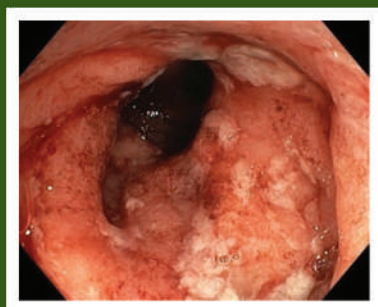


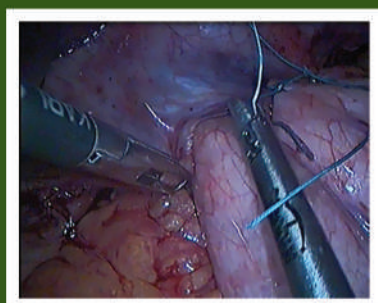
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



- Співвідношення IgG4/IgG та рівень фекального кальпротектину — маркери тяжкості НВК



- Антирефлюксні операції при ГСОД значно знижують частоту ускладнень та рецидивів

Том 56,
№ 4,
2022

ZASLAVSKY
Publishing house

www.mif-ua.com

ГАСТРОТЕК®



мізопростол

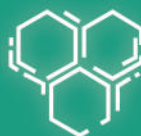
ЗАХИЩАЄ І ВІДНОВЛЮЄ

Гастротек – шлях до
відновлення фізіологічного
захисту слизової при
виразковій хворобі

Препарат вибору при
лікуванні та профілактиці
НПЗП-індукованих гастро-
та ентеропатій¹



аналог природного
простагландину E1



відновлює фізіологічні
захисні властивості та
цілісність слизової



працює в шлунку,
дванадцятипалій кишці
та тонкому кишечнику



захищає від
руйнівного впливу
НПЗЗ на слизову²



1. Taha AS, McCloskey C, McSkimming P, McConnachie A. Misoprostol for small bowel ulcers in patients with obscure bleeding taking aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (MASTERS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;3(7):469-476.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гастротек®.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ГАСТРОТЕК®

Склад: діюча речовина: мізопростол; 1 таблетка містить мізопростолу 0,2 мг у вигляді мізопростолу дисперсії (1/100 в гіпромелозі); допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, рицинова олія гідрогенізована, натрію крохмалігліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Простагландини. Мізопростол. Код АТХ A02B B01. **Показання.** Лікування виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, зокрема спричиненої застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів з артритом, які перебувають у групі ризику, але продовжують терапію НПЗЗ. Профілактика виразок, спричинених застосуванням НПЗЗ. **Спосіб застосування та дози.** Лікування виразки дванадцятипалої кишки, виразкової хвороби шлунка та пептичної виразки, спричиненої НПЗЗ: 800 мкг щодня у двох або чотирьох розподілених дозах, що приймаються зі сніданком та/або кожним основним живленням їжі і перед сном. Лікування слід починати щонайменше з 4 тижнів, навіть якщо симптоматичне поліпшення буде досягнуто раніше. У більшості пацієнтів виразки загоїться протягом 4 тижнів, але за необхідності лікування може тривати до 8 тижнів. Якщо виразка рецидує, може бути призначений додатковий курс лікування. Профілактика пептичної виразки, викливаної НПЗЗ: 200 мкг 2 рази на добу, 3 рази на добу або 4 рази на добу. Дозування має бути підібране індивідуально для кожного пацієнта та відповідно клінічному стану. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу; відома алергія на простагландини. Застосування жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективні засоби контрацепції. Період вагітності або застосування жінкам, у яких не виключена вагітність, або жінкам, які планують вагітність, у зв'язку з тим, що мізопростол підвищує тонус та скорочення матки, що може призвести до припинення вагітності та часткового або повного аборту. Застосування мізопростолу у період вагітності або годування груддю. Лікарський засіб містить 14,4 мкг/дозу натрію. Слід бути обережними при застосуванні пацієнтам, які дотримуються натрій-контрольованої дієти. Застосування у період вагітності або годування груддю. Розпочинати лікування не можна, поки вагітність не спростована. Слід проконсультувати жінку щодо важливості адекватної контрацепції під час лікування. Якщо є підозра на вагітність, лікування потрібно негайно припинити. Мізопростол швидко метаболізується у мізопростолову кислоту, що є біологічно активною речовиною і потрапляє у грудне молоко. Оскільки мізопростолова кислота може спричинити небажані ефекти, такі як діарея у грудних дітей, лікарський засіб не слід застосовувати у період годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Оскільки мізопростол може спричинити запаморочення, пацієнтам рекомендується утримуватися від керування автотранспортом або роботи з механізмами. **Побічні реакції.** Всі побічні реакції наведено за системою класів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними). З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – діарея³, часто – абдомінальний біль⁴, запор, диспепсія, метеоризм, нудота, блювання. З боку нервової системи: часто – запаморочення, головний біль. З боку імунної системи: частота невідома – анафілактичні реакції. З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часто – висипання. Повний перелік побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу. <http://www.dnib.com.ua/> **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаківці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері; по 2 блистери в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

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, № 4, 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, № 4, 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 № 7 від 06.12.2022 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

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 11,16.

Тираж 3000 прим. Зам. 2022-gastro-86.

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

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

Свідчення суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор — Степанов Ю.М.,
директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор
(Дніпро)

Редакційна колегія:

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

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

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

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

Губська О.Ю., д.м.н., професор, завідувачка кафедри
терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології Інституту
післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця (Київ)

Діденко В.І., к.м.н., заступник директора з наукової роботи
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

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

Мосійчук Л.М., д.м.н., зав. відділом захворювань шлунка,
дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро)

Осьодло Г.В., д.м.н., професор, начальник кафедри військової
терапії Української військово-медичної академії МО України
(Київ)

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

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

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

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

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

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

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

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

Відповідальний секретар:

Гравіровська Н.Г., к.м.н., пров. наук. співроб. (Дніпро)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», 2022
© Заславський О.Ю., 2022

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia

Collection of Scientific Articles

Volume 56, № 4, 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 7 dated 06.12.2022.*

External reviewers:

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

*The journal is included in the new List of scientific publications of the
Higher attestation Commission, which can publish results of disserta-
tions on competition of scientific degrees of doctor and candidate
of Sciences. Order of the MES from 24.09.2020 № 1188.*

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 20330-101301P.

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

Folio 60×84/8. Printer's sheet 11,16.

Circulation 3000 copies. Order 2022-gastro-86.

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 Dermatovenereology at the
Institute of Postgraduate Education of Bogomolets NMU (Kyiv)

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

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

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

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

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

Sirchak Ye.S., MD, PhD, Professor at the Department
of Propedeutics of Internal Disease of HSEI "Uzhhorod National
University" (Uzhhorod)

Skrypnyk I.M., MD, PhD, Professor, Vice Rector for Academic Work
and Postgraduate Education in Poltava State Medical University
(Poltava)

Kharchenko N.V., MD, PhD, Professor, Correspondence
Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department
of Gastroenterology, Dietology and Endoscopy of Shupyk
National Healthcare University of Ukraine (Kyiv)

Khukhlina O.S., MD, PhD, Professor, Head of the Department
of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational
Diseases of HSEI of Ukraine "Bukovinian State Medical University"
(Chernivtsi)

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

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

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

Executive secretary:

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

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», 2022

© Zaslavsky O.Yu., 2022

ПЕНТАСА

месалазин

FERRING
PHARMACEUTICALS

УНІКАЛЬНА ТЕХНОЛОГІЯ ДЛЯ БІЛЬШ НАДІЙНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ



ЗДОРОВ'Я КИШЕЧНИКА

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТАСА (PENTASA®)

Фармакотерапевтична група.

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

Діюча речовина: месалазин.

Лікарська форма.

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

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

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

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

Показання.

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

Для ректальних форм.

Виразковий проктосигмоїдит та лівобічний коліт (суспензія).

Виразковий проктит (супозиторії).

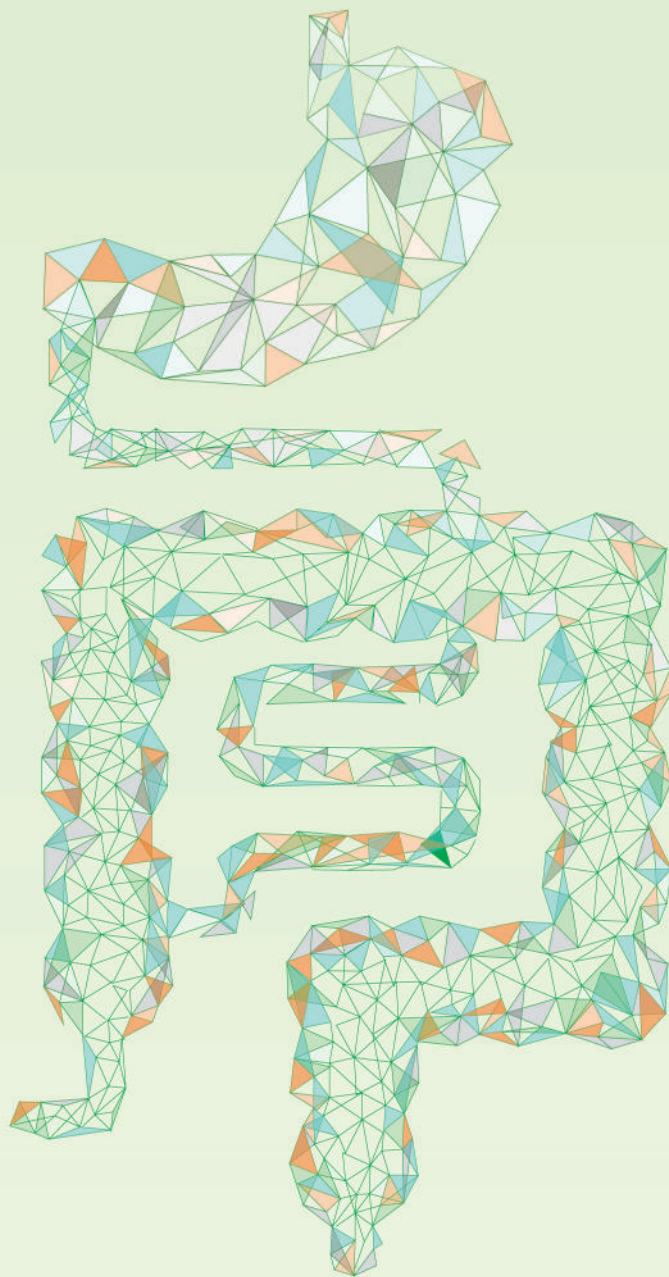
Протипоказання. Гіперчутливість до месалазину, до будь-якого з компонентів препарату або до саліцилатів, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність, геморагічний діатез.

Спосіб застосування та дози.

Пероральні форми. Дозування слід відкоригувати за тяжкістю захворювання. Дорослі. Індивідуальне дозування.

