p < 0,05$) і шириною крипт ($r = 0,33$; $p < 0,05$); еозинофільними лімфоцитами та нейтрофільними лімфоцитами ($r = 0,36$; $p < 0,05$); лімфоцитами та висотою поверхнього епітелію ($r = 0,40$; $p < 0,05$).

Основним механізмом розвитку фібротичних змін кишечника є ріст та чисельне збільшення популяції ФБ. Потрібно зауважити, що ФБ при хронічних захворюваннях характеризуються більш високою швидкістю проліферації. Активація та проліферація ФБ запальними та протифібротичними медіаторами є основною дією в процесі нормального загоєння виразок та щілин СО [24]. Після закінчення стадії гострого запалення процес загоєння поступово зменшується, сполучна тканина набуває вигляду своєї первісної архітектури. У випадках ХК тривале та персистуюче запалення призводить до стійкої активації та проліферації ФБ. Але при цьому не слід забувати про те, що під час загоєння пошкодженої СО кишечника реорганізація ФБ колагену рубця призводить до зменшення площі пошкодженої ділянки кишечника та відповідного її скорочення [4]. Активовані міофібробласти ТК функціонують як основні медіатори фіброзу за рахунок надлишкового синтезу позаклітинного колагену, який надає жорсткості та активного скорочення та є додатковим механізмом впливом на матрикс [1].

В нашому дослідженні було встановлено позитивні кореляційні зв'язки між морфометричними показниками та наявністю фіброзних змін СО ТК (рис. 7).

Таким чином, дуже важливим моментом є об'єктивна оцінка запалення та фіброзу кишечника при ХК, оскільки вони тісно пов'язані з вибором тактики лікування пацієнтів. Точне оцінювання ступеня та тяжкості запалення і/або фіброзу при ХК на сьогодні потребує гістопатологічного аналізу стінки кишечника та оцінювання її жорсткості.

Висновки

1. Морфометричне дослідження колонобіоптатів хворих на ХК показало, що в пацієнтів із фіброзними змінами стінки кишечника спостерігається більш щільний та глибокий інфільтрат ВП зі збільшенням кількості нейтрофілів на 16,3 % ($p < 0,05$) та еозинофілів на 13,1 % ($p < 0,05$) порівняно з хворими без фіброзу.

2. Підвищена кількість ФБ у хворих з ХК із фіброзом на 12,2 % ($p < 0,05$) свідчить про розвиток активного фібротичного процесу, а визначений кореляційний зв'язок між кількістю ФБ та фіброзом ($r = 0,57$; $p < 0,05$) — про доцільність застосування цього показника для оцінки поширення сполучної тканини в СО ТК при ХК.

3. Виявлені позитивні кореляції між наявністю фіброзу та порушенням епітелію ерозивного характеру ($r = 0,40$; $p < 0,05$) і висотою епітелію крипт ($r = 0,41$; $p < 0,05$) вказують на ймовірність розвитку дисрегенеративних процесів у ВП ТК та можливість прояву стриктур у хворих на ХК із фіброзними змінами СО кишечника.

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».

Внесок авторів. *Гайдар Ю.А.* — проведення морфологічних досліджень, інтерпретація отриманих результатів; *Стойкевич М.В.* — збір клінічних даних, редагування тексту; *Милостива Д.Ф.* — концепція та дизайн дослідження, збір та проведення досліджень, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання статті; *Петішко О.П.* — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

Список літератури

1. Cushing K., Higgins P.D.R. Management of Crohn Disease: A Review. *JAMA*. 2021. Vol. 325. № 1. P. 69-80. doi: 10.1001/jama.2020.18936.
2. Bane O., Gee M.S., Menys A., Dillman J.R., Taouli B. Emerging Imaging Biomarkers in Crohn Disease. *Top Magn Reson Imaging*. 2021. Vol. 30. № 1. P. 31-41. doi: 10.1097/RMR.000000000000264.
3. Feuerstein J.D., Cheifetz A.S. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017. Vol. 92. № 7. P. 1088-1103. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010.

4. Chan W.P.W., Mourad F., Leong R.W. Crohn's disease associated strictures. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018. Vol. 33. № 5. P. 998-1008. doi: 10.1111/jgh.14119.
5. Stewart D.C., Berrie D., Li J., Liu X., Rickerson C., Mkoji D., Iqbal A., Tan S., Doty A.L., Glover S.C., Simmons C.S. Quantitative assessment of intestinal stiffness and associations with fibrosis in human inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2018. Vol. 13. № 7. P. e0200377. doi: 10.1371/journal.pone.0200377.
6. Schmoyer C.J., Saidman J., Bohl J.L., Bierly C.L., Kuemmerle J.F., Bickston S.J. The Pathogenesis and Clinical Management of Stricture Crohn Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2021. Vol. 27. № 11. P. 1839-1852. doi: 10.1093/ibd/izab038.
7. Golusda L., Kühl A.A., Siegmund B., Paclik D. Extracellular Matrix Components as Diagnostic Tools in Inflammatory Bowel Disease. *Biology (Basel).* 2021. Vol. 10. № 10. P. 1024. doi: 10.3390/biology10101024.
8. Barnhoorn M.C., Hakuno S.K., Bruckner R.S., Rogler G., Hawinkels L.J.A.C., Scharl M. Stromal Cells in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2020. Vol. 14. № 7. P. 995-1009. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa009.
9. Zhan S., Li N., Liu C., Mao R., Wu D., Li T., Chen M., Zhuang X., Zeng Z. Intestinal Fibrosis and Gut Microbiota: Clues From Other Organs. *Front Microbiol.* 2021. Vol. 12. P. 694967. doi: 10.3389/fmicb.2021.694967.
10. Alfredsson J., Wick M.J. Mechanism of fibrosis and stricture formation in Crohn's disease. *Scand J Immunol.* 2020. Vol. 92. № 6. P. e12990. doi: 10.1111/sji.12990.
11. Chen W., Lu C., Hirota C., Iacucci M., Ghosh S., Gui X. Smooth Muscle Hyperplasia/Hypertrophy is the Most Prominent Histological Change in Crohn's Fibrostenosing Bowel Strictures: A Semiquantitative Analysis by Using a Novel Histological Grading Scheme. *J Crohns Colitis.* 2017. Vol. 11. № 1. P. 92-104. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw126.
12. D'Alessio S., Ungaro F., Noviello D., Lovisa S., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Revisiting fibrosis in inflammatory bowel disease: the gut thickens. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022. Vol. 19. № 3. P. 169-184. doi: 10.1038/s41575-021-00543-0.
13. Hinz B. The myofibroblast: paradigm for a mechanically active cell. *J Biomech.* 2010. Vol. 43. № 1. P. 146-55. doi: 10.1016/j.jbiomech.2009.09.020.
14. Sahebally S.M., Burke J.P., Chang K.H., Kiernan M.G., O'Connell P.R., Coffey J.C. Circulating fibrocytes and Crohn's disease. *Br J Surg.* 2013. Vol. 100. № 12. P. 1549-56. doi: 10.1002/bjs.9302.
15. Stidham R.W., Xu J., Johnson L.A., Kim K., Moons D.S., McKenna B.J., Rubin J.M., Higgins P.D.R. Ultrasound elasticity imaging for detecting intestinal fibrosis and inflammation in rats and humans with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2011. Vol. 141. № 3. P. 819-826.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.027.
16. Nighot M., Ganapathy A.S., Saha K., Suchanec E., Castillo E.F., Gregory A., Shapiro S., Ma T., Nighot P. Matrix Metalloproteinase MMP-12 Promotes Macrophage Transmigration Across Intestinal Epithelial Tight Junctions and Increases Severity of Experimental Colitis. *J Crohns Colitis.* 2021. Vol. 15. № 10. P. 1751-1765. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab064.
17. Zhou G.X., Liu Z.J. Potential roles of neutrophils in regulating intestinal mucosal inflammation of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis.* 2017. Vol. 18. № 9. P. 495-503. doi: 10.1111/1751-2980.12540.
18. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghosh S., Justin C.Y., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Kaplan G.G. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017. Vol. 390. № 10114. P. 2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
19. Valatas V., Eirini E., Drygiannakis I., Kolios G. Stromal and immune cells in gut fibrosis: the myofibroblast and the scarface. *Ann Gastroenterol.* 2017. Vol. 30. № 4. P. 393-404. doi: 10.20524/aog.2017.0146.
20. Burke J.P., Mulsow J.J., O'Keane K., Docherty N.G., Watson R.W.G., O'Connell P.R. Fibrogenesis in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. № 2. P. 439-48. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.01010.x.
21. Barnhoorn M.C., Hakuno S.K., Bruckner R.S., Rogler G., Hawinkels L.J.A.C., Scharl M. Stromal Cells in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2020. Vol. 14. № 7. P. 995-1009. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa009.
22. O'Sullivan S., Gilmer J.F., Medina C. Matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease: an update. *Mediators Inflamm.* 2015. Vol. 2015. P. 964131. doi: 10.1155/2015/964131.
23. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *Pathol.* 2008. Vol. 214. № 2. P. 199-210. doi: 10.1002/path.2277.
24. Fabián O., Kamaradová K. Morphology of inflammatory bowel diseases (IBD). *Cesk Patol.* 2022. Vol. 58. № 1. P. 27-37.
25. Feuerstein J.D., Cheifetz A.S. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017. Vol. 92. № 7. P. 1088-1103. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010.
26. Truffi M., Sorrentino L., Monieri M., Fociani P., Mazzucchelli S., Bonzini M., Zerbi P., Sampietro G.M., Sabatino A.D., Corsi F. Inhibition of Fibroblast Activation Protein Restores a Balanced Extracellular Matrix and Reduces Fibrosis in Crohn's Disease Strictures Ex Vivo. *Inflamm Bowel Dis.* 2018. Vol. 24. № 2. P. 332-345. doi: 10.1093/ibd/izx008.

Отримано/Received 24.07.2022

Рецензовано/Revised 05.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 16.08.2022

Information about authors

U.A. Gaydar, PhD, Manager the pathomorphology of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; yuriigaidar14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8284-0908>

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

Mylostyva D.F., PhD, Senior Researcher the pathomorphology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: mylostivad@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3609-776x>

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.

Information about funding. The work is performed in accordance with the research plan of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

Authors' contribution. Gaydar U.A. — collection and conduct of morphological tests, analysis of the results; Stoikevich M.V. — collection of clinical data, text editing; Mylostyva D.F. — concept and desing of research, collection and conduct of tests, statistical processing and analysis of the results, writing an article; Petishko O.P. — statistical processing of material, editing of the article.

U.A. Gaydar, M.V. Stoikevich, D.F. Mylostyva, O.P. Petishko

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

Histo- and morphometric changes in the large intestine mucosa in Crohn's disease depending on the presence of fibrosis

Abstract. Background. One of the common complications of Crohn's disease is the development of fibrotic changes in the wall of the large intestine, and, as a result, the risk of strictures. Morphometric study of the cellular composition of large intestine biopsy samples is one of the extended links of the diagnostic criteria for inflammatory bowel diseases, which make it possible to predict the development of the disease. Changes in the number of fibroblasts, as components of mesenchymal cells, can be considered a protective reaction to the intestinal tissue damage. The purpose of the study was to reveal changes in the histo- and morphometric parameters of the large intestine mucosa depending on the development of intestinal fibrosis in Crohn's disease. **Materials and methods.** Colon biopsy samples from patients with Crohn's disease (n = 38) were examined histologically and morphometrically. According to morphological studies, patients were divided into two groups: with fibrotic changes in the intestinal wall (n = 10) and without fibrosis (n = 28). **Results.** Histologically, changes in the intestinal mucosa were observed in the form of altered integrity of the epithelium (78.3 %), crypt architectonics (34.2 %), mucosal edema (28.9 %), crypt abscesses (47.3 %). Fibrotic changes of the intestinal mucosa were found in 26.3 % of patients. The inflammatory infiltrate contained neutrophils, eosinophils, lymphocytes,

plasma cells, fibrocytes, and macrophages. At the same time, in the group of patients with Crohn's disease and fibrosis, the number of representatives of the inflammatory infiltrate was higher than in the group of patients with Crohn's disease without fibrosis. Patients with fibrotic changes in the intestinal wall were characterized by a higher density of inflammatory infiltrate the composition of which was dominated by macrophages and fibroblasts. Thickening of the intestinal mucosa was also observed in patients with fibrosis. The cause for such changes is the activation of the mechanism of fibrosis development against the background of inflammatory processes. Direct correlations were found between the fibrosis of the colon wall and the depth of crypts ($r = 0.35$; $p < 0.05$), the height of the crypt epithelium ($r = 0.41$; $p < 0.05$), cellular density of the infiltrate ($r = 0.45$; $p < 0.05$), the number of neutrophils ($r = 0.47$; $p < 0.05$), eosinophils ($r = 0.39$; $p < 0.05$), fibroblasts ($r = 0.57$; $p < 0.05$). **Conclusions.** In colon biopsy samples of patients with Crohn's disease and intestinal fibrosis, a denser and increased level of inflammatory infiltrate is noted. The active development of the fibrotic process is directly related to the high level of fibroblasts in the infiltrate.

Keywords: infiltrate; fibroblasts; inflammatory bowel diseases; cells; epithelium; fibrosis

УДК 616.36-003.826-008.8-07-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.506>

Завгородня Н.Ю., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Грабовська О.І., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Інсулінорезистентність та мікробні метаболіти кишечника при дитячому ожирінні

Резюме. Стаття присвячена вивченню вмісту фекальних коротколанцюгових жирних кислот (SCFA) та їх зв'язку з інсулінорезистентністю в дітей з ожирінням. Установлено, що кишкова мікрофлора в дітей з ожирінням характеризується змінами якісного складу та зростанням метаболічної активності кишкової мікрофлори. Помірне підвищення НОМА-ІР супроводжується зростанням концентрації прозапальних цитокінів, уміст яких корелює з умістом оцтової, пропіонової кислот, та зниженням метаболічної активності кишкової мікрофлори. Прогресування інсулінорезистентності супроводжується подальшим зростанням концентрації прозапальних цитокінів, рівень НОМА-ІР корелює з умістом пропіонової SCFA. Отже, модуляція вмісту SCFA може бути перспективним способом терапевтичного впливу з метою корекції інсулінорезистентності та ожиріння в дітей.

Ключові слова: ожиріння; діти; кишкова мікробіота; інсулінорезистентність

Вступ

Поширеність ожиріння серед дітей та підлітків, за офіційними даними ВООЗ, зростає з 4 до 18 % в усьому світі за останні 30 років, набувши характеру епідемії [1]. Персистенція та прогресування асоційованих з ожирінням метаболічних порушень — інсулінорезистентності, дисліпідемії, низькорівневого запалення — сприяють розвитку кардіоваскулярних захворювань, цукрового діабету 2 типу, жирової хвороби печінки, які значно погіршують якість, скорочують тривалість життя та збільшують смертність у молодому віці [2].

Роль кишкового мікробіому та його метаболічної активності в розвитку ожиріння та інсулінорезистентності останніми роками отримала численні докази [3]. Експериментальні тваринні та метагеномні дослідження довели причетність кишкової мікрофлори, а саме її здатності взаємодіяти з харчовими компонентами, до збільшення маси тіла, прогресування ожиріння та активності запалення, сформувавши гіпотезу «надмірного поглинання енергії», яка пояснює вплив інтестинальної мікрофлори на масу тіла хазяїна [4, 5]. За припущенням дослідників, певні групи бактерій через високу швидкість метаболізму здатні більш ефективно екстрагувати енергію з поживних речовин, а отже, сприяти розвитку ожиріння [6]. Основні метаболіти кишкової мікробіоти — коротколанцюгові жирні кислоти (short chain fatty acids,

SCFA), що утворюються шляхом ферментації неперетравлюваних вуглеводів, у тому числі харчових волокон, відіграють важливу роль у модуляції не тільки енергетичного, а й метаболічного та імунологічного гомеостазу за допомогою механізмів, пов'язаних із підтримкою цілісності та регуляції проникності кишкового бар'єра, локального імунного захисту, активності медіаторів запалення та продукції АТФ [7]. Шляхом епігенетичної регуляції та взаємодії зі специфічними рецепторами в різних компартментах SCFA збільшують поглинання глюкози та окиснення ліпідів у скелетних м'язах, зменшують ліпогенез та глюконеогенез у печінці, стимулюють адипогенез і термогенез, пригнічують ліполіз і зменшують активність запалення у жировій тканині [8, 9].

Зв'язок SCFA із гомеостазом глюкози та інсулінорезистентністю доведений у багатьох клінічних дослідженнях метаболізму кишечника в дорослих. Трансмисія штамів-продуцентів бутирату від худих донорів суб'єктам чоловічої статі з метаболічним синдромом призводить до підвищення чутливості до інсуліну [10]. Крім того, індуковане збагаченням раціону харчовими волокнами та резистентним крохмалем збільшення продукції SCFA також асоціюється з поліпшенням чутливості до інсуліну [11, 12]. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу саплементация раціону харчовими волокнами супроводжується зниженням рівня глікова-

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

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

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

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

ного гемоглобіну [13]. У той же час дослідження ролі SCFA при ожирінні та інсулінорезистентності в педіатричній популяції демонструють суперечливі результати [14, 15].

Таким чином, SCFA є ключовими компонентами, за допомогою яких мікробіота підтримує енергетичний та метаболічний гомеостаз. Механізми SCFA-сигналіну та їх зв'язок з ожирінням та інсулінорезистентністю в дітей є недостатньо вивченими, а отже, потребують активного дослідження, що може відкрити нові шляхи терапевтичної корекції та профілактики ожиріння та асоційованих із ним метаболічних розладів у дітей.

Метою нашого дослідження стало вивчення вмісту фекальних SCFA та їх зв'язку з інсулінорезистентністю в дітей з ожирінням.

Матеріали та методи

В обсерваційне когортне дослідження «випадок — контроль» включені 104 дитини з ожирінням віком від 10 до 17 років (середній вік — $12,15 \pm 2,51$ року), які перебували на лікуванні у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Критерієм включення в дослідження була наявність ожиріння. Критерії виключення з дослідження: наявність гострих інфекційних або хронічних запальних, автоімунних, еозинофільних захворювань кишечника, імунодефіцитні стани, застосування антибіотиків, інгібіторів протонної помпи, пробіотиків або ліків, здатних модулювати імунну систему (кортикостероїди, біологічні препарати), протягом останніх 6 місяців.

Пацієнти були поділені на групи залежно від індексу НОМА-IR: I групу становили 23 дитини із нормальним рівнем (НОМА-IR в межах 75 перцентиля відповідно до віку та статі), II група — 46 дітей із помірним підвищенням (НОМА-IR — до 6,0), III група — 35 дітей із значним підвищенням (НОМА-IR — понад 6,0). Контрольну групу становили 10 дітей із нормальною масою тіла та нормальним рівнем НОМА-IR.

Усім обстеженим проведені антропометричні дослідження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ). Оцінку стану трофіки проводили за рекомендаціями ВООЗ згідно з таблицями стандартних відхилень (Z-score) значень ІМТ відповідно до віку й статі [16]. При перевищенні ІМТ значень 2 стандартних відхилень діагностували ожиріння.

Рівень інсуліну у сироватці крові визначали імуноферментним аналізом (ІФА) за допомогою тест-набору «DRG International, Inc.» (ФРН). Кількісне визначення концентрації інтерлейкінів (ІЛ)-6, ІЛ-10, фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) в сироватці крові проводили шляхом ІФА за допомогою імуноферментного аналізатора «Stat Fax 303 Plus» (США).

Інсулінорезистентність (ІР) оцінювали за допомогою гомеостатичної моделі з визначенням індексу НОМА-IR, який розраховували за формулою:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)}}{22,5} [17].$$

Результати порівнювались з референтними значеннями [18].

Глікозильований гемоглобін визначали набором «Lachema» (Чеська Республіка).

Хроматографію фекальних SCFA пацієнтів проводили на хроматографі «Кристал-5000». Розраховували анаеробний індекс (АІ) як відношення суми концентрацій C_3 і C_4 до концентрації C_2 .

Для оптимізації математичної обробки результати вводили в базу даних, що побудована за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1 (серійний номер AGAR909 E415822FA). Відповідність виду розподілу даних до закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. Для опису даних застосовували медіану (Me), нижній (Q1, 25 %) та верхній (Q2, 75 %) квартилі. Для аналізу якісних ознак та порівняння їх частот використовували критерій хі-квадрат Пірсона (χ^2). Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче ніж 95,0 % ($p < 0,05$). Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

Дотримання етичних аспектів. Дослідження проведено відповідно до вимог Гельсінської декларації, Конвенції про права дитини, правил належної клінічної практики та належної лабораторної практики, національних нормативно-правових документів у сфері біоетики. До початку дослідження батьки пацієнтів надали інформовану згоду на його проведення. Усі процедури затверджені локальним комітетом з біоетики.

Результати

Характеристика метаболізму вуглеводів

У дітей III групи середній рівень глікемії натще був вірогідно вищим порівняно з дітьми I, II та контрольної груп, але залишався у межах нормоглікемії (табл. 1). Прогресування інсулінорезистентності (зростання НОМА-IR) супроводжувалось зростанням вмісту інсуліну та глікозильованого гемоглобіну. Так, рівень глікозильованого гемоглобіну в дітей II та III груп був вірогідно вищим від цього показника дітей I групи ($p \leq 0,05$) та групи контролю ($p \leq 0,05$). У дітей III групи вміст інсуліну був значно вищим порівняно з дітьми I ($p \leq 0,05$), II ($p \leq 0,05$) та контрольної ($p \leq 0,05$) груп.

Характеристика цитокінового профілю

Медіани рівнів прозапальних цитокінів зростали із збільшенням індексу НОМА-IR (рис. 1). Концентрація TNF- α у хворих II групи була в 1,8 раза вищою ($p > 0,05$), а у хворих III групи — у 2,0 раза вищою ($p < 0,05$), ніж у дітей I групи. Середній рівень ІЛ-6 у хворих II групи був вищим в 1,8 раза ($p > 0,05$), а у хворих III групи — у 2,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з дітьми I групи. У той же час медіани рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 у сироватці крові хворих II групи були нижчими в 1,3 раза ($p > 0,05$), у хворих III групи — в 1,9 раза ($p > 0,05$) порівняно з дітьми I групи.

Установлено наявність позитивного кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-6 та інсуліном ($r = 0,432$; $p < 0,05$), індексом НОМА-IR ($r = 0,416$; $p < 0,01$), TNF- α ($r = 0,768$; $p < 0,01$).

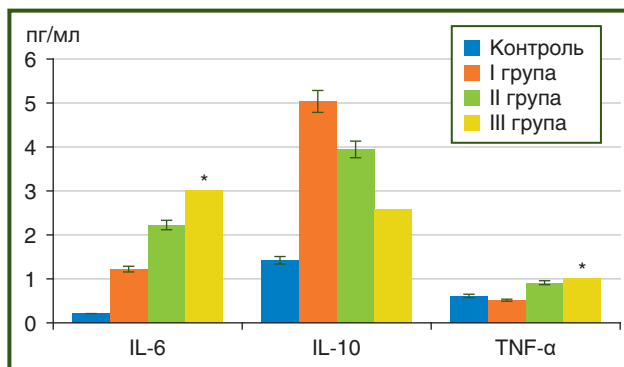
Характеристика вмісту фекальних SCFA

Порівняльний аналіз вмісту фекальних SCFA дітей досліджуваних груп продемонстрував вірогідне підвищення середнього рівня оцтової кислоти (C₂) у дітей III групи (p < 0,05) порівняно з дітьми контрольної групи (табл. 2). Медіана рівня пропіонової кислоти (C₃) була вищою у 3,4 раза в пацієнтів III групи (p < 0,05), у 2,5 раза в пацієнтів I групи (p < 0,05) порівняно з дітьми контрольної групи. У той же час у дітей II групи середній рівень C₃ був нижчим у 2,1 раза (p < 0,05) порівняно з дітьми III групи. Середній рівень бутирату (C₄) підвищувався незначно в дітей I та III груп (p > 0,05) відносно контрольної групи. Середній рівень сумарного вмісту SCFA у дітей I групи був в 2,1 раза вищим (p < 0,05), у дітей III групи у 2,0 раза вищим порівняно з групою контролю. Сумарний рівень SCFA дітей II групи підвищувався незначно щодо групи контролю й вірогідно відрізнявся від показника дітей I та III груп. Зміни фракцій SCFA призводили до вірогідного зменшення анаеробного індексу в дітей I групи в 2,3 раза, II групи — у 2,4 раза, III групи — в 1,9 раза (p < 0,05) порівняно з групою контролю.

Виявлено позитивну кореляцію вмісту C₃ із рівнем ІЛ-6 (r = 0,287; p = 0,046), інсуліном (r = 0,228; p = 0,02), індексом НОМА-ІR (r = 0,229; p = 0,019) у дітей з ожирінням. Уміст C₂ продемонстрував позитивний кореляційний зв'язок із TNF-α (r = 0,371; p = 0,01), АІ виявив негативну кореляцію з рівнем ІЛ-6 (r = -0,497; p < 0,05).

Обговорення

Мікробіота кишечника відіграє важливу роль у підтримці метаболічного гомеостазу, отже, порушення її якісного/кількісного складу та метаболічної активності може сприяти розвитку та прогресуванню ожиріння



Примітка. * — Вірогідність відмінностей за U-критерієм порівняно з показниками I групи, p < 0,05.

Рисунок 1 — Рівень цитокінів у сироватці крові обстежених хворих

[19]. Піонерські дослідження в експериментальних мишачих моделях надали докази цієї ролі, продемонструвавши трансмісію фенотипу ожиріння мишам із нормальною вагою шляхом інюкуляції вмісту сліпої кишки мишей з ожирінням [20], а також окремих штамів бактерій, виділених від людини з ожирінням [21]. В експериментах на тваринах підтверджені також базові механізми впливу мікробіоти на формування ожиріння, включаючи посилення екстракції та накопичення енергії, регуляцію всмоктування та метаболізму ліпідів і глюкози, ліпогенезу, індукцію низькорівневого запалення, модуляцію апетиту та секреції інтестинальних гормонів (рис. 2) [22].

На відміну від експериментальних, численні клінічні дослідження, проведені в педіатричній популяції, на жаль, не дійшли згоди щодо визначення специфічного для дитячого ожиріння мікробного профілю [22]. Вважається, що порушення співвідношення типів *Fir-*

Таблиця 1 — Порівняльна характеристика показників вуглеводного обміну, Ме (Q1; Q2)

Показники/одиноці виміру	Контроль, n = 10	I група, n = 23	II група, n = 46	III група, n = 35
Інсулін, мкОД/мл	11,3 (7,5; 13,85)	11,6 (7,8; 13,9)	22,6 (18,6; 25,7)*°	36,1 (32,0; 46,9)#°*
Глюкоза, ммоль/л	4,4 (4,3; 4,8)	4,5 (4,0; 4,88)	4,5 (4,2; 4,9)	4,97 (4,6; 5,3)#°*
НОМА-ІR	2,4 (1,6; 2,9)	2,3 (1,6; 2,3)	4,4 (3,7; 5,3)*°	7,8 (6,6; 9,8)#°*
Глікозильований гемоглобін, мкмоль фруктози/г Hb	3,67 (3,44; 4,94)	3,72 (3,13; 4,30)	3,91 (3,24; 4,97)*°	4,09 (3,32; 4,91)*

Примітки: * — вірогідність відмінностей між показниками за U-критерієм порівняно з групою контролю, p < 0,05; ° — вірогідність відмінностей між показниками за U-критерієм порівняно з I групою, p < 0,05; # — вірогідність відмінностей між показниками за U-критерієм порівняно з II групою, p < 0,05.

Таблиця 2 — Порівняльна характеристика фекальних SCFA обстежених дітей, Ме (Q1; Q2)

Показники	Контроль, n = 10	I група, n = 23	II група, n = 46	III група, n = 35
C ₂	0,02 (0,01; 0,02)	0,033 (0,018; 0,086)	0,029 (0,016; 0,057)	0,05 (0,025; 0,072)*
C ₃	0,01 (0,001; 0,01)	0,025 (0,011; 0,064)*	0,016 (0,01; 0,038)	0,034 (0,018; 0,063)#*
C ₄	0,07 (0,05; 0,09)	0,082 (0,046; 0,24)	0,07 (0,04; 0,11)	0,09 (0,049; 0,152)
Σ(C ₂ -C ₄)	0,09 (0,07; 0,11)	0,19 (0,089; 0,39)#*	0,121 (0,073; 0,21)	0,181 (0,109; 0,322)#*
АІ	5,13 (2,37; 6,5)	2,24 (1,51; 4,34)*	2,12 (1,28; 4,10)*	2,66 (0,64; 4,59)*

Примітки: * — вірогідність відмінностей за критерієм Тьюкі порівняно з групою контролю, p < 0,05; # — вірогідність відмінностей за критерієм Тьюкі порівняно з II групою, p < 0,05.

micutes і *Bacteroidetes*, а також продуцентів SCFA є підґрунтям розвитку ожиріння [24]. Діти з метаболічно нездоровим ожирінням демонструють значно нижчу видову та альфа-різноманітність мікробіому [25]. Низьке видове різноманіття, у свою чергу, асоціюється з підвищеним ризиком інсулінорезистентності, дисліпідемії та запалення [26]. Результати нашого дослідження збігаються з даними інших дослідників і демонструють зміни співвідношення анаеробних і факультативно анаеробних (аеробних) мікроорганізмів у дітей з ожирінням, маркером якого є вірогідне зниження AI в дітей досліджуваних груп.

Клінічні дослідження метаболічної активності інтестинальної мікробіоти у дітей з ожирінням наводять суперечливі результати. Так, Renata Barczyńska та співавт. (2018) встановили, що загальна кількість фекальних SCFA у дітей з ожирінням є нижчою порівняно з дітьми з нормальною вагою [27]. У той же час переважна більшість дослідників демонструють зростання концентрації фекальних SCFA у хворих з ожирінням [28, 29]. За результатами нашого дослідження виявлено підвищення сумарного вмісту фекальних SCFA переважно за рахунок C₂ та C₃ поряд із незначним підвищенням C₄ у дітей з ожирінням порівняно з дітьми з нормальною вагою, що збігається з даними Alessandra Riva та співавторів (2017),

які продемонстрували вірогідне підвищення вмісту ацетату, пропіонату, бутирату та загальної кількості SCFA в копрофільтраті дітей з ожирінням [28]. Yuanhuan Wei та колеги (2021) показали, що загальний вміст фекальних SCFA, а також концентрації окремих фракцій — ацетату та бутирату позитивно корелюють з ІМТ та показниками розподілу жирової тканини [30]. Тісний позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією фекального бутирату та індексом маси тіла також був продемонстрований в роботі Debmalya Nandy та співавт. (2022), які визнали C₄ фактором, що сприяє розвитку дитячого ожиріння [31]. Peter Gyarmati та колеги (2021) виявили залежність змін окремих фракцій SCFA від ступеня ожиріння, продемонструвавши вірогідне зростання концентрації бутирату та пропіонату в кишечному вмісті дітей із тяжким ступенем ожиріння [32].

Імовірними причинами кількісних змін SCFA у дітей з ожирінням на сьогодні визнані: 1) підвищення метаболічної активності кишкової мікробіоти суб'єктів з ожирінням, що супроводжується активною ферментацією субстратів та призводить до збільшення поглинання енергії, 2) порушення абсорбції SCFA через запалення низького ступеня, скорочення часу транзиту через кишечник або зміни патернів мікробного перекресного харчування [33]. Гіпотеза про здатність киш-

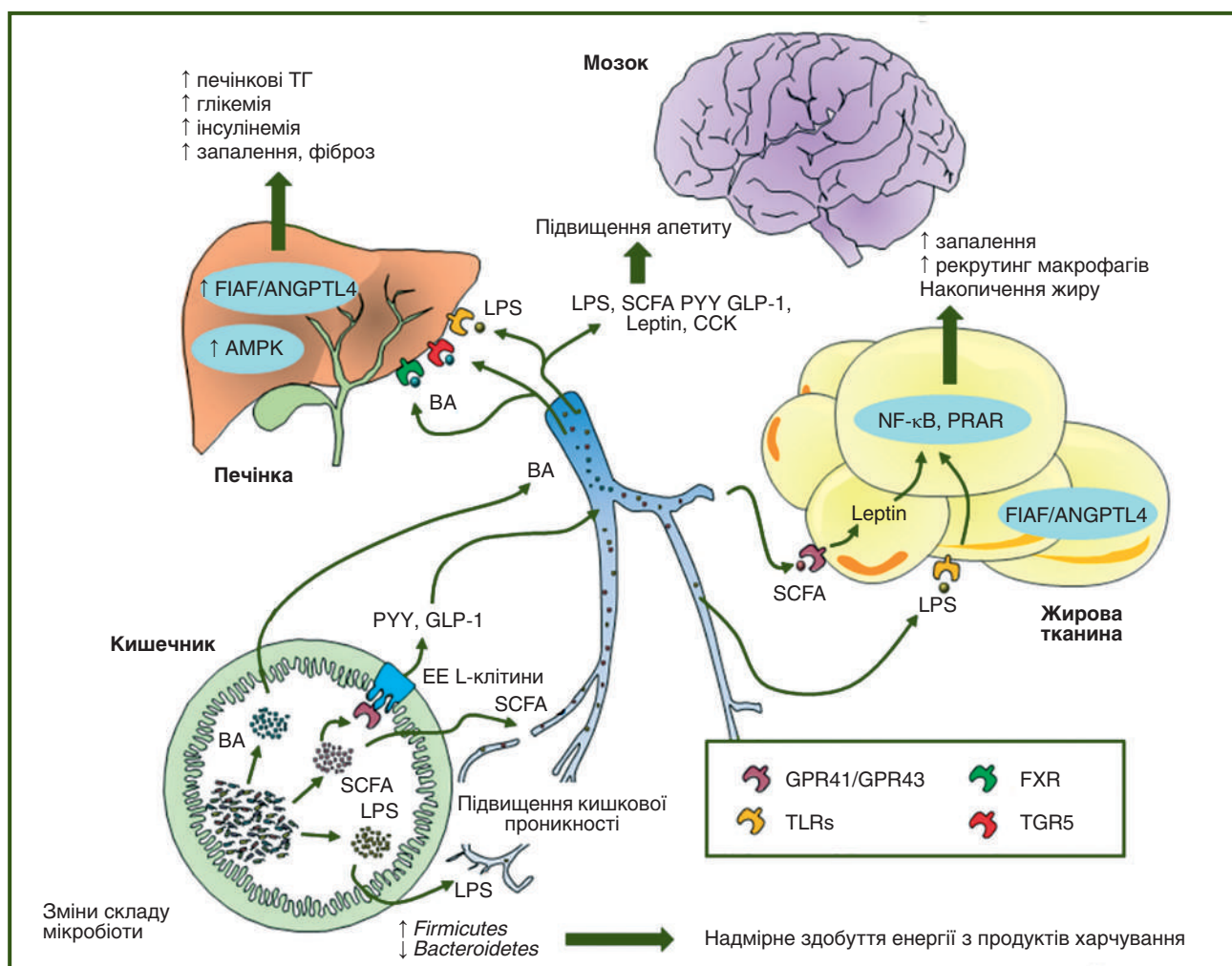


Рисунок 2 — Роль кишкової мікробіоти та SCFA у розвитку ожиріння [23]

кової мікробіоти контролювати масу тіла хазаяіна припускає, що певні групи мікроорганізмів мають вищу швидкість метаболізму поживних речовин, продукуючи більшу кількість SCFA, тому особи із таким типом мікробіоти екстрагують більшу кількість калорій і є схильними до ожиріння (рис. 3) [6].

Гіпотеза отримала підтвердження в експериментальній мишачій моделі ожиріння, яка продемонструвала зростання активності експресії ключових генів мікробіоти кишечника, відповідальних за катаболізм неперетравлених складних вуглеводів до SCFA, що супроводжувалось збільшенням концентрації C₂, C₃ та C₄ у кишечному вмісті та свідчило про здатність отримувати більшу кількість енергії з раціону, ніж суб'єкти без ожиріння [34]. У той же час Timothy A. Houtman

та співавт. (2022) не отримали переконливих доказів, не знайшовши асоціацію між ІМТ та загальною кількістю SCFA-продуцентів [35].

Розвиток інсулінорезистентності в дітей з ожирінням, за даними нашого дослідження, супроводжується вірогідним зниженням сумарної кількості SCFA за рахунок усіх фракцій, а наростання ступеня інсулінорезистентності призводить до зростання сумарної кількості SCFA, переважно за рахунок C₃. Індекс HOMA-IR ($r = 0,229$; $p = 0,019$) позитивно корелює з вмістом C₃ у дітей з ожирінням.

Зниження рівнів SCFA у кишечнику призводить до зниження секреції GLP-1 та PYY, що призводить до гіперінсулінемії та порушення метаболізму глюкози (рис. 4). У той же час зниження SCFA викликає під-

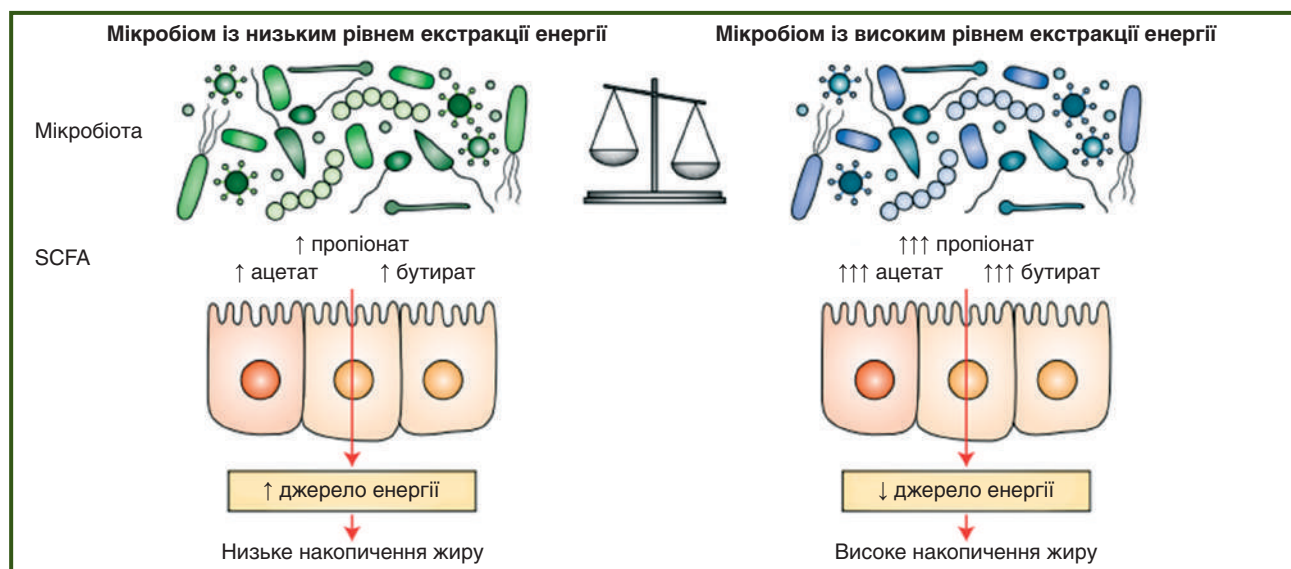


Рисунок 3 — Роль SCFA-продуцентів у розвитку ожиріння [7, модифікація]

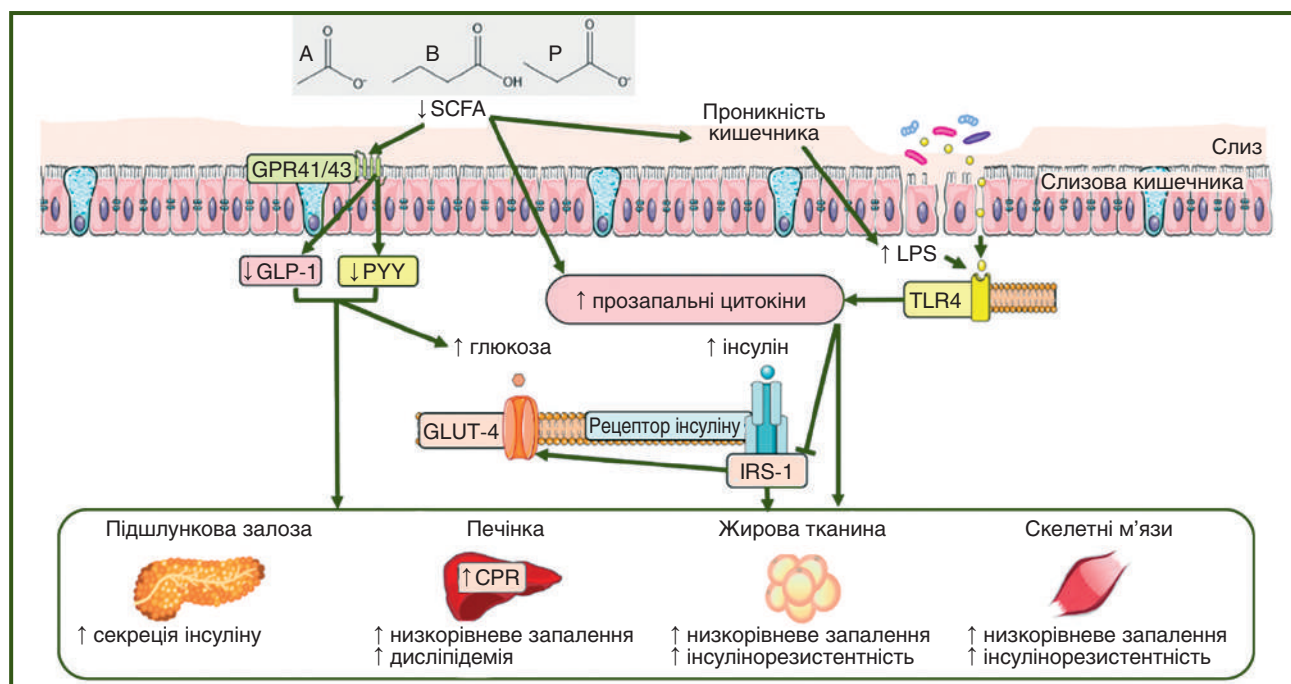


Рисунок 4 — Роль SCFA у розвитку запалення та інсулінорезистентності [36, модифікація]

вищення проникності слизової оболонки кишечника, активацію внутрішньоклітинних TLR4-асоційованих прозапальних каскадів, індукцію синтезу прозапальних цитокінів та розвиток інсулінорезистентності.

Наші дані збігаються з даними Нео Wu та колеги (2020), які довели, що інсулінорезистентність тісно пов'язана зі зниженням кількості продуцентів бутирату та функціональної здатності мікрофлори до продукції бутирату. Дослідження метагеному хворих із порушенням толерантності до глюкози та цукровим діабетом 2 типу продемонструвало зниження експресії бактеріальних генів, залучених у метаболізм бутирату [37]. Marilena Vitale та колеги (2021) показали, що концентрація бутирату у плазмі крові позитивно корелює з постпрандіальною чутливістю до інсуліну [38]. Продемонстровано також, що підвищення концентрації фекального бутирату асоціюється зі зниженням концентрації глюкози натще та HbA1c [13], а підвищення концентрації пропіонату в плазмі корелює з покращенням постпрандіальної чутливості до інсуліну [39].

У той же час зміни вмісту пропіонату мають суперечливий вплив на метаболічний гомеостаз. З одного боку, підвищення фекальних рівнів пропіонату за рахунок збільшення продукції або порушення всмоктування супроводжується зростанням ризику розвитку цукрового діабету 2 типу [40]. Крім того, в експериментальній тваринній моделі продемонстровано, що підвищення концентрації пропіонату сприяє накопиченню ліпідів і активації автофагії в жировій тканині, а отже, є промотором ожиріння та інсулінорезистентності [41]. З іншого боку, C₃ має антиобесогенні властивості, покращуючи глікемію натще, масу тіла та толерантність до інсуліну у тваринних моделях [42], а також має здатність протидіяти спричиненому діабетом ER стресу в гіпоталамусі [43]. Безпосередній вплив SCFA на секрецію інсуліну вважається суперечливим або взагалі відсутнім [44].

Продемонстровано, що зміни складу кишкової мікробіоти сприяють розвитку низькорівневого запалення в жировій тканині, що асоціюється з прогресуванням ожиріння і формуванням інсулінорезистентності [45]. Результати нашої роботи показали, що вміст прозапальних цитокінів (TNF- α та IL-6) зростає із збільшенням індексу НОМА-IR. Крім того, прозапальні цитокіни позитивно корелюють з вмістом окремих фракцій SCFA: C₃ — із рівнем IL-6 ($r = 0,287$; $p = 0,046$), C₂ — із TNF- α ($r = 0,371$; $p = 0,01$). AI виявив негативну кореляцію з рівнем IL-6 ($r = -0,497$; $p < 0,05$) у дітей з ожирінням. Отримані нами дані суперечать даним інших дослідників, які демонструють здатність SCFA-інтервенції призводити до вірогідного зниження системних маркерів запалення у суб'єктів з ожирінням [46], а також здатність ацетату та пропіонату знижувати експресію прозапальних цитокінів TNF- α та IL-6 в жировій тканині людини за рахунок модуляції функції лейкоцитів та адипоцитів, або до індукції вивільнення протизапальних цитокінів, таких як IL-10 [47]. Giuseppina Mattace Raso та колеги встановили, що додавання бутирату значно знижує печінкову експресію TNF- α , IL-1 β та IL-6, а отже, зменшує ступінь стеатозу печінки та запалення [48]. Імовірно,

отримані нами дані демонструють компенсаторний характер змін SCFA.

Таким чином, кишкова мікрофлора у дітей з ожирінням характеризується змінами якісного складу та зростанням метаболічної активності кишкової мікрофлори. Помірне підвищення НОМА-IR супроводжується зростанням концентрації прозапальних цитокінів, уміст яких корелює з вмістом оцтової, пропіонової кислот, та зниженням метаболічної активності кишкової мікрофлори. Прогресування інсулінорезистентності супроводжується подальшим зростанням концентрації прозапальних цитокінів, рівень НОМА-IR корелює з вмістом пропіонової SCFA. Отже, модуляція вмісту SCFA може бути перспективним способом терапевтичного впливу з метою корекції інсулінорезистентності та ожиріння в дітей.

Висновки

1. У дітей з ожирінням спостерігаються зміни якісного складу, що відображається у вірогідному зниженні анаеробного індексу, та підвищення метаболічної активності кишкового мікробіому.
2. Розвиток інсулінорезистентності з помірним підвищенням НОМА-IR супроводжується формуванням прозапального цитокінового профілю та зниженням вмісту фекальних SCFA.
3. Прогресування інсулінорезистентності призводить до зростання активності запалення, що корелює з вмістом фекального пропіонату.
4. Модуляція вмісту SCFA може бути ймовірним способом підвищення ефективності лікування та профілактики ожиріння та інсулінорезистентності у дітей.

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 відділення дитячої гастроентерології Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі батьки пацієнтів підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів у роботу над статтею. *Завгородня Н.Ю.* — концепція та дизайн дослідження, відбір пацієнтів, обробка клінічних даних, редагування тексту; *Татарчук О.М.* — збір та проведення імунологічних досліджень, аналіз отриманих результатів, написання статті; *Кленіна І.А., Грабовська О.І.* — збір та обробка матеріалу, проведення біохімічних досліджень, аналіз отриманих результатів, написання статті; *Петішко О.П.* — статистична обробка матеріалу, написання статті.

Список літератури

1. *Obesity and overweight.* <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. *Horesh A., Tsur A.M., Bardugo A., Twig G. Adolescent and Childhood Obesity and Excess Morbidity and Mortality in Young Adulthood — a Systematic Review. Curr Obes Rep. 2021. Vol. 10(3). P. 301-310. doi: 10.1007/s13679-021-00439-9.*

3. Orsso C.E., Peng Y., Deehan E.C. et al. Composition and Functions of the Gut Microbiome in Pediatric Obesity: Relationships with Markers of Insulin Resistance. *Microorganisms*. 2021. Vol. 9(7). P. 1490. doi: 10.3390/microorganisms9071490.
4. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009. 457(7228). P. 480-484. doi: 10.1038/nature07540.
5. Turnbaugh P.J., Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Knight R., Gordon J.I. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*. 2009. Vol. 1(6). P. 6ra14. doi: 10.1126/scitranslmed.3000322.
6. Bäckhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. Vol. 101(44). P. 15718-23. doi: 10.1073/pnas.0407076101.
7. Cani P.D., Van Hul M., Lefort C., Depommier C., Rastelli M., Everard A. Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nat Metab*. 2019. Vol. 1(1). P. 34-46. doi: 10.1038/s42255-018-0017-4.
8. Bastos R.M.C., Rangel É.B. Gut microbiota-derived metabolites are novel targets for improving insulin resistance. *World J Diabetes*. 2022. Vol. 13(1). P. 65-69. doi: 10.4239/wjd.v13.i1.65.
9. Jang H.R., Lee H.Y. Mechanisms linking gut microbial metabolites to insulin resistance. *World J Diabetes*. 2021. Vol. 12(6). P. 730-744. doi: 10.4239/wjd.v12.i6.730.
10. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 143(4). P. e913-e917.
11. Zhang L., Ouyang Y., Li H., et al. Metabolic phenotypes and the gut microbiota in response to dietary resistant starch type 2 in normal-weight subjects: a randomized crossover trial. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9(1). P. 4736. doi: 10.1038/s41598-018-38216-9.
12. Sandberg J.C., Björck I.M.E., Nilsson A.C. Impact of rye-based evening meals on cognitive functions, mood and cardiometabolic risk factors: a randomized controlled study in healthy middle-aged subjects. *Nutrition Journal*. 2018. Vol. 17(1). P. 102. doi: 10.1186/s12937-018-0412-4.
13. Zhao L., Zhang F., Ding X. et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018. Vol. 359(6380). P. 1151-1156. doi: 10.1126/science.aao5774.
14. Petraroli M., Castellone E., Patianna V., Esposito S. Gut microbiota and obesity in adults and children: The state of the art. *Front Pediatr*. 2021. Vol. 9. P. 1-9. doi: 10.3389/fped.2021.657020.
15. Zavorodnia N.Yu., Lukianenko O.Yu., Klenina I.A., Hrabovska O.I., Tatarchuk O.M., Vishnarevska N.S. Assessment of the intestinal microbiota and fecal short-chain fatty acids content in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Гастроентерологія*. 2020. T. 54(1). C. 56-62. doi: 10.22141/2308-2097.54.1.2020.199143.
16. World Health Organization: Growth reference 5–19 years. BMI-for-age (5–19 years). URL: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>
17. Gungor N., Saad R., Janosky J., Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2004. Vol. 144(1). P. 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.09.045>
18. Shashaj B., Luciano R., Contoliet B. et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta diabetologica*. 2016. Vol. 53(2). P. 251-260. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0782-4>
19. Holmes Z.C., Silverman J.D., Dressman H.K., et al. Short-Chain Fatty Acid Production by Gut Microbiota from Children with Obesity Differs According to Prebiotic Choice and Bacterial Community Composition. *mBio*. 2020. Vol. 11(4). P. 00914-20. doi: 10.1128/mBio.00914-20.
20. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006. Vol. 444(7122). P. 1027-1031. doi: 10.1038/nature05414.
21. Fei N., Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J*. 2013. Vol. 7(4). P. 880-884. doi: 10.1038/ismej.2012.153.
22. Gawlik A., Salonen A., Jian C. et al. Personalized approach to childhood obesity: Lessons from gut microbiota and omics studies. Narrative review and insights from the 29th European childhood obesity congress. *Pediatr Obes*. 2021. Vol. 16(10). P. e12835. doi: 10.1111/ijpo.12835.
23. Breton J., Galmiche M., Déchelotte P. Dysbiotic Gut Bacteria in Obesity: An Overview of the Metabolic Mechanisms and Therapeutic Perspectives of Next-Generation Probiotics. *Microorganisms*. 2022. Vol. 10(2). P. 452. doi: 10.3390/microorganisms10020452.
24. Baranowski T., Motil K.J. Simple Energy Balance or Microbiome for Childhood Obesity Prevention? *Nutrients*. 2021. Vol. 13(8). P. 2730. doi: 10.3390/nu13082730.
25. Alcazar M., Escribano J., Ferré N. et al. Gut microbiota is associated with metabolic health in children with obesity. *Clin Nutr*. 2022. Vol. 41(8). P. 1680-1688. doi: 10.1016/j.clnu.2022.06.007.
26. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013. Vol. 500. P. 541-546. doi: 10.1038/nature12506.
27. Barczyńska R., Litwin M., Sliżewska K. et al. Bacterial Microbiota and Fatty Acids in the Faeces of Overweight and Obese Children. *Pol J Microbiol*. 2018. Vol. 67(3). P. 339-345. doi: 10.21307/pjm-2018-041.
28. Riva A., Borgo F., Lassandro C. et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol*. 2017. Vol. 19. P. 95-105. doi: 10.1111/1462-2920.13463
29. Murugesan S., Ulloa-Martínez M., Martínez-Rojano H. et al. Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015. Vol. 34(7). P. 1337-1346. doi: 10.1007/s10096-015-2355-4.
30. Wei Y., Liang J., Su Y. et al. The associations of the gut microbiome composition and short-chain fatty acid concentrations with body fat distribution in children. *Clin Nutr*. 2021. Vol. 40(5). P. 3379-3390. doi: 10.1016/j.clnu.2020.11.014.
31. Nandy D., Craig S.J.C., Cai J. et al. Metabolomic profiling of stool of two-year old children from the INSIGHT study reveals links between butyrate and child weight outcomes. *Pediatr Obes*. 2022. Vol. 17(1). P. e12833. doi: 10.1111/ijpo.12833.
32. Gyarmati P., Song Y., Dotimas J., Yoshida G., Christison A. Cross-sectional comparisons of gut microbiome and short-chain fatty acid levels among children with varied weight classifications. *Pediatr Obes*. 2021. Vol. 16(6). P. e12750. doi: 10.1111/ijpo.12750.
33. Jaimes J.D., Slavičková A., Hurych J. et al. Stool metabolome-microbiota evaluation among children and adolescents with obesity, overweight, and normal-weight using ¹H NMR and 16S rRNA gene profiling. *PLoS One*. 2021. Vol. 16(3). P. e0247378. doi: 10.1371/journal.pone.0247378.

34. Cho I., Yamanishi S., Cox L. et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*. 2012. Vol. 488(7413). P. 621-6. doi: 10.1038/nature11400.
35. Houtman T.A., Eckermann H.A., Smidt H., de Weerth C. Gut microbiota and BMI throughout childhood: the role of firmicutes, bacteroidetes, and short-chain fatty acid producers. *Sci Rep*. 2022. Vol. 12(1). P. 3140.
36. Huang L., Thonusin C., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. Impacts of gut microbiota on gestational diabetes mellitus: a comprehensive review. *Eur J Nutr*. 2021. Vol. 60(5). P. 2343-2360. doi: 10.1007/s00394-021-02483-6.
37. Wu H., Tremaroli V., Schmidt C., et al. The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Cell Metab*. 2020. Vol. 32(3). P. 379-390.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.011
38. Vitale M., Giacco R., Laiola M. et al. Acute and chronic improvement in postprandial glucose metabolism by a diet resembling the traditional Mediterranean dietary pattern: Can SCFAs play a role? *Clin Nutr*. 2021. Vol. 40(2). P. 428-437. doi: 10.1016/j.clnu.2020.05.025
39. Vetrani C., Costabile G., Luongo D., et al. Effects of whole-grain cereal foods on plasma short chain fatty acid concentrations in individuals with the metabolic syndrome. *Nutrition*. 2016. Vol. 32(2). P. 217-221. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.006.
40. Sanna S., van Zuydam N.R., Mahajan A., et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*. 2019. Vol. 51(4). P. 600-605. doi: 10.1038/s41588-019-0350-x.
41. Jia Z., Chen X., Chen J., et al. ACS3 in brown fat drives pro-pionate catabolism and its deficiency leads to autophagy and systemic metabolic dysfunction. *Clin Transl Med*. 2022. Vol. 12(2). P. e665. doi: 10.1002/ctm2.665.
42. Heimann E., Nyman M., Degerman E. Propionic acid and butyric acid inhibit lipolysis and de novo lipogenesis and increase insulin-stimulated glucose uptake in primary rat adipocytes. *Adipocytes*. 2015. Vol. 4(2). P. 81-88. doi: 10.4161/21623945.2014.960694.
43. Natrus L.V., Osadchuk Y.S., Lisakovska O.O., Labudzynskiy D.O., Klys Y.G., Chaikovskiy Y.B. Effect of Propionic Acid on Diabetes-Induced Impairment of Unfolded Protein Response Signaling and Astrocyte/Microglia Crosstalk in Rat Ventromedial Nucleus of the Hypothalamus. *Neural Plast*. 2022. Vol. 2022. P. 6404964. doi: 10.1155/2022/6404964.
44. Liu J.L., Segovia I., Yuan X.L., Gao Z.H. Controversial Roles of Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids (SCFAs) on Pancreatic β -Cell Growth and Insulin Secretion. *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21(3). P. 910. doi: 10.3390/ijms21030910.
45. Musso G., Gambino R., Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33(10). P. 2277-2284.
46. Eslick S., Thompson C., Berthon B., Wood L. Short-chain fatty acids as anti-inflammatory agents in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2022. Vol. 80(4). P. 838-856. doi: 10.1093/nutrit/nuab059.
47. Salazar J., Angarita L., Morillo V. et al. Microbiota and Diabetes Mellitus: Role of Lipid Mediators. *Nutrients*. 2020. Vol. 12(10). P. 3039. doi: 10.3390/nu12103039.
48. Mattace Raso G., Simeoli R., Russo R., et al. Effects of sodium butyrate and its synthetic amide derivative on liver inflammation and glucose tolerance in an animal model of steatosis induced by high fat diet. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8(7). P. e68626.

Отримано/Received 02.08.2022

Рецензовано/Revised 16.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 21.08.2022 ■

Information about authors

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>

Klenina I.A., PhD, Head 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>.

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

Hrabovska O.I., Researcher of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6688-6623>

Petishko O.P., 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.

Information about funding. The work is carried out in accordance with the scientific research plan of the Children's Gastroenterology Department of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". All parents of patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Zavhorodnia N.Yu. — research concept and design, patient selection, clinical data processing, text editing; Tatarchuk O.M. — collecting data and conducting immunological studies, analysis of the obtained results, writing the article; Klenina I.A., Hrabovska O.I. — collection and processing of material, conducting biochemical studies, analysis of the obtained results, writing the article; Petishko O.P. — statistical processing of the material, writing the article.

N.Yu. Zavhorodnia, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, O.I. Hrabovska, O.P. Petishko

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

Insulin resistance and intestinal microbial metabolites in childhood obesity

Abstract. The article deals with the study on the content of fecal short-chain fatty acids (SCFA) and their association with insulin resistance in obese children. It was found that intestinal microflora in obese children is characterized by changes in the qualitative composition and increased metabolic activity of the intestinal microflora. A moderate increase of HOMA-IR is accompanied by elevated concentration of anti-inflammatory cytokines, the content of which correlates with that of acetic, propionic acid and a

decrease in the metabolic activity of intestinal microflora. The progression of insulin resistance is accompanied by a further increase in the concentration of anti-inflammatory cytokines, the level of HOMA-IR correlates with the level of propionic SCFA. Thus, modulation of SCFA content may be a promising way of therapeutic influence to correct insulin resistance and obesity in children.

Keywords: obesity; children; intestinal microbiota; insulin resistance



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України. Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

АФОСИЛ

PHOSPHOcomplex®

у 10

разів потужніший*



Суперсила АФОСИЛА®

- Захищає печінку
- Стимулює відновлення гепатоцитів
- Допомогає позбутися токсинів
- Чинить протизапальну дію

PHOSPHOcomplex® – торговельна марка Gnosis.

*Мається на увазі підвищення біодоступності до 10 разів в порівнянні зі звичайним силімарином згідно з інформаційним листом щодо властивостей компонентів дієтичної добавки «АФОСИЛ».

1. EUROPEAN JOURNAL OF DRUG METABOLISM AND PHARMACOKINETICS, 1993, Vol. 18, No.3, pp. 289-297. Comparative pharmacokinetics of silypide and silymarin in rats. P. MORAZZON¹, A. MONTALBETTI¹, S. MALANDRINO¹ and G. PIFFERI². ¹Inverni della Beffa Research and Development Laboratories, Milan, Italy. ²Istituto di Chimica Farmaceutica, Università di Milano, Milan, Italy.
2. EUROPEAN JOURNAL OF DRUG METABOLISM AND PHARMACOKINETICS, 1990, Vol. 15, No.4, pp. 333-338. Pharmacokinetic studies on IdB 1016, a silybinphosphatidylcholine complex, in healthy human subjects. N. BARZAGHI, F. CREMA, G. GATTI, G. PIFFERI* and E. PERUCCA, Department of Medical Pharmacology, University of Pavia, Italy. *Inverni della Beffa Research Laboratories, Milan, Italy.
3. Effect of Silymarin on Chemical, Functional, and Morphological Alterations of the Liver. A Double-Blind Controlled Study. H.A. SALMI & S. SARNA. Central Military Hospital 1, and Dept. of Public Health Science, University of Helsinki, Helsinki, Finland.
4. Г.В. Осьодло, О.О. Федорова. Комбінований захист печінки – основа сучасної гепатопротекції. Рациональна фармакотерапія. 2016. №2 (39). С. 45-52. <https://rpht.com.ua/archive/2016/2%2839%29/pages-45-52/kombinovanij-zahist-pechinki-osnova-suchasnoyi-hepatoprotekciji->
5. Hawke R.L., Schriber S.J., Soule T.A. et al.; SYNCH Trial Group. Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C // J. Clin. Pharmacol. 2010. Vol. 50. № 4. P. 434-449.
6. Lin YL, Hsu YC, Chiu YT, Huang YT. Antifibrotic effects of a herbal combination regimen on hepatic fibrotic rats. Phytother Res 2008; 22(1):69-76.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах. **АФОСИЛ®**. Дієтична добавка. Звіт № 3/28-A-477-21-69524 АЕ від 15.04.2021 р. **Склад:** екстракт артишоку 250 мг, ФОСФОкомплекс силібіну 80 мг, вітамін Е 24 мг, сухий екстракт чорного перцю 5 мг. Не є лікарським засобом. **Спосіб споживання та рекомендована добова доза:** дорослим по 1 капсулі 1-2 рази на добу (ранку та ввечері) після прийому їжі, запиваючи водою. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально. Інформація з листка-вкладки дієтичної добавки АФОСИЛ® подана скорочено. UA-APHO-IMI-102022-013

Найменування виробника: Sensilab d.o.o, Verovskova ulica 55 A, 1000 Ljubljana, Словенія, на замовлення SENSILAB Polska Sp. z o.o. – S.K.A., ul. Gen. Mariana Langiewicza 58, 95-05 Konstancin Łódzki, Польща. **Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів):** ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», бул. В. Гавела, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33.

 **acino**

УДК 616.33+392.092

Гіперамоніємія при хронічних захворюваннях печінки: чому потрібно бити на сполох?

Резюме. Гіперамоніємія розвивається при хронічних захворюваннях печінки (ХЗП) унаслідок порушення її детоксикаційної функції і викликає мультиорганну дисфункцію: впливає на астроцити, індукує окиснювальний стрес, ендотеліальну дисфункцію, індуцибельну ізоформу синтази оксиду азоту (iNOS), активує зірчасті клітини печінки, викликає апоптоз гепатоцитів, ураження нирок і саркопенію (протеоліз скелетних м'язів). При ХЗП і гіперамоніємії формується порочне коло: пошкодження печінки призводить до збільшення вмісту амонію, а підвищення рівня амонію викликає патологічні зміни в зірчастих клітинах людини, порушує внутрішньоклітинну гемодинаміку, збільшує портальну гіпертензію, посилює формування фіброзу печінки, що призводить до прогресування ХЗП. Тому гіперамоніємія є мішенню для лікування хронічних захворювань печінки. Пріоритетним напрямком у боротьбі з гіперамоніємією є застосування L-орнітину-L-аспартату (Гепа-Мерц), стабільної солі орнітину й аспарагінової кислоти, яка забезпечує подвійний механізм детоксикації амонію: зв'язування аміаку в орнітиновому циклі сечовиноутворення в печінці (основний шлях) і зв'язування токсину з глутаматом з утворенням глутаміну в печінці, м'язовій тканині й клітинах астроглії головного мозку. Велика доказова база контрольованих випробувань підтверджує високу ефективність і добру переносимість препарату Гепа-Мерц у пацієнтів із ХЗП. Доведено, що призначення Гепа-Мерц знижує рівень аміаку й трансаміназ, покращує клінічний стан пацієнтів, запобігає прогресуванню ХЗП.

Ключові слова: хронічні захворювання печінки; гіперамоніємія; зірчасті клітини; L-орнітин-L-аспартат; Гепа-Мерц

Головним джерелом накопичення аміаку в організмі людини є окиснювальне дезамінування амінокислот, тобто білковий катаболізм: азот сечовини становить близько 90 % усього азоту, що екскретується. До додаткових джерел утворення аміаку належать: розкладання сечовини й білка уреазопозитивною мікрофлорою шлунково-кишкового тракту, утворення аміаку в м'язовій тканині при фізичному навантаженні, розпад глутаміну в тонкій кишці, абсорбція амонію в нирках при гіпокаліємії і/або алкалозі [1].

Детоксикація аміаку в організмі здійснюється переважно в мітохондріях перипортальних гепатоцитів за рахунок зв'язування в орнітиновому циклі з амінокислотами й утворенням нетоксичної сечовини (рис. 1). Частково детоксикація аміаку відбувається в м'язовій тканині в процесі синтезу глутаміну за участю ферменту глутамінсинтази. Ця реакція з меншою інтенсивністю відбувається в астроцитах головного мозку й перивенозних гепатоцитах печінки. Кінцевим продуктом цих перетворень є нетоксичний глутамін, який виділяється із сечею [1, 2].

Підвищення вмісту аміаку в крові визначається як гіперамоніємія. Вона розвивається в організмі людини насамперед при хронічних захворюваннях печінки (ХЗП) унаслідок порушення її детоксикаційної функції. До причин цього відносять зниження активності орнітинового циклу й глутамінсинтазної реакції при печінково-клітинній недостатності й портосистемне шунтування при розвитку й прогресуванні портальної гіпертензії. У свою чергу, це призводить до підвищення концентрації амонію в крові і його подальшого накопичення [3–5].

Гіперамоніємія при ХЗП — це тяжкий стан, який призводить:

— до надмірного накопичення глутаміну в головному мозку, що викликає набухання й набряк астроцитів, пригнічення синтезу гамма-аміномаєляної кислоти, порушення трансмембранного переносу електrolітів, зниження концентрації α -кетоглутарату, пригнічення трансамінування й синтезу нейромедіаторів. Ці патологічні процеси посилюють гіпоксію і гіпоенергізацію астроцитів, нейронів і призводять до розвитку печін-

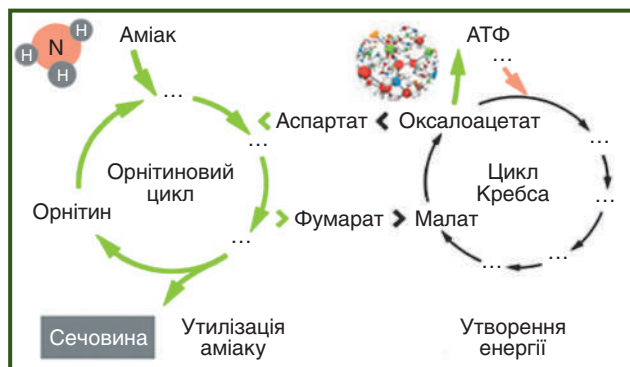


Рисунок 1 — Цикл Кребса

кової енцефалопатії, яка супроводжується підвищеною стомлюваністю, слабкістю, дратівливістю, інверсією сну (сонливість вдень і безсоння вночі), порушенням мовлення, зміною почерку, неухважністю за кермом і при виконанні роботи, що вимагає підвищеної концентрації уваги, тремором, зниженням м'язових рефлексів [8];

— активації зірчастих клітин печінки (ЗКП) і, як наслідок, посиленого колагенуутворення й прогресуючого фіброзування, порушення внутрішньопечінкової гемодинаміки і формування портальної гіпертензії [11];

— саркопенії — протеолізу скелетних м'язів, що підвищує ризик сепсису й смерті при цирозі печінки (ЦП) [9, 10, 12];

— ураження нирок і розвитку ниркової недостатності [11–13].

Усе це обумовлює актуальність проблеми гіперамоніємії і вимагає ранньої діагностики й активної боротьби з нею. Сучасне патогенетичне лікування дозволяє не тільки зупинити прогресування ХЗП, але й іноді — врятувати життя людини.

Нове в патогенезі хронічних захворювань печінки: зірчасті клітини й амонії

Відомо, що в патогенезі хронічних захворювань печінки (хронічних вірусних, алкогольних, лікарських гепатитів, неалкогольної жирової хвороби печінки, автоімунних хвороб печінки, генетичних дефектів ферментів орнітинового циклу в печінці) основною ланкою в розвитку запалення й фіброзу є активація зірчастих клітин.

Зірчасті клітини, або клітини Іто, — це клітини, які накопичують жир у певній ділянці печінки, відомій як перисинусоїдальний простір, або простір Діссе, і з цієї причини вони також відомі як печінкові ліпоцити. Тіло зірчастої клітини має видовжену форму з ядрами овальної або витягнутої форми. Окрім того, що в ньому містяться крихітні крапельки вітаміну А, у цитоплазмі знаходяться невеликий комплекс Гольджі поблизу ядра і добре розвинений ендоплазматичний ретикулум. Зірчасті клітини виробляють широкий спектр білків цитоскелета й сполучної тканини, таких як дезмін, віментин, актин, тубулін, фібронектин, колаген і ламінін [12].

У дослідженні R. Jalan et al. було показано, що активація зірчастих клітин також обумовлена гіперамоніємією, яка призводить до посиленого колагенуутворення й прогресуючого фіброзування [9]. Зірчасті клітини диференціюються в міофібробластоподібні клітини, які набувають скоротливих, прозапальних і фіброгенетичних властивостей. При цьому ЗКП проліферують, з них зникають краплі жиру, збільшується ендоплазматична мережа, з'являється специфічний білок гладеньких м'язів (α -актин) і збільшується кількість рецепторів до цитокінів, що стимулюють проліферацію і фіброгенез.