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

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



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

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

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

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла місці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

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

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

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

UA/PEN/2021/02/001

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

Патологія верхніх відділів
травного каналу

Pathology of Upper
Gastrointestinal Tract

Степанов Ю.М., Косинська С.В.,
Кленіна І.А., Татарчук О.М., Боcharов Г.І.,
Горбунцова В.І., Пролом Н.В., Петішко О.П.
Показники циклу арахідонової кислоти
в пацієнтів з ерозивно-виразковими
НПЗП-асоційованими ушкодженнями
гастроудоденальної зони на фоні
лікування препаратом Гастротек® 7

Yu.M. Stepanov, S.V. Kosynska,
I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, G.I. Bocharov,
V.I. Gorbuntsova, N.V. Prolom, O.P. Petishko
Arachidonic acid cycle indicators
in patients with NSAID-associated
erosive-ulcerative lesions of to the
gastroduodenal zone on the background
of treatment with Gastrotec® 7

Патологія підшлункової залози

Pancreatic Pathology

Сабат З.І., Бабінець Л.С.
Вплив вегетативної дисфункції
на зовнішньосекреторну функцію
підшлункової залози
при хронічному панкреатиті 13

Z.I. Sabat, L.S. Babinets
Effect of autonomic dysfunction
on the exocrine function
of the pancreas
in chronic pancreatitis 13

Патологія кишечника

Bowel Pathology

Степанов Ю.М., Тарасова Т.С., Стойкевич М.В.,
Сімонова О.В., Татарчук О.М.
Клініко-ендоскопічні й біохімічні
паралелі хронічних запальних
захворювань кишечника з позитивними
маркерами запалення 20

Стойкевич М.В., Карачинова В.А.,
Кленіна І.А., Петішко О.П.
Прогностичне значення вмісту насичених
жирних кислот крові при запальних
захворюваннях кишечника 30

Yu.M. Stepanov, T.S. Tarasova, M.V. Stoykevich,
O.V. Simonova, O.M. Tatarchuk
Clinico-endoscopic and biochemical
parallels of chronic inflammatory
bowel diseases with positive
inflammatory markers 20

M.V. Stoikevich, V.A. Karachynova,
I.A. Klenina, O.P. Petishko
Prognostic value of blood
saturated fatty acids in inflammatory
bowel diseases 30

Хірургічне лікування патології
органів травлення

Surgical Treatment
of Digestive Pathology

Бабій О.М., Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В.,
Зелениук О.В., Тарабаров С.О., Ущіна С.В.
Результати хірургічного лікування
недостатності фізіологічної кардії
при грижах стравохідного отвору
діафрагми і гастроєзофагеальній
рефлюксній хворобі 38

O.M. Babii, B.F. Shevchenko, N.V. Prolom,
O.V. Zeleniuk, S.O Tarabarov., S.V. Ushchina
Outcomes of surgical treatment
for physiological cardia
insufficiency in hiatal hernias
and gastroesophageal
reflux disease 38

<i>Brajesh Kumar, S. Anand, Jafar Husain, Rajesh Sahu, Manas Pattnaik, Vipin Venugopal Nair, R. Nagamahendran</i> Порівняння результатів лапароскопічної холецистектомії в чоловіків і жінок: проспективне обсерваційне дослідження з поправкою на індекс маси тіла 46	<i>Brajesh Kumar, S. Anand, Jafar Husain, Rajesh Sahu, Manas Pattnaik, Vipin Venugopal Nair, R. Nagamahendran</i> Comparison of outcome of male versus female laparoscopic cholecystectomy: BMI-adjusted prospective observational study 46
--	---

Клінічний випадок	Case Report
<i>Діденко В.І., Ягмур В.Б., Меланіч С.Л., Демешкіна Л.В., Сімонова О.В.</i> Модифікація образу життя в лікуванні рефрактерної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та неалкогольної жирової хвороби печінки. Клінічний випадок 52	<i>V.I. Didenko, V.B. Yagmur, S.L. Melanich, L.V. Demeshkina, O.V. Simonova</i> Lifestyle modification in the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease and non-alcoholic fatty liver disease. A clinical case 52

Огляди та лекції	Огляди та лекції
<i>Осьодло Г.В., Бойчак М.П., Федорова О.О.</i> Актуальні аспекти застосування Афосилу при коморбідній патології печінки 59	<i>G.V. Osyodlo, M.P. Boichak, O.O. Fedorova</i> Recent aspects of the use of Afosil in comorbid pathology of the liver 59
<i>Чистик Т.</i> Мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника 72	<i>T. Chistykh</i> A multidisciplinary approach to the management of patients with inflammatory bowel diseases 72
<i>Жайворонок М.Н., Залеський В.М.</i> Кишковий фіброгенез при запальних захворюваннях кишечника 79	<i>M.M. Zhaivoronok, V.N. Zalesky</i> Intestinal fibrogenesis in inflammatory intestinal disorders 79

Запрошення до дискусії	Invitation to Discussion
<i>V. Siva Kesava Reddy, Shubham Nimkar, Mansi Patel, Sourya Acharya</i> Обмеження та значення неінвазивного тесту для оцінки хронічного захворювання печінки 87	<i>V. Siva Kesava Reddy, Shubham Nimkar, Mansi Patel, Sourya Acharya</i> Limitations and significance of non-invasive test for assessment of chronic liver disease 87

Історія медицини	History of Medicine
<i>Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В.</i> Матвій Щоголев: біля витоків Катеринославського медичного інституту 91	<i>M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov</i> Matvii Shchogolev: at the origins of the Katerynoslav Medical Institute 91

УДК 577.115.3+616.33-002+615.276

Степанов Ю.М.¹, Косинська С.В.², Кленіна І.А.¹, Татарчук О.М.¹,
Бочаров Г.І.¹, Горбунцова В.І.¹, Пролом Н.В.¹, Петішко О.П.¹

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

² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Показники циклу арахідонової кислоти в пацієнтів з ерозивно-виразковими НПЗП-асоційованими ушкодженнями гастродуоденальної зони на фоні лікування препаратом Гастротек®

Резюме. Мета дослідження: вивчення особливостей змін показників метаболізму арахідонового циклу в пацієнтів з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка й дванадцятипалої кишки, спричиненими прийомом нестероїдних протизапальних препаратів, до і після лікування препаратом Гастротек® шляхом визначення вмісту ненасичених жирних кислот, простагландину Е1 (ПГЕ-1) та активності циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) у сироватці крові. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено в 30 пацієнтів, які перебували на амбулаторному лікуванні в поліклініці ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка й дванадцятипалої кишки, спричиненими НПЗП, без виразкової хвороби в анамнезі і без прийому інших препаратів, що пошкоджують слизову оболонку шлунка. Серед обстежених пацієнтів були 12 жінок (40,0 %) і 18 чоловіків (60,0 %), середній вік яких становив $(52,5 \pm 2,4)$ року. У сироватці крові пацієнтів визначали вміст ПГЕ-1, активність ЦОГ-1 за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA); метилових ефірів ненасичених жирних кислот — за допомогою газової хроматографії на хроматографі Chromatek-Crystal 5000. **Результати.** Встановлене зниження вмісту арахідонової кислоти до лікування супроводжувалося зниженням активності ЦОГ-1 і рівня ПГЕ-1 у сироватці крові пацієнтів. Виявлено зниження вмісту медіани арахідонової кислоти в 3 рази у 80 % пацієнтів (24 із 30) у сироватці крові порівняно з групою контролю. Встановлено вірогідне підвищення медіани вмісту лінолевої кислоти в 4,5 рази ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою до лікування. Виявлена тенденція до зниження в 1,5 рази порівняно з контролем медіани рівня α -ліноленової кислоти (18:3, ω -3) як джерела для синтезу арахідонової кислоти з попередників класу ω -3. Після лікування препаратом Гастротек® реєструвалося вірогідне збільшення медіани вмісту арахідонової кислоти в сироватці крові в 4,3 рази ($p < 0,05$) порівняно з рівнем до лікування. Такі зміни були виявлені в 73,3 % (22 із 30) пацієнтів проти 80,0 % (24 із 30) пацієнтів зі зниженим вмістом арахідонової кислоти до лікування. У 76,7 % хворих лікування препаратом Гастротек® сприяло підвищенню активності ЦОГ-1, у 83,3 % хворих — вмісту ПГЕ-1, і в 73,3 % хворих реєструвалося відновлення синтезу арахідонової кислоти. **Висновки.** Застосування препарату Гастротек® приводило до відновлення синтезу арахідонової кислоти за рахунок використання попередників її синтезу — лінолевої та α -ліноленової жирних кислот у сироватці крові у хворих з ерозивно-виразковими ураженнями шлунка й дванадцятипалої кишки, які спричинені НПЗП. Гастротек® позитивно впливав на більшість показників циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти у хворих з ерозивно-виразковими ураженнями шлунка й дванадцятипалої кишки, які спричинені НПЗП.

Ключові слова: ерозивно-виразкові НПЗП-асоційовані ушкодження гастродуоденальної зони; ненасичені жирні кислоти; арахідонова кислота; циклооксигеназа; простагландин; Гастротек®

Вступ

Однією з причин ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони є застосування неселективних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Епідеміологічні дослідження й клінічні випробування постійно демонструють, що пацієнти, які застосовують НПЗП, повідомляють про високу частоту виникнення диспепсії, болю в животі та/або нудоти й блювання, що негативно впливає на якість їхнього життя й іноді призводить до припинення терапії [1].

Патогенез НПЗП-індукованого ураження шлунково-кишкового тракту є складним і багатофакторним, можна виділити два основних його механізми: місцевий (пряме пошкодження слизової оболонки шлунка) і системний (опосередковане інгібування циклооксигенази (ЦОГ)). Надійний захист/відновлення слизової оболонки шлунка значною мірою залежить від постійного синтезу простагландинів, отриманих із ЦОГ. У шлунково-кишковому тракті ЦОГ-1 достатньо продукує простагландини (ПГ) з арахідонової кислоти і тромбоксани, що беруть участь у цитопротекції [2, 3].

ЦОГ каталізують перші два біосинтетичні етапи, що приводить до утворення ПГ і тромбоксану-2. Відомі дві різні ізоформи ЦОГ (ЦОГ-1 і ЦОГ-2) [7], і обидві вони інгібуються традиційними неселективними НПЗП, що вказує на роль цих ферментів у розвитку запалення, болю й лихоманки. ЦОГ-1 конститутивно експресується в більшості клітин, тоді як ЦОГ-2 є індукційним ферментом. З цим пов'язана загальноприйнята гіпотеза про те, що ПГ, які виробляються ЦОГ-1, є гомеостатичними, у той час як ПГ — похідні ЦОГ-2 можуть відігравати патофізіологічну роль. Однак обидва ферменти мають низку функцій, які все ще потребують оцінки й розуміння, незважаючи на те, що ЦОГ є одними з найбільш вивчених оксигеназ, які каталізують біс-діоксигенацію арахідонової кислоти до простагландину й подальше відновлення до простагландину. Ця остання сполука є субстратом для декількох наступних ферментів, відповідальних за клітинно-специфічне утворення ПГ, тромбоксану-2 і простаглантину. Сімейство метаболітів ЦОГ чинить цілу низку фізіологічних і патофізіологічних ефектів через взаємодію зі специфічними рецепторами, пов'язаними з G-білками [7].