Активовані ЗКП мігрують і акумулюються в місці ураження тканини печінки, при цьому секретують велику кількість позаклітинного матриксу й одночасно регулюють деградацію цих молекул на рівнях транскрипції і посттранскрипції. Підвищення вмісту інформаційної колагенової РНК є опосередкованим фактором, що підвищує синтез колагену активованими ЗКП. Крім цього, ЗКП експресують велику кількість нейроендокринних маркерів (релін, нестин, нейротрофіни, синаптофізин і гліально-фібрилярні кислотні протеїни). ЗКП несуть рецептори нейротрансмітерів, виділяють прозапальні цитокіни, нейрофільний і моноцитарний хемоатрактанти, які посилюють запальну реакцію в ураженій печінці [15].

Фіброз печінки є основним, етіологічно незалежним шляхом прогресування хронічних дифузних захворювань печінки, навіть до цирозу. Він асоціюється зі зміною кількісного і якісного складу екстрацелюлярного колагенового матриксу (ЕКМ). При виражених стадіях фіброзу печінка містить приблизно в 6 разів більше ЕКМ, ніж у нормі, а в його складі визначаються колагени 1, 3 і 4 типів, фібронектин, ундулін, еластин, ламінін, гіалуронан і протеоглікани. Зниження швидкості резорбції ЕКМ і виведення молекул металопротеїназ є в основному наслідком вивільнення їх специфічних інгібіторів. Результатом превалювання процесів утворення позаклітинного матриксу над його руйнуванням є формування фіброзного рубця, при цьому фіброз на ранніх стадіях розвитку — процес оборотний, а цироз із характерними зшивками між колагеновими волокнами і вузлами регенерації — необоротний. Прогресуюче накопичення й відкладання позаклітинного матриксу в просторі Діссе призводять до зникнення фенестрів ендотелію, капіляризації і стенозування синусоїдів з поступовим розвитком портальної гіпертензії [16–18].

У дослідженні R. Jalan et al. [9] було виявлено, що додатковим фактором ризику портальної гіпертензії при гіперамоніємії є нітрозативний стрес, що є причиною порушень печінкової гемодинаміки. При цьому спостерігається збільшення білкової експресії показників нітрозативного стресу: індукованої NO-синтази (iNOS), ендотеліальної NO-синтази (eNOS), кавеоліну-1 (внутрішньоклітинного інгібітора eNOS) і 3-N-тирози́ну. При застосуванні орнітину спостерігалось зниження експресії iNOS, кавеоліну-1 і 3-N-тирози́ну і відновлення ферментативної активності eNOS [9].

Отже, за наявності ХЗП і гіперамоніємії формується порочне коло: пошкодження печінки призводить до збільшення вмісту амонію, а підвищення рівня амонію викликає патологічні зміни в зірчастих клітинах людини, порушує внутрішньоклітинну гемодинаміку, збільшує портальну гіпертензію, посилює формування фіброзу печінки, що призводить до прогресування хронічних захворювань печінки.

Тому гіперамоніємія є мішенню для лікування ХЗП [9].

Гепа-Мерц у лікуванні хронічних захворювань печінки для зменшення гіперамоніємії і створення передумов для відновлення функцій і цілісності печінки

Зниження рівня аміаку є патогенетичним підходом до лікування ХЗП, що дозволяє зменшувати клінічні прояви захворювання й активацію ЗКП, покращувати печінковий кровотік і перешкоджати розвитку й прогресуванню фіброзу печінки. З цією метою пріоритетним напрямком є застосування оригінального L-орнітин-L-аспартату (LOLA; Гепа-Мерц), стабільної солі орнітину й аспарагінової кислоти, яка забезпечує подвійний механізм детоксикації амонію: зв'язування аміаку в орнітиновому циклі сечовиноутворення в печінці (основний шлях) і зв'язування токсину з глутаматом з утворенням глутаміну в печінці, м'язовій тканині й клітинах астроглії головного мозку [19, 21].

Орнітин і аспартат — попередники аргініну в циклі Кребса, донатора оксиду азоту, який покращує функцію ендотелію; знижує рівень аміаку в крові, що сприяє деактивації зірчастих клітин печінки і зменшує їх контрактильність, збільшує активність eNOS, впливаючи на внутрішньопечінковий кровотік; покращує функції гепатоцитів за рахунок покращення енергетичних процесів (синтезу АТФ), регенерації гепатоцитів, синтезу білка. У свою чергу, деактивація ЗКП, підвищення активності eNOS, продукція оксиду азоту в судинах печінки гальмують розвиток фіброзу печінки [20].

Також важливим ефектом препарату є посилення бета-окиснення жирних кислот у мітохондріях, зниження якого є одним з провідних патогенетичних факторів формування надлишку вільних жирних кислот і відкладення їх у печінці [26]. Орнітин відіграє важливу роль у синтезі поліамінів (спермін, спермідин, путресцин) — біологічно активних речовин, що регулюють синтез білка, ріст і диференціацію клітин, а також продукцію енергетичних субстанцій (нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат — НАДФ) [31]. Аспартат чинить безпосередню цитопротекторну дію на гепатоцити, запобігаючи зниженню внутрішньоклітинної концентрації АТФ в уражених гепатоцитах і викиду трансаміназ із гепатоцитів, зменшуючи таким чином пошкодження тканини печінки [32].

Доведено, що гепатопротекторна дія Гепа-Мерц реалізується за рахунок його метаболітів. Із L-орнітину-L-аспартату утворюється L-глутамат, який під впливом ферментів розпадається на L-глутамін і глутатіон.

Останній є антиоксидантом і зменшує гепатоцелюлярне пошкодження (трансаміназний шлях). З L-аргініну утворюється оксид азоту, який покращує мікроциркуляцію в печінці (цикл сечовини) (рис. 2).

Гепа-Мерц — доведена ефективність і безпека в лікуванні гіперамоніємії при хронічних захворюваннях печінки

На сьогодні накопичена велика доказова база контрольованих випробувань, що підтверджують високу ефективність і добру переносимість препарату Гепа-Мерц у пацієнтів із ХЗП.

Наростання концентрації аміаку виявляється у хворих на ХЗП вже на доциротичній стадії, що потребує зниження його рівня. У дослідженні за участю хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки показано, що на тлі застосування L-орнітину-L-аспартату гіперамоніємія, яка початково була на 0–1 стадії фіброзу, істотно знизилася, що супроводжувалося покращанням загального стану й лабораторних показників [6]. Лікування 289 пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом з використанням LOLA протягом трьох місяців на тлі доброї переносимості й високої прихильності хворих сприяло зниженню рівнів аміаку, що корелює зі зменшенням судинних порушень, статистично значущим покращанням клініко-біохімічних показників і якості життя [7].

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності інфузійної форми випуску препарату Гепа-Мерц за участю 126 пацієнтів з цирозом печінки, гіперамоніємією (> 50 мкмоль/л) і печінковою енцефалопатією (ПЕ) (латентної, I і II ступеня) було виконано G. Kircheis et al. [22, 23]. 63 учасникам основної групи протягом 14 діб проводили внутрішньовенні інфузії препарату Гепа-Мерц у дозі 20 г/добу, а 63 хворим групи плацебо — інфузії 5% розчину фруктози. У пацієнтів, які отримували Гепа-Мерц паралельно з білковим навантаженням, порівняно з групою плацебо відзначена позитивна динаміка в плані корекції порушень функції печінки — зниження постпрандіального і рівня аміаку натще у венозній крові. Паралельно спостерігали значний прогрес щодо

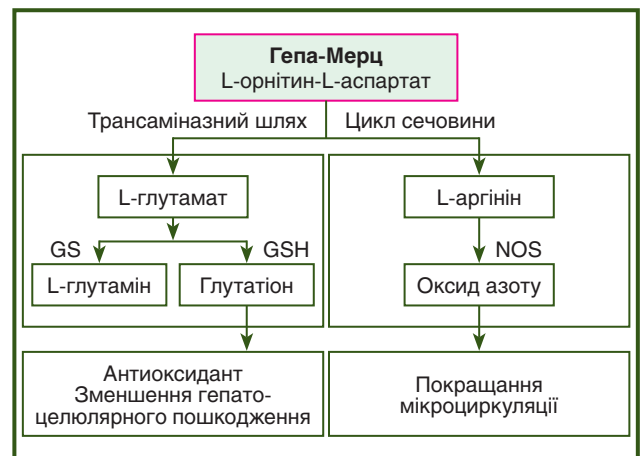


Рисунок 2 — Подвійний механізм гепатопротекції L-орнітину-L-аспартату

когнітивних функцій — при оцінці тесту зв'язку чисел, індексу системної ПЕ (Portal Systemic Encephalopathy Index — PSEI), шкали оцінювання психічного статусу (Mental State Grade — MSG).

Незначні гастроінтестинальні симптоми, які не потребували відміни препарату, відзначали у 3 (5 %) хворих, які отримували Гепа-Мерц. Повідомлень про інші побічні ефекти, пов'язані з препаратом Гепа-Мерц, не надходило, що дозволило авторам дослідження дійти висновку про високу безпеку й ефективність препарату Гепа-Мерц при лікуванні пацієнтів з ЦП і ПЕ.

Подібні дані отримані й щодо пероральної форми випуску препарату Гепа-Мерц в ще одному дослідженні аналогічного дизайну, учасниками якого стали 66 пацієнтів із ЦП, гіперамоніємією і хронічною ПЕ, у тому числі латентною [33]. 34 хворі основної групи отримували Гепа-Мерц по 18 г/добу перорально протягом 14 діб, а 32 хворі становили групу плацебо. Протеїнове навантаження розраховували виходячи з маси тіла пацієнта (0,25 г/кг маси тіла на добу). За підсумками дослідження встановлена значуща ефективність препарату Гепа-Мерц щодо покращання функції пе-

чінки — істотне зниження постпрандіального й рівня аміаку натще у венозній крові вже на 4-й день лікування (рис. 3), зменшення печінкової інтоксикації і ПЕ (позитивна динаміка когнітивних тестів — зв'язку чисел і PSEI, MSG).

У пацієнтів, які отримували Гепа-Мерц, на відміну від групи плацебо до 14-ї доби була досягнута нормалізація рівня аміаку натще. Побічних ефектів у процесі дослідження не відзначено. Автори даного дослідження оцінили Гепа-Мерц як ефективний і безпечний препарат, а також відзначили високий комплаєнс пацієнтів.

К. Grungreiff et al. [27] опублікували результати великого дослідження з оцінки ефективності й переносимості препарату Гепа-Мерц, проведеного на базі 250 медичних установ вузького й широкого профілю (Німеччина). Учасниками його стали 1167 пацієнтів з переважно хронічною патологією печінки (ЦП, жирова дистрофія, гострий і хронічний гепатит) і ПЕ віком 18–87 років. Що стосується етіологічної характеристики патології печінки в цій групі хворих, то в 71 % випадків основне захворювання було викликане зловживанням алкоголем, у 20 % — вірусними інфекціями, в 10,5 % — побічною дією лікарських засобів, у 4 % — впливом хімічних токсинів на виробництві.

За допомогою терапії препаратом Гепа-Мерц вдалося досягти значущого покращання в пацієнтів з ЦП (зниження рівнів трансаміназ у середньому на 35 %, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) — на 50 %), стеатозом печінки (зниження рівня трансаміназ і ГГТП на \approx 50 %), хронічним гепатитом (зниження рівня трансаміназ і ГГТП на 40–50 %) (рис. 4).

Крім того, на тлі застосування препарату Гепа-Мерц у 49 % хворих зі слабо вираженою ПЕ вдалося повністю усунути ознаки печінкової енцефалопатії. У 78 % хворих з явною ПЕ також відзначали позитивну динаміку, що підтверджує клінічну ефективність препарату Гепа-Мерц при ПЕ на різних стадіях.

37 % лікарів, які брали участь у дослідженні, оцінили терапевтичну ефективність препарату Гепа-Мерц як дуже добру, 50 % — як добру. На думку лікарів, стан 45 % хворих, які пройшли курс лікування препаратом Гепа-Мерц, істотно покращився, 46 % — покращився.

У 73 % випадків переносимість препарату була описана лікарями як дуже добра, у 25 % — як добра. Побічні дії фіксувались в 1,6 % випадків, частіше у вигляді диспептичних явищ; при цьому більшість цих пацієнтів змогли продовжити лікування без відміни препарату.

У дослідженні, проведеному в Китаї, брали участь 85 пацієнтів із цирозом печінки: 45 — основна група, 40 — контрольна група. На тлі стандартної комплексної терапії пацієнти основної групи отримували щодня 40 мл оригінального L-орнітину-L-аспартату внутрішньовенно. Було визначено, що, крім зниження активності трансаміназ у сироватці, у пацієнтів також підтримувався рівень АТФ у гепатоцитах і спостерігалася сприятлива дія на функціонування цих клітин [34].

У відкритому проспективному багатоцентровому дослідженні Ong et al. (2011) оцінювали вплив Гепа-Мерц на інші показники якості життя пацієнтів із ЦП і ПЕ. Після 8 тижнів перорального лікування Гепа-Мерц

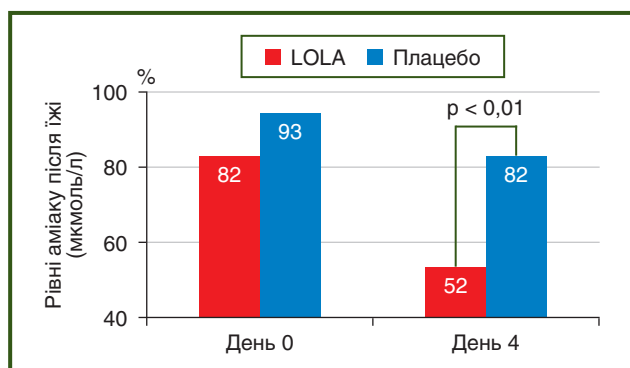


Рисунок 3 — Гепа-Мерц значно знижує плазмові рівні аміаку вже на 4-й день лікування (Stauch et al., 1998)

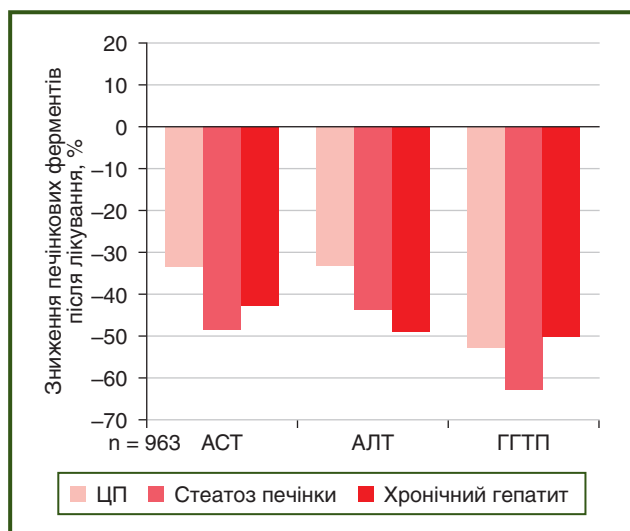


Рисунок 4 — Зміни рівнів АСТ, АЛТ і ГГТП при лікуванні препаратом Гепа-Мерц у формі гранул у трьох діагностичних групах (Grungreiff K. et al., 2001)

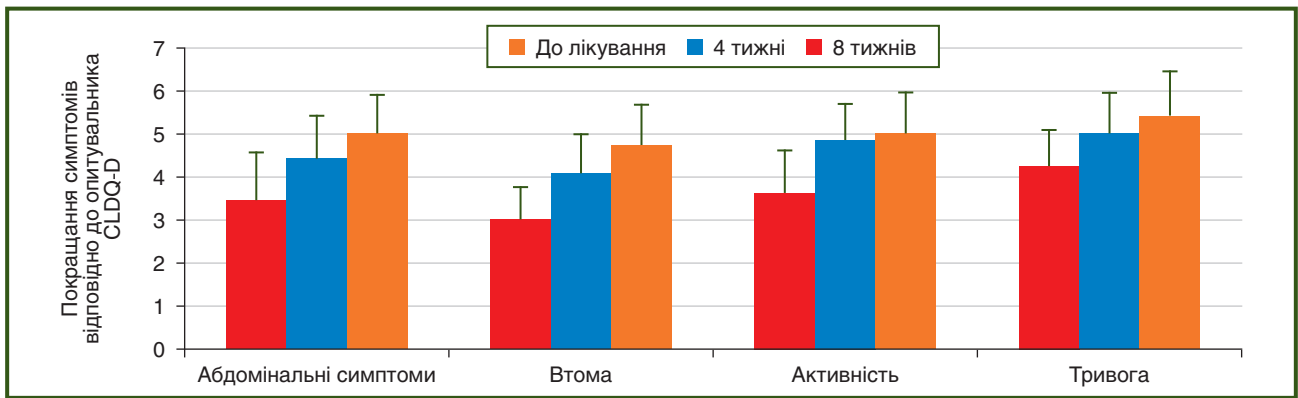


Рисунок 5 — Гепат-Мерц значно покращує когнітивні симптоми і якість життя (Ong et al., 2011)

у добовій дозі 6 г спостерігали виражене покращання всіх доменів шкали HR-QOL, особливо втоми (на 67,5 %) (рис. 5). Крім того, в пацієнтів значно зменшилася тяжкість абдомінальних симптомів, покращилися сон і когнітивна функція. Високу або дуже високу ефективність Гепат-Мерц у кінці лікування відзначили в 70 % пацієнтів, добру або дуже добру переносимість — у 97,8 % хворих.

Е.Т. Goh et al. у метааналізі, який включав 29 рандомізованих клінічних досліджень і 1893 пацієнти з ХЗП і ПЕ, порівнювали L-орнітин-L-аспартат з плацебо або відсутністю втручання; L-орнітин-L-аспартат порівнювали з іншими активними агентами, такими як дисахариди, антибіотики, пробіотики або амінокислоти з розгалуженим ланцюгом. Аналіз продемонстрував, що L-орнітин-L-аспартат може знизити смертність, зменшити прояви печінкової енцефалопатії і запобігти розвитку серйозних побічних ефектів порівняно з плацебо або відсутністю лікування [28].

М. Vai et al. [18] повідомили про вірогідний ефект препарату Гепат-Мерц при гіперамоніємії, викликаній транс'югулярним внутрішньопечінковим портосистемним шунтуванням у пацієнтів із цирозом печінки. У пацієнтів, які отримували Гепат-Мерц, було відзначено більш виражене зменшення рівня аміаку в 1, 4 і 7-й дні спостереження порівняно з пацієнтами контрольної групи. Протягом усього дослідження пацієнти, які лікувалися препаратом Гепат-Мерц, демонстрували виражене покращання психічних функцій на відміну від пацієнтів, які отримували плацебо.

Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження S.S. Sidhu et al. [25] за участю 193 пацієнтів показало вірогідну перевагу 5-денного курсу внутрішньовенного введення LOLA Гепат-Мерц у дозі 30 г на день над плацебо (як стандартну терапію пацієнтів основної і контрольної груп отримували лактулозу й цефтріаксон).

У дослідженні Alvares-da-Silva et al. [29] було доведено, що призначення перорального прийому Гепат-Мерц у щоденній дозі 5 г порівняно з плацебо протягом 60 днів має здатність запобігати новим нападам енцефалопатії.

Велика доказова база ефективності Гепат-Мерц при печінковій енцефалопатії, асоційованій з гіперамоніємією, стала основою для включення препарату з 2014 р.

у рекомендації Європейської (EASL) та Американської (AASLD) асоціацій з вивчення захворювань печінки для лікування печінкової енцефалопатії [30].

ВИСНОВКИ

— При хронічних захворюваннях печінки формується й наростає гіперамоніємія як наслідок порушення її детоксикаційної функції. Це обумовлено зниженням активності орнітинового циклу й глутамінсинтезної реакції при печінково-клітинній недостатності й портосистемним шунтуванням у разі розвитку й прогресування портальної гіпертензії.

— Гіперамоніємія викликає мультиорганну дисфункцію: індукує окиснювальний стрес, ендотеліальну дисфункцію, індукібельну ізоформу синтази оксиду азоту, активує зірчасті клітини печінки, викликає апоптоз гепатоцитів, ураження нирок і саркопенію (протеоліз скелетних м'язів).

— Порочне коло змін при ХЗП: пошкодження печінки призводить до збільшення вмісту амонію, а підвищення рівня амонію викликає патологічні зміни в зірчастих клітинах людини, порушує внутрішньоклітинну гемодинаміку, збільшує портальну гіпертензію, посилює формування фіброзу печінки, що призводить до прогресування хронічних захворювань печінки. Тому гіперамоніємія є важливою мішенню для лікування ХЗП.

— Пріоритетним напрямком у боротьбі з гіперамоніємією є застосування оригінального L-орнітину-L-аспартату (Гепат-Мерц), стабільної солі орнітину й аспарагінової кислоти, яка забезпечує подвійний механізм детоксикації амонію: зв'язування аміаку в орнітинному циклі сечовиноутворення в печінці (основний шлях) і зв'язування токсину з глутаматом з утворенням глутаміну в печінці, м'язовій тканині й клітинах астроглії головного мозку.

— Гепатопротекторна дія Гепат-Мерц реалізується за рахунок його метаболітів. З L-орнітину-L-аспартату утворюється L-глутамат, який під впливом ферментів розпадається на L-глутамін і глутатіон. Останній, будучи антиоксидантом, зменшує гепатоцелюлярне пошкодження (трансаміназний шлях). З L-аргініну утворюється оксид азоту, який покращує мікроциркуляцію в печінці (цикл сечовини).

— Численні контрольовані випробування підтверджують високу ефективність і добру переносимість

препарату Гепа-Мерц у пацієнтів при ХЗП. Доведено, що призначення Гепа-Мерц знижує рівень аміаку й трансаміназ, покращує клінічний стан пацієнтів, запобігає прогресуванню ХЗП.

— Велика доказова база ефективності оригінального LOLA при печінковій енцефалопатії, асоційованій з гіперамоніємією, стала основою для включення препарату в 2014 р. у рекомендації Європейської (EASL) та Американської (AASLD) асоціацій з вивчення захворювань печінки для лікування печінкової енцефалопатії.

Список літератури

1. Губський Ю.І. Обмін аміаку. Біосинтез сечовини. Київ — Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. 508 с.
2. Голованова Е.В. Ендогенний аміак як причина *circulus vitiosus* в прогресуванні захворювань печінки. Фарматека. 2017. № 6(339). С. 1-7.
3. Amodio P. The Liver, the brain and nitrogen metabolism. *Metab Brain Dis.* 2009. 24. 1-4.
4. Blei A.T. Hepatic encephalopathy in acute liver failure. *London-Heidelberg: Springer, 2006. 433-441.*
5. Bosoi C.R., Rose C.F. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab Brain Dis.* 2009. 24. 95-102.
6. Ageyeva Y.A., Alekseyenko S.A. Application of the oral “L-ornithine-L-aspartate” at hyperammonemia at chronic liver diseases at pre-cirrhotic stage. *Clin Prospects of Gastroenterol Hepatol.* 2015. 6. 24-26.
7. Єрмолова Т.В., Яковлева Д.М. Ефективність застосування L-орнітину-L-аспартату у хворих на стеатогепатит. *Сучасна гастроентерологія і гепатологія.* 2012. 1. 22-6.
8. Bajaj J.S., Pinkerton S.D., Sanyal A.J., Heuman D.M. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology.* 2012 Apr. 55(4). 1164-71.
9. Jalan R., De Chiara F., Balasubramanian V. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J. Hepatol.* 2016. 64(4). 823-833.
10. Ghallab A., Celliere G., Henkel S.G. et al. Model-guided identification of a therapeutic strategy to reduce hyperammonemia in liver diseases. *Hepatology.* 2016. 64. 860-871.
11. Cruz N.F., Dielens G.A., Patrick P.A., Cooper A.J.L. Organ distribution of ¹³N following intravenous injection of [¹³N] ammonia into portacaval-shunted rats. *Neurochem Res.* 2017. 42(6). 1683-1696.
12. Dasarathy S., Mookerjee R.P., Rackayova V., Rangroo Thrane V., Vairappan B., Ott P., Rose C.F. Ammonia toxicity: from head to toe? *Metab Brain Dis.* 2017. 32(2). 529-538.
13. Kumar A., Davuluri G., Silva R.N.E., Engelen M.J., Ten Have G.A.M., Prayson R. et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology.* 2017. 65(6). 2045-2058.
14. Friedman S.L. Hepatic Fibrosis: The consequences of liver disease. *Schiff's Diseases of the Liver.* 2002. 1250 p.
15. Lindquist J.N., Parsons C.J., Stefanovic B., Brenner D.A. Regulation of alpha1(I) collagen messenger RNA decay by interactions with alphaCP at the 3'-untranslated region. *J Biol Chem.* 2004. 279. 23822-29.
16. Benyon R.C., Iredale J.P. Is liver fibrosis reversible? *Gut.* 2000. 46. 443-46.
17. Arthur M.J. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000. 279. G245-G249.
18. Arthur M.J. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002. 122. 1525-28.
19. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab Brain Dis.* 2002. 17. 221-7.
20. Butterworth R.F., Canbay A. Hepatoprotection with using of L-ornithine-L-aspartate at nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases.* 2018.
21. Petersen K.U. Options in the treatment of hepatic encephalopathy. *Med Monatsschr Pharm.* 2015. 38(5). 160-164.
22. Kircheis G., Nilius R., Held C., Berndt H., Buchner M., Görtelmeyer R., Hendricks R., Krüger B., Kuklinski B., Meister H., Otto H.J., Rink C., Rösch W., Stauch S. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology.* 1997. 25(6). 1351-1360.
23. Kircheis G., Wettstein M., Dahl Sv., Häussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2002. 17(4). 453-462.
24. Bai M., He C., Yin Z., Niu J., Wang Z., Qi X. et al. Randomised clinical trial: L-ornithine-L-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014. 40(1). 63-71.
25. Sidhu S.S., Sharma B.C., Goyal O., Kishore H., Kaur N. L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2017.
26. Nekam K. Effect of in vivo treatment with OA (Hepa-merz) on the activity and expression of SOD in cirrhosis. *J. Hepatol.* 1991. № 11. P. 75-81.
27. Grungreiff K., Lambert-Baumann J. *Die Medizinische Welt.* 2001. 52. 219-226.
28. Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S., Vilstrup H., Gluud L.L., Morgan M.Y. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 15. 5. CD012410. doi: 10.1002/14651858.CD012410.pub2.
29. Alvares-da-Silva M.R., de Araujo A., Vicenzi J.R., da Silva G.V., Oliveira F.B., Schacher F. et al. Oral l-ornithine-l-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology Res.* 2014. 44(9). 956-963.
30. American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014. Vol. 61. № 3. P. 642-659.
31. De Bandt J.P., Cynober L.A. Amino acids with anabolic properties. *Curr Opin Nutr Metab Care.* 1998. 1(3). 263-272.
32. Корсунська І.М., Серов Д.В., Теблоєва А.М. Досвід застосування Гепа-Мерц у комплексній терапії псоріазу. *Клінічна дерматологія і венерологія.* 2008. 6. 76-78.
33. Stauch S., Kircheis G., Adler G. et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J. Hepatol.* 1998. 28(5). 856-864.
34. Chen M.F., Li R.C., Chen C.H., Gao X.C. *Di Yi Jun Yi Da Xue Bao.* 2005. 5. 345-51.

UA-HEME-PUB-102022-021
Підготувала Тетяна Чистик ■

T. Chistyuk

Hyperammonemia in chronic liver diseases: why should you sound the alarm?

Abstract. Hyperammonemia develops in chronic liver diseases (CLD) as a result of a violation of liver detoxification function and causes multiorgan dysfunction: affects astrocytes, induces oxidative stress, endothelial dysfunction, expression of inducible isoform of nitric oxide synthase, activates stellate cells of the liver, causes apoptosis of hepatocytes, kidney damage and sarcopenia (proteolysis of skeletal muscles). With CLD and hyperammonemia, a vicious circle is formed: damage to the liver leads to an increase in ammonium content, and an elevated level of ammonium causes pathological changes in human stellate cells, disrupts intracellular hemodynamics, increases portal hypertension, enhances the formation of liver fibrosis, which leads to the progression of CLD. Therefore, hyperammonemia is a target for the treatment of chronic liver diseases. The priority direction in

the fight against hyperammonemia is the use of L-ornithine-L-aspartate (Hepa-Merz), a stable salt of ornithine and aspartic acid, which provides a double mechanism of ammonium detoxification: ammonia binding in the ornithine cycle of urea formation in the liver (the main pathway) and binding of the toxin to glutamate with the formation of glutamine in the liver, muscle tissue, and astroglial cells of the brain. A large evidence base of controlled trials confirms the high efficacy and good tolerability of Hepa-Merz in patients with CLD. It has been proven that Hepa-Merz reduces the level of ammonia and transaminases, improves the clinical status of patients, and prevents the development of progression of CLD.

Keywords: chronic liver diseases; hyperammonemia; stellate cells; L-ornithine-L-aspartate; Hepa-Merz

Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «XIV Український гастроентерологічний тиждень» (29–30 вересня 2022 р., м. Дніпро, Україна)

A.M. Halinska, N.V. Prolom, O.O. Halinskyi
SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The factors of aggression and protection of the mucous membrane of the stomach in patients with hiatal hernia

The aim of the article: to assess the state of secretion of the gastric mucosa in case of hiatal hernia (HH).

Materials and methods. The study was conducted in 54 patients with hiatal hernia who were undergoing inpatient treatment at the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences of Ukraine. The control group consisted of 40 healthy people. Gastric juice was collected during endoscopic examination. The pH of gastric juice and the concentration of pepsin were determined. The functional activity of the surface epithelial cells of the gastric mucosa was determined in the gastric juice by the concentration of total glycoproteins, the level of sialic acids, fucose and glycosaminoglycans.

Results. In patients with hernias of the esophageal opening of the diaphragm, the acid type of secretion prevailed, the average pH value for the group was (3.64 ± 0.33) , which is 45 % ($p < 0.05$) higher compared to the values of the control group, which indicates a somewhat lower functional activity of parietal cells. The activity of the main cells of the glands of the mucous membrane of the stomach, according to the pepsin concentration of the gastric juice ((0.77 ± 0.11) mg/ml), tended to increase by 25 %. The concentration of glycoproteins in gastric juice was at the level of (0.16 ± 0.02) mg/ml, which is 60 % ($p < 0.05$) higher compared to the control, which indicates a compensatory increase in mucus production by surface epithelial cells of the gastric mucosa in response on increasing the aggressiveness of gastric juice caused by an increase in the concentration of pepsin. Against the background of an increase in the concentration of glycoproteins, there is a multidirectional violation of the ratio of their components. Concentrations of fucoses ((0.56 ± 0.06) mmol/l)

and glycosaminoglycans ((0.68 ± 0.07) mmol/l) were lower by 51 % ($p < 0.01$) and 24 % ($p < 0.05$), and sialic acids ((0.36 ± 0.05) mmol/l), on the contrary, higher by 304 % ($p < 0.01$) compared to the values of the control group.

Conclusions. Gastric secretion of patients with hernias of the esophageal opening of the diaphragm was acidic with the preserved functional activity of the main and surface epithelial cells of the glands of the gastric mucosa. It was established that against the background of an increase in the concentration of glycoproteins, there is a multidirectional violation of the ratio of their components. It was found that against the background of an increase in the concentration of sialic acids, there is a violation of the ratio of the components of the protective factors of the gastric mucosa.

O.O. Halinskyi, N.V. Prolom, A.M. Halinska
SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The tone of anatomical narrowings of the esophagogastroduodenal zone in patients with hiatal hernia

The aim of the article: to evaluate the tone of anatomical narrowings of the esophagogastroduodenal zone in patients with hiatal hernia (HH) using pneumoballoon manometry.

Materials and methods. The study was conducted in 83 patients with HH, divided by types: axial ($n = 64$), paraesophageal ($n = 8$), mixed ($n = 11$). The tone of anatomical constrictions was measured using the method of endoscopic pneumoballoon manometry. Pressure indicators were calculated in millimeters of mercury column as the relative value of the pressure peak during the passage of the balloon through the sphincter zone from the bottom up, excluding the background level in the lower part of the alimentary canal. An Art-line AS-00013 sensor was used, connected to a neurosurgical monitor-01 digital signal processing unit. Quantitative differences were evaluated by the method of pairwise comparisons, the data were considered to be significantly different with an error of less than 0.05.

Results. According to the results of the study, it was established that in patients with HH, the average pressure increase in the balloon during passage through the zone of the lower esophageal sphincter (LES) was (11.12 ± 3.25) mm Hg, which is 36.33 % ($p < 0.05$) lower compared to the norm, while when passing the pyloroduodenal sphincter (PDS), (32.38 ± 2.72) mm Hg, which is 2.9 times more ($p < 0.01$) compared to the area of the LES, and 1.9 times higher than the norm ($p < 0.05$). In patients with axial HH, the pressure when passing through the zone of the LES was (12.95 ± 3.02) mm Hg, while the pressure in the area of the PDS was 2.5 times higher ($p < 0.05$), being at the level of (32.73 ± 3.32) mm Hg. In patients with paraesophageal HH, the pressure in the balloon during passage of the LES was (8.06 ± 3.64) mm Hg, as for the pressure in the area of the PDS, it was at the level of (33.95 ± 6.67) mm Hg, which is 1.9 times higher than the norm ($p < 0.05$). In patients with mixed HH during the study, no resistance to the passage of the balloon was found in the area of the entrance opening of the stomach, while in the area of the PDS, an increase in the pressure in the balloon was noted to the level of (29.99 ± 11.13) mm Hg relative to the pressure in the balloon placed in the cavity of the bulb of the duodenum.

Conclusions. In patients HH, a decrease in tone in the area of the LES was found on average by 36 % ($p < 0.05$), and the pressure in the balloon during the passage of the area of the PDS was 2.9 times higher than during passage of the area LES. The lowest pressure (0.16 ± 0.16) mm Hg) in the area of the LES was in the group of patients with mixed hernias of the esophageal opening. Statistically significant differences between pressure indicators in the area of the LES in the groups of patients with axial and paraesophageal hernias were not found.

N.V. Prolom, O.O. Halinskyi, A.M. Halinska
SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Biochemical indicators of gastric juice in patients with stenosis of the gastroduodenal zone of ulcer genesis

The aim of the article: to determine pathological changes in the biochemical indicators of gastric juice in patients with stenosis of the gastric outlet of ulcer origin.

Materials and methods. The study was conducted in the Department of Digestive Surgery of the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine in 24 patients with stenosis of the gastroduodenal zone of ulcer genesis. The control group consisted of 40 people. During esophagogastroduodenoscopy, gastric secretion was collected by aspiration into a graduated tube. The pH of gastric juice and the concentration of pepsin, glycoproteins, sialic acids, fucose, and hexosamines were determined. The acid-forming function was assessed by the pH of gastric juice according to Sheleketina's method. The functional activity of the surface epithelial cells of the gastric mucosa was determined by the concentration of total glycoproteins in the gastric juice. The level of sialic acids was studied ac-

ording to the method of I. Warren. The content of fucose was determined according to the method of L. Dische. The concentration of glycosaminoglycans was determined according to the method of R. Palmer.

Results. In patients with stenosis of the gastroduodenal zone, the average pH values were (3.76 ± 0.44) , which increased by 50.0 % ($p < 0.05$) compared to the values of the control group but did not exceed the limits of acid secretion. The concentration of pepsin (0.67 ± 0.16) mg/ml) was not statistically different from the values of the control group, and the level of glycoproteins (0.16 ± 0.04) mg/ml) tended to increase by 58.6 %. In patients with stenosis of the gastroduodenal zone, a loss of the ratio of the components of the protective factors of gastric juice was observed against the background of a decrease in the concentration of fucose (0.59 ± 0.10) mmol/l) by 48.2 % ($p < 0.01$) and glycosaminoglycans (0.66 ± 0.06) mmol/l) by 26.4 % ($p < 0.05$). The concentration of sialic acids (0.42 ± 0.06) mmol/l) increased by 363.3 % ($p < 0.01$) compared to the values of the control group.

Conclusions. It was established that in patients with stenosis of the gastroduodenal zone of ulcer genesis, on average, acid secretion was noted with the preserved functional activity of the main and surface epithelial cells, combined with a violation of the ratio of the components of the protective factors of the gastric juice.

M.V. Stoikevich, V.A. Karachynova,
I.A. Klenina, O.P. Petishko
SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine",
Dnipro, Ukraine

Fatty acid content depending on the duration of inflammatory bowel disease

The aim of the article: analysis of saturated fatty acids (SFAs) content in serum of patients with different duration of inflammatory bowel disease (IBD).

Materials and methods. 37 patients with IBD were included in the study, among which there were 27 with non-specific ulcerative colitis, and 10 patients with Crohn's disease. The average age was (38.5 ± 2.1) years. 3 Groups were formed depending on the duration of the disease: I — ≤ 5 years ($n = 21$), II — $> 5 - \leq 10$ years ($n = 10$), III — > 10 years ($n = 6$). There were 16 healthy people in the control group. Chromatographic examination in the blood serum short-, medium- and long-chain SFAs (SC SFAs, MC SFAs and LC SFAs, respectively) was performed by the gas chromatograph "Chromatek-Crystal 5000". The content of SFAs was presented in $\mu\text{g}/\mu\text{l}$. The median (Me), lower (25 %)/upper (75 %) quartiles was chosen to describe the data. The parameters were compared by Mann-Whitney U-criterion.

Results. The total content of SFAs in the blood serum of patients of group I increased significantly in 7.1 fold ($p < 0.001$) to 25.5 (10.9; 30.8), in group II — in 4.8 fold ($p < 0.001$) to 17.4 (10.4; 25.1) and in group III — in 3.6 fold ($p < 0.001$) to 12.9 (10.7; 20.8) relative to control (3.56 (1.7; 4.7)). However, with the increase of IBD duration, the

total content of SFAs was gradually decreasing ($r = -0,344$, $p < 0,05$), and already in group II it was 2 fold lower than in group I ($p > 0,05$). The content of SC SFAs (C4:0–C8:0) significantly increased in groups I, II and III in 4 fold ($p < 0,001$) to 11.6 (9.02; 24,3), in 4.2 fold ($p < 0,001$) to 12.1 (5.8; 18.6) and in 2.4 fold ($p < 0,05$) to 6.9 (6.1; 7.9) respectively, compared to control (2.9 (0.7; 4.4)). The content of SC SFAs in group III was significantly reduced in 1.7 fold ($p < 0,05$), compared to group I. The content of MC SFAs (C10:0–C14:0) changed similarly to the content of SC SFAs: increased in 18 fold ($p < 0,001$) to 0.11 (0.07; 0.15), in 13 fold ($p < 0,001$) to 0.09 (0.06; 0.13) and in 12 fold ($p < 0,001$) to 0.07 (0.04; 0.10) for three groups, respectively, compared to control (0.006 (0.005; 0.03)). There was a tendency for decrease of MC SFAs in 1.5 fold in group III ($p > 0,05$), as compared to group I. The content of LC SFAs (C15:0–C21:0) significantly increased in all three groups, but without significant intergroup difference: in 12.5 fold ($p < 0,001$) to 6.0 (2.1; 9.9), in 10 fold ($p < 0,001$) to 5.0 (3.5; 6.4) and in 12 fold ($p < 0,001$) to 5.8 (3.5; 14.4) respectively, relative to control (0.48 (0.12; 0.89)).

Conclusion. It was shown that the quantitative content of SFAs in the blood serum of patients with IBD was related to the duration of the disease. SC SFAs have anti-inflammatory properties, influence cell proliferation and contribute to the maintenance of epithelial homeostasis, while LC SFAs are precursors of pro- and anti-inflammatory molecules, influence pro- and anti-inflammatory mediators, so the results of research in this direction can be used to correct treatment of patients with IBD.

Абатуров О., Нікуліна А.

Дніпровський державний медичний університет,
м. Дніпро, Україна

Однунуклеотидні варіанти гена *PNPLA3* — генетичні модифікатори метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки

Актуальність. Однунуклеотидні варіанти (Single nucleotide variants — SNV) гена білка 3 типу, що містить домен пататинподібної фосфоліпази (*Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 — PNPLA3*), відіграють важливу роль у ремоделюванні ліпідів печінки та ліпогенезі *de novo*, що пов'язане з розвитком метаболічно нездорового ожиріння (Metabolically unhealthy obesity — MUO) та метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки (Metabolically associated fatty liver disease — MAFLD).

Мета: визначити внесок SNV гена *PNPLA3* у розвиток MUO, ускладненого MAFLD, у дітей.

Матеріали і методи. Обстежені 200 дітей з ожирінням віком 6–18 років. Основну групу ($n = 118$) згідно з рекомендаціями IDEFICS 2014 становили діти з MUO. У контрольну групу ($n = 82$) об'єднали дітей із метаболічно здоровим ожирінням (Metabolically healthy obesity — MHO). У 30 дітей основної та 20 дітей контрольної груп проведено повногеномне секве-

нування (NGS, CeGat, Німеччина). Використовували статистичні методи: дисперсійний аналіз, відношення шансів, кореляційний аналіз Спірмена, послідовний аналіз Вальда.

Результати. Серед дітей з ожирінням були ідентифіковані 14 SNV *PNPLA3* (rs139051, rs34179073, rs2294918, rs139047, rs779127153, rs2076212, rs738409, rs738408, rs4823173, rs2072906, rs2076213, rs141106484, rs138736228), включно з SNV *PNPLA3* g.44322818, не описаним в основній базі даних dbSNP. Виявлено внесок таких генотипів SNV *PNPLA3* у розвиток MUO, ускладненого MAFLD: rs738409 C/G (відносний ризик (Relative risk — RR) = 1,71); rs738408 C/T (RR = 1,71); rs4823173 G/A (RR = 1,57); rs2072906 A/G (RR = 1,57) із чутливістю 0,63 і специфічністю 0,72.

Висновок. Найбільший внесок у розвиток MUO, ускладненого MAFLD у дітей, роблять сполучені генотипи: rs738409 C/G, rs738408 C/T, rs4823173 G/A та rs2072906 A/G із 14 діагностованих нами SNV *PNPLA3*.

Бабій О.М., Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Діагностика та хірургічне лікування порушень фізіологічної кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та хірургічного лікування гриж стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) шляхом збереження та відновлення антирефлюксної функції фізіологічної кардії.

Матеріали і методи. У відділі хірургії органів травлення інституту у 2017–2022 рр. проведені діагностика та хірургічне лікування 78 хворих із ГСОД. При рентгенологічному дослідженні встановлювали тип і ступінь ГСОД. Для визначення стану слизової оболонки стравоходу і ступеня порушень фізіологічної кардії виконували ендоскопічне дослідження. Для дослідження тиску в нижньому стравохідному сфінктері (НСС) і контролю за ефективністю антирефлюксної операції використовували ендоскопічну балонну манометрію.

Результати. При рентгенологічному дослідженні діагностована аксіальна ГСОД (I тип) — у 60 (77,0 %); параезофагеальна (II тип) — у 9 (11,5 %); змішана (III тип) — у 9 (11,5 %) пацієнтів. Залежно від обсягу проникнення органів в грудну порожнину встановлено ГСОД 1 ступеня — у 42 (53,8 %), 2 ступеня — у 27 (34,6 %) і 3 ступеня — у 9 (11,5 %) пацієнтів. Зміни слизової оболонки стравоходу — у 40 (51,3 %) хворих з I і III типом ГСОД: неерозивний рефлюкс-езофагіт — у 9 (11,5 %), ерозивний рефлюкс-езофагіт — у 16 (20,5 %), виразка стравоходу — у 6 (7,7 %), пептична стриктура стравоходу на тлі езофагіту — у 3 (3,8 %), стравохід Барретта — у 6 (7,7 %) пацієнтів. При ендоскопічній балонній манометрії тиск у НСС знижений: аксіальні ГСОД — (11,39 ± 2,44) мм рт.ст., параезофагеальні — (13,54 ± 3,32) мм рт.ст., змішані — (8,06 ± 3,64) мм рт.ст. (норма 14–21 мм рт.ст.).

На першому етапі лікування у хворих із рефлюксо-езофагітом проводилась консервативна терапія, при пептичній стриктурі стравоходу — ендоскопічна балонна гідродилатація, при стравоході Барретта — аргоноплазмова абляція. На другому етапі в 78 пацієнтів виконані стандартні лапароскопічні антирефлюксні операції за Nissen — у 32 (41,1 %), Toupet — у 7 (8,9 %), Dor — у 5 (6,4 %), а у 34 (43,6 %) пацієнтів — за запропонованим способом, який зберігає зв'язки діафрагми, стравоходу і шлунка та завдяки виконанню кардіокрурографії, фундокуроезофагографії, кардіогастроплекції з гастродіафрагмопексією відновлює антирефлюксну функцію фізіологічної кардії. У строки від 6 місяців до 4 років діагностовано більше ускладнень після стандартних антирефлюксних операцій порівняно із запропонованим способом: gas bloat-syndrome ($\chi^2 = 4,65$, $p = 0,031$), пілороспазм ($\chi^2 = 4,03$, $p = 0,045$), дисфагія ($\chi^2 = 4,30$, $p = 0,038$) і рецидив ГСОД — 11 (25,0 %) проти 3 (8,8 %) випадків ($p < 0,05$).

Висновок. Запропонований двохетапний спосіб хірургічного лікування хворих із ГСОД є високоефективним; сприяє усуненню патологічних змін слизової оболонки стравоходу, відновленню фізіологічної кардії, збереженню анатомічних відношень діафрагми і зони стравохідно-шлункового переходу; зменшує в післяопераційному періоді ймовірність рецидиву ГСОД, виникнення gas bloat-syndrome, пілороспазму та дисфагії.

Бабінець Л.С.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна

Актуальні аспекти ведення пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки в загальнолікарській практиці

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — це жирова дистрофія печінки, виявлена за допомогою візуалізаційного чи гістологічного дослідження без причин вторинного стеатозу (зловживання алкоголем, тривале вживання ліків, що викликають стеатоз, або вроджені моногенні захворювання). НАЖХП — стеатоз $\geq 5\%$ гепатоцитів при гістологічному дослідженні або вміст жиру в печінці $> 5,6\%$, виявлений за допомогою спектроскопії МРТ. НАЖХП є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки — до 1 млрд хворих у світі. НАЖХП включає: 1) неалкогольний стеатоз печінки (НАСП) — простий стеатоз; 2) неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) — жирова дистрофія печінки з хронічним і прогресуючим гепатитом. Нелікований НАСГ призводить до фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми.

Для якісної діагностики НАЖХП рекомендовано використовувати алгоритм верифікації НАЖХП, запропонований ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», директор — член-кор. НАМН України, проф. Ю.М. Степанов.

Тактика лікування НАЖХП включає лікування захворювання печінки та метаболічних розладів (ожиріння, гіперліпідемія, резистентність до інсуліну, цукровий діабет 2 типу). Зміна способу життя має основне значення (середземноморська дієта або подібна дієта DASH зі зменшеною калорійністю раціону на $\geq 30\%$ (500–1000 ккал/добу), збільшення фізичної активності; зменшення маси тіла в пацієнтів з ожирінням (зменшення на 3–5 % достатньо для зменшення стеатозу, для зменшення некрозапальних змін та фіброзу воно має становити 7–10 %)). Гепатопротекторне лікування застосовується лише в пацієнтів із НАСГ, оскільки в решти пацієнтів із НАЖХП прогноз щодо захворювання печінки дуже хороший. Відомо, що немає доказів ефективності фармакотерапії щодо таких клінічних кінцевих точок, як виживаність або розвиток цирозу. Лікарських засобів, зареєстрованих для використання при НАСГ, немає. Більшість даних стосуються ефективності піоглітазону в дозі 30 мг/добу (його застосування можна розглядати лише в пацієнтів із гістологічним діагнозом НАСГ, зареєстрований лише для лікування цукрового діабету). Може застосовуватися вітамін Е (α -токоферол) 800 МО/добу (лише в пацієнтів із гістологічним діагнозом НАСГ, без цукрового діабету та цирозу та не довше року). Якщо активність АЛТ та АСТ не знижується через 6 міс., медикаментозну терапію слід припинити. Багато нових засобів перебувають у фазі клінічних випробувань (наприклад, обетихолова кислота та елафібранор). Не рекомендується для лікування НАЖХП або НАСГ застосовувати, зокрема, метформін, ω -3 жирні кислоти та статини, оскільки ефективність такої терапії не підтверджена. Лікування гіперліпідемії статинами є безпечним та корисним (також і щодо печінки; їх не слід застосовувати лише при декомпенсованому цирозі печінки), як і застосування жирних кислот ω -3 при гіпертригліцеридемії в перебігу НАЖХП.

Препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) показані при лікуванні проявів НАЖХП у різних її формах. УДХК, зокрема Урсохол (перший вітчизняний препарат УДХК, «Дарниця»), зменшує вираженість цитолізу і холестази; має прями антиапоптичні та імуномодуючі ефекти, опосередковану антифібротичну дію; єдиний препарат, що показав ефективність при первинному біліарному цирозі — рівень доказовості А, первинному склерозуючому холангіті — рівень доказовості В; можна використовувати в дитячому віці з моменту народження (у дітей до 3 років — переважно у формі суспензії); у II–III триместрах вагітності — при внутрішньопечінковому холестазі вагітних та інших захворюваннях печінки; велика доказова база (ступень доказовості А–В). Застосовуємо у дозі 13–15 мг/кг маси тіла на добу протягом 12 міс. і більше.

Висновок. Обов'язковим критерієм якості лікування й ведення НАЖХП є моніторинг пацієнтів із включенням таких опцій: у всіх пацієнтів слід визначити ступінь поширення фіброзу печінки; контролювати АЛТ та АСТ кожні 2–3 міс.; немає однозначних рекомендацій щодо систематичного виконання УЗД чи визначення α -фетопротеїну при НАЖХП, натомість при НАСГ рекомендовано проводити УЗД кожні 6 міс.; не

слід виконувати контрольну біопсію печінки за відсутності іншого її обґрунтування; моніторинг пацієнтів із цирозом печінки (включаючи скринінг гепатоцелюлярної карциноми) не відрізняється від ведення пацієнтів із цирозом іншої етіології; у всіх пацієнтів слід здійснювати тактику ведення відповідно до підвищеного серцево-судинного ризику.

Бондаренко О.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Гепатотропна терапія при метаболічно асоційованих захворюваннях: усвідомлена фармопіка у виборі препарату

Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (МАЗХП) вражає близько чверті дорослого населення світу та є серйозним тягарем для системи охорони здоров'я й економіки багатьох країн, досі немає схваленої фармакотерапії.

Глобальна поширеність МАЗХП серед дорослих становить приблизно 23–25 %, але є розбіжності між регіонами й усередині них. Найвищі показники — на Близькому Сході (32 %) та в Південній Америці (30 %), найнижчі — в Африці (13 %). Це зумовлене насамперед епідемією ожиріння, особливо в дитячому та підлітковому віці.

МАЗХП є печінковим проявом мультисистемного розладу, неоднорідного за своїми основними причинами, проявами, перебігом і результатами. Враховуючи складну патофізіологію цього захворювання, мало ймовірно, що стане доступним єдиний діагностичний тест, тому для визначення МАЗХП потрібно розробити нові діагностичні критерії, як це було в разі метаболічного синдрому, який також має кілька визначень.

Запропоновані діагностичні критерії для встановлення діагнозу МАЗХП засновані на гістологічних показниках (біопсія) або показниках біомаркерів крові щодо накопичення жиру в печінці (стеатоз печінки) разом з одним із таких трьох критеріїв: надмірною масою тіла/ожирінням, наявністю цукрового діабету 2 типу (ЦД2) чи проявами метаболічної дисрегуляції. Для виявлення метаболічної дисрегуляції необхідна наявність принаймні двох факторів порушення обміну речовин:

- окружність талії ≥ 102 см у білих чоловіків та 88 см у жінок або ≥ 90 см у азійських чоловіків та 80 см у жінок;
- переддіабет;
- ознаки запалення при підвищеному рівні сироваткового С-реактивного білка;
- підвищений артеріальний тиск (у тому числі контрольований за допомогою специфічного медикаментозного лікування);
- зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності;
- підвищений рівень тригліцеридів у плазмі крові — значення індексу НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) $\geq 2,5$ бала, що свідчить про наявність інсулінорезистентності.

Хоча сьогодні не існує фармакологічних препаратів, спеціально схвалених для лікування НАЖХП, у клінічних випробуваннях вивчаються численні лікарські препарати-кандидати, спрямовані на усунення ліпотоксичного ушкодження печінки та інсулінорезистентності, запалення, фіброзу та конкретно діагностованих метаболічних подій у кожному випадку.

Застосування нової номенклатури МАЗХП, об'єднання пацієнтів у групи на підставі загального генотипу із подібними клінічними фенотипами може бути використане в найближчому майбутньому для клінічних випробувань лікарської терапії з таргетною спрямованістю та ймовірністю гарної відповіді на лікування шляхом вибору відповідного препарату.

Бондаренко О.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Спастичний біль. Менеджмент діагностики та лікування

Спастичний біль — найпоширеніший тип болю, викликаний спазмом непосмугованої мускулатури (стілки кишечника, сечового міхура, матки, судин тощо). Спастичний біль може бути симптомом як органічної патології (печінкова, шлункова, ниркова, панкреатична, кишкова, біліарна кольки, спазм апендикса), так і функціональних захворювань (синдром подразненого кишечника) та отруєнь. Спастичний біль з'являється раптово і нерідко так само раптово припиняється, тобто він має характер больового нападу (кольки). Зменшується після застосування тепла та спазмолітичних засобів, супроводжується типовою іррадіацією і, залежно від місця свого виникнення, іррадіює в спину, лопатку, ділянку попереку, нижні кінцівки. Поведінка хворого характеризується збудженням та занепокоєнням; часто спостерігаються супутні явища (блювання, метеоризм, аритмії тощо).

Виділяють навіть таке поняття, як «абдомінальна колька» — класичний прояв вісцерального абдомінального болю (АБ). Вона характеризується переймоподібним болем у животі високої інтенсивності, при якому періоди наростання болю перемежуються зі «світлими» проміжками. Класичними прикладами абдомінальної кольки є біліарна та ниркова кольки. Під час чергового нападу інтенсивність болю швидко наростає, потім настає плато — період, коли вираженість болю максимальна за інтенсивністю (триває від 15 хв до декількох годин), після чого біль поступово стихає. Між нападами больові відчуття повністю відсутні, людина почувається цілком здоровою.

Надзвичайно поширеною причиною АБ є функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (ШКТ): їх поширеність у популяції становить 20–30 %. Більшість функціональних розладів ШКТ супроводжуються гіперкінетичними реакціями непосмугованих м'язів і розвитком спазму. Майже в половині всіх хворих гастроентерологічного профілю зазначають симптоми

гіпермоторної, в першу чергу спастичної, дискінезії не-посмугованих м'язів ШКТ. З огляду на це цілком зрозуміло, що усунення спазму може мати ключове значення для полегшення стану таких пацієнтів. Наявність больового абдомінального синдрому потребує поглибленого обстеження хворого для уточнення механізмів його розвитку та вибору тактики лікування. Для оцінки інтенсивності больового синдрому існує кілька способів: п'ятизначна загальна шкала болю (слабкий, помірний, сильний, нестерпний), мовна кількісна шкала, візуальна аналогова шкала (ВАШ), оцінка поведінкових параметрів і життєво важливих функцій. При візуальному огляді хворого звертають увагу на наявність «гримас болю», розширення зіниць. Необхідно пам'ятати, що використання анальгетиків для усунення гострого АБ суворо заборонено. Для полегшення больового синдрому рекомендується використання універсальних міотропних спазмолітиків, дієвих при будь-яких видах спазму, оскільки вони не замаскують картину «гострого живота», проте полегшать стан хворого. Якщо в пацієнта наявна функціональна патологія, пов'язана зі спазмом, то ефект спазмолітиків буде добрим. Отже, у ситуації фармацевтичної опіки в пацієнта з АБ спастичного генезу найбільш адекватним рішенням є застосування міотропних спазмолітиків та звернення до лікаря для проведення подальшого обстеження.

Височина І.

*Дніпровський державний медичний університет,
м. Дніпро, Україна*

Пацієнт із неалкогольною жировою хворобою печінки в амбулаторній практиці: оптимізація ведення сімейним лікарем

Більше від 2 млрд людей у світі страждає від хвороб печінки, які входять у топ-10 причин смертності населення. Незважаючи на різноманітність механізмів, що спричиняють ураження печінки, усі вони призводять до однотипних патоморфологічних змін — цитолізу гепатоцитів, ВПХ, некрозу печінкової паренхіми, що поступово призводить до формування фіброзу та цирозу печінки.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є актуальною проблемою, це визнає Всесвітня організація охорони здоров'я. Незважаючи на численні нові методи діагностики та лікарські засоби, що впроваджуються в медицину останніми роками, залишається багато невирішених питань щодо профілактики та лікування НАЖХП. З одного боку, НАЖХП являє собою самостійну нозологічну одиницю, а з іншого — печінкову маніфестацію метаболічного синдрому. Основною метою контролю НАЖХП має бути профілактика прогресування хвороби печінки та зниження метаболічних ризиків і ускладнень захворювання, що насамперед є компетенцією сімейних лікарів.

Фармакотерапія стеатозу печінки і НАСГ заснована на застосуванні препаратів, що нормалізують обмін вуглеводів і ліпідів, лікарських засобів із цитопротектор-

ною та антиоксидантною дією і препаратів, що впливають на причини НАЖХП у конкретного хворого.

УДХК у дозі 10–15 мг/кг/день упродовж одного року — мінімальний курс терапії 3 міс. (2–3 рази на рік) або тривало (впродовж 6–12 міс.) — приводить до поліпшення показників печінкових тестів, ліпідного спектра, зменшення явищ стеатозу печінки. Гіпохолестеринемічний ефект УДХК використовується в лікуванні пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з дисліпідемією. УДХК не лише змінює ліпідний обмін, але й справляє прямий гепатопротективний, жовчогінний, холелітолітичний і певний імуномодуючий ефект. Також УДХК уповільнює процеси передчасного старіння і загибелі клітин (гепатоцитів, холангіоцитів) — мінімізує токсичність жовчних кислот і має антиоксидантні й імуномодуючі властивості. УДХК відновлює чутливість пероксисомальних рецепторів (PPRAg), рецепторів до інсуліну, лептину, греліну, адипонектину, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, ангіотензин II, знижує рівні фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-6.

Препарат Урсіс (діюча речовина — урсодезокси-холова кислота), виробництва «Київський вітамінний завод», Україна, за фармакотерапевтичною групою відноситься до засобів, що застосовують для лікування печінки та жовчовивідних шляхів та засобів, що застосовують при біліарній патології. Використання УДХК у пацієнтів із НАЖХП дозволить оптимізувати ведення цієї когорти пацієнтів в амбулаторній практиці з огляду на наявну доказову базу ефективності її використання та підтверджених лікувальних ефектів, а саме гіпохолестеринемічного, антихолестатичного, антиоксидантного, антифібротичного, холеретичного, цитопротективного, літолітичного, антиапоптичного та імуномодуючого.

Гайдар Ю.А., Стойкевич М.В.,

Милостива Д.Ф., Татарчук О.М.

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

Морфометричні показники слизової оболонки та вміст фекального кальпротектину при хронічних запальних захворюваннях кишечника

Мета: визначити взаємозв'язок між вмістом фекального кальпротектину (ФК) та морфометричними показниками слизової оболонки товстого кишечника при запальних захворюваннях кишечника.

Матеріали і методи. Обстежені 55 пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом (НВК) та 13 із хворобою Крона (ХК), серед яких було 30 жінок та 38 чоловіків віком 20–66 років. Хворі були поділені на групи залежно від тяжкості перебігу: легкий ступінь НВК — 5 пацієнтів, НВК середнього ступеня — 41 пацієнт, 15 пацієнтів — НВК тяжкого ступеня, ХК середнього ступеня — 7 пацієнтів, 6 пацієнтів — ХК тяжкого ступеня. Морфометричні дослідження гістологічних препаратів включали: вимірювання глибини крипт (мкм),

висоти поверхневого епітелію (мкм), висоти епітелію крипт (мкм), кількості келихоподібних клітин епітелію крипт. Визначення вмісту ФК проводилось за допомогою імуноферментного аналізу тест-системами «Immundiagnostik» (Німеччина), за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США).

Результати. Аналіз вмісту ФК як маркера запалення кишечника показав, що для хворих на НВК був характерний більш високий його рівень. Уміст ФК був вірогідно збільшений у хворих із легким ступенем НВК (у 2,0 раза, $p < 0,05$), у хворих із середнім ступенем НВК (в 15,4 раза, $p < 0,05$) та у хворих із тяжким ступенем НВК (28,1 раза, $p < 0,05$) порівняно із контрольними значеннями. У хворих на НВК тяжкого ступеня вміст ФК був у 14,1 ($p < 0,05$) та 1,8 раза ($p < 0,05$) вищий, ніж у хворих із легким та середнім ступенем НВК відповідно. Рівень ФК був вірогідно вищий у 8,0 раза ($p < 0,05$) у хворих на ХК середнього ступеня та в 9,4 раза ($p < 0,05$) — тяжкого ступеня. Установлено, що рівень ФК збільшувався із зростанням ступеня тяжкості НВК та ХК, що підтверджується встановленим кореляційним зв'язком між рівнем ФК та ступенем тяжкості захворювання ($r = 0,59$; $p = 0,001$). Були виявлені суттєві кореляційні зв'язки між порушенням епітелію та архітекстоники крипт ($r = 0,71$; $p < 0,01$), щільністю інфільтрації ($r = 0,50$; $p < 0,05$) та гістологічною активністю ($r = 0,50$; $p < 0,05$). Така кореляція пояснюється тим, що клітини запального інфільтрату, окрім розташування у власній пластинці, можуть бути й міжепітеліально, всередині шару епітелію, а при порушенні цілісності клітин епітелію відбувається вихід запального інфільтрату.

Висновок. Для хворих на НВК характерний високий уміст ФК, більший у 2,0 раза ($p < 0,05$), ніж у хворих на ХК. Рівень ФК збільшувався із зростанням ступеня тяжкості НВК, що підтверджується зв'язком між рівнем ФК та тяжкістю захворювання ($r = 0,59$; $p = 0,001$), ФК та атрофією ($r = 0,46$; $p < 0,05$), ФК та щільністю інфільтрації ($r = 0,43$; $p < 0,05$).

Гріднев О.Є.

ДУ «Національний інститут терапії імені А.Т. Малаго НАМН України», м. Харків, Україна

Лікування інфекції *Helicobacter pylori*: стан проблеми в Україні (за результатами Європейського реєстру лікування гелікобактерної інфекції)

Вважається, що інфекція *H. pylori* є однією з найпоширеніших у людей: за різними оцінками, у всьому світі інфіковано близько 4,4 мільярда людей. Міжнародний консенсус Маастрихт V визначає оптимальні варіанти лікування інфекції *H. pylori* для різних клінічних випадків з урахуванням резистентності гелікобактерій до антибактеріальних препаратів, що використовуються, для запобігання зниженню ефективності терапії. Європейський реєстр із лікування *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) був створений для оцінки ефективності та безпеки різних методів ерадикації *H. pylori*, а

також для перевірки консенсусу щодо інфекції *H. pylori* та реалізації клінічних посібників. У поточному дослідженні наведені дані вибірки пацієнтів з України, зареєстрованих у реєстрі Hp-EuReg до лютого 2022 року.

Мета: оцінити частоту, ефективність та безпеку лікування інфекції *H. pylori* в Україні.

Матеріали і методи. Hp-EuReg — міжнародний багатоцентровий проспективний неінтервенційний реєстр, був запущений у 2013 році і просувається Європейською групою з вивчення гелікобактерій та мікробіоти. Протокол Hp-EuReg було затверджено Комітетом з етики Університетської лікарні Ла-Принцеса (Мадрид, Іспанія) та зареєстровано на ClinicalTrials.gov із кодом NCT02328131. Аналіз ефективності включав головним чином модифікований аналіз лікування (mITT), спрямований на те, щоб імітувати результати клінічної практики.

Результати. До реєстру включена 841 особа (жінок 53,5 %, чоловіків 46,5 %), середній вік яких становив ($48,35 \pm 15,52$) року. Основним методом первинного діагностування гелікобактерної інфекції був гістологічний, при цьому використання дихальних і випорожнення-антиген-тестів було вкрай низьким — близько 6 % випадків. Більше половини хворих отримували кватротерапію, при тому що понад 90 % хворих були наївними щодо ерадикаційної терапії. Практично всі хворі отримували інгібітори протонної помпи (ІПП), проте більшості вони призначалися в низьких дозах, і лише невелика частина (8,4 %) приймала їх у стандартних або високих дозах, що негативно позначалося на ефективності терапії: при застосуванні низьких доз ІПП у раніше не лікованих пацієнтів ефективність терапії була нижчою за 85 %, тоді як при використанні стандартних і високих доз — 100 %. Тривалість ерадикаційної терапії в переважній кількості хворих становила 10 днів і більше, але у близько 12 % хворих, які мали неуспішну ерадикацію в анамнезі, лікування обмежувалося 7 днями, що зумовлювало субоптимальну ефективність лікування (< 90 %). У загальному аналізі mITT використання терапії в наївних пацієнтів призвело до ерадикації *H. pylori* більше ніж у 90 % пацієнтів. Примітно, що ефективність комбінації ІПП + амоксицилін + левофлоксацин була нижчою за 77 %, що є субоптимальним відповідно до сучасних рекомендацій. Призначувана ерадикаційна терапія добре переносилася, що дозволило закінчити курс лікування більше ніж 90 % хворих, а частота побічних явищ становила в наївних пацієнтів менше від 4 %, тоді як у пацієнтів із повторними курсами антигелікобактерної терапії вона була більше ніж у 3 рази вищою.

Висновок. В Україні частота використання валідованих неінвазивних методів (уреазин дихальний тест та тест на антиген *H. pylori* у калі) для виявлення інфекції *H. pylori* дуже низька. Переважна більшість схем ерадикаційної терапії, які призначалися пацієнтам української популяції, відповідали чинним рекомендаціям, але при цьому часто ІПП призначалися в низьких дозах і мали місце випадки застосування 7-денних режимів лікування навіть у хворих, які отримували їх вдруге, що сприяло зниженню ефективності лікування. Незважаючи на те, що загальна ефективність ерадикацій-

ної терапії становила понад 90 %, необхідно ретельно контролювати тактику лікування. Призначена терапія першої лінії добре переносилася хворими — понад 98 % хворих завершили лікування.

Демешкіна Л.В., Мосійчук Л.М., Зигало Е.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Взаємозв'язки між психоемоційним станом та вегетативним статусом у хворих із хронічним метапластичним атрофічним гастритом

Мета: вивчити психоемоційний стан і вегетативний статус у хворих із хронічним метапластичним атрофічним гастритом (ХМАГ) та дослідити взаємозв'язки між ними.

Матеріали і методи. В обстеження включений 41 хворий на ХМАГ, який знаходився на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Серед обстежених пацієнтів було 29 жінок та 12 чоловіків, середній вік хворих становив $(60,1 \pm 2,4)$ року. Для вивчення тривоги та депресії була використана шкала HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale). Результати тестування трактувалися так: якщо пацієнт за даними анкетування набрав 0–7 балів за шкалами депресії або тривоги, то це трактувалося як норма, 8–10 балів — як субклінічно виражена депресія або тривога залежно від того, за якою шкалою було більше ніж 7 балів, 11 балів і вище — клінічно виражена депресія або тривога.

Вегетативний статус досліджувався за допомогою PRECISE-діагностики.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася за допомогою програми SPSS 13.0 for Windows.

Результати. Порушення вегетативного статусу виявлені у 73,2 % обстежених хворих, перш за все за рахунок парасимпатикотонічної ланки вегетативної нервової системи ($LH/HF = (0,45 \pm 0,02)$).

У 51,2 % хворих виявлені депресивні і/або тривожні зміни різного ступеня вираженості, які у 14,6 % поєднувалися. Клінічно виражена тривога та депресія були виявлені у 17,1 та 12,2 % осіб відповідно. Виявлені зміни потребували відповідної психотерапевтичної корекції.

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між показниками депресії та вегетативним дисбалансом ($r = 0,415$, $p = 0,006$), а також між рівнем тривоги та віком хворих ($r = 0,307$, $p = 0,046$).

Висновок. У 73,2 % пацієнтів із ХМАГ спостерігалися порушення вегетативного статусу. Існує позитивний кореляційний зв'язок між показниками депресії та вегетативним дисбалансом ($r = 0,415$, $p = 0,006$), а також тривогою та віком хворих ($r = 0,307$, $p = 0,046$), тобто прояви тривоги в обстежених пацієнтів збільшуються з віком, а це може негативно впливати на перебіг захворювання в цілому. За наявності клінічно виражених тривоги (17,1 %) та депресії (12,2 %) доцільне призначення психокорегуючої терапії.

Джанелідзе Д.Т.

Гастроцентр «ОЛІМЕД», м. Київ, Україна

Особливості досягнення та підтримання ремісії функціональних порушень роботи кишечника в коморбідного пацієнта

Функціональні захворювання кишечника тепер розглядають як спектр кишкових симптомів, які утворюють 6 варіантів: синдром подразненого кишечника (СПК), функціональний запор, функціональна діарея, функціональне здуття/розтягнення, неспецифічний функціональний кишковий розлад та опіюід-індукований запор.

На сьогодні етіологічні чинники виникнення симптомів СПК повністю не встановлені.

Відсутність чіткого розуміння патогенетичних механізмів розвитку того чи іншого функціонального захворювання кишечника, у тому числі СПК, з урахуванням наявності різноманітних структурно-морфологічних порушень у стінці кишки диктує необхідність пошуку нових препаратів, дія яких буде спрямована на різні ланки патогенезу кишкових захворювань.

До складу нового оригінального колонопротектора Колонзак входять такі інгредієнти: кальцію бутират — еквівалентно 250 мг масляної кислоти, фруктоолігосахариди (інулін) — 100 мг та один мільярд штамів біфідобактерій (*B.bifidum*, *B.lactis*).

З урахуванням ефектів інуліну, масляної кислоти і біфідобактерій Колонзак є колонопротектором, який відновлює енергетичний потенціал колоноцитів, нормалізує продукцію слизу і функцію келихоподібних клітин, знижує проникність слизової оболонки, має канцеропреентивні властивості щодо нормальних колоноцитів та гальмує зростання й реплікацію пухлинних клітин кишечника, а також, будучи пре- і пробіотиком, створює умови для зростання й нормалізації кишкової мікрофлори, зміни якої різного ступеня вираженості зустрічаються як при запальних, так і при функціональних захворюваннях кишечника.

Застосування препаратів, що містять масляну кислоту і харчові волокна, що не ферментуються, — перспективний напрямок у профілактиці раку товстої кишки. Необхідно провести подальші дослідження у вказаному напрямку, які дозволять оптимізувати дозу і тривалість лікування препаратом Колонзак, а також визначити групи пацієнтів, найбільш чутливих до лікування мультикомпонентними колопротекторами.