Нестероїдні НПЗП чинять свою протизапальну знеболювальну й жарознижуючу дію шляхом інгібування ЦОГ — ключових ферментів каскаду арахідонової кислоти.

Арахідонова кислота, поліненасичена жирна кислота (ПНЖК) з 20 атомами вуглецю і 4 подвійними зв'язками (20:4) ряду ω -6, зазвичай етерифікована в положенні 2 мембранних фосфоліпідів. Етерифікація здійснюється різними фосфоліпазами, але цитозольна фосфоліпаза A2 [4] в основному відповідає за утворення вільної арахідонової кислоти, доступної для метаболізму чотирма різними шляхами, три з яких є ферментативними; ці ферменти являють собою перший крок, що в кінцевому підсумку приводить до утворення низки окиснених метаболітів, які в сукупності описуються як ейкозаноїди. Виробництво ейкозаноїдів помітно збільшується під час запальної реакції, а клітини вро-

дженої імунної системи, такі як тканинні макрофаги, дендритні клітини й нейтрофіли, здатні синтезувати значну кількість ейкозаноїдів, які, у свою чергу, здійснюють свій вплив на оточуючі клітини аутокринним і паракринним шляхом.

Однак не всі продукти арахідонової кислоти є прозапальними метаболітами. Наприклад, деякі продукти ліпоксигенази, тобто ліпоксини, є потужними протизапальними медіаторами і можуть сприяти розсмоктуванню запалення [3], у той час як простагландин та епоксиейкозатрієнові кислоти виявляють корисні для серцево-судинної системи властивості, такі як вазодилатація, пригнічення агрегації тромбоцитів і протизапальні ефекти [5].

Арахідонова кислота — це не єдина ПНЖК, з якої утворюються біологічно активні метаболіти. Дійсно, лінолева кислота є найбільш поширеною ПНЖК у раціоні людини, і через дію CYP450, циклооксигенази, 12/15 ліпоксигенази або через вільнорадикально-опосередковане окиснення вона приводить до утворення прозапальних 9- і 13-гідроксил-октадекадієнової кислоти і 9- і 13-оксо-октадекадієнової кислоти [6]. Довголанцюгові ПНЖК, такі як докозагексаєнова та ейкозапентаєнова кислоти, також є попередниками різних сімейств ліпідних медіаторів, наділених протизапальною і *pro-resolution* біологічною активністю [4], але у випадку з арахідоновою кислотою її складна мережа ліпідних медіаторів унікальна тим, що біодоступність одного попередника (тобто арахідонової кислоти) може запускати декілька каскадів біосинтетичних і сигнальних етапів, які приводять до цілої низки подій із синергічною, а іноді й протилежною функцією. Отже, стає очевидним, що лікування запалення шляхом порушення цієї складної взаємодії ліпідних медіаторів є палицею на два кінці, а підтримання її тонкого балансу є першочерговим завданням протизапальної стратегії [4, 5].

Мізопростол є першим препаратом, схваленим для використання при НПЗП-індукованих виразках шлунка, він є синтетичним похідним ПГЕ-1, який захищає слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, інгібує секрецію шлункового соку, протеолітичну активність шлункової рідини й збільшує секрецію бікарбонатів і слизу, сприяє загоєнню виразкової хвороби й полегшенню її симптомів [7, 8]. На сьогодні в Україні ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» для профілактики ерозій і пептичної виразки, викликані НПЗП, пропонує препарат мізопростолу — Гастротек®.

Метою даного дослідження було вивчення особливостей змін показників метаболізму арахідонового циклу в пацієнтів з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка й дванадцятипалої кишки, які спричинені НПЗП, до і після лікування препаратом Гастротек® шляхом визначення вмісту ненасичених жирних кислот, ПГЕ-1 та активності ЦОГ-1 у сироватці крові.

Матеріали та методи

Дослідження проведено в 30 пацієнтів, які знаходилися на амбулаторному лікуванні у поліклініці ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», з

ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка й дванадцятипалої кишки, спричиненими НПЗП, без виразкової хвороби в анамнезі та без прийому інших препаратів, що пошкоджують слизову оболонку шлунка. Серед обстежених пацієнтів були 12 жінок (40,0 %) і 18 чоловіків (60,0 %), середній вік яких становив $(52,5 \pm 2,4)$ року.

Усі дослідження виконували з дотриманням біоетичних положень, а також за схвалення комісією з питань біомедичної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (витяг з протоколу № 2 від 02.04.2022).

Усім пацієнтам проводилось клінічне, лабораторне й інструментальне обстеження згідно з протоколом дослідження до і після прийому препарату Гастротек®. Структурні зміни слизової оболонки шлунка (СОШ) оцінювали за результатами ендоскопічного дослідження в режимі NBI, яке проводили за загальноприйнятою методикою з використанням відеоендоскопічної системи Evis Exera III і гастроскопа Olympus 190 (Японія).

Пацієнти отримували препарат Гастротек® за схемою 2 таблетки (400 мкг, або 0,4 мг активної речовини мізопростолу) 2 рази на добу: зранку (під час сніданку) і ввечері (перед сном) протягом 1 місяця, потім проводились контрольні лабораторні дослідження.

Зміни показників, які вивчалися, оцінювали щодо їх рівня в контрольній групі, яку становили 16 відносно здорових осіб.

У сироватці крові пацієнтів вміст ПГЕ-1 визначали за допомогою тест-набору фірми Elabscience (USA), рівень ЦОГ-1 — за допомогою тест-системи фірми Wuhan Fine BiotechCo, Ltd (China) методом імуноферментного аналізу (ELISA). Принцип методу ELISA засновано на кількісному визначенні антигену безпосередньо шляхом його пошарового зв'язування («сендвіч») зі специфічними до нього антитілами. Дослідження проводили відповідно до інструкцій для тест-набору. Імуноферментний аналіз виконували за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США), на якому проводили вимірювання оптичної щільності при довжині хвилі 450 нм.

Уміст метилових ефірів жирних кислот у сироватці крові пацієнтів визначали й ідентифікували за допомогою газової хроматографії на хроматографі Chromatek-Crystal 5000. Прилад було обладнано капілярною колонкою, наповненою нерухомою фазою, HP-FFAP (30 м довжина $\times$ 0,320 мм діаметр $\times$ 0,25 мкм плівка) і полум'яно-іонізаційним детектором при 220 °С з азотом як газом-носієм зі швидкістю потоку 1,2 мл/хв. Площі під піками були розраховані за допомогою програми інтегратора Chromatec-652281, підключеного до газового хроматографа. Ідентифікацію кожного метилового ефіру жирної кислоти проводили шляхом порівняння їх часу утримування з часом відповідного стандарту. Як стандарт використовували метильовані ефіри жирних кислот фірми Rastek, США. Для екстракції та дериватизації жирних кислот використовували 0,5 мл сироватки крові та 5 мл суміші хлороформу й метанолу (2 : 1, об'єм/об'єм), як

описано Folch et al. Жирні кислоти були трансетерифіковані до метилових ефірів жирних кислот шляхом їх нагрівання при 100 °С протягом 20 хв з 2 мл 1% розчину H_2SO_4 у метанолі, з подальшою екстракцією гексан-ефірною сумішшю.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою прикладних програм Statistica 6.1. Нормальність розподілу кількісних показників оцінювали за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Для опису даних застосовували медіану (Me), нижній (Q1) і верхній (Q3) квартилі. Порівняння показників здійснювали за U-критерієм Манна — Уїтні. Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче ніж 95,0 % ($p < 0,05$). Для виявлення взаємозв'язку між показниками проведено кореляційний аналіз.

Результати

За результатами клінічних та інструментальних досліджень нами було встановлено, що прийом препарату Гастротек® позитивно впливав на структурні зміни СОШ, дванадцятипалої кишки й сприяв загоєнню ерозій і виразок у пацієнтів з ерозивно-виразковими НПЗП-асоційованими ушкодженнями гастродуоденальної зони. Цікавим було дослідити його вплив на показники циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти в даних пацієнтів.

Оцінка змін вмісту жирнокислотного складу сироватки крові в пацієнтів з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка й дванадцятипалої кишки, які спричинені НПЗП, показала зниження вмісту медіани арахідонової, α -ліноленої кислоти і підвищення вмісту медіани лінолевої кислоти в сироватці крові до лікування порівняно з групою контролю (табл. 1).

Внутрішньогруповий аналіз показників до лікування показав різнонаправлені зміни вмісту арахідонової кислоти в сироватці крові: у 80 % пацієнтів (24 із 30) було встановлено зниження медіани її вмісту майже в 3 рази порівняно з групою контролю, у деяких випадках реєструвалася її слідова кількість; а також виявлено підвищення рівня її медіани в 16,7 % пацієнтів (5 із 30) у 5 разів порівняно з контролем, в 1 пацієнта (3,3 %) вміст жирної кислоти знаходився в діапазоні фізіологічної норми.

Лінолева кислота (18:2, ω -6) є попередником арахідонової, тому їх метаболізм обернено пов'язаний. Встановлено вірогідне підвищення медіани вмісту лінолевої кислоти в 4,5 рази ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою.

Виявлена тенденція до зниження в 1,5 рази порівняно з контролем медіани рівня α -ліноленої кислоти (18:3, ω -3) як джерела для синтезу арахідонової кислоти з попередників класу ω -3.

Ейкозапентаєнова кислота (20:5, ω -3) є фактично останнім попередником арахідонової кислоти, до лікування медіана її вмісту в сироватці крові в 73,3 % (22 із 30) пацієнтів була підвищеною у 2,2 рази порівняно з групою контролю.

Після лікування препаратом Гастротек® реєструвалося вірогідне збільшення медіани вмісту арахідо-

нової кислоти у сироватці крові в 4,3 раза ($p < 0,05$) проти рівня до лікування. Такі зміни були виявлені в 73,3 % (22 із 30) пацієнтів проти 80,0 % (24 із 30) пацієнтів зі зниженим вмістом арахідонової кислоти до лікування.

У пацієнтів після лікування відбувалося зменшення рівня медіани лінолевої кислоти порівняно з групою до лікування в 9,2 раза ($p < 0,05$) і зменшення рівня медіани α -ліноленової жирної кислоти в 3,6 раза, що може вказувати на залучення цих жирних кислот до відновлення синтезу арахідонової кислоти до контрольних значень.

Паралельно з підвищенням медіани рівня арахідонової кислоти реєструвалося підвищення медіани рівня ейкозапентаєнової кислоти в сироватці крові в 2,9 раза ($p < 0,05$) порівняно зі значенням до лікування.

Аналіз оцінки змін показників циклооксигеназного шляху показав, що до лікування у 83,3 % (25 із 30) пацієнтів спостерігалось зниження активності ЦОГ-1

у сироватці крові в 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно зі значеннями контролю (рис. 1).