Діденко В.І., Ягмур В.Б., Меланіч С.Л.,
Кленіна І.А., Коненко І.С., Дементій Н.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Вплив перенесеної інфекції COVID-19 на перебіг стеатозу печінки

Мета: вивчення впливу перенесеної коронавірусної інфекції на функціональний стан печінки у хворих зі стеатозом печінки.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням знаходилось 10 хворих, які мали біохімічно неактивний стеатоз печінки в анамнезі та перенесли коронавірусну інфекцію, віком від 28 до 59 років, із них 2 жінки та 8 чоловіків. Критеріями включення в дослідження було підвищення біохімічних маркерів гепатоцелюлярного та холестатичного синдромів у пацієнтів, які перенесли COVID-19 тривалістю не менше 1,4 тижня та приймали під час хвороби антибактеріальну терапію. Критеріями виключення були наявність хронічних вірусних гепатитів, хвороб накопичення та алкогольної хвороби печінки.

Усім пацієнтам проводилось біохімічне дослідження сироватки крові, УЗД ОЧП стандартними методами з наступною статистичною обробкою даних. Оцінка типу ураження печінки проводилась за коефіцієнтом R — відношенням рівнів сироваткової аланінамінотрансферази (АЛТ) до рівня лужної фосфатази (ЛФ). При $R > 5$ ураження печінки вважали гепатоцелюлярним, $R < 2$ — холестатичним, R від 2 до 5 — змішаним. Індуковане ліками ураження вважали мінімальним за підвищення рівня АЛТ та/або аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубину < 25 мкмоль/л та міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) $< 1,5$. Помірним ураження було при підвищенні АЛТ та/або АСТ, загального білірубину ≥ 25 мкмоль/л або МНС $\geq 1,5$. Тяжкого ураження не спостерігалось.

Результати. При огляді всі хворі скаржились на біль та тяжкість у правому підребер'ї, 6 хворих — на нудоту, 9 — на здуття живота, 7 — гіркоту в роті, послаблення випорожнень та помірну загальну слабкість, дратівливість. У 4 хворих визначалась крайова іктеричність склер. Гепатомегалія правочасточкова спостерігалась у 4 хворих, лівочасточкова — у 2 хворих. Сонографічні ознаки портальної гіпертензії були відсутні.

За біохімічним дослідженням крові визначався холестатичний тип у 7 випадках, змішаний тип — у 3 хворих, гепатоцелюлярний був відсутній.

За показниками трансаміназ, білірубину та МНС мінімальний ступінь ураження печінки реєструвався у 6 хворих, помірний — у 4. Тяжкого пошкодження печінки в досліджених пацієнтів не було.

Висновок. Таким чином, перенесена інфекція COVID-19 негативно вплинула на перебіг стеатозу печінки з розвитком гепатоцелюлярного та холестатичного типу ураження.

*Драгомирецька Н.В., Іжа Г.М.
ДУ «Український науково-дослідний інститут
медичної реабілітації та курортології МОЗ України»,
м. Одеса, Україна*

Тактика ведення хворого на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною жирною хворобою печінки після завершення протівірусної терапії

Проблема хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) є надзвичайно актуальною в усьому світі, тому що хворі на ХВГС знаходяться в групі високого ризику розвитку ци-

розу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. За даними різноманітних досліджень, стеатоз печінки спостерігають практично в 50 % пацієнтів, які інфіковані вірусом гепатиту С. Можливості розвитку стеатозу у хворих на ХВГС є значно вищими, ніж при інших захворюваннях печінки, він діагностується у 2 рази частіше, ніж при хронічній HBV-інфекції та автоімунному гепатиті. Серед основних причин розвитку стеатозу розглядають метаболічні порушення (ожиріння, цукровий діабет 2 типу, гіперліпідемія). У той же час у значній кількості хворих на ХВГС виявляють жирову інфільтрацію печінки без наявності метаболічного синдрому, що свідчить про роль самого вірусу в розвитку стеатозу, так званого вірусного стеатозу печінки. Останніми роками проблема лікування хворих на ХВГС вирішена завдяки призначенню сучасних протівірусних препаратів, які дозволяють досягти елімінації вірусу гепатиту С у 90–98 % хворих. Однак неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) у хворих, які закінчили курс протівірусної терапії (ПВТ) та досягли стійкої вірусологічної відповіді, залишається та може в подальшому прогресувати до розвитку цирозу печінки та серцево-судинних захворювань.

Нашими дослідженнями (Драгомирецька Н.В., Іжа Г.М., 2016–2019) встановлено, що хворим на ХВГС із супутньою НАЖХП після успішного завершення ПВТ притаманні різноманітні розлади — порушення функціонального стану печінки, вуглеводного та ліпідного обмінів, дисбаланс цитокінової системи та показників ПОЛ/АОС, порушення мікробіоценозу кишечника, наявність гістологічної та некрозапальної активності в печінці, що потребує застосування патогенетичного та комплексного підходу до лікування цих хворих.

Наведений клінічний випадок хворої на ХВГС із супутньою НАЖХП та атрофічним гастритом, в анамнезі холецистектомія у 1999 р. Тривале призначення (6 міс.) урсодезоксихолевої кислоти (Урсолів) та рабепразолу (Барол) упродовж 30 днів дозволило покращити клінічний перебіг захворювання (зникнення болю в правому підребер'ї та епігастрії, нудоти та печії), нормалізувати активність трансаміназ та показників ліпідного обміну, зменшити фіброз печінки з F2 до F1.

*Завгородня Н.Ю., Грабовська О.І., Кленіна І.А.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна*

Біохімічні маркери фіброзу печінки в дітей із неалкогольною жировою хворобою печінки

Мета: визначити особливості вмісту маркерів фіброзу в сироватці крові дітей із неалкогольною жирною хворобою печінки (НАЖХП).

Матеріали і методи. Дослідження проведено у 34 дітей віком від 10 до 17 років (середній вік $(12,2 \pm 2,5)$ року), які перебували на лікуванні у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», дослідження були проведені з дотриманням біоетичних норм. Наявність стеатозу печінки визначалась за допомогою транз'єнтної еластометрії апаратом FibroScan®502

touch (Echosens, Франція) із вимірюванням контрольованого параметра ультразвукового загасання (controlled attenuation parameter — CAP). Залежно від наявності стеатозу та фіброзу печінки діти були розподілені на групи: I група — діти з НАЖХП та фіброзом печінки ($n = 12$); II група — діти з НАЖХП без фіброзу печінки ($n = 16$); III група (група контролю) — діти без НАЖХП та фіброзу печінки ($n = 6$). Процеси фіброзу оцінювали за вмістом у сироватці крові гідроксипроліну вільного (ГПв) та гідроксипроліну білковозв'язаного (ГПб/зв) за Осадчуком та глікозаміногліканів (ГАГ) за Ремінгтоном.

Результати. Установлено, що медіана рівня ГПб/зв була підвищеною в дітей обох груп: у I групі — у 6,5 раза ($p < 0,001$), у II — в 1,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з III групою. У той же час у дітей I та II груп вміст ГПв та ГАГ у сироватці крові не мав вірогідних відмінностей від відповідних показників III групи, але мав тенденцію до підвищення. У дітей I групи було виявлено підвищення середнього рівня ГПб/зв у 91,6 % випадків, зниження медіани ГПв — у 25 % випадків порівняно з дітьми III групи. Середні рівні ГАГ були підвищеними в 45,5 % дітей I групи, зниженими у 36,3 % дітей I групи порівняно з дітьми III групи.

У 25 % дітей II групи було виявлено зниження рівня медіани ГПв, а у 18,7 % дітей — його підвищення щодо рівнів III групи. Про посилення синтезу колагену свідчив підвищений рівень ГПб/зв у 62,5 % дітей II групи. Виявлені зміни супроводжувалися підвищеним рівнем ГАГ у 46,7 % дітей II групи порівняно з III групою.

Висновок. Виявлено, що у дітей із НАЖХП спостерігаються різнонаправлені зміни маркерів фіброзу в сироватці крові. Значуще зростання сироваткового вмісту ГПб/зв ($p < 0,001$) у дітей I групи дозволяє вважати цей показник імовірним кандидатом для неінвазивної діагностики фіброзу печінки при НАЖХП у дітей.

*Зигало Е.В., Кислова Р.М., Демешкіна Л.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна*

Роль кишкової мікробіоти у формуванні та прогресуванні алкогольної жирової хвороби печінки та токсичного гепатиту

Мета: визначити взаємозв'язки між наявністю синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) в тонкому кишечнику та ступенем фіброзу та стеатозу печінки у хворих на алкогольну жирову хворобу печінки (АХП) та токсичний гепатит (ТГ).

Матеріали і методи. В обстеженні взяв участь 71 хворий, які залежно від етіологічних факторів пошкодження печінки були розподілені за групами: I групу становили 35 (49,3 %) хворих на АХП, у II групу увійшли 36 хворих на ТГ (50,7 %). Для діагностики СНБР виконувався дихальний водневий тест із глюкозою з використанням газоаналізатора Gastro Gastrolyzer. Також були досліджені параметри жорсткості печінки (LSM, кПА) та ступінь стеатозу (CAP) на апараті FibroScan. Стан сполучної тканини визначали за рівнем гексозамінів (ГА) у сироватці крові.

Результати. Алкогольний та токсичний чинники ураження печінки значно впливають на збільшення кількості хворих із порушеною мікробіотою в тонкому кишечнику (до 66,7 % хворих на АХП та до 70,0 % хворих на ТГ). Виявлені численні вірогідні позитивні взаємозв'язки між показниками жорсткості паренхіми печінки (LSM, кПА) та СНБР ($r = +0,51$; $p < 0,05$) на фоні збільшення маркера системного запалення сполучної тканини ГА ($r = +0,30$; $p < 0,05$) підтверджують те, що алкогольний та токсичний чинники розвитку хронічних дифузних запальних захворювань печінки (ХДЗП) сприяють подальшому формуванню фібротичних змін із прогресуванням мікробіотичних порушень у тонкому кишечнику. Адже прогресуюча дезорганізація сполучної тканини і неспроможність компенсаторно-приспосувальних механізмів є первинною основою розвитку низки патологічних змін в організмі, в тому числі і розладів гепатобілярної системи. З іншого боку, ураження печінки досить часто є причиною зрушень у метаболізмі і функціональній недостатності сполучної тканини. Однак негативна кореляція між контрольованим показником згасання ультразвуку (CAP), який визначає ступінь стеатозу, вмістом трансвільних жирних кислот та порушеннями мікробіоти в тонкому кишечнику свідчить про достатній функціональний резерв організму цих хворих, тобто за відсутності токсичного впливу на печінку медикаментів та алкоголю подальше прогресування запального процесу може загальмуватися ($r = -0,65$ та $r = -0,55$ відповідно, $p < 0,05$).

Висновок. У хворих на ХДЗП із фіброзуванням печінки збільшується частота виявлених випадків СНБР, що підтверджується позитивними кореляціями між маркером фіброзу (LSM) та маркером СНБР (ВДТ) ($r = 0,51$; $p < 0,05$).

*Карачинова В.А., Кленіна І.А., Стойкевич М.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна*

Спектр насичених жирних кислот у крові пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника

Мета: оцінка вмісту насичених жирних кислот (НЖК) у крові хворих при різній тяжкості перебігу запальних захворювань кишечника (ЗЗК).

Матеріали і методи. Обстежені 37 пацієнтів із ЗЗК, середній вік яких становив ($38,5 \pm 2,1$) року. Серед них із неспецифічним виразковим колітом було 27 пацієнтів, а із хворобою Крона — 10 пацієнтів. У 24 хворих визначено легкий (I група), а у 13 — середній ступінь (II група) тяжкості ЗЗК. Контрольну групу становили 16 здорових осіб. Хроматографічне дослідження НЖК у сироватці крові проводили за допомогою газового хроматографа Chromatek-Crystal 5000. Для опису даних застосовували медіану (Me), нижній (25 %) і верхній (75 %) квартилі. Порівняння показників здійснювали за U-критерієм Манна — Уїтні.

Результати. Сумарний вміст НЖК вірогідно збільшувався у сироватці крові пацієнтів I групи в 4,4 раза ($p < 0,001$) — до 15,9 (10,8–26,9) мкг/мкл, а у II групі —

в 5,4 раза ($p < 0,001$) — до 15,8 (10,9–26,5) мкг/мкл відносно контролю (3,56 (1,66–4,66) мкг/мкл), але різниця між цими групами не була статистично значущою. Аналіз спектра НЖК показав, що вміст фракції капроату (C6:0) вірогідно підвищувався у сироватці крові пацієнтів I і II груп відповідно у 31 ($p < 0,001$) і 38 разів ($p < 0,001$), каприляту (C8:0) — у 6,3 ($p < 0,001$) і 8,8 разів ($p < 0,001$), деканоату (C10:0) — у 20 ($p < 0,001$) і 40 разів ($p < 0,01$), андеканоату (C11:0) — у 5 ($p < 0,01$) і 6 разів ($p < 0,01$), додеканоату (C12:0) — у 10 ($p < 0,001$) і 6,3 разів ($p < 0,001$), тридеканоату (C13:0) — у 2 ($p < 0,05$) і 4 рази ($p < 0,001$), міристату (C14:0) — у 20 ($p < 0,001$) і 9 разів ($p < 0,001$), пентадеканоату (C15:0) — у 84 ($p < 0,05$) і 72 рази ($p < 0,05$), пальмітату (C16:0) — у 19 ($p < 0,001$) і 16 разів ($p < 0,001$), стеарату (C18:0) — у 20 ($p < 0,001$) і 9,2 рази ($p < 0,001$) та генеїкозаноату (C21:0) — у 19 ($p < 0,001$) і 7,3 рази ($p < 0,001$) відносно контролю. Уміст фракції гептадеканоату (C17:0) вірогідно збільшувався лише у I групі у 39 разів ($p < 0,01$), а арахідату (C20:0) — підвищувався у 35 разів у I групі порівняно з контролем ($p > 0,05$) і не визначався у II групі. Уміст бутирату (C4:0) мав тенденцію до зниження в обох групах пацієнтів в ≈ 3 рази ($p > 0,05$). Тобто при легкому ступені перебігу 33К уміст коротко- (C4–C8) і середньоланцюгових (C10–C14) НЖК (крім міристату, $p < 0,05$) був нижчим, а довголанцюгових (C15–C21) — вищим, ніж при середньому ступені тяжкості захворювання, проте без статистичної вірогідності ($p > 0,05$).

Висновок. Механізм дії НЖК, що мають різну довжину карбонового ланцюга, є різноспрямованим і пов'язаний із впливом на про-/протизапальні медіатори та підтримкою імунного й кишкового гомеостазу. Уміст НЖК у сироватці крові пов'язаний зі ступенем тяжкості перебігу 33К. Визначення спектра жирних кислот у крові може мати важливе значення для корекції лікування пацієнтів із 33К.

Карачинова В.А., Мосійчук Л.М., Кленіна І.А.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Уміст мононенасичених жирних кислот у крові пацієнтів із високим і низьким індексом маси тіла

Мета: проаналізувати спектр мононенасичених жирних кислот (МНЖК) у сироватці крові пацієнтів із високим і низьким індексом маси тіла (ІМТ) при захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Матеріали і методи. Обстежені 20 пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» у 2021–2022 роках. Залежно від показника ІМТ пацієнти були розділені на дві групи: I — із високим ІМТ ($n = 13$; середній вік — $(38,8 \pm 2,2)$ року) та II — із низьким ІМТ ($n = 7$; середній вік — $(34,5 \pm 3,6)$ року). Контрольну групу становили 16 здорових осіб. Хроматографічне дослідження МНЖК у сироватці крові проводили за допомогою газового хроматографа Chromatek-Crystal 5000. Для опи-

су даних застосовували медіану (Me), нижній (25 %) і верхній (75 %) квартилі. Порівняння показників здійснювали за U-критерієм Манна — Уїтні.

Результати. Визначено вірогідне підвищення сумарного вмісту МНЖК у сироватці крові пацієнтів із високим (I група) та низьким ІМТ (II група) у 47 разів ($p < 0,001$) — до 0,869 (0,186; 0,670) мкг/мкл та 24 рази ($p < 0,001$) — до 0,450 (0,175; 0,465) мкг/мкл відповідно порівняно з контролем (0,019 (0,015; 0,047) мкг/мкл). Зміни окремих фракцій МНЖК у сироватці крові пацієнтів I та II групи були пов'язані переважно зі збільшенням їх вмісту відносно контролю: *cis*-9-тетрадецевої кислоти (C14:1) — у 7 ($p > 0,05$) та 5 разів ($p > 0,05$), *cis*-10-пентадецевої кислоти (C15:1) — у 53 ($p < 0,001$) та 8 разів ($p > 0,05$), *cis*-9-гексадецевої кислоти (C16:1) — у 135 ($p < 0,001$) та 107 разів ($p < 0,001$), *cis*-10-гептадецевої кислоти (C17:1) — у 35 ($p < 0,001$) та 21 раз ($p > 0,05$) та *cis*-9-октадецевої кислоти (C18:1) — у 82 ($p = 0,003$) та 43 рази ($p > 0,05$). Щодо вмісту *cis*-11-ейкозенової кислоти (C20:1), то він збільшувався в 37 разів порівняно з контролем ($p = 0,013$) у I групі пацієнтів і не визначався у II групі. У контрольній групі вміст цих жирних кислот знаходився переважно у слідових кількостях.

Висновок. Установлено, що вміст усіх фракцій МНЖК у сироватці крові пацієнтів I групи був значно вищим порівняно з II групою (але без вірогідної міжгрупової різниці для більшості фракцій, крім *cis*-10-пентадецевої і *cis*-11-ейкозенової кислот). Сумарний уміст МНЖК у сироватці крові пацієнтів із високим ІМТ підвищувався переважно за рахунок *cis*-10-пентадецевої, *cis*-9-гексадецевої, *cis*-10-гептадецевої, *cis*-9-октадецевої та *cis*-11-ейкозенової кислот, а із низьким — *cis*-9-гексадецевої, *cis*-10-гептадецевої та *cis*-9-октадецевої кислот. Ми не спостерігали вираженого прямого взаємозв'язку між умістом МНЖК у сироватці крові пацієнтів та вагою їх тіла.

Кулаєць В.М., Кулаєць Н.М.
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна

Дивертикулярна хвороба товстого кишечника в пацієнтів із цукровим діабетом другого типу

Актуальність. Дивертикулярна хвороба товстого кишечника (ДХК) — захворювання, що характеризується наявністю дрібних мішкоподібних утворень, які виступають зі стінок товстої кишки. Поширеність захворювання відзначається в популяції осіб віком > 40 років, хоча останніми роками спостерігається різке зростання поширеності захворювання в молодшій віковій групі. У популяції осіб віком > 65 років поширеність дивертикульозу становить 65 %. Найбільш поширені причини захворювання — підвищення внутрішньочеревного тиску, порушення перистальтики, дефекти стінки кишечника на фоні порушення моторно-евакуаторної функції товстого кишечника. До чинників ризику належить ожиріння, гіподинамія, дієта з низьким

вмістом харчових волокон. Останнім часом накопичені дані про важливу роль зміни складу мікробіоти в патогенезі ДХК. Існує думка, що дієта з низьким вмістом харчових волокон та наявність цукрового діабету другого типу, із необхідністю постійного вживання цукорзнижуючих препаратів, призводить до зміни кишкового мікробіому та розвитку дивертикулітів.

Мета: вивчення поширеності та особливостей перебігу дивертикулярної хвороби в пацієнтів із цукровим діабетом другого типу в українській популяції, а також аналіз ефективності застосування комбінованої терапії з використанням харчових волокон та рифаксиміну в цих пацієнтів.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням були 80 хворих із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2). Вік пацієнтів — 39–69 років (середній вік $(53,1 \pm 5,2)$ року), серед хворих було 50 жінок (62,5 %) та 30 чоловіків (37,5 %). Контрольну групу становили 60 хворих із ДХК без ЦД2. Пацієнтам, які пред'являли скарги на абдомінальний біль, метеоризм, порушення випорожнення, абдомінальний дискомфорт, проводили водневий дихальний тест із лактулозою для встановлення синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) та колоноскопію. Отримані результати: пацієнтам з ЦД2, у яких була виявлена ДХК, та хворим контрольної групи за наявності скарг призначали рифаксимін 1200 мг на добу протягом 14–20 днів. Після цього їм призначали дієту із збільшенням харчових волокон та рифаксимін 800 мг на добу перші 7 днів кожного місяця. Спостереження за пацієнтами велося впродовж 5 місяців, хворим було рекомендовано вести щоденник контролю випорожнень, загального стану та абдомінального болю. ДХК при ЦД2 корелює з віком та зустрічається переважно у хворих віком понад 50 років, як у чоловіків, так і в жінок. Найчастіше дивертикули локалізуються в лівій половині товстого кишечника. Скарги на абдомінальний біль та порушення випорожнення в цих хворих поєднуються із СНБР, прояв якого у пацієнтів із ДХК та ЦД є більш інтенсивним.

Висновок. Для лікування ДХК при ЦД2 доцільно використовувати повторні курси рифаксиміну 1200 мг на добу впродовж двох тижнів. При проведенні підтримуючого лікування, можливо, доцільно збільшувати тривалість прийому рифаксиміну 800 мг на добу із 7 до 10 перших днів місяця в поєднанні з дієтою, збагаченою харчовими волокнами.

Левченко О.М.

Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна
КНП «ООКЛ» ООР, м. Одеса, Україна

Синдром подразненої кишки: сучасні підходи до діагностики та лікування

Близько 30 % популяції населення мають СПК-подібні симптоми. Лише половина цих пацієнтів звертається до лікаря, та тільки 6–7 % із них потрапляють до гастроентеролога, хоча СПК істотно знижує якість життя.

Згідно з сучасними уявленнями, синдром подразненого кишечника (СПК) є наслідком порушення цереброінтестинальної взаємодії, що клінічно характеризується появою рецидивуючого абдомінального болювого синдрому, асоційованого зі змінами частоти дефекації та характеру випорожнень.

Синдром подразненої кишки — це поширена біопсихосоціальна функціональна патологія, діагностика якої ґрунтується на клінічній оцінці стійкої сукупності симптомів (Римські критерії IV), які стосуються дистальних відділів кишечника, обмежена виключенням «симптомів тривоги», органічних захворювань і необхідністю повторного перегляду діагнозу за результатами первинного курсу лікування.

Згідно з даними епідеміологічних досліджень, СПК не є загрозливим для життя захворюванням і прогноз його, як правило, сприятливий, а ймовірність трансформації в органічну патологію вкрай низька.

Суттєву роль у лікуванні СПК відіграють спазмолітики, які здатні впливати на патогенетичні механізми болювого синдрому та явищ кишкової диспепсії. За даними РКД, найефективнішим із них є отилонію бромід (ОБ).

У мультинаціональному подвійному сліпому РКД (OBIS) вивчали, чи може ОБ (спазмомен) чинити пролонгований терапевтичний ефект у разі СПК після припинення терапії.

Дослідження підтвердило, що отилонію бромід (спазмомен) безпечний і ефективно зменшує частоту абдомінального болю та вираженість метеоризму у хворих на СПК, а також знижує частоту найближчих рецидивів.

Його безперечними перевагами є:

- селективна локальна дія та висока клінічна ефективність;
- протирецидивний ефект;
- порівнянна з плацебо безпека і переносимість;
- відсутність системних побічних ефектів, завдяки чому він практично не має показань.

Спазмомен зараз розглядають як найефективніший і найнебезпечніший спазмолітик у лікуванні СПК як у разі короткострокового (від 2–3 тижнів до 3 місяців), так і довгострокового (до 2 років) застосування.

Мосійчук Л.М., Сімонова О.В., Петішко О.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Ксантоматоз шлунка при атрофічному гастриті

Мета: проаналізувати частоту і значення ксантоматозу шлунка у хворих на атрофічний гастрит (АГ).

Матеріали і методи. Обстежені 122 хворі на хронічний гастрит (29 чоловіків, 93 жінки віком від 25 до 71 року, середній вік $(49,9 \pm 2,1)$ року).

Стан слизової оболонки шлунка (СОШ) вивчали за допомогою ендоскопічного дослідження з використанням відеоендоскопічної системи EVIS EXERA III з гастроскопом Olympus 190 (Японія) з біопсією.

У 101 пацієнта діагностований АГ. Залежно від вираженості морфологічних змін СОШ хворі були розподілені на групи: I — атрофія СОШ (n = 53), II — атрофія СОШ, поєднана з кишковою метаплазією (КМ) (n = 35), III — атрофія СОШ, поєднана з дисплазією (n = 13). 21 пацієнт із неатрофічним гастритом становив групу порівняння. Проводили порівняльну характеристику отриманих даних, кореляційний аналіз.

Результати. Вивчення частоти й вираженості атрофічних змін показало, що в обстежених хворих атрофія СО антрального відділу шлунка спостерігалась в усіх випадках (100,0 %), тоді як у тілі вона виявлена тільки в половині пацієнтів (51,5 %). Частота і вираженість макроскопічних атрофічних змін СО зростали від I до III групи.

Ксантоми шлунка були зафіксовані тільки у хворих на АГ (12,9 %, $p < 0,05$). Частота ксантом у I групі становила 7,5 %, у II групі (АГ із КМ) — 14,3 %, у III групі (АГ з дисплазією СОШ) — 30,8 % випадків. Якщо в I групі ксантоми локалізувались тільки в антральному відділі шлунка, то в II і III групах вони були поширені по різних відділах.

Кореляційний аналіз дозволив виявити взаємозв'язки між ксантоматозом шлунка і низкою патологічних станів, а саме вираженістю атрофії СО тіла шлунка на макро- і мікрорівнях ($r = 0,18$, $p < 0,05$ і $r = 0,31$, $p < 0,001$ відповідно), частотою гіперплазій СОШ ($r = 0,32$, $p < 0,001$), поліпів шлунка ($r = 0,37$, $p < 0,001$), КМ ($r = 0,24$, $p < 0,009$) і дисплазії СОШ ($r = 0,33$, $p < 0,001$); тобто збільшення структурних морфологічних змін СОШ супроводжувалось поширенням ксантоматозу шлунка. Кореляційний аналіз не виявив залежності ксантоматозу шлунка від наявності й ступеня *Helicobacter pylori*-інфекції.

Висновок. Отримані дані свідчать про те, що посилення структурних морфологічних змін СОШ передракової спрямованості у хворих на АГ супроводжується збільшенням частоти й поширеності ксантоматозу шлунка й дозволяє вважати ксантоматоз шлунка важливим діагностичним маркером або сателітом передракових змін СОШ (атрофії, кишкової метаплазії, дисплазії).

Мосійчук Л.М., Карачинова В.А.,
Кленіна І.А., Петішко О.П.

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

Особливості ліпідного метаболізму в пацієнтів із різним індексом маси тіла

Мета: оцінити вміст показників ліпідного обміну в сироватці крові пацієнтів із високим, низьким та нормальним індексом маси тіла (ІМТ) при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Матеріали і методи. Обстежені 40 пацієнтів із захворюваннями ШКТ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН

України». Середній вік становив $(36,9 \pm 1,7)$ року. Залежно від показника ІМТ пацієнти були розділені на 3 групи: I — із високим ІМТ (n = 20), II — із низьким ІМТ (n = 11), III — із нормальним ІМТ (n = 9). Контрольну групу становили 20 здорових осіб. У сироватці крові визначали вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) із використанням наборів реактивів «Согма» (Польща) за допомогою біохімічного аналізатора Stat Fax 4500 (Awareness Technology, США). За формулою W.T. Friedewald та співавторів розраховували холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і коефіцієнт атерогенності (КА). Для опису даних застосовували медіану (Me), нижній (25 %) і верхній (75 %) кuartилі. Порівняння показників здійснювали за U-критерієм Манна — Уїтні.

Результати. Спостерігалось вірогідне зростання вмісту ТГ у 2,5 раза ($p < 0,001$) — до 1,35 (0,20; 0,88) ммоль/л і в 2,1 раза ($p < 0,05$) — до 1,14 (0,24; 0,72) ммоль/л у сироватці крові пацієнтів I і III груп відповідно порівняно з контролем (0,54 (0,50; 0,62) ммоль/л); тоді як у II групі відбувалося вірогідне зниження в 1,9 раза (0,71 (0,07; 0,24) ммоль/л; $p < 0,05$) відносно I групи. Уміст ХС ЛПВЩ вірогідно знижувався в I і III групах в 1,6 раза ($p < 0,001$) — до 1,0 (0,07; 0,32) ммоль/л і в 1,4 раза ($p < 0,05$) — до 1,15 (0,15; 0,44) ммоль/л відповідно порівняно з контролем (1,64 (1,42; 1,68) ммоль/л), а в II групі вірогідно підвищувався в 1,4 раза ($p < 0,01$) — до 1,37 (0,11; 0,35) ммоль/л відносно I групи. Визначено підвищення рівня ЛПДНЩ у I групі в 1,8 раза ($p > 0,05$) до 0,62 (0,09; 0,40) ммоль/л порівняно з контролем (0,34 (0,17; 0,36) ммоль/л), а в II групі — зниження в 1,9 раза (0,32 (0,03; 0,11); $p < 0,05$) порівняно з I групою. КА вірогідно підвищувався в I групі у 2,2 раза ($p < 0,05$) до 4,21 (0,66; 2,86) порівняно з контролем (1,89 (1,74; 2,61)), а в II групі — вірогідно знижувався в 2,1 раза (1,96 (0,21; 0,68); $p < 0,01$) відносно I групи. У III групі вірогідних змін КА не визначено. У жодній групі не спостерігалось значущих змін вмісту загального ХС і ЛПНЩ.

Висновок. Ліпідний спектр крові пацієнтів із високим та нормальним ІМТ характеризувався підвищеним вмістом проатерогенних і зниженням рівнів протиатерогенних фракцій, тоді як при зниженому ІМТ значення цих показників вірогідно не відрізнялося від контролю.

Осьодло Г.В., Федорова О.О.
Українська військово-медична академія,
м. Київ, Україна

Тактика вибору гепатотропної терапії при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки

Протягом останніх десятиліть спостерігається тенденція до зростання побічних ефектів і ускладнень медикаментозної терапії, серед яких велику частку ста-

новлять медикаментозно-індуковані ураження печінки (МІУП). Досі не розроблені чіткі принципи терапії МІУП, за винятком відміни лікарського засобу.

На сьогодні прийнята класифікація МІУП згідно з критеріями Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), яка рекомендує оцінювати ушкодження печінки за гепатоцелюлярним, холеста-тичним та змішаним типом. Для зручності прогнозування та підтвердження гепатотоксичності лікарського засобу можна уточнити його гепатотоксичний потенціал із використанням інтернет-ресурсу LiverTox (розроблено у США у 2012 р.) та HepsTox (розроблено в Китаї у 2014 р.), де міститься інформація про підтверджену гепатотоксичність лікарських засобів, які зареєстровані у реєстрі Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN).

Клініко-фармакологічні підходи до вибору препаратів для збереження нормальної функції печінки та сприяння відновленню її структури при МІУП є складними. Лікування починається з негайного виключення прийому лікарського засобу, рослинного препарату або БАД, що спричинили небажані явища. Вибір гепатопротектора повинен ґрунтуватись на клінічному варіанті патологічного процесу, особливостях фармакокінетики та фармакодинаміки лікарського засобу, що спричинив МІУП, ступені його тяжкості та типі ураження печінки (гепатоцелюлярний, холеста-тичний, змішаний). Для курації пацієнтів із різним ступенем тяжкості МІУП та можливості проведення ступінчастої терапії важливо мати різні форми препарату — парентеральну та пероральну.

Гепатопротекторним препаратом першого вибору при МІУП можна вважати адеметіонін, тому що він має потужний терапевтичний потенціал, який ґрунтується на багатовекторному механізмі дії та антиоксидантних властивостях сполуки. Адеметіонін відноситься до амінокислот або їх похідних, виступає донатором метильних груп у реакціях трансметиловання та опосередковано сприяє синтезу фосфоліпідів клітинної мембрани. Ця сполука відіграє найважливішу роль у процесах транссульфування та амінопропілірування. При цьому здатність підвищувати рівень глутатіону в мітохондріях і підтримувати їх функціональну активність, інактивувати CYP2E1, пригнічувати експресію ФНП- α дає підстави до широкого застосування адеметіоніну.

З точки зору доказової медицини безперечною перевагою адеметіоніну є наявність чіткої гепатопротекторної дії, у тому числі при високих показниках цитолізу чи холестазу та при змішаному типі порушення функціонального стану печінки.

Гепаметіон — перший вітчизняний адеметіонін в парентеральній формі (у новому дозуванні 500 мг) та в кишково-розчинних таблетках (500 мг) — виробляється із сировини італійського виробника та може бути рекомендований до застосування при МІУП у вигляді в/в чи в/м ін'єкцій у дозі 500–1000 мг/добу упродовж 14 днів із переходом на пероральну форму 500 мг двічі на добу загальним курсом від 4 до 12 тижнів. Наші пілотні дослідження свідчать про високу ефективність

і безпечність застосування Гепаметіону при МІУП та про фармакоеконімічні переваги застосування вітчизняного препарату у клінічній практиці.

Палій І.Г.

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

Медикаментозне ураження печінки: принципи виявлення, схеми фармакотерапії та стратегія профілактики

Медикаментозні ураження печінки становлять близько 10 % від всіх побічних реакцій, зумовлених застосуванням фармакологічних препаратів. Індуковані ліками ураження печінки (ІЛУП) — це пошкодження печінки, що викликається всіма типами ліків, які відпускаються за рецептом або без рецепта, що розвинулося в період у середньому від 5 до 90 днів із початку прийому.

Факторами ризику розвитку ІЛУП є: вік; жіноча стать; етнічна приналежність; регулярне вживання алкоголю; компоненти метаболічного синдрому; хронічний гепатит В та С; щоденна доза > 100 мг незалежно від препарату, переважаючий метаболізм у печінці ферментами цитохрому P450, утворення реактивних метаболітів; подвійне інгібування мітохондрій та функції BSEP.

Згідно з результатами проспективного дослідження DILIN (899 пацієнтів, 2015 р.), найчастішою причиною виникнення ІЛУП є антибіотики, із яких перше місце займає амоксициліну клавуланат. Згідно з даними того ж дослідження, рослинні препарати та дієтичні добавки посідають наступне місце за частотою виникнення ІЛУП. Окрім того, слід пам'ятати, що поліпрагмазія є найважливішим предиктором ІЛУП. При одночасному прийомі лікарських засобів ризик розвитку побічних ефектів становить: 5 препаратів — 4 %; 5–10 препаратів — 10 %; більше 10 — до 80 %.

Що стосується лікування ІЛУП, то, звичайно, найважливішою складовою є відміна лікарського засобу, що призвів до ураження печінки, або зниження його дози. Препаратом, що широко застосовується для лікування та профілактики ІЛУП, навіть тих, що виникають при хіміотерапії, є адеметіонін. Його ефективність підтверджена численними дослідженнями (Santini D. et al.; Vinzenzi B. et al.; Снеговой А.В. и соавт.; Neri S. et al.). Крім того, адеметіонін є ефективним у лікуванні гепатогенної слабкості як при короткостроковому, так і при тривалому застосуванні при різних захворюваннях печінки (Noureddin M. et al.; Райхельсон К.Л. и соавт.). Доведена доцільність його застосування для покращення біохімічних параметрів стану печінки та симптомів холестазу (Noureddin M. et al.).

Висновок:

— слід завжди розглядати можливість ІЛУП у хворих із неоясненою гострою чи хронічною патологією печінки;

— єдиного антитоту для всіх фенотипів ІЛУП не існує;

— при призначенні медикаментозних засобів із високим ризиком гепатотоксичності можливе превентивне призначення препаратів гепатопротективного спрямування, наприклад адеметіоніну.

Потабашній В.А., Фесенко В.І.
ДЗ «Дніпровський державний медичний університет»,
м. Дніпро, Україна

Комплексний підхід до модифікації прогнозу при метаболічно асоційованій жировій хворобі печінки: співпраця гастроентеролога, кардіолога та ендокринолога

У 2020 році опубліковано міжнародний консенсус з нового визначення жирової хвороби печінки, асоційованої з метаболічними порушеннями (МАЖХП).

Мета: проаналізувати стан вирішення актуальної проблеми МАЖХП із позиції клініки внутрішньої медицини в цілому.

Матеріали і методи. Нами проведений аналіз поточних публікацій за період 2020 — червень 2022 р. Використана пошукова база Medline, PubMed, Кокранівської бібліотеки, літературні джерела EASL, AASLD, а також вітчизняні статті. Аналізували переважно систематичні огляди, гайдлайни, а також повнотекстові джерела.

Результати. Нова концепція МАЖХП поєднує взаємну залежність між стеатозом і ожирінням та цукровим діабетом, що призводить до прогресування ураження печінки до стеатогепатиту та цирозу печінки, а також збільшує загальний серцево-судинний ризик. На сьогодні доведено негативний зв'язок МАЖХП із дисфункцією щитоподібної залози, порушенням дихання уві сні, когнітивними розладами, остеопорозом, псоріазом і розвитком злоякісних новоутворень у шлунково-кишковому тракті. Ідентифіковано декілька фенотипів МАЖХП: з ожирінням, із цукровим діабетом 2 типу, в осіб із нормальною або зниженою масою тіла, із повільно і швидко прогресуючим перебігом. Формування цих фенотипів ураження печінки залежить від взаємодії генетичних і епігенетичних факторів, стилю життя, особливостей харчування, стану мікробіоти кишечника, метаболічних порушень. Ці чинники значною мірою впливають на відповідь на лікування. Прогресуючий перебіг МАЖХП у середньому спостерігається у 42 % випадків, із них у 22 % — повільне прогресування (протягом 7–10 років до F1–2), а у 20 % — швидке (протягом 5–6 років до F1–2). У 40–43 % пацієнтів протягом багатьох років зберігається стабільний стан, а у 18–22 % — навіть певна регресія МАЖХП (Guegga-Ruiz et al., 2021). Додатково несприятливою тріадою при МАЖХП є поєднання куріння, зловживання алкоголем та ожиріння.

Висновок. Проведене інформаційно-аналітичне дослідження обґрунтовує необхідність у подальшому розробки мультидисциплінарного інтегрованого під-

ходу до менеджменту пацієнтів із МАЖХП у тісній співпраці гастроентерологів-гепатологів, кардіологів, ендокринологів.

Сімонова О.В., Стойкевич М.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Аналіз особливостей ендоскопічної картини слизової оболонки товстої кишки у хворих на хворобу Крона залежно від тяжкості перебігу захворювання

Мета роботи: оцінити макроскопічний стан слизової оболонки (СО) товстої кишки (ТК) у хворих на хворобу Крона (ХК) залежно від тяжкості перебігу захворювання.

Матеріали і методи. Ендоскопічне дослідження ТК виконано 13 пацієнтам із ХК (8 жінок, 5 чоловіків), із них 7 пацієнтів із перебігом хвороби середнього ступеня (І група), 6 — тяжкого ступеня (ІІ група).

Результати. Майже в половині хворих ураження СО ТК було сегментарним (46,2 %). Частіше було відмічене лівобічне ураження ТК (38,5 %), майже у третини хворих виявлене залучення клубової кишки, тотальний коліт — у 15,4 %, ураження прямої кишки й баугінієвої заслонки зафіксоване в 7,7 % випадків. Зміни рельєфу СО ТК у вигляді «грейдерної бруківки» спостерігали майже в кожного другого хворого (46,2 %). Характерними ендоскопічними змінами були гіперемія і набряк СО (100,0 %), наявність дефектів СО (84,6 %) у вигляді виразок (61,5 %), афт (46,2 %). У 46,2 % випадків зафіксовано контактну ранимість СО. Судинний рисунок майже у третини хворих (30,8 % випадків) був вогнищевий або дифузний стертий. У кожного третього пацієнта (33,3 %) зафіксовано рубцеві стриктури ТК (частіше в сигмоподібному відділі). Із такою ж частотою діагностовано нориці або рубцеві деформації періанальної ТК (ознака перенесених раніше нориць).

Аналіз ендоскопічних змін ТК залежно від тяжкості перебігу захворювання показав, що при перебігу ХК середньої тяжкості в 57,1 % хворих спостерігали ураження клубової кишки з інтактною товстою кишкою, тоді як при тяжкому перебігу захворювання в усіх випадках зафіксоване ураження товстої кишки різної протяжності.

Разом зі збільшенням тяжкості хвороби було виявлене зростання частоти основних ендоскопічних ознак ХК. Так, у пацієнтів із тяжким перебігом ХК (ІІ група) відмічено суттєве зростання частоти виразок СО, фібринозного нальоту, кровоточивості СО порівняно з І групою ($p < 0,05$) й тенденцію до збільшення частоти нориць періанальної зони ($p > 0,05$).

Висновок. Таким чином, порівняння ендоскопічної картини СО ТК залежно від тяжкості перебігу хвороби Крона дозволило встановити суттєве зростання частоти основних ендоскопічних проявів захворювання разом із посиленням тяжкості його перебігу.

Сірчак Є.С.

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

Ураження органів травлення у хворих на цукровий діабет 2 типу: діагностика, основні принципи лікування

Цукровий діабет (ЦД) визнаний експертами ВООЗ неінфекційною епідемією і становить серйозну медико-соціальну проблему. Відповідно до світової статистики, кожні 10–15 років кількість хворих на ЦД подвоюється. При цьому хворі з діабетом 2 типу становлять до 85–90 % від усіх хворих на ЦД. При ЦД порушуються всі види обміну речовин, у результаті чого тією чи іншою мірою уражуються всі органи і системи організму, у тому числі і система органів травлення (СОТ).

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) тісно пов'язана з ожирінням і ЦД 2 типу. Враховуючи ключову роль печінки у видаленні токсичних продуктів метаболізму, у тому числі надлишкового аміаку, у пацієнтів із НАЖХП підтверджена гіперамоніємія. L-орнітину-L-аспартат (LOLA) (Гепатокс) являє собою суміш ендogenous амінокислот, здатних збільшувати виведення аміаку залишковими гепатоцитами та скелетними м'язами в пацієнтів із хронічними ураженнями печінки. На фоні прийому LOLA також спостерігалось значне дозозалежне зниження рівня аланінамінотрансферази та тригліцеридів у хворих на НАЖХП.

Частим ускладненням у хворих на ЦД 2 типу є ураження серцево-судинної системи. Патогенетично обґрунтованим є призначення препарату L-аргінін (Тіваргін-Н), що є субстратом для NO-синтази — ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах, зменшуючи вираженість ендотеліальної дисфункції. Також L-аргінін проявляє виражений гіпоамоніємічний ефект при НАЖХП шляхом активації перетворення аміаку на сечовину.

Отже, у хворих на ЦД 2 типу та з ураженнями СОТ лікування має бути комплексним, спрямованим на зменшення вираженості клінічної симптоматики, а також на дію на декілька патогенетичних ланок коморбідної патології.

Степанов Ю.М., Діденко В.І., Кленіна І.А.,
Татарчук О.М., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Малоінвазивні сироваткові маркери фіброзних змін печінки у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки

Мета дослідження: визначити малоінвазивні сироваткові маркери фіброзних змін печінки у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

Матеріали і методи. Обстежені 108 пацієнтів із НАЖХП, які знаходилися на лікуванні у відділенні за-

хворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Жорсткість печінки вимірювали у хворих неінвазивно за допомогою кількісної зсувнохвильової еластографії (2-D 3XE) в кПа, що дозволило нам розділити хворих із наявністю (64 хворі) та відсутністю фіброзу (44 хворі). Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб.

Рівень інсуліну визначали ІФА тест-системами фірми «DRG International, Inc.». Оцінку інсулінорезистентності проводили за допомогою індексу НОМА-ІR, що розраховували за формулою: $\text{НОМА-ІR} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$. У сироватці крові визначали рівні TNF- α , ІЛ-10 та $\alpha 1$ -кислого глікопептиду.

Результати. В обстежених хворих було встановлено, що жорсткість печінки знаходилась в прямій кореляції з індексом НОМА-ІR ($r = 0,710$; $p < 0,05$), який в 1,7 раза ($p < 0,05$) був вищий у хворих із фіброзом печінки, ніж у хворих без нього. Також пряма кореляція визначена між показником жорсткості печінки та $\alpha 1$ -кислим глікопептидом ($r = 0,693$; $p < 0,05$), який в 1,4 раза ($p < 0,05$) був вищим у хворих із фіброзом печінки, ніж у хворих без фіброзу, а також із коефіцієнтом співвідношення TNF- α /ІЛ-10 ($r = 0,637$; $p < 0,05$), який у 5,6 раза ($p < 0,05$) вищий у хворих із фіброзом печінки, ніж в осіб без нього. За результатами ROC-аналізу, діагностично значущими маркерами ризику розвитку фіброзу печінки у хворих на НАЖХП є значення НОМА-ІR понад 6,4 (чутливість — 71,4 %, специфічність — 88,5 %), TNF- α /ІЛ-10 понад 0,77 (чутливість — 63,6 %, специфічність — 79,4 %), уміст $\alpha 1$ -кислого глікопептиду понад 0,43 г/л (чутливість — 75,5 %, специфічність — 82,5 %).

Висновок. Таким чином, рівень НОМА-ІR (значення понад 6,4), TNF- α /ІЛ-10 (значення понад 0,77) та уміст $\alpha 1$ -кислого глікопептиду (понад 0,43 г/л) є маркерами малоінвазивної діагностики ризику прогресування фіброзу печінки у хворих на НАЖХП.

Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю.,
Татарчук О.М., Кленіна І.А., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

VEGF та TGF- $\beta 1$ при формуванні неалкогольного фіброзу печінки в дітей з ожирінням

Мета дослідження: дослідити зміни сироватково-ендотеліального фактора росту судин (vascular endothelial growth factor — VEGF) та трансформуючого фактора росту бета 1 (transforming growth factor beta 1 — TGF- $\beta 1$) при формуванні неалкогольного фіброзу печінки в дітей.

Матеріали і методи. Обстежені 50 дітей віком від 9 до 17 років (середній вік $(12,5 \pm 0,7)$ року) із надмірною вагою та ожирінням, які перебували у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

За даними транз'єнтної еластографії (FibroScan® 502 touch, Echoscense, Франція) та індексом маси тіла діти були розділені на чотири групи: I група — 13 хворих дітей на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) із фіброзом \geq F1, II — 16 дітей із НАЖХП без фіброзу, III — 11 дітей з ожирінням або надмірною вагою без НАЖХП та без фіброзу. Контрольну IV групу становили 10 дітей із нормальною вагою без НАЖХП та фіброзу печінки.

Рівень VEGF у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-системи Wuhan Fine Biotech Co Ltd (КНР), TGF- β 1 — тест-системою IBL International (ФРН).

Результати. Медіана концентрації VEGF у дітей із НАЖХП та фіброзом печінки була вірогідно вищою у 2,0 раза ($p < 0,05$) порівняно з дітьми контрольної групи. Медіана рівня VEGF у хворих на НАЖХП з фіброзом була в 1,3 раза ($p > 0,05$) та в 1,2 раза ($p > 0,05$) вищою, ніж у пацієнтів II та III груп відповідно.

У пацієнтів I групи середній рівень TGF- β 1 був вищим в 1,5 раза ($p < 0,05$), ніж у дітей контрольної та III групи. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем VEGF та ступенем фіброзу печінки ($r = 0,372$; $p = 0,036$).

Висновок. Таким чином, у дітей із неалкогольним жировим фіброзом печінки спостерігається значне підвищення медіани рівнів VEGF і TGF- β 1, VEGF корелює зі ступенем фіброзу печінки. Оцінка сироваткових рівнів VEGF і TGF- β 1 може бути корисною для ранньої діагностики фіброзу печінки в дітей із НАЖХП, що дозволить відібрати пацієнтів для активного терапевтичного втручання.

Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М.,
Татарчук О.М., Петішко О.П., Шевцова О.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Особливості порушень вуглеводного обміну при ожирінні у хворих на гастроентерологічні захворювання

Мета: визначити стан вуглеводного обміну при ожирінні у хворих на гастроентерологічні захворювання.

Матеріали і методи. Обстежені 40 пацієнтів із захворюваннями травної системи (середній вік $(36,9 \pm 1,7)$ року), які перебували на лікуванні у відділенні захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології й лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Усім обстеженим проведені антропометричні дослідження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ). За ІМТ всі хворі були розділені на три групи: I група — 20 хворих із високим ІМТ, II група — 11 хворих із низьким ІМТ та III група — 9 хворих із нормальним показником ІМТ.

Рівень інсуліну визначали ІФА тест-системами фірми «DRG International, Inc.». Оцінку інсулінорезистентності проводили за допомогою індексу НОМА-ІР, що розраховували за формулою: $\text{НОМА-ІР} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$.

Результати. У роботі було встановлено, що у хворих I групи рівень інсуліну в 2,2 раза ($p < 0,05$) перевищував значення контрольної групи. У хворих II та III групи медіана його вмісту була у межах норми і становила 10,0 (4,45; 12,85) мкОд/мл та 10,1 (6,4; 12,5) мкОд/мл відповідно. Індекс НОМА-ІР у 85,0 % хворих I групи та у 18,2 % — II групи був вищий від норми. Медіана значення індексу НОМА-ІР у хворих I групи підвищена у 2,5 раза ($p < 0,05$) порівняно із контролем. Крім того, його рівень у хворих I групи був вищим у 2,9 раза ($p < 0,05$) порівняно із II групою та у 2,5 раза ($p < 0,05$) порівняно із III групою обстежених хворих.

Висновок. Таким чином, порушення вуглеводного обміну у вигляді інсулінорезистентності характерні для хворих на гастроентерологічні захворювання із підвищеним ІМТ.

Тарасова Т.С.

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

Клінічне значення IgG4 в оцінці тяжкості та прогнозуванні перебігу запальних захворювань кишечника

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) залишаються однією з найбільших проблем сучасної гастроентерології. На сьогодні досліджень, в яких вивчався рівень IgG4 у хворих на ЗЗК, небагато, і більшість з них ретроспективні, але результати цих досліджень доводять, що це перспективний напрямок для диференціальної діагностики ЗЗК, визначення ступеня тяжкості, прогнозування перебігу захворювання.

Мета: визначення взаємозв'язків між активністю запалення кишечника, тяжкістю перебігу хронічних запальних захворювань кишечника та рівнем IgG4 в крові у пацієнтів із виразковим колітом (ВК) та хворобою Крона (ХК).

Матеріали і методи. Обстежені 100 хворих на ЗЗК, у тому числі 75 пацієнтів із ВК та 25 — із ХК, із них 57 жінок та 43 чоловіки, середній вік $(39,2 \pm 1,8)$ року та $(36,5 \pm 2,4)$ року відповідно. В усіх пацієнтів визначався рівень IgG4 у сироватці крові імуноферментним методом. Дослідження проводили відповідно до інструкції для кожного тест-набору. У роботі використовували набори реактивів фірми «Хема», Україна, для визначення концентрації IgG4.

Результати. Концентрація IgG4 у групі хворих на ВК була вищою у 2,2 раза ($p < 0,05$) та в 1,5 раза ($p > 0,05$) порівняно із його рівнем у групі контролю та хворих на ХК відповідно. Для хворих із тривалістю ВК 6–10 років характерні найвищі значення IgG4. Медіана вмісту була підвищена в 1,4 раза ($p > 0,05$) у групі хворих легкого ступеня, у 2,3 раза ($p < 0,05$) — середнього ступеня та в 1,5 раза ($p < 0,05$) — тяжкого ступеня. Найбільший рівень IgG4 у сироватці крові було визначено у хворих із середнім ступенем ВК.

У хворих на ХК середнього ступеня тяжкості визначено підвищення вмісту IgG4 в 1,7 раза ($p > 0,05$) та в 1,4 раза ($p > 0,05$) порівняно із контролем та хворими тяжкого ступеня відповідно.

Висновок. Таким чином, виявлені дані дозволяють нам стверджувати, що концентрація IgG4 в сироватці крові у хворих на ВК підвищена у 2,2 раза ($p < 0,05$) та 1,8 раза ($p < 0,05$) порівняно з його рівнем у групі контролю та хворих на ХК відповідно. Це дає можливість використовувати цей показник для диференціальної діагностики між ВК і ХК. Рівень IgG4 залежав від тяжкості хвороби, максимальні значення були притаманні хворим з середньою тяжкістю перебігу хвороби при обох патологіях.

*Тарасова Т.С., Стойкевич М.В., Татарчук О.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна*

Дінаміка вмісту IgG4 в крові у хворих із запальними захворюваннями кишечника на фоні лікування

Мета: дослідити динаміку рівня IgG4 в крові в пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) під час лікування.

Матеріали і методи. Обстежені 74 хворі на ЗЗК, у тому числі 61 пацієнт із виразковим колітом (ВК) та 13 — із хворобою Крона (ХК), із них 45 жінок та 29 чоловіків, середній вік ($39,2 \pm 1,8$) року та ($36,5 \pm 2,4$) року відповідно.

Рівень IgG4 в сироватці крові визначали імуноферментним методом. Дослідження проводили відповідно до інструкцій для кожного тест-набору. У роботі використовували набори реактивів фірми «Хема», Україна, для визначення концентрації IgG4. Рівень IgG4 в сироватці крові визначався до початку лікування і через 10 днів із моменту отримання терапії. Терапія призначалась згідно з протоколами лікування ЗЗК.

Результати. Концентрація IgG4 у групі хворих на ВК була вищою у 2,2 раза ($p < 0,05$) та в 1,5 раза ($p > 0,05$) порівняно із його рівнем у групі контролю та хворих на ХК відповідно. Медіана вмісту була підвищена в 1,4 раза ($p > 0,05$) у групі хворих легкого ступеня, у 2,3 раза ($p < 0,05$) — середнього ступеня та в 1,5 раза ($p < 0,05$) — тяжкого ступеня. Найбільший рівень IgG4 у сироватці крові був визначений у хворих із середнім ступенем ВК.

У хворих на ХК середнього ступеня тяжкості визначене підвищення вмісту IgG4 в 1,7 раза ($p > 0,05$) та в 1,4 раза ($p > 0,05$) порівняно із контролем та хворими із тяжким ступенем відповідно.

У роботі було вивчено рівень IgG4 в сироватці крові після лікування хворих на ЗЗК. У всіх обстежених хворих на фоні лікування встановлено вірогідне зниження вмісту IgG4 в сироватці крові в 1,8 раза ($p < 0,05$). Більш виражена дінаміка спостерігалась у пацієнтів із ХК, у хворих на ВК відмічалось зниження рівня IgG4 в 1,7 раза ($p < 0,05$), а у хворих на ХК — у 2,0 раза ($p < 0,05$).

Висновок. Підвищення концентрації IgG4 в сироватці крові визначене у хворих на ВК у 2,2 раза ($p < 0,05$) та в 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з його рівнем у групі контролю та хворих на ХК відповідно. У хворих

після лікування встановлено вірогідне зниження вмісту IgG4 в сироватці крові, що може використовуватись для контролю ефективності терапії.

Філіппова О.Ю.

*Дніпровський державний медичний університет,
м. Дніпро, Україна*

Вторинна екзокринна недостатність підшлункової залози: що робити та як лікувати

Підшлункова залоза (ПЗ) — ключовий орган травлення, якщо випадає функція ПЗ, страждає все травлення загалом і порушується всмоктування нутрієнтів, виникає нутритивна недостатність. Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) часто зустрічається в клінічній практиці лікарів багатьох спеціальностей. Зниження інтрадуоденального рівня ліпази менше від 10 % від норми призводить до панкреатичної стеатореї, втрати маси тіла та зниження якості життя. Клінічні прояви частіше представлені в пацієнтів із первинним генезом ЕНПЗ, тоді як вторинна ЕНПЗ перебігає нерідко субклінічно, що зумовлює проведення її ранньої діагностики. Симптоми вторинної ЕНПЗ можуть накладатися на клінічну картину основного захворювання, що значно ускладнює діагностичний процес.

Первинна та вторинна форми ЕНПЗ можуть перебігати як самостійно, так і поєднуватися, посилюючи перебіг одна одної. Результати власних досліджень підтверджують ці дані в коморбідних пацієнтів із патологією травного тракту та серцево-судинної системи.

Діагностика ЕНПЗ будується на виявленні нутритивної недостатності, а критерієм ефективності є та доза замісної ферментної терапії, яка компенсує цю нутритивну недостатність. Багато методів діагностики ЕНПЗ, які були розроблені й застосовуються в клінічній практиці останніми роками, мають низьку чутливість або специфічність або вимагають багато часу для проведення й погано переносяться пацієнтами. Часто у клінічній практиці застосовують комплексний підхід у діагностиці цього синдрому.

Основним методом корекції ЕНПЗ є замісна терапія ферментними препаратами. При вторинній ЕНПЗ ферментні препарати входять до комплексного лікування основного захворювання. Мінімікросфери краще усувають ЕНПЗ завдяки більш високій терапевтичній ефективності. Дозування ферментного препарату при вторинній ЕНПЗ, тривалість курсу визначаються з урахуванням етіопатогенезу порушень травлення, а також індивідуальних особливостей пацієнта. При вторинній ЕНПЗ кишечник може втрачати здатність координувати м'язову активність, що може сприяти порушенню активності ферментів та розвитку ЕНПЗ. У комплексному лікуванні вторинної ЕНПЗ застосовують селективні міотропні спазмолітики, найчастіше препарати мебеверину. Замісна ферментна терапія та спазмолітична терапія не лише є запорукою успішного комплексного лікування вторинної ЕНПЗ, а й дозволяє вплинути на якість і тривалість життя пацієнтів із патологією травного тракту. ■

УДК 01:616.36-002:615.06:615.33

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.507>

Осьодло Г.В., Бойчак М.П., Федорова О.О.
Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Раціональний вибір гепатопротекторів при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки

Резюме. Стаття присвячена огляду даних сучасної літератури щодо застосування гепатопротекторів при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки. Пошук літератури проведений по базах даних Scopus, Web of Science, PubMed та інших. Розглянуті фактори ризику, патогенетичні механізми пошкодження печінки, міжнародні критерії діагностики та тактики лікування медикаментозно-індукованих уражень печінки. Обґрунтовані клінічні та фармакологічні підходи до вибору гепатопротекторів при лікуванні медикаментозно-індукованих уражень печінки. Висвітлені позитивні властивості гепатопротектора адеметіоніну — холеретична, холекінетична, регенеруюча, антиоксидантна та антитоксична. Відповідно до принципів доказової медицини встановлено, що безперечною перевагою адеметіоніну в комплексному лікуванні медикаментозно-індукованих уражень печінки є його висока клінічна ефективність як засобу патогенетичного лікування холестазу, гепатоцелюлярних уражень та їх поєднань.

Ключові слова: медикаментозно-індуковане ураження печінки; фактори ризику; лікування; гепатопротектори; адеметіонін; аргініну глутамат, фосфатидилхолін, огляд

Протягом останніх десятиліть у всьому світі спостерігається зростання числа побічних ефектів й ускладнень медикаментозної терапії, серед яких більшу частину становлять медикаментозно-індуковані ураження печінки (МІУП). Клінічний досвід лікарів свідчить, що будь-який лікарський засіб, рослинний препарат або біологічно активна добавка (БАД) можуть призвести до МІУП. МІУП є складною клінічною проблемою для лікарів у зв'язку з тим, що спектр клініко-морфологічних варіантів даної патології є надзвичайно різноманітним, а діагноз встановлюється методом виключення інших гострих і хронічних захворювань печінки з подібними симптомами. У той же час МІУП необхідно діагностувати у більш ранні терміни, тому що при тривалому прийомі лікарських препаратів у рази посилюється тяжкість клінічних проявів, що суттєво впливає на прогноз захворювання загалом [1, 2].

Актуальність проблеми МІУП також обумовлена тим, що потенціальне ураження печінки можливе при застосуванні усіх лікарських препаратів при їх введенні в терапевтичних дозах, а клінічний перебіг та наслід-

ки їх застосування можуть бути непередбачуваними. До сьогодні не розроблено чітких принципів терапії МІУП, за винятком відміни лікарського засобу [3]. Крім того, справжня поширеність МІУП недооцінюється. У клінічній практиці даний діагноз встановлюється не виправдано рідко. Це можна пояснити як небажанням пацієнта повідомляти про прийом деяких препаратів (антидепресанти, нейролептики та ін.), так і небажанням лікарів документувати ятрогенні захворювання. Відповідно до даних популяційних досліджень, у Франції МІУП було зафіксовано в 0,139 % учасників, в Італії — у 0,041 %, в Іспанії — у 0,03 %, у Швеції — в 0,023 %, у США — в 0,1–1,5 % [4, 5].

Тобто останні епідеміологічні дані не відображають реальної поширеності захворювання, а отримані показники є заниженими. Однак, за даними М.А. Sharipo та співавт. (2007), пошкодження печінки у загальній структурі побічних ефектів від прийому лікарських препаратів становить до 10 % [5]. Спектр гепатотоксичної дії лікарських засобів є надто великим: від субклінічних форм, які спонтанно можуть зникати навіть у

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

Для кореспонденції: Осьодло Галина Василівна, доктор медичних наук, професор, начальник кафедри військової терапії, Українська військово-медична академія, вул. Генерала Алмазова, 45/1, м. Київ, 01010, Україна; факс: (044) 280-00-34; e-mail: gala-med@ukr.net; контактний тел.: +38 (067) 860 860 1.

For correspondence: Halyna Osyodlo, DM, Professor, Head of the Department of Military Therapy, Ukrainian Military Medical Academy, Gen. Almazova st., 45/1, Kyiv, 01010, Ukraine; fax: (044) 280-00-34; e-mail: gala-med@ukr.net; contact phone: +38 (067) 860 860 1.

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

разі продовження прийому препарату, до фульмінантного гепатиту, коли єдиним шансом врятувати пацієнта є екстрена трансплантація печінки. У структурі захворювань печінки частота МІУП становить у середньому 5–7 %. МІУП є основною причиною гострого гепатиту в 30 % пацієнтів віком понад 40 років. У 25 % випадків МІУП викликає фульмінантну печінкову недостатність, що потребує трансплантації печінки, а у 10 % може призвести до смерті [6, 7]. У США приблизно 2000 випадків гострої печінкової недостатності реєструються щорічно, із них у понад 50 % випадків причиною є медикаменти (39 % — ацетамінофен (парацетамол), 13 % — реакції ідіосинкразії в результаті дії інших ліків). В Україні МІУП становлять 50 % у загальній структурі гострої жовтяниці, які є основною причиною гострої печінкової недостатності. У загальній структурі побічних ефектів від прийому препаратів гепатотоксичність становить 10 % [8].

За матеріалами Всесвітньої організації охорони здоров'я, 50 із 1000 госпіталізованих у стаціонар хворих направляються на лікування внаслідок медикаментозних ускладнень [9]. Серед амбулаторних пацієнтів їх частота становить 2–3 %, а серед тяжко хворих, які лікуються в стаціонарі, — від 6 до 35 % [4].

Печінка, як найбільший паренхіматозний внутрішній орган, є бар'єром на шляху усіх чужорідних речовин (ксенобіотиків), які надходять до організму людини. Печінка бере участь у метаболізмі всіх поживних речовин, у травленні, синтезі та резервуванні необхідних організму речовин, у розщепленні, детоксикації та екскреції непотрібних або шкідливих речовин, у кровотворенні та здійсненні низки інших функцій і разом з усією гепатобілярною системою є основною мішенню органотоксичності медикаментів [10, 11].

МІУП — це морфологічні та функціональні зміни печінкової тканини, які виникають внаслідок прямого або опосередкованого ушкодження печінки лікарськими засобами або неправильним їх дозуванням [12].

Найчастіше МІУП виникає внаслідок застосування нестероїдних протизапальних препаратів, гормональних контрацептивів, анаболічних стероїдів, антибактеріальних, системних протигрибкових, протитуберкульозних препаратів, цитостатиків. Сьогодні все більше і більше надходять повідомлення про потенційну гепатотоксичність, пов'язану з нетрадиційною медициною, що використовує рослинні препарати та харчові добавки. У літературі описані випадки розвитку МІУП при застосуванні чистотілу, олександрійського листа, солодки, м'яти болотної, китайських трав Jin Bu Huan і Ma-Huang, китайських, індійських, тайських препаратів рослинного походження для зниження маси тіла та «очищення» організму [13].

Найвищий рівень доказів щодо гепатотоксичності мають препарати самосилу гайового, м'яти болотної, чистотілу, кава-кава, клопогону гроновидного, листя креозотового куща, сени, водно-спиртових екстрактів зеленого чаю і Herbalife [6].

Факторами підвищення ризику МІУП є: генетичні особливості активності ферментів, жіноча стать, похилий вік, підвищення рівня трансаміназ на тлі медика-

ментозної терапії, доза і тривалість прийому лікарського засобу, одночасний прийом інших медикаментів [10, 14]. Значну роль у розвитку уражень печінки при прийомі певних лікарських засобів відіграють коморбідний стан пацієнта, а саме наявність захворювань печінки (у тому числі гепатитів В, С, цирозу, хронічних гепатитів, жирової інфільтрації печінки), СНІДу, ревматоїдного артриту, хронічної ниркової недостатності; вживання алкоголю (як хронічний алкоголізм, так і спорадичне вживання разом із ліками групи ризику); вживання наркотичних та інших психотропних препаратів; вагітність, дитячий/підлітковий вік; зайва вага; наявність захворювань обміну речовин, у тому числі цукрового діабету [8].

У 2019 р. Європейською асоціацією з вивчення печінки (EASL) були розроблені нові клінічні настанови, присвячені МІУП [15]. Окрім вищезазначених, розглядаються також такі фактори ризику МІУП: наявність компонентів метаболічного синдрому в пацієнтів, які отримують метотрексат і тамоксифен; хронічний гепатит С і В у пацієнтів, які отримують антиретровірусну та протитуберкульозну терапію; пероральні контрацептиви можуть розглядатися як фактори ризику розвитку аденоми печінки; андрогени й андрогенні стероїди, особливо в контексті лікування недостатності кісткового мозку, можуть розглядатися як фактори ризику розвитку пухлин печінки [5, 16].

Патогенетичні механізми пошкодження печінки дуже різноманітні. Загальними ланками патогенезу МІУП різного походження є: гіпоксія, деенергізація (дефіцит вироблення та утилізації аденозинтрифосфату (АТФ)), пошкодження мембран гепатоцитів (цитоплазматичних та мітохондріальних), активізація вільнорадикального окиснення та пригнічення антиоксидантного захисту. Виділяють 6 основних механізмів МІУП: 1) порушення метаболічних процесів у гепатоцитах (особливо 3 зони ациноса); 2) токсична деструкція субклітинних структур; 3) індукція імунних реакцій; 4) канцерогенез; 5) порушення кровопостачання гепатоцитів; 6) загострення раніше наявного гепатоцелюлярного ураження [17].

Під час розвитку МІУП реактивні метаболіти та вільні радикали спричиняють переокисне окиснення ліпідів (ПОЛ). Активація ПОЛ призводить до надмірного утворення вільних радикалів. У наступному порушується функція мітохондрій (за рахунок пошкодження мітохондріальної мембрани) та виснажуються запаси АТФ. Однак надмірне утворення вільних радикалів може призводити і до денатурації білків (тобто втрати функціональної активності основних ферментативних систем), і до руйнування цитоскелета клітини [15].

Також існують інші патогенетичні механізми розвитку МІУП: утворення гаптенів із подальшим розвитком автоімунної реакції на органели, з якими відбулося зв'язування гаптену; блокада транспортної РНК із порушенням процесів репарації клітини; зв'язування з ядерними та цитоплазматичними молекулами, зміна їх функціональної активності, порушення основних саногенетичних механізмів функ-

ціонування клітини (як окремих варіант, зв'язування з мембранними рецепторами). Усі ці механізми можуть як окремо розвиватися, так і поєднуватися. Патологіологічні механізми медикаментозної гепатотоксичності характеризуються як гепатоцелюлярними, так і позаклітинними змінами [4, 18]. До відомих форм ушкодження печінки можна віднести руйнування гепатоцитів і транспортних білків, цитолітичну активацію Т-клітин, апоптоз гепатоцитів, розпад мітохондрій, ураження жовчних протоків. Виділяють три основні групи реакцій при МІУП: 1) безпосередній дозозалежний вплив препаратів на гепатоцити; 2) ідіосинкратичні реакції на лікарські засоби; 3) опосередкована лікарськими засобами імунна відповідь (імунозумовлені МІУП) [19].

Пряма токсичність медикаментів є передбачуваною, розвивається протягом короткого часу (від годин до днів із моменту прийому лікарського засобу) і залежить від дози (безпосередній дозозалежний вплив). До препаратів із прямою гепатотоксичною дією належать ацетамінофен, аміодарон, анаболічні стероїди, антиретровірусні засоби, вальпроєва кислота, циклоспорин, гепарини, холестирамін, нікотинова кислота, статини [20, 21].

Ідіосинкратичні реакції на лікарські засоби, як правило, не пов'язані з їх дозою, належать до непередбачуваних реакцій, що зумовлені індивідуальними особливостями організму пацієнта. Ураження печінки при цьому може мати латентний характер або проявлятися через тривалий час після прийому першої дози і прогресувати незалежно від відміни препарату. Саме ідіосинкратичні реакції становлять більшість випадків МІУП, що зумовлює складність медичної проблеми. Ідіосинкратичну реакцію потенційно може викликати будь-який лікарський засіб, адже вона залежить від генетичних особливостей пацієнта й імунної реактивності організму [6, 22]. Ідіосинкратичні реакції на лікарські засоби можуть бути поділені на ті, які класифікуються як реакції гіперчутливості, або імуноалергічні, а також на ті, які є метаболічно-ідіосинкратичними [18, 23].

Імунозумовлені МІУП можуть проявитись у формі автоімунного гепатиту з ушкодженням гепатоцелюлярних структур, що проявляється цитолітичним синдромом і холестазом. У більшості досліджених випадків при припиненні прийому препарату клінічні прогнози є сприятливими. Підтвердити імунологічно опосередковане МІУП можливо за допомогою тестування лімфоцитів на їх трансформацію. Механізми розвитку МІУП часто поєднуються, що утруднює діагностику та вибір ефективної схеми лікування [19, 24].

Таким чином, МІУП може виникати в паренхімі органа за рахунок як цитотоксичної дії на гепатоцити, так й ураження елементів внутрішньопечінкової жовчовивідної системи (холестатичне ураження), або може бути змішаного генезу. Кожен тип відповідає певному ураженню основних мішеней — гепатоцитів або жовчних капілярів. При встановленні типу МІУП орієнтуються на рівень білірубіну, альбуміну крові, аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ) та показник R — співвідношення активності АЛТ (кратність до верхньої межі норми (ВМН)) та ЛФ (кратність ВМН) (АЛТ (кратність ВМН)/ЛФ (кратність ВМН)), у тому числі його повторна оцінка під час спостереження за пацієнтом [4, 6, 11].