Також до лікування в 76,7 % (23 із 30) обстежених пацієнтів встановлено зниження рівня ПГЕ-1 до 1982,5 (1167,3; 3365,5) пг/мл щодо групи контролю — 4569 (2480,5; 5328,5) пг/мл (рис. 2).

Після лікування препаратом Гастротек® у 76,7 % (23 із 30) пацієнтів відзначається вірогідне зростання активності ЦОГ-1 у 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно зі значеннями до лікування. У 83,3 % (25 із 30) хворих після застосування препарату Гастротек® вірогідно підвищувався рівень ПГЕ-1 до 5210 (4397; 6696) пг/мл.

Обговорення

Відомо, що використання НПЗП справляє негативний вплив на розвиток ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони шлунка й дванадцятипалої кишки, і, за останніми даними, частка таких пацієнтів збільшується. Навіть низькі дози НПЗП мають місцевий і системний вплив на слизову оболонку гастроду-

Таблиця 1 — Уміст ненасичених жирних кислот у сироватці крові пацієнтів з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка й дванадцятипалої кишки до і після лікування, Ме (Q1; Q3), ммоль/л

Показник	Контроль (n = 16)	До лікування (n = 30)	Після лікування (n = 30)
Ліолева к-та (C18:2 cis) ω -6	0,0071 (0,0035; 0,036)	0,0321* (0,0004; 0,0571)	0,0035*.* (0,0035; 0,0500)
α -ліноленова (C18:3 cis 9,12,15) ω -3	0,2190 (0,1330; 0,6070)	0,1440 (0,0400; 0,2400)	0,0400*.* (0,0400; 0,3315)
Арахідонова (ейкозатетраєнова) (C20:4) ω -6	0,0090 (0,0030; 0,0060)	0,0032 (0,0030; 0,0650)	0,0131*.* (0,0090; 0,4630)
Ейкозапентаєнова (C20:5 cis) ω -3	0,0148 (0,0043; 0,0250)	0,0320* (0,0320; 0,0967)	0,0935*.* (0,0032; 0,1640)

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників порівняно з контролем; # — $p < 0,05$ — вірогідна різниця між показниками до і після лікування.

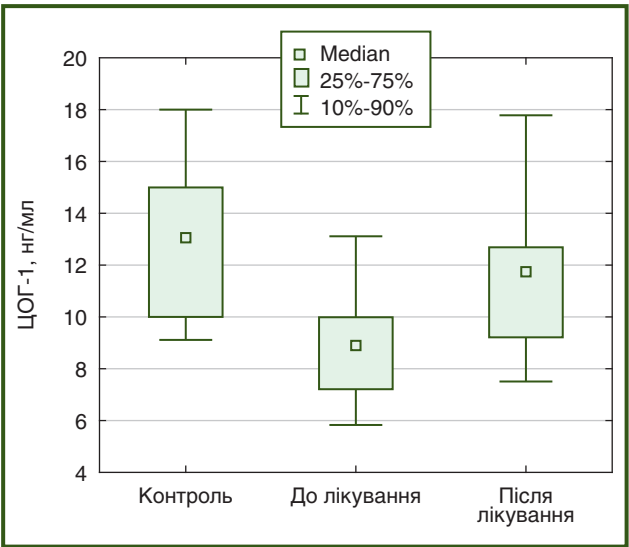


Рисунок 1 — Активність циклооксигенази-1 у сироватці крові пацієнтів з ерозивно-виразковими ушкодженнями шлунка й дванадцятипалої кишки до і після лікування

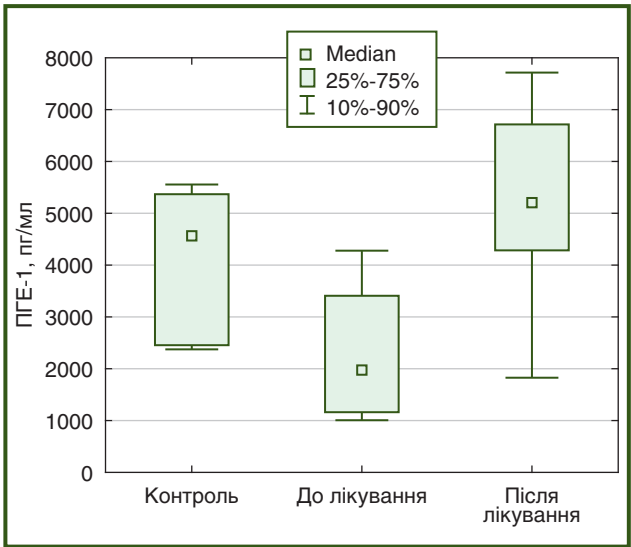


Рисунок 2 — Рівень простагландину E1 у сироватці крові пацієнтів з ерозивно-виразковими ушкодженнями шлунка й дванадцятипалої кишки до і після лікування

оденальної зони за рахунок інгібування ЦОГ-1 і зниження продукції ПГ, які забезпечують резистентність слизової оболонки до ушкоджень через кровотік у ній, секрецію слизу й бікарбонатів, а також регулюють процес продукції кислоти й стимулюють проліферацію епітелію [9–11].

Досить обмежена кількість сучасних досліджень, у яких висвітлено особливості змін ЦОГ-1, ПГЕ-1 і ненасичених жирних кислот у сироватці крові пацієнтів з ерозивно-виразковими НПЗП-асоційованими ушкодженнями гастродуоденальної зони. Вивчення вмісту ненасичених жирних кислот сироватки крові в нашому дослідженні показало різнонаправлені зміни кожної окремої жирної кислоти в сироватці крові в пацієнтів з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка й дванадцятипалої кишки, спричиненими НПЗП до лікування препаратом Гастротек®.

Шлях метаболізму арахідонової кислоти відіграє ключову роль в активації тромбоцитів і ушкодженні шлунка [5]. Встановлено зниження вмісту арахідонової кислоти в сироватці крові пацієнтів з ерозивно-виразковими НПЗП-асоційованими ушкодженнями гастродуоденальної зони до лікування препаратом Гастротек® підтверджувало порушення її метаболізму. Виявлені зміни супроводжувалися зниженою активністю ЦОГ-1 і зменшенням рівня ПГЕ-1 у сироватці крові пацієнтів, що відображає порушення в циклі арахідонової кислоти за циклооксигеназним метаболічним шляхом у ланцюгу «ЦОГ-1 — ПГЕ-1 — арахідонова кислота». Встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між вмістом ПГЕ-1 і α -ліноленою ненасиченою кислотою ($r = 0,49$; $p = 0,012$) у пацієнтів з ерозивно-виразковими НПЗП-асоційованими ушкодженнями гастродуоденальної зони до лікування.

Після лікування препаратом Гастротек® реєструвалося вірогідне збільшення медіани вмісту арахідонової кислоти в сироватці крові в 73,3 % пацієнтів. У 76,7 % хворих лікування препаратом Гастротек® сприяло підвищенню активності ЦОГ-1, у 83,3 % хворих — вмісту ПГЕ-1.

Отже, за результатами проведених досліджень, Гастротек® позитивно впливав на більшість показників циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти у хворих з ерозивно-виразковими ураженнями шлунка й дванадцятипалої кишки, спричиненими НПЗП.

Висновки

1. Застосування препарату Гастротек® у хворих з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони, які спричинені НПЗП, приводило до відновлення синтезу арахідонової кислоти за рахунок використання попередників її синтезу — лінолевої та α -ліноленої жирних кислот у сироватці крові.

2. Гастротек® є ефективним препаратом у лікуванні хворих з НПЗП-асоційованими ерозивно-виразковими ураженнями шлунка й дванадцятипалої кишки, що підтверджується позитивною динамікою показників

циклооксигеназного шляху метаболізму у вигляді підвищення активності циклооксигенази-1 і рівня простагландину E1.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція і дизайн дослідження; Косинська С.В. — аналіз клінічних даних і показників інструментальних досліджень; Кленіна І.А. — виконання й аналіз хроматографічних досліджень, створення електронної бази даних; Татарчук О.М. — виконання й аналіз імуоферментних досліджень; Боцаров Г.І. — клінічний відбір хворих; Горбунцова В.І. — клінічний відбір і ведення хворих; Пролом Н.В. — виконання ендоскопічних досліджень; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, оформлення статті.

Список літератури

1. McEvoy L., Carr D.F., Pirmohamed M. Pharmacogenomics of NSAID-induced upper gastrointestinal toxicity. *Front Pharmacol.* 2021. № 12. P. 684162.
2. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewski M., Rainsford K.D., Lanas A. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology.* 2018. Vol. 154(3). P. 500–514.
3. Wongrakpanich S., Wongrakpanich A., Melhado K., Rangaswami J. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *AandD.* 2018. Vol. 9(1). P. 143–150.
4. Serhan C.N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014. Vol. 510(7503). P. 92–101.
5. Sala A., Proschak E., Steinhilber D., Rovati G.E. Two-pronged approach to anti-inflammatory therapy through the modulation of the arachidonic acid cascade. *Biochem Pharmacol.* 2018. № 158. P. 161–173.
6. Choque B., Catheline D., Rioux V., Legrand P. Linoleic acid: between doubts and certainties. *Biochimie.* 2014. № 96. P. 14–21.
7. Taha A.S., McCloskey C., McSkimming P., McConnachie A. Misoprostol for small bowel ulcers in patients with obscure bleeding taking aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (masters): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018. Vol. 3(7). P. 469–476.
8. Kyaw M.H., Otani K., Ching J.Y.L., Higashimori A., Kee K.M., Watanabe T. et al. Misoprostol heals small bowel ulcers in aspirin users with small bowel bleeding. *Gastroenterology.* 2018. Vol. 155(4). P. 1090–1097.e1.
9. Satoh H., Amagase K., Ebara S., Akiba Y., Takeuchi K. Cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 both play an important role in the protection of the duodenal mucosa in cats. *J Pharmacol Ther.* 2013. Vol. 344(1). P. 189–195.
10. Тимошук О.В., Лембрик І.С., Кочерга З.Р. Простагландини — універсальні біорегулятори в організмі людини (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал.* 2018. Т. 20. № 1(106). С. 121–127.
11. Фадеенко Г.Д. Современные представления о гастропротекции: роль и место антацидных препаратов. *Здоров'я України.* 2015. № 2(36). С. 10–11.

Отримано/Received 18.11.2022

Рецензовано/Revised 28.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 02.12.2022 ■

Information about authors

Stepanov Yu.M., 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>

Kosynska S.V., PhD, associate professor of 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>

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

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

Bocharov H.I., deputy director for medical work, 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/0000-0002-6989-7181>

Gorbuntsova V.I., Head of the consulting polyclinic, 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/0000-0002-1931-7599>

Prolov N.V., Head The Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, PhD of medical sciences State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: prolov1978y@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8134-8735>

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>

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

Contribution of authors. Stepanov Yu.M. — concept and design of research; Kosynska S.V. — analysis of clinical data and instrumental research indicators; Klenina I.A. — performance and analysis of laboratory studies, creation of an electronic database; Tatarchuk O.M. — performance and analysis of immunological parameters; Bocharov H.I. — clinical selection of patients; Gorbuntsova V.I. — clinical selection of patients; Prolov N.V. — performance of endoscopic examinations; Petishko O.P. — statistical processing of material, writing an article.