Сьогодні прийнята до практичного застосування класифікація МІУП згідно з критеріями Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)), що рекомендує оцінювати тип залежно від показника R (гепатоцелюлярний, холестатичний та змішаний) (табл. 1) і тривалості МІУП. За тривалістю ураження виділяють гострі МІУП (зміни АЛТ та ЛФ упродовж < 3 місяців); хронічні МІУП (зміни АЛТ та ЛФ упродовж > 3 місяців); хронічне захворювання печінки (підтверджується гістологічно) [5].

Застосування нестероїдних протизапальних препаратів, омепразолу, пароксетину, флуоксетину, парацетамолу, аміодарону, баклофену, ізоніазиду, кетоназолу, лізиноприлу, лозартану, тетрацикліну, статинів може бути причиною виникнення гепатоцелюлярних МІУП. Холестатичний тип МІУП спостерігається при застосуванні амоксициліну/клавуланової кислоти, анаболічних стероїдів, хлорпромазину, клопідогрелю, пероральних контрацептивів, еритроміцину, ірбесартану, трициклічних антидепресантів [25, 26]. У той же час холестаза може виникати і при ураженні транспортних систем гепатоциту, у результаті чого до жовчі не надходять її компоненти. Ще одним варіантом холестази, причому прогностично несприятливого, є синдром жовчних проток, що зникають. Цей синдром спостерігається при лікуванні такими препаратами, як аміназин, галоперидол, амоксицилін/клавуланова кислота, розиглітазон та триметоприм/сульфаметоксазол [18, 27].

МІУП змішаного типу можуть бути зумовлені такими лікарськими засобами, як амітриптилін, азатіоприн, каптоприл, карбамазепін, еналаприл, нітрофурантоїн, фенобарбітал, верапаміл, триметоприм/сульфаметоксазол [5].

Для зручності прогнозування гепатотоксичності перед призначенням лікарського засобу рекомендується уточнити його гепатотоксичний потенціал із викорис-

Таблиця 1 — Типи МІУП

Тип МІУП	Активність		R
	АЛТ	ЛФ	
Гепатоцелюлярний	> 2 × ВМН	Норма	≥ 5
Холестатичний	Норма	> 2 × ВМН	≤ 2
Змішаний	> 2 × ВМН	> 2 × ВМН	2–5

танням інтернет-ресурсу LiverTox (розроблено у США у 2012 р.) та HaraTox (розроблено в Китаї у 2014 р.), де міститься інформація про підтверджену гепатотоксичність лікарських засобів, які зареєстровані у реєстрі Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) [28].

Клінічні прояви МІУП неспецифічні. Тяжкість перебігу хвороби варіює від безсимптомного до тяжкого з розвитком печінкової недостатності. До загальних симптомів належать нудота, втрата апетиту, абдомінальний дискомфорт, до печінкових симптомів — жовтяниця, свербіж шкіри, печінкові знаки, кровоточивість. Імуноалергічні реакції включають міалгії, артралгії, кон'юнктивіт, риніт, висипання на шкірі, лімфаденопатію, лейкоцитоз, лейкопенію, еозинофілію. Оцінка тяжкості ушкодження печінки оцінюється не тільки за клінічними даними, а і за рівнем лейкоцитів, тромбоцитів, білірубину, АЛТ, аспартатамінотрансферази (АСТ), ЛФ, γ -глутамілтранспептидази, показників коагулограми [29]. Основними клінічними варіантами МІУП є: гострий гепатит, хронічний гепатит, стеатогепатит, холестаз (каналцевий, паренхіматозно-каналцевий, внутрішньопроотоковий), склерозуючий холангіт, гранулематозне ураження печінки, фіброз, цироз, ураження судин (розширення синусоїдів, венооклюзійна хвороба, обструкція ворітної вени, обструкція печінкової вени), пухлини (фокальна нодулярна гіперплазія, аденома, гепатоцелюлярна карцинома) [2, 29].

При встановленні діагнозу МІУП, окрім клінічних і лабораторних досліджень, проводиться ретельний аналіз анамнезу пацієнта, особливо за останні 180 днів, з метою виявлення взаємозв'язків ураження печінки з прийомом лікарського засобу або БАД. Для визначення спектра захворювань, які необхідно виключити при проведенні диференціальної діагностики МІУП, необхідно уточнити його тип. При гепатоцелюлярному типі МІУП насамперед виключають вірусне, алкогольне й автоімунне ураження печінки, при холестатичному типі необхідно провести візуалізацію органів черевної порожнини для виключення інших причин холестази. У сучасній клінічній практиці для своєчасної діагностики МІУП рекомендовано користуватись таким клінічним алгоритмом (табл. 2) [12, 30].

Для визначення зв'язку пошкодження печінки з прийомом певної лікарської речовини використовується шкала RUCAM, що розроблена під егідою

CIOMS (Париж, 1989). Створений діагностичний інструмент отримав назву «Метод оцінки причинності Roussel Uclaf» (Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)). Ця шкала постійно доопрацьовується, та окремі її елементи неодноразово переглядаються [31, 32].

З 2011 року шкала RUCAM рекомендована Міжнародною робочою групою експертів з МІУП для застосування в клінічній практиці. Оцінка за шкалою RUCAM включає такі компоненти: часовий інтервал між початком захворювання та початком застосування лікарських засобів, перебіг захворювання після відміни препарату, наявність специфічних факторів ризику, застосування інших потенційно гепатотоксичних лікарських засобів, виключення інших причин захворювання печінки, відома потенційна гепатотоксичність підозрюваного препарату, реакція на повторне застосування підозрюваного препарату. Кожна ознака оцінюється в балах. Сумарна оцінка та класифікація причинно-наслідкового зв'язку: ≤ 0 балів — виключено; 1–2 бали — малоімовірно; 3–5 балів — можливо; 6–8 балів — ймовірно; ≥ 9 балів — високий ступінь ймовірності.

Якщо в ураженні печінки підозрюються кілька препаратів, то шкалу RUCAM необхідно застосовувати до кожного препарату окремо. Якщо це неможливо (наприклад, при призначенні комбінації протитуберкульозних засобів усі препарати можуть бути причетні до розвитку МІУП), слід вдаватися до думки фахівців та ранжувати ймовірність різних лікарських засобів як причини МІУП на підставі фенотипу ураження та зіставлення з даними літератури [33].

Міжнародні критерії оцінки МІУП включають:

- 1) наявність часових інтервалів між прийомом препарату та розвитком гепатотоксичної реакції (5–90 днів);
- 2) перебіг реакції після відміни препарату (зниження рівня печінкових ферментів на 50 % протягом 30 днів для гепатоцелюлярного та 180 днів — для холестатичного ураження);
- 3) виключення альтернативних причин — шляхом ретельного додаткового обстеження, у тому числі і проведення біопсії печінки;
- 4) позитивна відповідь на повторне введення препарату (якщо це допускається) та підвищення рівня ферментів у 2 рази вище від норми. Реакцію розцінюють як позитивну, якщо рівень ферментів зростає протягом 2 тижнів після повторного введення препарату.

Таблиця 2 — Практичний алгоритм розпізнавання і запобігання МІУП

Крок 1	Не ігнорувати симптоми. У разі використання лікарських препаратів не ігнорувати навіть незначні симптоми, які можуть навести на думку про можливу гепатотоксичність: нудота, анорексія, втома, нездужання і дискомфорт у правому квадранті живота, також свербіж і жовтяниця
Крок 2	Ретельно вивчити анамнез. Установити детальний анамнез використання призначених лікарем і непризначених фіто- та інших лікарських препаратів із зазначенням часу початку прийому і використаної дози
Крок 3	Скасувати прийом препарату, що нібито є причиною гепатотоксичності. Припинити прийом препарату, який, можливо, спровокував реакцію гепатотоксичності, особливо у випадках виникнення клінічних симптомів або появи відхилень у функціональних тестах (наприклад, збільшення рівня білірубину або зростання протромбінового часу)
Крок 4	Звернути увагу на таку закономірність. Жовтяниця як прояв МІУП свідчить про серйозне і потенційно фатальне ураження печінки, що вимагає негайної консультації фахівця в цій галузі

ють як «пов'язану з препаратом» у випадку, якщо вона задовольняє трьом першим критеріям або двом з перших трьох критеріїв та четвертому критерію [34].

Тяжкість пошкодження печінки визначається за шкалою DILIN (Drug Induced Liver Injury Network), за якою виділяють легкий, помірний, помірно-тяжкий, тяжкий і фатальний ступінь пошкодження. Легкий ступінь МІУП характеризується підвищенням рівнів АЛТ, АСТ або ЛФ, умістом загального білірубину < 3 мг/дл і значенням міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) $< 1,5$. При помірному МІУП загальний білірубін перевищує 3 мг/дл, а МНВ становить $> 1,5$ на тлі таких клінічних симптомів, як слабкість, нудота, блювання, біль у правому верхньому квадранті живота, свербіж, висип на шкірі, жовтяниця, відсутність апетиту, втрата маси тіла. Для помірно-тяжкого МІУП властиві дворазове перевищення нормальних значень білірубину та потреба в госпіталізації. За умови тяжкого МІУП печінкові ферменти щонайменше в'ятеро перевищують норму, загальний білірубін — більше ніж удвічі; спостерігаються такі симптоми, як асцит, кровотеча з варикозно розширених вен, недостатність інших органів і систем. Найвищим ступенем тяжкості МІУП є фатальні ушкодження, які завершуються смертю від печінкової недостатності чи трансплантацією печінки [5, 6].

Клініко-фармакологічні підходи до вибору препаратів для збереження нормальної функції печінки та сприяння відновленню її структури при МІУП є складними. Як відомо, основною тезою клінічної фармакології є призначення правильних ліків у необхідній дозі конкретному пацієнту. Патогенетична фармакотерапія та профілактика уражень печінки повинні базуватися на прийомі препаратів із механізмом дії, що спрямована на усунення однієї або кількох ланок патогенезу МІУП. Але основні ланки патогенезу МІУП можуть бути пов'язані між собою чи сильно відрізнятися, що створює певні складності при виборі терапії. У зв'язку з поліморфним перебігом МІУП стандартного його лікування не існує. Тактика лікування МІУП насамперед залежить від тяжкості симптомів і типу ураження [35].

Лікування МІУП починається з негайного виключення прийому лікарського засобу, рослинного препарату або БАД, що спричинили небажані явища (промивання шлунка, клізми, форсований діурез, еферентні методи). Існують дані, що фатальний результат спостерігається, якщо речовина, що спричинила МІУП, надходила в організм понад дві-три доби [36].

Для різних форм МІУП EASL рекомендує застосовувати конкретні методи лікування:

- короткотривале призначення холестираміну може використовуватися для зменшення гепатотоксичності, що спричинена лише окремими препаратами (лефлуномід і тербінафін);

- L-карнітин можна призначати для зниження гепатотоксичності при терапії вальпроатами;

- якщо доведений патологічний вплив парацетамолу — на ранніх стадіях захворювання призначається N-ацетилцистеїн [37, 38].

У разі ідіосинкратичних МІУП специфічних антидотів немає. Проводиться симптоматичне лікування. У пацієнтів із гострою печінковою недостатністю та енцефалопатією, тяжкими порушеннями коагуляції та декомпенсованим цирозом може розглядатися проведення трансплантації печінки [37].

Глюкокортикостероїди (ГКС) для лікування гострої печінкової недостатності при ідіосинкратичних МІУП не мають доказів ефективності. Тільки в одному невеликому неконтрольованому дослідженні при лікуванні МІУП комбінацією урсодеохисолевої кислоти (УДХК) та ГКС отримано обнадійливі результати [39].

Для найкращого захисту печінки від ушкоджуючих факторів необхідно застосовувати такі гепатотропні засоби, які б діяли комплексно і за кількома патогенетичними напрямками та максимально коригували ушкодження печінки. У зв'язку з кумулятивною дією багатьох гепатотоксичних препаратів, а також з повільним регресом патологічних морфологічних змін у печінці особливо актуальним стає використання гепатопротекторів [40, 41].

Дані доказової медицини свідчать, що ідеального гепатотропного препарату не існує. Кожен із відомих гепатопротекторів має свої переваги і недоліки. Найбільш затребуваними у клінічній практиці є препарати силімарину, фосфатидилхоліну, УДХК, природних амінокислот, тіолових сполук [42, 43]. Результати вивчення хімічної структури, фармакодинаміки, фармакокінетики гепатопротекторних засобів не дають однозначних відповідей на численні питання щодо показань до їх застосування, вибору конкретного препарату та тривалості його застосування. Це створює певні складності при виборі гепатопротективного препарату з метою лікування МІУП. Гепатопротектори використовуються для корекції МІУП середнього та тяжкого ступеня. Вибір гепатопротектора для лікування МІУП, зокрема хронічної форми, диктується типом ушкодження печінки. Проводилося дуже мало рандомізованих клінічних досліджень щодо ефективності застосування гепатопротекторів при МІУП. Це зумовлено рідкістю та непередбачуваністю реакцій на більшість лікарських засобів [4, 40, 41].

Препарати природних амінокислот та їх похідних (L-карнітин, L-орнітин-L-аспартат, метіонін, адеметіонін, аргініну глутамат), як основний структурний матеріал для синтезу білків клітинних мембран, рецепторів, ферментів, пептидних гормонів та інших біологічно активних сполук, часто застосовуються для лікування токсичних уражень печінки, тому що вони справляють виражену гепатопротекторну дію і мають найменшу кількість побічних явищ [21, 44].

L-карнітин є похідним амінокислот метіоніну і лізину і служить кофактором бета-окиснення жирних кислот, забезпечує транспорт вільних жирних кислот із цитозолу в мітохондрії, а також їх розщеплення з утворенням ацетил-КоА. Важливу роль у розвитку гепатотоксичних реакцій при прийомі вальпроєвої кислоти може відігравати вихідний дефіцит карнітину. Вальпроєва кислота має здатність пригнічувати синтез за допомогою зменшення концентрації альфа-кето-

глутарату та викликати дефіцит карнітину в організмі. Установлено, що прийом L-карнітину активує бета-окиснення вальпроєвої кислоти, тим самим обмежує цитозольне омега-окиснення жирних кислот та утворення токсичних метаболітів, що беруть участь у реакціях гепатотоксичності та накопиченні аміаку. Відомо і те, що L-карнітин стимулює обмінні процеси, енергетичний обмін, нормалізує ліпідний та вуглеводний обмін, служить інгібітором фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α). Різні автори рекомендують вводити L-карнітин у найкоротші терміни після отруєння в такому режимі: 100 мг/кг внутрішньовенно одноразово, потім 50 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 години до поліпшення стану [45]. За результатами ретроспективного дослідження, що включало 92 пацієнти з фульмінантною печінковою недостатністю, що розвинулася внаслідок прийому вальпроєвої кислоти, призначення L-карнітину призводило до збільшення виживання з 10 до 48 % ($p < 0,001$). Підвищення цього показника відзначалося лише при внутрішньовенному способі введення L-карнітину (69 % при внутрішньовенному та 29 % при ентеральному) у дозі 50–100 мг/кг з інтервалом у 6–8 годин [46].

Специфічну антиоксидантну дію справляє аргініну глутамат — лікарський препарат, що складається з аргініну та глутамінової кислоти. У його механізмі дії основну роль відіграє здатність зв'язувати ендogenousний аміак, що утворюється у високих концентраціях при порушенні детоксикуючої функції печінки. Крім того, аргінін значно зменшує стеатоз, некроз, запалення та фіброз печінки за рахунок позитивної дії системи «L-аргінін — оксид азоту», що здатний пригнічувати адгезію лейкоцитів та тромбоцитів, перешкоджати окисненню ліпопротеїнів низької щільності, зменшувати продукцію вільних радикалів, інгібувати прилипання моноцитів до ендотелію [44]. Експериментальні дослідження з використанням аргініну глутамату показали цілу низку позитивних ефектів препарату, а саме покращення енергетичного обміну через первинне накопичення креатинфосфату, корекцію кислотно-лужного стану за рахунок нормалізації лужного запасу крові, антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію завдяки пригніченню ПОЛ, а також стабілізацію мембран гепатоцитів за рахунок зниження активності цитолітичних ферментів [47]. У клінічній практиці аргініну глутамат застосовується при гострих та хронічних гепатитах різної етіології, цирозі печінки, отруєнні гепатотропними отрутами (грибами, хімічними, лікарськими речовинами). Клінічна ефективність аргініну глутамату вивчалась переважно вітчизняними дослідниками. Установлено, що особливості аргініну глутамату є те, що його можна застосовувати як у гострій стадії захворювання (як дезінтоксикант і донатор оксиду азоту), так і в період реконвалесценції (як гепатопротектор) [44].

Адеметіонін (син.: S-аденозил-L-метіонін, сульфаденозил-L-метіонін, S-аденозилметіонін; англ.: S-adenosyl-L-methionine/SAMe, S-adenosylmethionine, ademetionine) — природна сполука, похідна сірковмісної незамінної амінокислоти метіоніну та АТФ, наявна у всіх тканинах організму, але в найвищій концентрації — у печінці [48]. Адеметіонін належить до амінокислот або їх похідних. Адеметіонін є активним метіоніном, оскільки саме адеметіонін, а не вільний метіонін є фактичним донатором метильних груп у реакціях трансметильовання, що опосередковано сприяє синтезу фосфоліпідів клітинної мембрани. Ця сполука відіграє найважливішу роль в інших ключових біохімічних процесах, а саме транссульфуруванні (забезпечує синтез глутатіону та таурину, кон'югацію жовчних кислот, детоксикацію жовчних кислот та ксенобіотиків) та амінопропіліруванні (синтез поліамінів: путресцин, спермідин, спермін, що відіграють важливу роль у формуванні структури рибосом та процесах регенерації) [35]. Такі властивості адеметіоніну, як здатність підвищувати рівень глутатіону в мітохондріях і підтримувати їх функціональну активність, інактивувати CYP2E1, пригнічувати експресію ФНП- α , дають підстави щодо широкого його застосування в клінічній практиці, у тому числі при МІУП. Важливу роль у цьому аспекті відіграють антифібротичні, антинейротоксичні, дезінтоксикаційні, антиоксидантні, регенеруючі та антидепресивні властивості адеметіоніну [49]. Адеметіонін забезпечує окисно-відновний механізм клітинної детоксикації, стимулює регенерацію клітин та проліферацію гепатоцитів.

Адеметіонін є максимально ефективним при парентеральному введенні, оскільки має такі властивості:

- холеретичну — стимулює вироблення та відтік жовчі, а також надходження жовчних кислот із гепатоцитів у жовчовивідну систему через покращення проницності мембрани гепатоциту та роботи внутрішньоклітинних транспортних систем;
- холекінетичну — нормалізує моторику жовчовивідних шляхів, забезпечує фізіологічне просування жовчі до жовчного міхура і далі в дванадцятипалу кишку, що сприяє покращенню травлення, ліквідує внутрішньопечінковий холестаз та нормалізує біохімічні показники крові;
- регенеруючу — стимулює регенерацію та проліферацію гепатоцитів, що дозволяє компенсувати функції печінки та збільшує виживання пацієнтів навіть при виражених змінах, у тому числі і при цирозі;
- антиоксидантну — збільшує синтез глутатіону та цистеїну, що є природними факторами антиоксидантного захисту в організмі, що запобігає ураженню вільними радикалами, жовчаними кислотами та іншими токсичними агентами клітин печінки [40, 41].

Найбільш переконливі клінічні результати застосування адеметіоніну отримані при холестатичних та змішаних ураженнях. Адеметіонін є ефективним при внутрішньопечінковому варіанті холестаза. У клінічній практиці пропонується така схема призначення адеметіоніну при виявленні МІУП. Препарат вводиться внутрішньовенно у високій дозі (1600 мг на добу) протягом 2–3 тижнів із наступним переходом на пероральний прийом у стандартній дозі (800 мг на добу) або, за потреби, у високій дозі (1600 мг на добу). З метою підтримки ремісії при хронічній формі МІУП рекомендується курсовий прийом препарату (400, 800, 1600 мг на добу), тривалість курсу — щонайменше 30 днів [50].

Також адеметіонін справляє антиатерогенний (впливає на синтез ліпопротеїдів дуже низької щільності та тригліцеридів), протизапальний (індукує синтез інтерлейкіну-10 та пригнічує активність ФНП- α) та захисний (блокує апоптоз нормальних гепатоцитів) ефекти [3]. Існують дані про виражений позитивний ефект адеметіоніну при медикаментозному холестази, обумовленому застосуванням α -інтерферону [51].

В одному багатоцентровому проспективному дослідженні 105 пацієнтів із псоріазом, які отримували імуносупресивну терапію (метотрексат, циклоспорин, ГКС), показана ефективність адеметіоніну при МІУП холестатичного типу. На початку гепатопротективної терапії пацієнти отримували адеметіонін парентерально у дозі 400–800 мг на добу протягом 2 тижнів, а на підтримуючому етапі — 800–1600 мг на добу перорально упродовж 4 тижнів, період спостереження після терапії становив 30 днів. У результаті застосування даної схеми гепатопротективної терапії вірогідно знизилась рівень загального білірубіну, активність ЛФ, γ -глутаматтрансферази, АСТ, АЛТ, а також симптоми внутрішньопечінкового холестази (свербіж шкіри, жовтяниця, слабкість) [52].

Найбільший досвід оцінки ефективності гепатопротекторів при МІУП накопичений в онкологічній практиці [53]. При цьому цілями призначення гепатопротекторів є не тільки лікування МІУП, що вже виникло, але і його профілактика, а також можливість забезпечити проведення повноцінного курсу хіміотерапії [54]. У рекомендаціях онкологів акцент робиться на препарати S-аденозил-L-метіоніну (адеметіонін) як такі, що мають найбільшу ефективність та доказову базу [50, 55]. Ефективність адеметіоніну доведена у низці досліджень при проведенні поліхіміотерапії. У дослідженні D. Santini et al. 50 пацієнтів отримували три різні протипухлинні режими: ралтитрексид + оксаліплатин, FOLFIRI (іринотекан, 5-фторурацил, натрію левофолінат), CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил). При розвитку гепатотоксичності (підвищення рівня сироваткових трансаміназ і лактатдегідрогенази) їм призначався адеметіонін. Через 2 тижні лікування спостерігалось значне зниження рівня АСТ, АЛТ і лактатдегідрогенази. Слід зазначити, що і надалі показники печінкових ензимів були сталими, завдяки чому пацієнти змогли продовжити запланований курс поліхіміотерапії. Наявність метастазів не впливала на ефективність лікування адеметіоніном [5, 56].

Ретроспективне дослідження 105 пацієнтів із колоректальним раком та режимом хіміотерапії FOLFOX IV (оксаліплатин, лейковорин, 5-фторурацил) показало, що ад'ювантне призначення адеметіоніну в дозі 400 мг 2 рази на день протягом усього курсу хіміотерапії вірогідно знижує ступінь токсичності для печінки ($p = 0,002$) і створює меншу потребу в затримці курсу хіміотерапії. У цьому дослідженні 45 пацієнтам вводили FOLFOX IV без адеметіоніну, а 60 пацієнтам проводили такий самий режим разом з адеметіоніном (400 мг двічі на добу). Рівні АСТ ($p < 0,001$), АЛТ ($p = 0,003$), білірубіну ($p = 0,04$) після закінчення ад'ювантної те-

рапії були значно нижчими в пацієнтів, які отримували адеметіонін. Подібні результати отримані в дослідженні, в якому 42 пацієнти отримували лікування бевацизумабом та XELOX, тоді як 32 пацієнти отримували такий самий режим разом з адеметіоніном (400 мг двічі на день) ($p = 0,009$). На тлі прийому адеметіоніну відбувалося зменшення потреби у затримці курсу хіміотерапії ($p = 0,042$) та зменшенні дози ($p = 0,051$) порівняно з іншими групами. Установлено, що після лікування адеметіоніном рівні різних лабораторних показників (білірубін, γ -глутамілтранспептидаза, АЛТ, АСТ) значно знижуються ($p < 0,05$). Відбувалося значне поліпшення таких симптомів внутрішньопечінкового холестази, як свербіж, втома та жовтяниця, повідомлялося про зменшення кількості пацієнтів із симптомами депресії [57].

Українські вчені І. Скрипник, Г. Маслова у 2019 р. провели дослідження ролі надлишкової маси тіла й ожиріння в розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на хронічний лімфоцитарний лейкоз. Учасників дослідження розподілили на дві групи за індексом маси тіла (ІМТ): до 1 групи були включені хворі ($n = 47$) із нормальним ІМТ (18,5–25,0 кг/м²), до 2 — пацієнти ($n = 26$) з ІМТ > 25 кг/м². Гепатотоксичні реакції після 2 курсу хіміотерапії виникли у 23,4 % хворих 1 групи та в 30,7 % — 2 групи. Гепатотоксичні реакції після 4 курсів зафіксовано всього у 15,4 % пацієнтів 2 групи і не відмічено в пацієнтів 1 групи. Таким чином, надлишкова маса тіла та наявність неалкогольного стеатогепатиту є провідними чинниками гепатотоксичних реакцій, які характеризуються зростанням їх ступеня тяжкості паралельно зі збільшенням кумулятивної дози хіміопрепаратів.

В іншому вітчизняному дослідженні брали участь 44 хворі на вперше встановлений гострий лейкоз, яким було призначено поліхіміотерапію (ПХТ). Їх розподілили на дві групи: пацієнтам 1 групи ($n = 23$) призначили ПХТ + адеметіонін (1000 мг/добу), 2 групи ($n = 21$) — ПХТ. Функцію печінки оцінювали за рівнем печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛФ, γ -глутамілтранспептидаза, загальний білірубін, загальний білок). У пацієнтів 1 групи частота й тяжкість гепатотоксичності була нижчою порівняно з 2 групою. Дослідниками було зроблено висновок, що захисний ефект адеметіоніну пов'язаний із поліпшенням пластичності мембран гепатоцитів та активності антиоксидантної системи. Рекомендована доза препарату — 1000–1500 мг/добу для перорального застосування або 500–1000 мг/добу парентерально [58].

УДХК традиційно зараховують до гепатопротекторів. На сьогодні достатньо вивченими і доведеними є такі ефекти УДХК: літолітичний, холеретичний, цитопротективний, імунomodуючий, гіпохолестеринемічний, антиоксидантний. УДХК стала базовим препаратом не тільки при лікуванні хронічних дифузних захворювань печінки, а і низки генетично детермінованих захворювань, зокрема муковісцидозу, а також внутрішньопечінкового холестази різного генезу (холестаз, зумовлений повним парентеральним харчуванням, СНІД-асоційована холангіопатія, до-

броякісний оборотний внутрішньопечінковий холестаза, холестаза вагітних), токсичних уражень печінки, зокрема МІУП [59].

Призначення препаратів УДХК можливе пацієнтам із холестатичним типом МІУП. Це пояснюється механізмом дії УДХК. Гідрофільна УДХК захищає гепатоцити і холангіоцити від некрозу й апоптозу, які викликані гідрофобними жовчаними кислотами при холестазі. УДХК забезпечує захист холангіоцитів, тому що токсичні жовчні кислоти видаляються з крові (заміщаються). При цьому блокується апоптоз гепатоцитів, стабілізується мітохондріальна мембрана та пригнічується розвиток фіброзу [60]. Призначення УДХК хворим на цукровий діабет, які отримували флуклоксацилін із приводу інфікованих виразок діабетичної стопи, сприяло нормалізації рівня білірубіну сироватки крові на 16–21-й день [61]. Показана ефективність УДХК при холестазі, пов'язаному з прийомом аміодарону [59]. Застосування УДХК як гепатопротектора при призначенні антибіотикотерапії запобігало наслідкам негативного ксенобіотичного медикаментозного навантаження на гепатоцити.

Безпека та ефективність застосування УДХК ґрунтуються результатами метааналізу, що підтвердив високу ефективність сполуки при лікуванні холестазу вагітних, та рекомендаціями EASL із лікування холестазів. Відповідно до рекомендацій EASL, при холестазі вагітних слід приймати внутрішньо УДХК у дозі 10–20 мг/кг/добу [62, 63]. Рекомендації щодо застосування УДХК для лікування холестатичного МІУП містяться у відомому керівництві з гепатології E. Kuntz і H.-D. Kuntz. Ці ж автори допускають застосування в цій ситуації адеметіоніну [64].

Також у рекомендаціях EASL наводяться дані про ефективність УДХК у лікуванні двох третин випадків холестатичних МІУП. EASL також рекомендує цей препарат для лікування автоімунного гепатиту та інших автоімунних захворювань печінки з урахуванням того, що при МІУП нерідко запускається автоімунний процес [62, 65].

Проте дані доказової медицини, що підтверджують ефективність УДХК при лікуванні МІУП, сьогодні досить обмежені. Ефективність УДХК вивчалася у рандомізованому контрольованому дослідженні Yi-Shin Huang із включенням 112 пацієнтів із МІУП, які були рандомізовані у 2 групи: 54 пацієнти отримували УДХК у дозі 13–15 мг/кг маси тіла на добу, 58 пацієнтів становили групу контролю. За результатами дослідження рівень ЛФ був вірогідно нижчим у групі, яка отримувала УДХК. Проте у пацієнтів із тяжким МІУП кількість летальних наслідків, потреба в трансплантації печінки не відрізнялися незалежно від призначення УДХК [66].

Препарати УДХК можуть комбінуватися з будь-якими іншими гепатопротекторами та ГКС. В останніх публікаціях використання УДХК у дозі 13–15 мг/кг в 1–3 прийоми тривалий час (3–6 місяців і більше) при холестатичному типі МІУП розглядається як традиційне [24, 31]. Проте, незважаючи на значну кількість проведених досліджень із вивчення різних властивос-

тей УДХК, експерти EASL вважають, що ефективність УДХК у зменшенні тяжкості МІУП недостатньо обґрунтована.

Гепатотоксичні речовини викликають ушкодження мембран гепатоцитів, що складаються на 60 % із фосфоліпідів, що призводить до порушення внутрішньоклітинного метаболізму і загибелі клітини. Дефіцит есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ) характерний як для хронічних, так і для гострих МІУП. Основна властивість ЕФЛ — мембраностабілізуюча за рахунок вмонтовування екзогенних фосфоліпідів у пошкоджену мембрану. ЕФЛ зменшують вираженість синдрому цитолізу, опосередковано проявляють антифібротичну дію [10]. ЕФЛ продемонстрували свою ефективність при експериментальних моделях токсичного гепатиту, індукованого прийомом парацетамолу, тетрацикліну та індометацину, що зумовило доцільність їх призначення при МІУП у людей [6]. Є також повідомлення про ефективність ЕФЛ у терапії токсичних уражень печінки фенолом, креазолом та алкоголем, а також імуносупресантами, що використовуються при лікуванні пухлин різного генезу [37, 67]. Проте наукові дослідження, що підтверджують ефективність ЕФЛ з високим ступенем доказовості, на сьогодні відсутні [12, 68–70].

До складу гепатотропних препаратів рослинного походження часто включають екстракт розторопші плямистої, основним компонентом якого є силімарин. Механізм дії силімарину і його головного ізомеру силібініну ґрунтується на трьох основних біологічних ефектах: мембраностабілізуючому, антиоксидантному і метаболічному. Силібінін має унікальну здатність блокувати транспортні системи щодо деяких токсичних речовин. Силімарин суттєво знижує активність маркерів цитолізу і внутрішньопечінкового холестазу при токсичних гепатитах внаслідок застосування психотропних, туберкулостатичних і протисудомних засобів [14, 43].

Гепатопротективна активність силімарину доведена на експериментальних тваринах із використанням ацетамінофену, етанолу, D-галактозаміну та інших токсичних речовин. Незважаючи на тривалу історію використання розторопші в медицині, багатогранні ефекти її компонентів все ще вивчаються. Метааналіз 14 рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, два з яких включали пацієнтів із МІУП, показав, що застосування силімарину при хронічних захворюваннях печінки не призводить до значного зниження активності трансаміназ, тому цей препарат не рекомендується у лікуванні медикаментозної гепатотоксичності [45, 48]. Багатокомпонентні препарати з індійських та китайських трав також вважають гепатопротекторами рослинного походження, але дія кожної складової цих засобів недостатньо вивчена. Крім того, клінічний досвід та результати досліджень свідчать, що при гострій патології печінки та синдромі холестазу застосування багатокомпонентних зборів може посилювати вираженість цитолітичного та мезенхімально-запального синдромів. Відомо, що з речовинами рослинного походження безпосередньо пов'язана проблема генетичного поліморфізму метаболізму, що асо-

ційована з цитохромом P450. Міжетнічний генетичний поліморфізм визначає індивідуальну реакцію організму на рослинні речовини, у зв'язку з цим можна з високим ступенем ймовірності стверджувати, що рослини, які є ефективними в азіатській популяції, можуть бути небезпечними в європейській [26]. Китайські дослідники при середньотяжкому МІУП із переходом у тяжку форму гепатоцелюлярного або змішаного типу використовують засоби на основі лимонника китайського [5]. У той же час у клінічних рекомендаціях Китайського гепатологічного товариства (2017) зазначено, при холестатичному типі МІУП існують докази ефективності S-аденозилметіоніну й УДХК [5, 65].

Таким чином, лікування пацієнтів із МІУП є складним медичним завданням. При призначенні лікарських засобів необхідно пам'ятати, що усі вони є ксенобіотиками і підлягають метаболізму в печінці, тим самим завдають їй додаткового навантаження. Фармакотерапія повинна бути диференційованою з урахуванням вираженості цитолітичного та мезенхімально-запального синдромів, наявності чи відсутності синдрому холестази, індивідуальних особливостей пацієнта. Тобто лікування МІУП повинно бути комплексним і персоналізованим. Вибір гепатопротектора повинен ґрунтуватись на клінічному варіанті патологічного процесу, особливостях фармакокінетики та фармакодинаміки лікарського засобу, що спричинив МІУП, ступені його тяжкості та типі ураження печінки (гепатоцелюлярний, холестатичний, змішаний) [33, 60].

Багато сучасних гепатопротекторів поки що не мають підтвердженень клінічної ефективності з позицій доказової медицини, тому перелік показань до їх застосування вимагає додаткового наукового обґрунтування.

З точки зору доказової медицини, безперечною перевагою адеметіоніну є наявність чіткої гепатопротекторної дії практично при будь-якій патології печінки, у тому числі при високих показниках цитолізу та синдромі холестази. Практичне застосування адеметіоніну найбільш доцільне при МІУП, яке пов'язане з дією токсичних метаболітів лікарського засобу, при первинному або вторинному дефіциті глутатіону в організмі, а також за необхідності продовження прийому лікарського препарату, що спричинив МІУП [52, 56, 71].

Гепатопротекторним препаратом першого вибору при МІУП можна вважати адеметіонін, тому що він має потужний терапевтичний потенціал, що ґрунтується на багатовекторному механізмі дії та антиоксидантних властивостях препарату [51].

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 Української військово-медичної академії МО України.

Внесок авторів у роботу над статтею. Осьодло Г.В. — концепція та дизайн статті; Бойчак М.П. — пошук та аналіз наукових джерел, написання статті; Федорова О.О. — редагування тексту та літературних джерел.