Yu.M. Stepanov¹, S.V. Kosynska², I.A. Klenina¹, O.M. Tatarchuk¹, G.I. Bocharov¹, V.I. Gorbuntsova¹, N.V. Prolov¹, O.P. Petishko¹

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

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Arachidonic acid cycle indicators in patients with NSAID-associated erosive-ulcerative lesions of to the gastroduodenal zone on the background of treatment with Gastrotec®

Abstract. Background. The purpose was to study characteristics of changes in the arachidonic acid cycle metabolism in patients with erosive-ulcerative lesions of the stomach and duodenum caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) before and after treatment with Gastrotec® by determining the content of unsaturated fatty acids, prostaglandin E1 (PGE-1) and cyclooxygenase-1 (COX-1) activity in the blood serum. **Materials and methods.** The study was conducted in 30 patients with erosive-ulcerative lesions of the stomach and duodenum caused by NSAIDs, who were on outpatient treatment in the outpatient clinic of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", had no history of peptic ulcer disease and did not take other drugs that damage gastric mucosa. Among them, there were 12 women (40.0 %), 18 men (60.0 %) whose average age was (52.5 ± 2.4) years. Serum content of PGE-1 was determined, as well as activity of COX-1 by enzyme-linked immunosorbent assay, unsaturated fatty acid methyl esters by gas chromatography on a Chromatec Crystal 5000 chromatograph. **Results.** A decrease in the level of arachidonic acid before treatment was accompanied by reduced COX-1 activity and PGE-1 content in the blood serum. It was found a 3-fold decrease in the median level of arachidonic acid in the blood serum of 80 % of patients (24 of 30) compared to the controls. A significant increase in the median content of linoleic

acid (by 4.5 times; $p < 0.05$) was found compared to the control group before treatment. There was a tendency to decrease by 1.5 times compared to the controls in the median level of α -linolenic acid (18:3, ω -3) as a source for the synthesis of arachidonic acid from ω -3 precursors. After treatment with Gastrotec®, a significant increase (by 4.3 times; $p < 0.05$) was found in the median serum level of arachidonic acid compared to the baseline. Such changes were detected in 73.3 % (22 of 30) of patients against 80.0 % (24 of 30) of those with reduced arachidonic acid content before treatment. In 76.7 % of patients, treatment with Gastrotec® increased the activity of COX-1, in 83.3 %, the content of PGE-1, and in 73.3 % of patients, the restoration of arachidonic acid synthesis was recorded. **Conclusions.** Therapy with Gastrotec® led to the restoration of arachidonic acid synthesis due to the use of precursors of its synthesis — linoleic and α -linolenic fatty acids in the blood serum of patients with erosive-ulcerative lesions of the stomach and duodenum caused by NSAIDs. Gastrotec® had a positive effect on most indicators of cyclooxygenase pathway of arachidonic acid metabolism in patients with erosive-ulcerative lesions of the stomach and duodenum caused by NSAIDs.

Keywords: erosive-ulcerative NSAID-associated damage to the gastroduodenal area; unsaturated fatty acids; arachidonic acid; cyclooxygenase; prostaglandin; Gastrotec®

УДК 616-008.9-06:616.89:616.37-002.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.4.2022.512>

Сабат З.І., Бабінець Л.С.

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

Вплив вегетативної дисфункції на зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози при хронічному панкреатиті

Резюме. Актуальність. У статті оцінено вплив вегетативної дисфункції за даними варіабельності серцевого ритму й опитувальника Спілбергера — Ханіна на зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози (ПЗ) при хронічному панкреатиті (ХП). **Мета:** оцінити зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози залежно від параметрів варіабельності серцевого ритму й результатів тестування за опитувальником Спілбергера — Ханіна. **Матеріали та методи.** Було обстежено 100 амбулаторних пацієнтів з діагнозом ХП, які проходили лікування в закладах м. Тернополя. Наявність зовнішньосекреторної недостатності ПЗ визначали на основі рівня фекальної α -еластази. Психоемоційний стан оцінювали за опитувальником Спілбергера — Ханіна. Аналізували статистичні й спектральні показники варіабельності серцевого ритму: варіаційний розкид, амплітуду моди, індекс напруження, показник активності регуляторних систем, загальну потужність спектра, абсолютні й відсоткові значення потужності дуже низьких частот (VLF), потужності низьких частот (LF), потужності високих частот (HF), співвідношення LF/HF. Здійснено кореляційний аналіз отриманих даних варіабельності серцевого ритму, опитувальника Спілбергера — Ханіна і ступеня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози за рівнем фекальної α -еластази. **Результати.** Згідно з результатами тестування за опитувальником Спілбергера — Ханіна середнє значення реактивної тривожності становило $44,33 \pm 0,89$, особистісної — $43,19 \pm 0,82$, що відповідає верхній межі помірного рівня. Виявлено негативну кореляцію названих показників з рівнем фекальної α -еластази ($r = -0,482$, $p < 0,01$ і $r = -0,555$, $p < 0,01$ відповідно). На основі результатів варіабельності серцевого ритму в пацієнтів із ХП встановлено схильність до симпатикотонії, що супроводжувалось вірогідним зростанням відносно групи контролю амплітуди моди, індексу напруження, співвідношення LF/HF і зменшенням варіаційного розмаху. На відміну від групи здорових осіб в обстежених із ХП переважав гуморально-метаболічний вплив регуляції серцевого ритму (VLF — $(48,66 \pm 1,21) \%$) і зменшилась частка нервового компонента (LF — $(31,69 \pm 0,67) \%$, HF — $(19,65 \pm 0,75) \%$), спостерігали вірогідне зниження загальної потужності спектра порівняно з групою контролю ($1546,25 \pm 44,18$ проти $3155,65 \pm 211,38$). Показник активності регуляторних систем у пацієнтів із ХП ($6,91 \pm 0,12$) знаходився на верхній межі вираженого напруження систем регуляції, що відображає значне порушення адаптації серед них і вірогідно відрізняється від рівня контролю ($3,90 \pm 0,31$). Виявлено вірогідні кореляції між загальною потужністю спектра, показником активності регуляторних систем і рівнем фекальної α -еластази ($r = 0,511$, $p < 0,01$ і $r = -0,398$, $p < 0,01$ відповідно). **Висновки.** Під час виконання дослідження встановлено, що при погіршенні психоемоційного стану (згідно з даними опитувальника Спілбергера — Ханіна) поглиблювалась зовнішньосекреторна недостатність ПЗ у пацієнтів із ХП: спостерігалась кореляція між вмістом фекальної α -еластази і рівнем реактивної і особистісної тривожності. Встановлені позитивні статистично вірогідні кореляції амплітуди моди, індексу напруження з тривалістю перебігу ХП свідчать про компенсаторну активацію симпатичного відділу автономної нервової системи. Було також доведено, що зовнішньосекреторна недостатність (визначалась за вмістом

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

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

Для кореспонденції: Бабінець Лілія Степанівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Воли, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: lilyababinets@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 352 07 43.

For correspondence: Liliya Babinets, MD, Professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Voli Square, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: lilyababinets@gmail.com; phone: +38 (067) 352 07 43.

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

фекальної α -еластази) поглиблювалась із посиленням симпатикотонії (за індексом напруження). Виявлено зниження функціонального резерву в пацієнтів із ХП: встановили вірогідне зниження загальної потужності спектра порівняно з таким у групі контролю, на цьому тлі спостерігалось зниження адаптаційного потенціалу, погіршення психоемоційного стану, що в результаті призводило до поглиблення зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Отримані дані мотивують до вдосконалення загальноприйнятої комплексної терапії пацієнтів із хронічним панкреатитом з додатковим включенням до неї вегетостабілізуючих засобів.

Ключові слова: хронічний панкреатит; варіабельність серцевого ритму; автономна нервова система; зовнішньосекреторна недостатність; тривожність

Вступ

У сучасних реаліях стан здоров'я розглядають як здатність організму адаптуватися до умов зовнішнього середовища, а захворювання — як стрес і порушення адаптації [1]. Під стресом розуміють стан напруження організму, неспецифічну захисну реакцію на вплив різноманітних сильних факторів. За теорією Г. Сельє, яким було введено сам термін «стрес», у його перебігу можна виділити наступні стадії: тривоги, адаптації (резистентності) та виснаження [2]. Перші дві стадії називають еу-стресом, вони є корисними для організму, мобілізують його резерви, часто викликані позитивними емоціями. Наступна стадія — дистрес, вона характеризується зривом адаптації та призводить у результаті до виникнення синдрому хронічної втоми, психічних розладів невротичного рівня й психосоматичних захворювань.

Основну роль у підтриманні сталості внутрішнього середовища організму й забезпеченні різних форм психічної та фізичної діяльності відіграє автономна нервова система (АНС) [1]. Вегетативний гомеостаз передбачає стабільне функціонування АНС у певних фізіологічних межах у період спокою і при навантаженнях, а вихід за ці рамки свідчить про наявність дисфункції АНС [1]. Закономірною реакцією на стрес і, отже, одним із чинників розвитку захворювань органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є дисбаланс АНС з активацією симпатичного відділу й пригніченням парасимпатичного [3]. В умовах патології порушується взаємодія психовегетативних процесів, втрачається пристосувальний характер реакцій організму на зміни зовнішнього й внутрішнього середовища, що, у свою чергу, призводить до порушення обміну речовин (гіперхолестеринемії, диспротеїнемії, гіпер- і гіпоглікемії), згортальної та фібринолітичної систем крові, іннервації внутрішніх органів тощо [4, 5]. Деякі вчені вважають, що порушення інтегративної діяльності надсегментарних вегетативних структур веде до появи тривоги як фону для розвитку психосоматичних розладів [6]. Тривожно-депресивні розлади пов'язані з дисбалансом АНС, зокрема, активація симпатичного відділу викликає моторні й нейрогуморальні зміни в ШКТ. Тривогу розглядають як один з механізмів хронізації панкреатиту. Емоційний стан, зокрема особистісна тривожність, виступає не лише частиною психічного здоров'я, але й тлом для сприйняття реальності та впливає на готовність пацієнта до комплаєнсу [7, 8].

Особливостями вегетативної дисфункції при захворюваннях ШКТ є те, що зміни відбуваються переважно на рівні центральної ланки вегетативної регуляції та мають полісистемний характер, що призводить до по-

рушення адаптаційних механізмів у межах цілого організму, у тому числі у вегетативному регулюванні роботи травної системи [1]. Тому висновок про функціональний стан АНС при захворюваннях органів травлення, зокрема панкреатиті, можемо зробити на основі оцінки вегетативної регуляції серцево-судинної системи [1].

Вегетативна дисфункція відіграє важливу роль у патогенезі захворювань ШКТ, зокрема хронічного панкреатиту (ХП). Для виявлення ознак вегетативних порушень у пацієнтів гастроентерологічного профілю використовується опитувальник Вейна, який складається з 11 питань. Сума балів понад 15 свідчить про високу ймовірність наявності дисфункції АНС [9, 10]. Як свідчить аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, у пацієнтів із ХП часто спостерігаються тривожно-депресивні розлади. Для їх виявлення рекомендують застосовувати опитувальники Спілбергера — Ханіна, Айзенка, HADS [9, 11–14]. Вони дозволяють оцінити рівень особистісної тривожності (ОТ), що є стійкою індивідуальною рисою, реактивної тривожності (РТ), що є мінливою ознакою і визначається в даній конкретній ситуації, нейротизму (емоційна лабільність, збудженість, схильність до психопатології в емоційній сфері), тривоги й депресії.

Для оцінки стану АНС визначаємо вихідний вегетативний тонус (ВТ), вегетативне забезпечення (ВЗ) і реактивність. Вегетативний тонус і реактивність свідчать про гомеостатичні можливості організму, вегетативне забезпечення — про його адаптивні механізми. Вихідний ВТ можна оцінити на основі індексу Кердо та даних варіабельності серцевого ритму (ВСР), зокрема індексу напруження (ІН), ВЗ — за допомогою активної кліноортостатичної проби. ВСР є чутливим індикатором відхилень у вегетативному гомеостазі та однією з найперших прогностичних ознак виникнення і прогресування багатьох захворювань, зокрема ХП [9, 15–17].

У сучасній літературі знайдено недостатньо даних щодо стану АНС у пацієнтів з ХП, більшість наукових праць присвячена вивченню АНС у дітей при захворюваннях як ШКТ, так і інших систем. У своєму дослідженні І.С. Лембрик відзначив помірно виражене функціональне напруження регуляторних систем організму в дітей з реактивним панкреатитом і нормальний варіант кліноортостатичної проби, у той час як при ХП адаптаційні можливості організму перебувають на межі виснаження [18]. Щодо стану АНС серед дорослого населення знайдено лише декілька публікацій: І.І. Медвідь вказує на виснаження функціональних резервів і зниження адаптаційного потенціалу серед пацієнтів

з артеріальною гіпертензією та супутнім ХП, Н.Б. Губергіц — на посилення парасимпатичних впливів у пацієнтів з ХП і супутнім хронічним необструктивним бронхітом в ортостазі, що може негативно вплинути на стан бронхіального дерева [19, 20].

Оскільки АНС відіграє головну роль в адаптації до мінливих умов середовища, раннє виявлення, зокрема за рахунок аналізу ВСР у пацієнтів із даною патологією, і корекція вегетативних порушень має важливе значення в профілактиці й сповільненні прогресування ХП.

Мета: оцінити зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози залежно від параметрів варіабельності серцевого ритму і результатів тестування за опитувальником Спілберґера — Ханіна.

Матеріали та методи

Було обстежено 100 пацієнтів з діагнозом ХП, які проходили лікування в амбулаторних умовах після курсу лікування в терапевтичному відділенні № 2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2». Середній вік становив $(51,0 \pm 1,1)$ року, жінок — 56 %, чоловіків — 44 %. Тривалість ХП становила в середньому $(7,43 \pm 0,54)$ року. Критеріями виключення були гострі й загострення хронічних захворювань, онкологічні, гематологічні, психічні захворювання, відмова від участі в дослідженні. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, які були порівнянними за віком і статтю. Наявність зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ встановлювали на основі вмісту фекальної α -еластази, що визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV Elastase 1 ELISA. Відповідно до отриманих результатів екскреторну функцію ПЗ оцінювали як нормальну при рівні фекальної α -еластази > 200 мкг/г, як ЗСН легкого ступеня — при $150\text{--}200$ мкг/г, як ЗСН середнього ступеня — при $100\text{--}150$ мкг/г, як виражену ЗСН — при < 100 мкг/г.

Психоемоційний стан оцінювали за опитувальником Спілберґера — Ханіна, який використовується для оцінки ОТ і РТ. Він складається з 40 запитань із 4 варіантами відповідей, перші 20 з яких призначені для визначення РТ, наступні 20 — ОТ. Значення інтерпретували в балах таким чином: до 30 — низькі, 31–45 — середні, понад 45 — високі.

Аналізували наступні показники варіабельності серцевого ритму: варіаційний розкид (X), амплітуду моди (A_{Mo}), ІН, показник активності регуляторних систем (ПАРС), загальну потужність спектра (ТР), абсолютні й відсоткові значення потужності дуже низьких частот (VLF), потужності низьких частот (LF), потужності високих частот (HF), LF/HF. Здійснено кореляційний аналіз отриманих параметрів ВСР і вмісту фекальної α -еластази, бальної оцінки опитувальника Спілберґера — Ханіна.

Результати та обговорення

За вмістом фекальної α -еластази тяжкість ЗСН ПЗ у когорті пацієнтів з ХП поза загостренням відповідала легкому ступеню — $(157,57 \pm 3,11)$ мкг/г. На рис. 1 подано розподіл пацієнтів із ХП за станом ЗСН ПЗ.

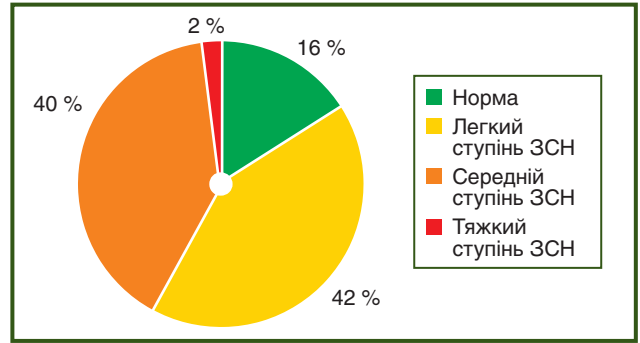


Рисунок 1 — Розподіл пацієнтів із ХП за станом зовнішньосекреторної функції ПЗ

Згідно з даними тестування за опитувальником Спілберґера — Ханіна, середнє значення РТ становило $(44,33 \pm 0,89)$, ОТ — $(43,19 \pm 0,82)$, що відповідає верхній межі помірного рівня тривожності. Низький рівень спостерігався лише в 14 і 11 % опитаних (РТ і ОТ відповідно). Розподіл пацієнтів за ступенем тривожності наведено на рис. 2.

Проаналізували наявність взаємозв'язку між вмістом фекальної α -еластази й рівнями РТ і ОТ. Виявили обернений кореляційний зв'язок помірної сили з РТ ($-0,482$; $p < 0,01$) і значний ($-0,555$; $p < 0,01$) — з ОТ (рис. 3). Отже, при погіршенні психоемоційного стану (РТ і ОТ) поглиблювалась ЗСН ПЗ у пацієнтів із ХП.

Проаналізувавши ВСР осіб із ХП, виявили серед них схильність до симпатикотонії, що супроводжувалось вірогідним зростанням відносно групи контролю амплітуди моди, ІН і зменшенням варіаційного розкиду (результати аналізу ВСР наведені в табл. 1).

Після проведеного кореляційного аналізу статистичних параметрів та індексів для оцінки адаптації серцево-судинної системи до стресових факторів виявлено взаємозв'язок A_{Mo} , ІН з віком обстежених (прямий помірної сили: $r = 0,379$; $p < 0,01$ і $r = 0,301$; $p < 0,01$ відповідно), з тривалістю перебігу ХП (прямий слабкий: $r = 0,257$; $p < 0,01$ і $r = 0,266$, $p < 0,01$ відповідно), для ІН — також із ЗСН ПЗ за вмістом фекальної α -еластази (обернений слабкий: $r = -0,271$; $p < 0,01$). На нашу думку, позитивні статистично вірогідні кореляції амплітуди моди, індексу напруження з триваліс-

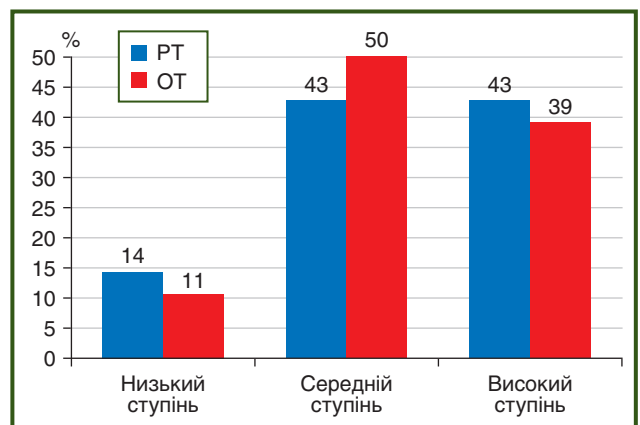


Рисунок 2 — Реактивна та особистісна тривожність серед пацієнтів із ХП

тю перебігу ХП свідчать про компенсаторну активацію симпатичного відділу АНС. Взаємозв'язок вищеназаних показників із віком пацієнтів із ХП може бути пов'язаний з частішим супутньою артеріальною гіпертензією серед обстежених. Було доведено, що ЗСН ПЗ (за вмістом фекальної α -еластази) поглиблювалась із посилення симпатикотонії (за ІН) серед пацієнтів із ХП.

У пацієнтів з ХП відмічали також вірогідне зниження загальної потужності спектра порівняно з групою контролю, що є ознакою зниження функціонального резерву. На відміну від групи здорових осіб серед пацієнтів із ХП переважав гуморально-метаболічний вплив регуляції серцевого ритму (VLF — $(48,66 \pm 1,21) \%$) і зменшилась частка нервового компонента (LF — $(31,69 \pm 0,67) \%$, HF — $(19,65 \pm 0,75) \%$), однак абсолютні значення VLF вірогідно не відрізнялись від контрольних показників. Співвідношення LF/HF засвідчило активацію симпатичного відділу АНС у пацієнтів з ХП відносно контрольної групи ($1,83 \pm 0,07$ проти $1,31 \pm 0,10$ ($p < 0,01$)).

У пацієнтів із ХП також знайдено вірогідні кореляційні зв'язки загальної потужності спектра з віком (обернений помірної сили: $r = -0,411$; $p < 0,01$), тривалістю перебігу ХП (обернений помірної сили: $r = -0,373$; $p < 0,01$), рівнем фекальної α -еластази (прямий помірної сили: $r = 0,511$; $p < 0,01$) (рис. 4), рівнями ОТ (обернений помірної сили: $r = -0,315$; $p < 0,01$) і РТ (обернений слабкий: $r = -0,207$; $p < 0,05$). Виявлені кореляції свідчать, що зниження функціональних можливостей організму пацієнтів, яке негативно впливає на їхній психоемоційний стан, відбувається зі збільшенням віку, тривалості ХП і призводить до поглиблення ЗСН ПЗ.

Показник активності регуляторних систем у пацієнтів із ХП ($6,91 \pm 0,12$) знаходиться на верхній межі вираженого напруження систем регуляції, що відображає значне порушення адаптації серед них і вірогідно відрізняється від рівня контролю ($3,90 \pm 0,31$).