Список літератури

1. Anstee Q.A., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol.* 2012. Vol. 57. P. 1097-1109. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.041.
2. Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* 2000 Feb. Vol. 4. № 1. P. 73-96. doi: 10.1016/s1089-3261(05)70097-0.
3. Martínez-Uña M. et al. S-Adenosylmethionine increases circulating very-low density lipoprotein clearance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2015. Vol. 62. № 3. P. 673-681. doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.019.
4. Журавльова Л.В., Шеховцова Ю.О. Медикаментозно-індуковані ураження печінки: тактика діагностики і лікування. *Сучасна гастроентерологія.* 2018. № 1(99). С. 47-52.
5. Скрипник І.М. Медикаментозно-індуковані ураження печінки в онкології. *Здоров'я України 21 сторіччя: медична газета. Тематичний номер «Онкологія, Гематологія, Хіміотерапія».* 2020. № 5(66). С. 41.
6. Кушнір І.Е. Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування. *Здоров'я України 21 сторіччя: медична газета.* 2020. № 1(55). С. 10-12.
7. Трахтенберг І.М., Андрейчин М.А., Копча В.С. Труднощі диференційної діагностики токсичних і вірусних гепатитів. *Журн. НАМН України.* 2011. Т. 17. № 4. С. 368-380.
8. Недашківський С.М. Медикаментозно зумовлені ураження печінки: принципи діагностики, патологічні зміни й підходи до лікування. *Медицина невідкладних станів.* 2019. № 2(97). С. 63-70. doi: 10.22141/2224-0586.2.97.2019.161644.
9. Castell J.V., Castell M. Allergic hepatitis induced by drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006 Aug. 6(4). 258-65. doi: 10.1097/01.all.0000235898.80052.80.
10. Дестярева И.И. Клиническая гастроэнтерология: руководство для врачей. М.: МИА, 2004. 616 с.
11. Скрипник І.М. Медикаментозні ураження печінки: аспекти доказовості та реалії медичної практики. *Здоров'я України 21 сторіччя: медична газета.* 2020. № 9(478). С. 37.
12. Лекарственные поражения печени: от патогенеза к лечению / Н.Б. Губергриц та ін. *Вісник клубу панкреатологів.* 2020. С. 72-80. doi: 10.33149/vkr.2020.01.10.
13. Teschke R., Schmidt-Taenzler W., Wolff A. Spontaneous reports of assumed herbal hepatotoxicity by black cohosh: is the liver-unspecific Naranjo scale precise enough to ascertain causality? *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2011 Jun. Vol. 20. № 6. P. 567-82. doi: 10.1002/pds.2127.
14. Бычкова О.Ю., Савченко В.М., Томина Е.Е., Карвельшивили А.Ю. Клиническая фармакология гепатотропных препаратов. *Вісник ХНУ імені В.Н. Каразіна.* 2011. № 975. С. 94-99.
15. Fontana R.J. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspective. *Gastroenterology.* 2014. 146(4). P. 914-928. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.032.
16. Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I., Andrade R.J. Case Characterization, Clinical Features and Risk Factors in Drug-Induced Liver Injury. *Int J Mol Sci.* 2016 May 12. 17(5). 714. doi: 10.3390/ijms17050714. PMID: 27187363; PMCID: PMC4881536.
17. Pessayre D., Freneaux E. Mechanismes des hépatites médicamenteuses. *Acta gastroenterol.* 1988. Vol. 51(1). P. 65-82.
18. Fridel H.A., Goa K.L., Benfield P. S-adenosyl-L-methionine: a review of its pharmacological properties and therapeutic potentials in liver dysfunction and affective disorders in relation to its

physiological role in cell metabolism. *Drugs*. 1989. Vol. 38. P. 389-416. doi: 10.2165/00003495-198938030-00004.

19. Недашківський О.А., Галушко О.А., Дзюба Д.О., Крилов С.В. Медикаментозно-зумовлені ураження печінки: проблема, що маскується під різними діагнозами. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2018, листопад — грудень.

20. Ефективність та безпечність препарату адеметіоніну в корекції функції печінки у пацієнтів зі стеатогепатитом. Результати відкритого багатоцентрового порівняльного пост-маркетингового дослідження / Г.Д. Фадєєнко та ін. *Сучасна гастроентерологія*. 2019. № 1(105). С. 13-20.

21. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury / G.P. Aithal et al. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2011 Jun. Vol. 89. № 6. P. 806-15. doi: 10.1038/clpt.2011.58.

22. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex / M.I. Lucena et al. *Lucena M.I., Andrade R.J., Kaplowitz N. et al. Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009 Jun. Vol. 49. № 6. P. 2001-9. doi: 10.1002/hep.22895.

23. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury / M.I. Lucena et al. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010 Jul. Vol. 52. № 1. P. 303-12. doi: 10.1002/hep.23668.

24. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury / N.P. Chalasani et al. *Am J Gastroenterol*. 2014. Vol. 109(7). P. 950-966. doi: 10.1038/ajg.2014.131.

25. Скрипник І.М., Маслова Г.С. Роль S-адеметіоніну у профілактиці хіміотерапевтично-індукованих уражень печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021. Т. 21. Вип. 4(76). С. 63-67. DOI: 10.31718/2077-1096.21.4.63.

26. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury / H. Ye et al. *World J Gastroenterol*. 2018. № 24(13). P. 1373-1385. doi: 10.3748/wjg.v24.i13.1373.

27. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2008. № 14(44). P. 6774-85. doi: 10.3748/wjg.14.6774.

28. *International Journal of Research in Medical Sciences / Saigal S. et al. Int J Res Med Sci*. 2019 Jun. № 7(6). P. 2482-2493. www.msjonline.org.

29. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc*. 2014. Vol. 89. № 1. P. 95-106. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.

30. Navarro V.J., Khan I., Björnsson E. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology*. 2007. Vol. 65. № 1. P. 363-373. doi: 10.1002/hep.28813.

31. Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol*. 2012. № 2. P. 247-259. doi: 10.1016/j.jceh.2012.05.002.

32. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury / P. Naga et al. *The American Journal of gastroenterology*. 2014. doi: 10.1038/ajg.2014.131.

33. Drug-induced liver injures analisis of 461 residences submitted to the Spanish registry a 10-years period / R. Andrade et al. *Gastroenterology*. 2005. Vol. 129. P. 512-521. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.006.

34. Danan G. et al. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17. № 1. P. 14. doi: 10.3390/ijms17010014.

35. Stramentinoli G. Pharmacologic aspects of S-adenosylmethionine. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics. Am J Med*. 1987. Vol. 83(5A). P. 35-42. doi: 10.1016/0002-9343(87)90849-7.

36. Marino G., Limmerman H.J. Management of drug-induced liver disease. *Cur Gastr Reports*. 2007. Vol. 3. P. 38-48. doi: 10.1007/s11894-001-0039-y.

37. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019. Jun. № 70(6). doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.

38. Krenzelok E.P. The FDA Acetaminophen Advisory Committee Meeting — what is the future of acetaminophen in the United States: the perspective of a committee member. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009. № 47(8). P. 784-9. doi: 10.1080/15563650903232345.

39. Steroid and Ursodesoxycholic Acid Combination Therapy in Severe Drug-Induced Liver Injur / A. Wree et al. *Digestion*. 2011. № 84. P. 54-59. doi: 10.1159/000322298.

40. Скрипник І.М. Гепатопротекторні засоби в сучасній гепатології. *Consilium Medicum Ukraina*. 2007. № 5(1). С. 11-15.

41. Скрипник І.М., Мельник Т.В., Потяженко М.М. Клінічна гепатологія. Полтава: Дивосвіт, 2007. 424 с.

42. Гепатопротекторна терапія хронічних захворювань печінки / І.І. Дегтярєва, М.М. Козачок, Т.В. Куц, Г.В. Осьодло. *Ліку України*. 2004. С. 100-103.

43. Осьодло Г.В., Федорова О.О. Комбінований захист печінки — основа сучасної гепатопротекції. *Раціональна фармако-терапія*. 2016. № 2(39). С. 45-52.

44. Бабак О.Я., Фролов В.М., Харченко Н.В. Глутаргін — фармакологическое действие и клиническое применение. Харьков; Луганск: Элтон, 2005. 456 с.

45. Tisdale J.E., Milr D.A. Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. *Am. Soc. of Health-System Pharm*. 2010. P. 771-796.

46. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury / Yue-cheng Yu, Yi-min Mao et al. *Hepatol Int*. 2017. № 11. P. 221-241. doi: 10.1007/s12072-017-9793-2.

47. Губергерц Н.Б., Агапова Н.Г. Клиническая эффективность комбинации эссенциальных фосфолипидов и глутаргина при хроническом абдоминальном ишемическом синдроме. *Новости медицины и фармации*. 2013. № 473. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/37169>.

48. Чернова В.М. Токсические поражения печени: современные взгляды и подходы к терапии. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря*. 2011. № 2(26). URL: <https://urgent.com.ua/ru/archive/2011/2%2826%29/article-373/>

49. Чернова В.М., Кушнір І.Е. Патогенетичні механізми і терапевтичні аспекти внутрішньопечінкового холестазу при хронічних захворюваннях печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 6(74). С. 100-107.

50. Beuers U., Boberg K.M., Chapman R.W. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009. № 51(2). P. 237-267. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.

51. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. Published online. 2015. Mar 16. doi: 10.1371/journal.pone.0122124.

52. Role of Ademetionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporin-Induced Cholestasis / S. Neri et al. *Clin Drug Invest*. 2002. № 22(3). P. 191-5.

53. The use of SAME in chemotherapy induced liver injury / B. Vincenzi et al. *Clinical Reviews in Oncology/Hematology*. 2018. № 130. P. 70-7. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019.

54. Skrypnyk I., Maslova G. *S-adenosylmethionine effectively prevents drug-induced liver injury in overweight patients with acute leukemia. J Hepatology. 2018. Vol. 68. P. 587.*
55. Ткач С.М. Епідеміологія, патогенез, діагностика і лікування медикаментозно-індуцированих поразень печінки. *Здоров'я України. 2018. № 2. С. 31-33.*
56. *S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy induced liver injury / D. Santini et al. Anticancer Res. 2003. № 23(6D). P. 5173-9.*
57. Kidd P.M. *Phosphatidylcholine: A Superior Protectant Against Liver Damage. Alternative Medicine Review: a Journal of Clinical Therapeutic. 1996. № 1(4). P. 258-274.*
58. Скрипник І.М., Маслова Г.С. Роль S-адеметіоніну у профілактиці хіміотерапевтично-індукованих уражень печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021. Т. 21. Вип. 4(76). С. 63-67. doi: 10.31718/2077-1096.21.4.63.*
59. Reshef R., Cohen I., Shiller M. *Does ursodeoxycholic acid have a place in the treatment of amiodarone-induced cholestasis? J Clin Gastroenterol. 1994. Vol. 18. № 2. P. 177-178. doi: 10.1136/pgmj.73.856.75.*
60. Mohankumar N., Ranjan P., Kumari A. *Drug-induced liver injury: diagnosing (and treating) it early. J Fam Pract. 2015. Vol. 64. № 10. P. 634-644.*
61. Piotrowicz A., Polkey M., Wilkinson M. *Ursodeoxycholic acid for the treatment of flucloxacillin-associated cholestasis. J Hepatol. 1995. Vol. 22. № 1. P. 119-120. doi: 10.1016/0168-8278(95)80272-x.*
62. Beuers U. *Drug Insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. Nature Clinical Practice. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 3. P. 318-328. doi: 10.1038/ncpgas-ther0521.*
63. *International note: second malignant neoplasms in children: a multicenter study of the Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Group / J.R. Kowalczyk et al. Med. Pediatr. Oncol. 2002. Jun. 38(6). P. 421.*
64. Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology. Principles and Practice. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006. 906 p.*
65. Nathwani R.A., Kaplowitz N. *Drug hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2006. № 10. P. 207-217. doi: 10.1016/j.cld.2006.05.009.*
66. Yi-Shin Huang. *The Therapeutic Efficacy of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) in Drug-Induced Liver Injury: Results of a Randomized Controlled Trial. URL: https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)63727-4/pdf.*
67. *Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study) / X. Kong et al. Medicine. 2016. № 95(40). P. 1-9. doi: 10.1097/MD.0000000000004949.*
68. *Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease / C.S. Lieber et al. Alcohol Clin Exp Res. 2003 Nov. Vol. 27. № 11. P. 1765-72. doi: 10.1097/01.ALC.0000093743.03049.80.*
69. *Drugs and herbs given to prevent hepatotoxicity of tuberculosis therapy: systematic review of ingredients and evaluation studies / Q. Liu et al. BMC Public Health. 2008. № 8. P. 365. doi: 10.1186/1471-2458-8-365.*
70. Liu X., Li X. *An Observation of Essentiale's Effects on the Liver Protection during the Medical Treatment of Tuberculosis. Journal of Clinical Pulmonary Medicine. 2002. № 7(1). P. 18-9.*
71. *Liver Tox: a website on drug-induced liver injury / J.H. Hoofnagle et al. Hepatology. 2013. № 57(3). P. 873-874. doi: 10.1002/hep.26175.*

Отримано/Received 30.06.2022

Рецензовано/Revised 11.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 19.07.2022 ■

Information about authors

H.V. Osyodlo, MD, PhD, Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the Department of Military Therapy of Ukrainian Military Medical Academy of the MoD of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: gala-med@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3866-8917>.

M.P. Boichak, MD, PhD, Professor, Major-general of the Medical Service, retired, Professor of the Department of Military Therapy of Ukrainian Military Medical Academy of the MoD of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: mpboichak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8289-6239>.

O.O. Fedorova, MD, PhD, Associate professor, Associate professor of the Department of Military Therapy of Ukrainian Military Medical Academy of the MoD of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: olga-fedorova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4575-3087>.

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 Ukrainian Military Medical Academy.

Authors' contribution. *Osyodlo G.V.* — concept and design of the article; *Boichak M.P.* — the search and analysis of the scientific articles, article writing; *Fedorova O.O.* — article and reference editing.

H.V. Osyodlo, M.P. Boichak, O.O. Fedorova
Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Rational choice of hepatoprotectors for drug-induced liver injury

Abstract. The article deals with a review of the current literature on the clinical use of hepatoprotectors in drug-induced liver injury. The literature was searched in Scopus, Web of Science, PubMed and other databases. Risk factors, pathogenetic mechanisms of liver damage, international diagnostic criteria and treatment for drug-induced liver injuries are considered. Clinical and pharmacological approaches to the choice of hepatoprotectors for the management of drug-induced liver injury are substantiated. The positive effects of ademetionine, a hepatoprotector, are highlighted — choleric, cholekinetic, regenerating, antioxidant and antitoxic. In accordance with the principles of evidence-based medicine, it has been found that the indisputable advantage of ademetionine in the comprehensive treatment of drug-induced liver injury is its high clinical effectiveness as a mean of pathogenetic treatment of cholestasis, hepatocellular lesions and their combinations.

Keywords: drug-induced liver injury; risk factors; treatment; hepatoprotectors; ademetionine; arginine glutamate; phosphatidylcholine; review

УДК 61(092)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.509>

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

Віра Коростовцева: «У нас була одна батьківщина...»

Резюме. У статті йдеться про життєвий і професійний шлях подружжя лікарів-подвижників Віри Коростовцевої і Петра Тенети. Доля закинула їх з України до Середньої Азії (Киргизії і Узбекистану). Там вони самовіддано служили на медичній ниві й займалися громадською роботою. Поданий матеріал сприятиме популяризації постатей українських земських лікарів.

Ключові слова: Віра Коростовцева; Петро Тенета; земська медицина; лікарі-подвижники; Катеринославщина — Дніпропетровщина; Середня Азія



Віра Коростовцева. 1916 рік

Віра В'ячеславівна Коростовцева (1886 — після 1950) — представниця знаного на Придніпров'ї дворянського роду козацького походження, жінка-лікар, хірург.

Походження

Родоначальником катеринославської гілки Коростовцевих став Андрій Григорович Коростовцев (1725 р.н.). Він був сином протоієрея Григорія Андрійовича й онуком товариша Гадяцького полку Андрія Тимофійовича Коростовцева. З 1755 р. Андрій Григорович служив сотником Слободського козацького полку. У 1776 р. значився відставним сотником, отримав землі в рангову дачу в Павлоградському повіті й став дворянином і поміщиком Катеринославського намісництва [1].

З дворянського роду Коростовцевих (це були українці Коростовець) походила й Ольга Семенівна Поль (1842–1916) — дружина відомого на Придніпров'ї промисловця й мецената Олександра Поля. Представники роду Коростовцевих ініціювали перевезення до Катеринослава пам'ятника Катерині II, що був у Санкт-Петербурзі. Вони звернулися з листом до генерал-губернатора Новоросійського краю князя М. Воронцова, і той звелів катеринославському дворянству зібрати кошти на пам'ятник, відкритий 1846 року на Соборній площі в Катеринославі.

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

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

Для кореспонденції: Гапонов В.В., Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: v_gaponov@ukr.net

For correspondence: Volodymyr Gaponov, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: v_gaponov@ukr.net

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

Віра Ростиславівна народилася 20 жовтня 1886 року в селі Новоселівка Близнюківського району. Її батько, В'ячеслав Ростиславович Коростовцев (? — 1908), був дворянином Павлоградського повіту Катеринославської губернії. Випускник Другої Харківської гімназії вступив на юридичний факультет Харківського університету, який скінчив у 1875 році. У 1886 р. В'ячеслав Коростовцев став губернським секретарем, у 1906-му — титулярним радником. З 1875 р. — земський гласний і член Павлоградської земської управи, а ще повітовий справник, мировий суддя. У 1888—1905 роках — гласний Катеринославського губернського земського зібрання від Павлоградського повіту, член училищної ради, заступник голови Павлоградської земської управи. Мав у В'ячеславівській пустці (на 1906 р.) маєток і 500 десятин землі [1].

Здобуття освіти

Юна Віра Коростовцева з третього по сьомий клас (включно) навчалася в Павлоградській гімназії, де успішно склала іспит з латини. До восьмого класу пішла в Харкові. Дівчина обрала спеціальність «французька мова і географія». Вчителі рекомендували їй вчитися далі у Швейцарії, у місті Лозанні, яке підходило за кліматом і прожитковим мінімумом. Дівчина вступила до Лозаннського університету. Стала ученицею професора Цезаря Ру (1857—1934). Захопилася хірургією й присвятила їй своє життя, здобувши фах лікаря-хірурга. У 1911 році успішно закінчила навчання в Лозанні й написала дисертацію на звання доктора медицини [2].

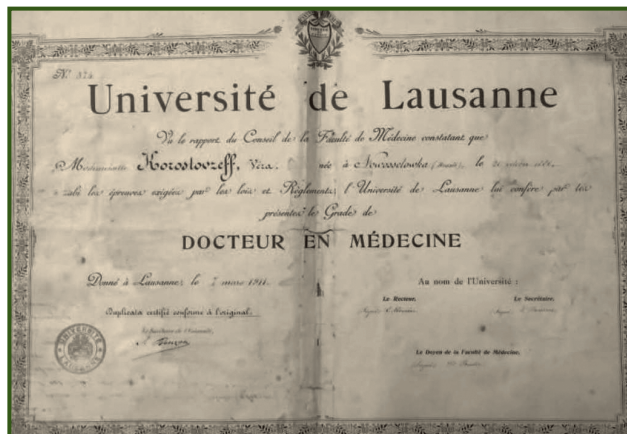
Того ж року вона повернулася в Україну. Амбітна дівчина успішно склала іспити при Імператорському університеті Святого Володимира в Києві й підтвердила спеціалізацію лікаря-хірурга. Її вчителем з хірургії в Київській лікарні став медик Півовонський.

Професійна діяльність

З 1912 року Вірі Коростовцевій довелося працювати в різних медичних закладах і на різних посадах, переважно в сільській місцевості. Про різнобічність професійної діяльності свідчить її робота в хірургічному, гінекологічному, інфекційному відділеннях, у дитячій амбулаторії. А ще вона працювала в лікарні для чорноробів у Києві. Відважна жінка брала участь у ліквідації епідемії висипного тифу серед військовополонених. Під час Першої світової служила у Всеросійському Земському Союзі, на Південно-Західному фронті [3].

Після революції 1917 року Віра Коростовцева переїхала до Петрограду й працювала санітарним інструктором у Комісаріаті охорони праці. У 1919-му була мобілізована до армії й служила у військових шпиталях до закінчення громадянської війни. Після демобілізації повернулася в Україну. У 1924 р. працювала в селі Близнюки Павлоградського повіту Катеринославської губернії (нині райцентр Харківської області).

Чоловік Віри В'ячеславівни, Петро Зиновійович Тенета, походив також з України, з Катеринославської губернії. Він навчався у Павлограді, але в чоловічій гімназії. В особистому житті Петра спіткало горе: під час Першої світової війни від висипного тифу помер-



Диплом доктора медицини, виданий Лозаннським університетом у Швейцарії Вірі Коростовцевій. 1912 рік



Віра Коростовцева (стоїть праворуч) у товаристві знайомих. 1910-ті роки



Перша світова війна. Персонал і хворі військового лазарету. У центрі (в капелюшку) Віра Коростовцева



Петро Тенета з першою дружиною під час Першої світової війни



Лікарі-хірурги Віра Коростовцева і Петро Тенета. 1930-ті роки

ли його перша дружина Марія Федорівна, яку він обожнював, і старший брат. Тривалий час Петро лишився безутішним вдівцем.

Уперше Віра Коростовцева зустрілася з Петром Тенетою 1924 року на з'їзді лікарів у Павлограді. Після перенесених випробувань воєнного часу колеги з радістю обмінювалися здобутим досвідом. Петро Зиновійович працював тоді в Знаменівці, а Віра — у селі Уплатному (до 1870-х мало назви: Попівка, Велика Коростянка, Коростовцеве) Близнюківського району Павлоградського округу тодішньої Катеринославської губернії (тільки в 1934 році Близнюки стали належати до Харківщини). У 1925-му Петро Зиновійович переїхав працювати до Лозовської районної лікарні того ж Павлоградського округу під керівництво кваліфікованого хірурга Івана Федоровича Дикого. Спочатку колишній військовий лікар хотів займатися гінекологією, але його наставник наполіг на хірургії, яка згодом стала для Петра Тенети головною спеціальністю. Віра лікарювала в міській амбулаторії. Хірургія зблизила Віру і Петра. Їм доводилося неодноразово разом оперувати хворих. У 1930 році Петро пройшов курси підвищення кваліфікації в Харкові. Поступово став швидко і вміло виконувати оперативні втручання в усіх напрямках хірургії. Віра залюбки називала його Іоанном Кронштадським, напевне, за його подвижництво [4].

У своїх спогадах вона писала: «Как врач П.З. был чрезвычайно внимателен и заботлив к больным. Он не только регулярно утром и вечером делал обходы своих палат, но и по ночам посещал послеоперационных и других тяжелобольных. Днем и ночью являлся на экстренные вызовы дежурных врачей. Как хороший товарищ он никогда не отказывал в консультации другим врачам. Меня П.З. считал своим лучшим и верным другом жизни. Я любила его всей душой. Он был для меня дороже всего на свете. Я ухаживала за ним, как за дорогим ребенком» [4].



У колі родичів і друзів. Віра Коростовцева (сидить ліворуч), Григорій Тенета (племінник чоловіка, сидить другий зліва). 1930-ті роки

Під час відпусток подружжя їздило до Криму, на Кавказ. За пропозицією друга, який колоритно описав життя в Середній Азії, родина вирішила переїхати до Узбекистану. Петра приваблювало рибальство, полювання на фазанів і диких кабанів, а Віру — екзотичні краєвиди. Ще під час навчання в Швейцарії дівчину чарували засніжені гори, далекі мандри. Гори горами, але... згадаймо історичний контекст. У 1928 році вийшла таємна партійна постанова про виселення колишніх поміщиків із тих місць, де вони в минулому володіли своїми маєтностями. 1929-й — рік «великого перелому», після якого почалися драматичні 1930-ті. Звичайно, колишній дворянці безпечніше було залишити рідні місця в Україні й уникнути можливих репресій. Так, на жаль, Україна втратила ще одну лікарську пару.

У 1930 році першою до міста Кува-Сай Ферганської області (Узбекистан) поїхала Віра. Там вона влаштувалася працювати в амбулаторії цементного заводу. Петро Зиновійович пройшов курси підвищення кваліфікації в Харкові й приїхав через рік, після будівництва міської лікарні. Досвідчений фахівець гаряче взявся за роботу і вдало налагодив хірургічну службу.

Через три роки на запрошення медичного керівництва родина переїхала до Киргизії. Працювали в Сазонівці Іссик-Кульського району. Очолюючи лікарню, Петро Тенета видавав багато здоров'я і сил хірургічній практиці. А ще займався господарськими питаннями щодо облаштування медичного закладу. За великий внесок у розвиток медицини отримав почесне звання заслуженого лікаря Киргизької РСР.

За спогадами Віри В'ячеславівни, Петро Зиновійович у вільний час, якого завжди бракувало, вирушав на полювання, непогано їздив верхи, багато читав, захоплювався рибною ловлею, приєднуючись до іссик-кульських рибалок. У товаристві охоче розповідав анекдоти, співав і жартував. Високогірний клімат, виснажлива й відповідальна робота негативно вплинули на стан його здоров'я: виникли проблеми із серцем. Неодноразово він їздив лікуватися до Кисловодська, хоча легшало йому ненадовго. Почалися пошуки нового, сприятливішого місця мешкання для здоров'я і роботи, але нічого комфортного знайти не вдалося.

У 1937-му Петро і Віра вирішили переїхати на Кавказ, у місто Баксан (Кабардино-Балкарія). Через рік вони знову повернулися до тепер уже рідної для них Сазонівки. Киргизія стала для них другою вітчизною. Утім, часті переїзди кінця 1930-х дозволяють припускати: подружжя намагалося уникнути можливих переслідувань і репресій часів ежовщини.

У роки Другої світової чергова зміна місця роботи — переїзд до Туркменії. Там подружжю довелося працювати у військовому шпиталі. У повоєнний час вони повернулася до Сазонівки (з 1942-го — Ананьево, на честь героя Другої світової). Виснажлива робота вимагала багато сил. Віра працювала ординатором у різних відділеннях (хірургічному, терапевтичному, акушерсько-гінекологічному, інфекційному, дитячому), що свідчить про широкий діапазон її медичної кваліфікації. Знову напружена медична й громадська діяльність.



**Засновниця музею історії охорони здоров'я
Забайкальського краю Раїса Цуприк
(двоюрідна онука Петра Тенети)**

Стан здоров'я Петра Зиновійовича дедалі погіршувався. Планували переїзд до низькогірного П'ятигорська, де вдалося нарешті купити невеликий будинок. Готувалися до від'їзду, склали речі, купили квитки. Петро Зиновійович вирішив востаннє піти на полювання. Пішов... і не повернувся. Його знайшли тільки через три дні на березі Іссик-Куля, під кущем очерету, застиглого, з рушницею в руках. Смерть настала раптово 9 вересня 1950 року від гострої серцевої недостатності — інфаркту міокарда. На грандіозний похорон прийшли численні мешканці Іссик-Кульського району. Пам'ятник встановили на місцевому цвинтарі, звідки виднілися гори й озеро.

Нашій землячці Вірі Коростовцевій довелося самій шукати останній прихисток у П'ятигорську, хоча, можливо, вона мріяла про Україну. Останні місця її роботи — дитячий будинок імені наркома ДПУ В. Менжинського та інфекційна лікарня. Отримала нагороди: орден Червоної зірки і медаль «За доблесну працю у Велику Вітчизняну війну». Рукописи Петра Тенети не збереглися. Взагалі йому ніколи було писати, він дуже захоплювався хірургічною роботою і багато читав. Але залишилися спогади Віри Коростовцевої про подружній життєвий шлях [4].

Сімейна пара дітей не мала. Виховували племінників чоловіка — Олену і Григорія. Олена Василівна здобула середню медичну освіту, працювала медсестрою в інфекційному відділенні Ананьївської лікарні в Киргизії. Григорій Васильович, учасник Другої світової війни, з часом переїхав до своєї тітки в П'ятигорськ. Він згадував, що Віра В'ячеславівна була «добра, уважлива, надзвичайно скромна» [5]. Вона мала двох сестер: одна перебралася до неї з Харкова, друга залишилася мешкати в Києві.

Двоюрідна онука Петра Зиновійовича, Раїса Іванівна Цуприк, народилася 30 березня 1931 року в Павлограді Дніпропетровської області. Її батько Іван був військовим і загинув восени 1941 р. Мати Ніна Василівна (ще одна племінниця Петра Тенети) працювала медичною сестрою. Дитинство Раї минуло в Україні, а юність — у Фергані, куди її родина евакуювалася зі Львова в перші дні нападу фашистської Німеччини на СРСР (22 червня 1941 р.). Маленькою дівчинкою вона

їздила до свого діда Петра Тенети та його дружини на Іссик-Куль і пригадувала, з якою повагою ставилися до них місцеві жителі. З часом Раїса Цуприк стала бібліографом-краєзнавцем, почесною громадянкою міста Чити, засновницею музею історії охорони здоров'я Забайкальського краю. Саме там зберігаються родинні документи В. Коростовцевої і П. Тенети. Раїса Цуприк пішла з життя 25 січня 2009 року, похована в Читі.

Серед знаних постатей вирізняється родич Віри В'ячеславівни Михайло Олександрович Коростовцев (1900–1980) — єгиптолог, доктор історичних наук, професор, академік АН СРСР. До речі, він народився, провів дитячі роки в родовому маєтку Коростовцевих — Попівці Павлоградського повіту (нині село Уплатне). Саме там працювала і наша героїня на початку своєї професійної діяльності.

Доля Віри Коростовцевої — приклад невгамовного потягу української жінки до медичної освіти, самореалізації, попри далеко несприятливі історичні обставини. У своїх спогадах Віра писала: «У нас з чоловіком була спільна батьківщина — Україна...» Мільйони українців часто не з власної волі опинилися за межами рідної землі й чесно служили розбудові інших держав. Авторі сподіваються, що перша в Україні публікація, присвячена Вірі Коростовцевій і Петру Тенеті, сприятиме поверненню пам'яті про них на батьківщині — сучасній Дніпропетровщині.

У цьому нарисі використано матеріали завідуючої краєзнавчим відділом Наукової медичної бібліотеки Читинського медичного коледжу Галини Погодаєвої. Авторі висловлюють їй вдячність за інформацію і надані світліни.

Список літератури

1. Заруба В.Н. *Дворяне Екатеринославской губернии. Д.: Лира, 2016. С. 236-238.*
2. Погодаева Г. *Музейные редкости. История женского медицинского образования на примере экспонатов музея истории здравоохранения Забайкальского края. Медицина Забайкалья. 2020. № 1. С. 49-51. http://www.gkb1.chitazdrav.ru/sites/default/files/zhurnal/zhurnal_2020_1.pdf.*
3. *Автобиография врача Коростовцевой Веры Вячеславовны. Рукопис. Архів музею історії охорони здоров'я Забайкальського краю.*
4. *Воспоминания Веры Вячеславовны Коростовцевой о Петре Зиновьевиче Тенете. Архів музею історії охорони здоров'я Забайкальського краю.*
5. *Воспоминания Григория Васильевича Тенеты. Архів музею історії охорони здоров'я Забайкальського краю.*

Отримано/Received 02.08.2022

Рецензовано/Revised 14.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.08.2022 ■

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

Vira Korostovtseva: "We had one homeland..."

Abstract. The article describes the life and professional path of the couple of ascetic doctors Vira Korostovtseva and Petro Teneta. Fate brought them from Ukraine to Central Asia (Kyrgyzstan and Uzbekistan), where they selflessly served in the medical field and were

engaged in the social work. The presented material will promote the popularization of the figures of Ukrainian zemstvo doctors.

Keywords: Vira Korostovtseva; Petro Teneta; zemstvo medicine; ascetic doctors; Katerynoslav-Dnipropetrovsk region; Central Asia

Для нотаток

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Гепта-Мерц

L-орнітин-L-аспаратат

ОЧІКУВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ТА ЗАХИСТ МОЗКУ^{1,4}



- Відновлює синтетичну та детоксикаційну функції печінки²⁻⁴
- Швидко зменшує показники цитолізу клітин печінки^{1,4}
- Зменшує ступінь енцефалопатії²
- Оригінальний німецький L-орнітин-L-аспаратат



1. Ермолова Т.В. і соавт., 2009. 2. Корсунська І.М. і соавт., 2008. 3. De Bandt J.P., Cynober L.A., 1998; цит. по: Зингеренко В.Б., 2007; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2008. 4. Мається на увазі зменшення печінкових показників протягом першого тижня застосування згідно з Бурков С.Г. і соавт., 2010

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ГЕПА-МЕРЦ. **Склад:** ампл.: 10 мл концентрату містять L-орнітину-L-аспаратату 5 г; **саше:** 1 пакет містить L-орнітину-L-аспаратату 3,00 г. Фармакотерапевтична група. Гепатотропні препарати. Код АТС А 05ВА 06. **Показання для застосування.** Ампл.: симптоматичне лікування латентної та вираженої печінкової енцефалопатії; лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки) із симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії. **Спосіб застосування та дози.** Ампл.: застосовувати внутрішньовенно. Зазвичай доза становить до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі прекоми або коми вводити до 8 ампул (80 мл) протягом 24 годин, залежно від тяжкості стану. Інфузійний концентрат Гепта-Мерц можна змішувати зі звичайними інфузійними розчинами. Вміст ампул слід змішувати з розчином для інфузії лише безпосередньо перед застосуванням. Перед введенням вміст ампул додати до 500 мл інфузійного розчину, але не слід розчиняти більше 6 ампул у 500 мл інфузійного розчину. Максимальна швидкість введення L-орнітину-L-аспаратату становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування визначає лікар залежно від клінічного стану хворого.

Саше: вміст 1–2 пакетиків розчинити у достатній кількості рідини (склянци води, чаю або соку). Розчин приймати всередину, 2–3 рази на день. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку в крові та станом хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2–3 місяці. Немає клінічних даних щодо застосування Гепта-Мерц гранулят у дітей. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспаратат діє на два основні шляхи детоксикації аміаку — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амінокислотам орнітину та аспаратату. Синтез сечовини здійснюється в навоколовенозних гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину карбамойлтрансферази та карбамойлфосфатсинтетази, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається у навоколовенозних гепатоцитах. При патологічних станах аспаратат та дикарбоксилати містяться у навоколовенозних клітинах печінки, де відіграють роль субстрату або стимулятора активації синтезу глутаміна, рівень якого при цирозі печінки зменшується на 20 % порівняно з нормальним. Це призводить до збільшення зв'язування аміаку у формі глутаміну. Глутамін фізіологічно та патологічно не тільки нетоксична форма для виведення аміаку, але ще й важливий активатор синтезу сечовини (міжклітинний

обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітин та аспаратат не пригнічують синтез сечовини. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що посилення глутамінового синтезу є механізмом, що знижує вміст аміаку. В деяких клінічних дослідженнях спостерігалось покращення співвідношення розгалужених амінокислот до ароматичних. **Побічна дія.** При дотриманні рекомендованих доз Гепта-Мерц звичайно добре переноситься. Можливі алергічні реакції до компонентів препарату, нудота, блювання. **Протипоказання.** Надчутливість до L-орнітину-L-аспаратату чи будь-якого компонента препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень креатиніну в сироватці вище 3 мг/100 мл). **Категорія відпуску:** ампл.: за рецептом; саше: без рецепта. Р.П. МОЗ України: UA/0039/02/01. **Виробник:** Мерц Фарма ГмбХ і Ко. KGA/Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «АСІНО Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозиумах.

UA-HEME-IMI-092021-003