На рис. 6 подано порівняльну оцінку ПАРС пацієнтів із ХП щодо ПАРС контрольної групи. Встановили переважання помірного напруження навіть у

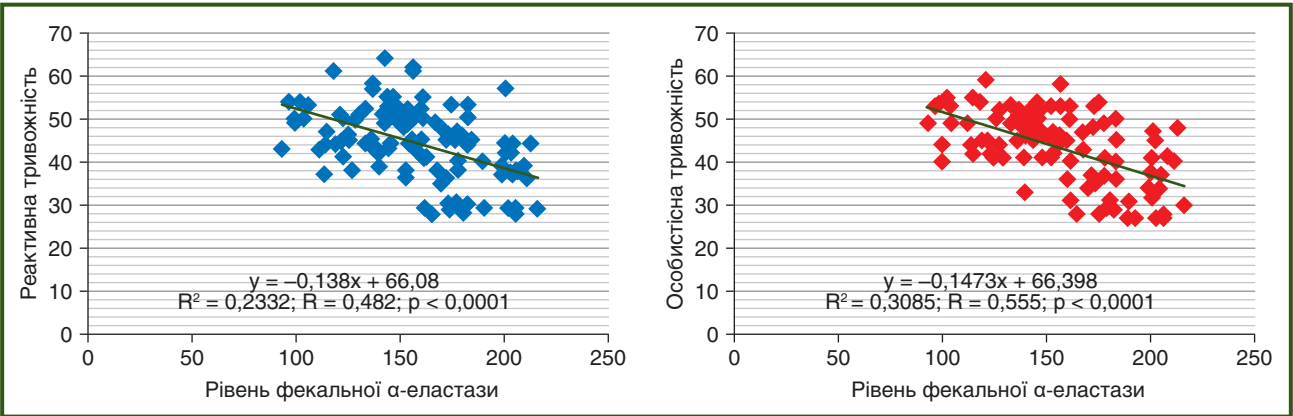


Рисунок 3 — Взаємозв'язок рівня фекальної α -еластази й рівня тривожності

Таблиця 1 — Параметри ВСР у пацієнтів із ХП

Показник ВСР	Група обстежуваних	
	Контрольна група (n = 20)	Пацієнти з ХП (n = 100)
Варіаційний розкид (X), мс	273,10 $\pm$ 15,71	250,42 $\pm$ 12,39*
A _{Mo} , %	36,05 $\pm$ 2,47	51,06 $\pm$ 1,43**
ІН, ум.од.	69,60 $\pm$ 7,79	149,99 $\pm$ 11,81**
ПАРС, бали	3,90 $\pm$ 0,31	6,91 $\pm$ 0,12**
TP, мс²	3155,65 $\pm$ 211,38	1546,25 $\pm$ 44,18**
VLF, мс²	783,40 $\pm$ 90,95	720,04 $\pm$ 19,69
VLF, %	24,25 $\pm$ 1,78	48,66 $\pm$ 1,21**
LF, мс²	1278,10 $\pm$ 74,98	504,39 $\pm$ 20,42**
LF, %	41,40 $\pm$ 1,37	31,69 $\pm$ 0,67**
HF, мс²	1094,15 $\pm$ 102,49	321,82 $\pm$ 18,85**
HF, %	34,35 $\pm$ 2,11	19,65 $\pm$ 0,75*
LF/HF	1,31 $\pm$ 0,10	1,83 $\pm$ 0,07*

Примітки: * — вірогідна відмінність стосовно показників групи контролю, $p < 0,05$; ** — вірогідна відмінність стосовно показників групи контролю, $p < 0,01$.

групі контролю. Значна частка вираженого напруження (35 %), на нашу думку, віддзеркалює загальний стан напруги серед населення в період пандемії та складної політико-економічної ситуації в країні. Серед осіб із ХП превалювало перенапруження, частка зриву адаптації також було досить значною — 11 %.

Показник ПАРС пов'язаний із загальною потужністю спектра значним зворотним зв'язком ($r = -0,637$, $p < 0,01$), тому йому притаманні ті ж кореляційні взаємозв'язки, однак протилежного спрямування, зокрема, до фекальної α -еластази (зворотний помірної сили: $r = -0,398$, $p < 0,01$), ОТ (прямий слабкий: $r = 0,259$, $p < 0,01$) (рис. 4, 5). Отже, було

зроблено висновок, що в пацієнтів із ХП на тлі виснаження функціональних резервів організму спостерігається зниження адаптаційного потенціалу, що супроводжується погіршенням їх психоемоційного стану, а це, у свою чергу, призводило до поглиблення ЗСН ПЗ.

Висновки

1. Доведено, що при погіршенні психоемоційного стану (за даними тестування за опитувальником Спілбергера — Ханіна) поглиблювалась ЗСН ПЗ у пацієнтів із ХП: зворотний кореляційний зв'язок помірної сили між вмістом фекальної α -еластази і рівнем РТ

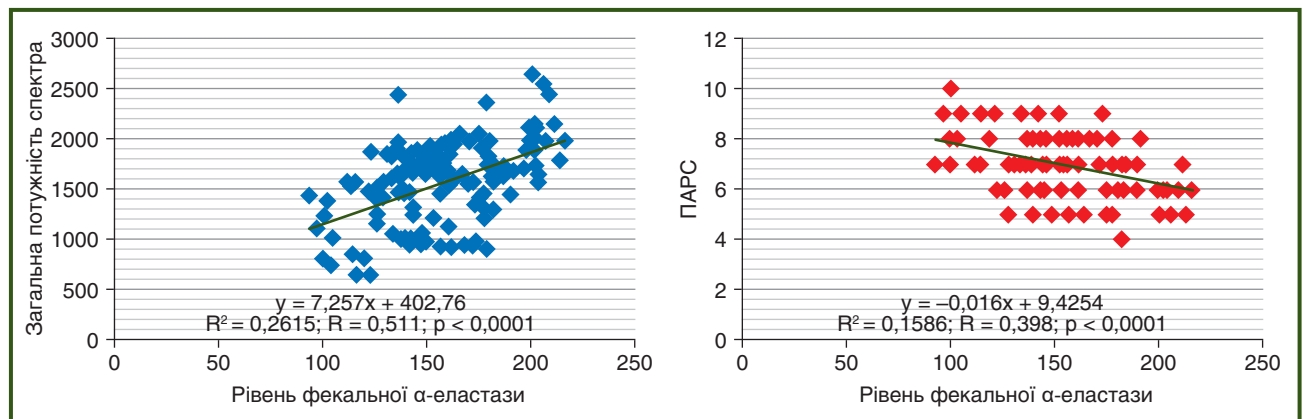


Рисунок 4 — Взаємозв'язок рівня фекальної α -еластази з РТ і ПАРС

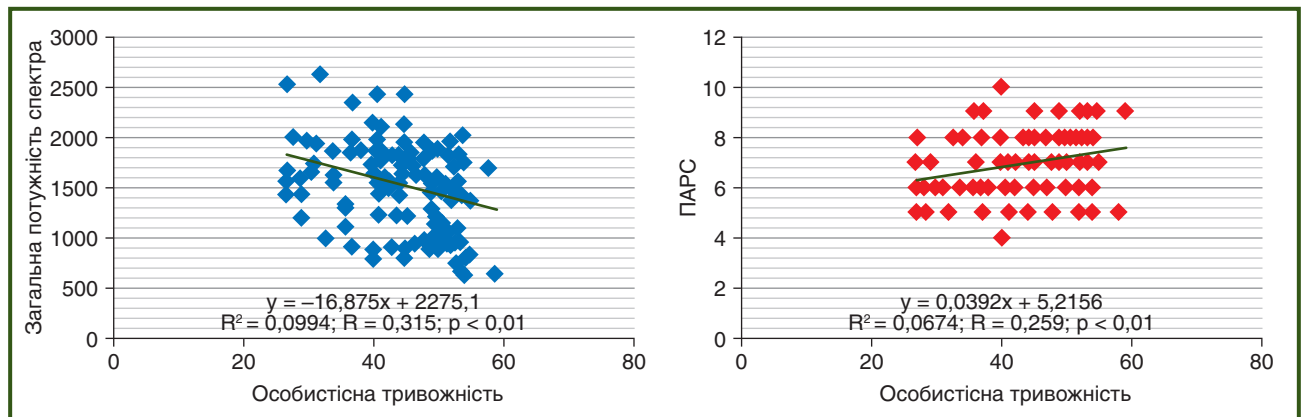


Рисунок 5 — Взаємозв'язок РТ і ПАРС з особистісною тривожністю

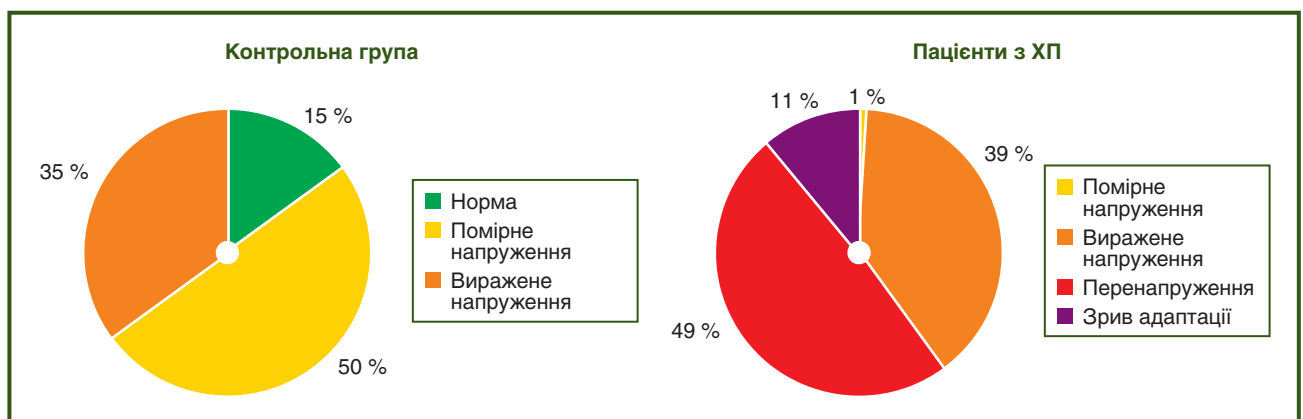


Рисунок 6 — Стан адаптаційно-приспосувальних механізмів

($r = -0,482$; $p < 0,01$) і значний ($r = -0,555$; $p < 0,01$) — між вмістом фекальної α -еластази і рівнем ОТ.

2. Встановлення позитивних статистично вірогідних кореляцій амплітуди моди, індексу напруження з тривалістю перебігу ХП свідчить про компенсаторну активацію симпатичного відділу АНС. Було також доведено, що ЗСН ПЗ (за вмістом фекальної α -еластази) поглиблювалась із посиленням симпатикотонії (за ІН) серед пацієнтів із ХП.

3. Виявлено зниження функціонального резерву в пацієнтів із ХП: встановили вірогідне зниження загальної потужності спектра порівняно з таким у групі контролю ($1546,25 \pm 44,18$ проти $3155,65 \pm 211,38$). У пацієнтів з ХП на тлі виснаження функціональних резервів організму спостерігалось зниження адаптаційного потенціалу (ТР до ПАРС, $r = -0,637$; $p < 0,01$), погіршення психоемоційного стану (за кореляціями ТР до ОТ і РТ, $r = -0,315$; $p < 0,01$ і $r = -0,207$; $p < 0,05$ відповідно), а також ПАРС до ОТ ($r = 0,259$; $p < 0,01$). Це призвело до поглиблення зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (за кореляційним зв'язком ПАРС із вмістом фекальної α -еластази — зворотний помірної сили: $r = -0,398$; $p < 0,01$).

4. Отримані дані мотивують до вдосконалення загальноприйнятої комплексної терапії пацієнтів із хронічним панкреатитом з додатковим включенням до неї вегетостабілізуючих засобів.

Перспектива подальших досліджень: плануємо провести аналіз ефективності запропонованих методик лікування пацієнтів з ХП відповідно до тяжкості захворювання й вегетативного статусу.

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

Інформація про фінансування. Науково-дослідна робота виконувалась на базі Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна.

Список літератури

1. Фрадинська А. Стрес як чинник психосоматичних захворювань людини. *Психологічні науки*. 2016. № 1(3). С. 229-239.
2. Степанов Ю.М., Зигало Е.В. Показники варіабельності серцевого ритму в оцінюванні адаптаційних процесів і стресостійкості в гастроентерологічних хворих (використання новітніх технологій PRECISE-діагностики). *Гастроентерологія*. 2020. № 2. С. 113-123. doi:10.22141/2308-2097.54.2.2020.206230.
3. Палій І.Г., Заїка С.В., Миришук Н.М., Чернова І.В. Психосоматичні порушення у хворих із патологією шлунково-кишкового тракту: особливості клінічного перебігу та підходів до лікування. *Практикуючий лікар*. 2014. № 2. С. 49-56.
4. Шапошникова Н.Ф., Давыдова А.Н. Влияние адаптационных механизмов вегетативной нервной системы на формирование заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря у детей. *Вестник Волгоградского мед. университета*. 2016. № 2(58). С. 119-121.
5. Babinets L.S., Sabat Z.I. Clinical and pathogenetic aspects of chronic pancreatitis in conjunction with autonomic dysfunction.

Gastroenterology. 2019. № 53(1). С. 21-25. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163453.

6. Малярська Н.В. Вегетативні симптоми — психосоматичні розлади. *Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences*. 2015. № III(7). С. 21-23.

7. Потяженко М.М., Китура О.Е., Невоит А.В., Соколюк Н.Л., Настрога Т.В. Влияние лечения на уровень тревожности больных хроническим панкреатитом. *Web of Scholar*. 2018. № 2(20). С. 44-47.

8. Китура О.Е., Потяженко М.М., Невоит Г.В., Соколюк Н.Л., Величко Є.О. Оцінка якості життя та психоемоційного статусу у хворих на хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2017. № 2(30). С. 57-59. DOI:10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7705.

9. Сабат З.І., Бабінець Л.С. Можливості вивчення вегетативного статусу при хронічному панкреатиті в амбулаторній практиці і науці. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021. № 1. С. 17-22. DOI:10.11603/1811-2471.2021.v.i1.11989.

10. Sirchak Y.S., Barani V.Y., Odoshevska O.M., Petrichko O.I. Peculiarities of determining the gastric acid secretion and diabetic autonomic neuropathy in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes. *Wiad Lek*. 2021. № 74(4). P. 981-985. DOI: 10.36740/WLek202104132.

11. Симоненко Г.Г. Використання EPI у комплексній оцінці нейропсихологічного статусу студентів. *Міжнародний медичний журнал*. 2016. № 2. С. 64-69.

12. Johnson C.D. Quality of life in chronic pancreatitis. *Clinical Pancreatology for Practising Gastroenterologists and Surgeons*. 2021. № 30. P. 265-72. DOI:10.1002/9781119570097.ch35.

13. Kotsaba Y.Y., Babinets L.S. Analysis of quality of life in patients with chronic pancreatitis. *Baltija Publishing*, 2021. P. 63-67.

14. Pain sensitivity and psychiatric comorbidities in chronic pancreatitis patients with and without pain: past experience matters / Phillips A.E. et al. *Gastro Hep Advances*. 2022. № 1. P. 796-802.

15. Марушко Ю.В., Гишак Т.В. Показники варіабельності серцевого ритму в оцінюванні адаптаційних процесів. *Здоров'я України*. 2015. № 2. С. 45-46.

16. Stress and heart rate variability: a meta-analysis and review of the literature / H.G. Kim et al. *Psychiatry Investig*. 2018. № 15(3). P. 35-245. DOI:10.30773/pi.2017.08.17.

17. Zhang D., Wang W., Li F. Association between resting heart rate and coronary artery disease, stroke, sudden death and noncardiovascular diseases: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 2016. № 188(15). P. 384-392. DOI:10.1503/cmaj.160050.

18. Лембрик І.С. Функціональний стан вегетативної нервової системи в дітей із функціональною та органічною патологією підшлункової залози. *Здоров'я дитини*. 2011. № 5. С. 32.

19. Medvid I.I., Babinets L.S., Herasymets I.I. Стан адаптаційних механізмів при поєднанні гіпертонічної хвороби з хронічним панкреатитом. *Likarska sprava*. 2017. № 18(3-4). P. 75-8.

20. Губергриц Н.Б., Зыкова Е.С. Особенности вегетативной регуляции у больных с хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим бронхитом по результатам частотного анализа вариабельности ритма сердца. *Гастроентерологія*. 2013. № 49(3). С. 109-112.

Отримано/Received 05.11.2022

Рецензовано/Revised 20.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 30.11.2022 ■

Information about authors

Z.I. Sabat, MD, Aspirant of the Department of Therapy and Family Medicine of the Faculty of Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National University, Ternopil, Ukraine; e-mail: adel-blanshet@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-4744-8040>.

L.S. Babinets, MD, PhD, professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National University, Ternopil, Ukraine; e-mail: lilyababinets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0560-1943>.

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. Research work was carried out on the basis of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine.

Z.I. Sabat, L.S. Babinets

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

Effect of autonomic dysfunction on the exocrine function of the pancreas in chronic pancreatitis

Abstract. Background. The article evaluates the impact of autonomic dysfunction according to the heart rate variability data and the Spielberger-Khanin questionnaire on the exocrine function of the pancreas in chronic pancreatitis (CP). The aim is to evaluate the exocrine function of the pancreas depending on the heart rate variability and survey using the Spielberger-Khanin questionnaire. **Materials and methods.** One hundred outpatients with a diagnosis of CP who were treated in Ternopil healthcare institutions were examined. The presence of exocrine pancreatic insufficiency was determined by the level of fecal α -elastase. The psycho-emotional state was assessed using the Spielberger-Khanin questionnaire. Statistical and spectral indicators of heart rate variability were analyzed: the range of variation, the amplitude of the mode, stress index, indicator of activity of regulatory systems, total spectrum power, absolute and percentage values of very low frequency (VLF), low frequency (LF), high frequency power (HF), the LF/HF ratio. A correlation analysis was performed of the obtained heart rate variability data, the Spielberger-Khanin questionnaire data with the degree of exocrine pancreatic insufficiency in terms of the level of fecal α -elastase. **Results.** The average value of reactive anxiety on the Spielberger-Khanin questionnaire is 44.33 ± 0.89 , personal anxiety is 43.19 ± 0.82 , which corresponds to the upper limit of the moderate level. A negative correlation was found between these parameters and the level of fecal α -elastase ($r = -0.482$, $p < 0.01$, and $r = -0.555$, $p < 0.01$, respectively). Based on the heart rate variability of patients with CP, a tendency among them to sympathicotonia was detected, which was accompanied by a significant increase in the amplitude of the mode, stress index, the LF/HF ratio and a decrease in the range of variation compared to the control group. In contrast to the healthy individuals, the humoral-metabolic effect of heart rhythm regulation prevailed in those with CP (VLF — $(48.66 \pm 1.21) \%$ and the share of the nervous component (LF — $(31.69 \pm 0.67) \%$,

HF — $(19.65 \pm 0.75) \%$) decreased, there was a significant decrease in the total power of the spectrum compared to the control group (1546.25 ± 44.18 versus 3155.65 ± 211.38). The indicator of the activity of regulatory systems in patients with CP (6.91 ± 0.12) was at the upper limit of the intense load of regulatory systems, which reflects a significant impairment of adaptation among them and reliably differs from the control level (3.90 ± 0.31). A significant correlation was found between the total power of the spectrum, indicator of the activity of regulatory systems and the level of fecal α -elastase ($r = 0.511$, $p < 0.01$, and $r = -0.398$, $p < 0.01$, respectively). **Conclusions.** During the study, it was found that with a deterioration in the psycho-emotional state (according to the data of the Spielberger-Khanin questionnaire), exocrine insufficiency of the pancreas in patients with CP increased: there was a correlation between the content of fecal α -elastase and the level of reactive and personal anxiety. Positive statistically significant correlations between the amplitude of the mode, stress index with the duration of the course of CP indicate compensatory activation of the sympathetic division of the autonomic nervous system. It was also proved that exocrine insufficiency (according to the content of fecal α -elastase) worsened with an increase in sympathicotonia (according to the stress index). A decrease in the functional reserve in patients with CP was revealed: a significant decrease in the total power of the spectrum was found compared to that of the control group; against this background, there was a decrease in the adaptive potential, deterioration in the psycho-emotional state, which resulted in an increase in exocrine pancreatic insufficiency. The obtained data motivate to improve the generally accepted comprehensive therapy of patients with chronic pancreatitis with the additional inclusion in it of agents to stabilize the autonomic nervous system.

Keywords: chronic pancreatitis; heart rate variability; autonomic nervous system; exocrine insufficiency; anxiety

Степанов Ю.М., Тарасова Т.С., Стойкевич М.В., Сімонова О.В., Татарчук О.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Клініко-ендоскопічні й біохімічні паралелі хронічних запальних захворювань кишечника з позитивними маркерами запалення

Резюме. Актуальність. Поширеність запальних захворювань кишечника (ЗЗК) на сьогодні зростає в усьому світі та являє собою серйозну проблему, що обумовлює цікавість до її вивчення, особливо до розробки менш інвазивних діагностичних заходів. У дослідженнях останніх років, присвячених діагностиці ЗЗК, зустрічаються дані, що вказують на можливість використання IgG4 як діагностичного біомаркера. **Мета:** дослідити особливості ендоскопічних проявів і активності ЗЗК залежно від тяжкості перебігу захворювання, рівнів фекального кальпротектину (ФК) та IgG4. **Матеріали та методи.** Обстежено 100 хворих на ЗЗК, у тому числі 75 пацієнтів з виразковим колітом (ВК) і 25 — з хворобою Крона (ХК). Пацієнти були розподілені на групи залежно від нозології і тяжкості перебігу. Усім пацієнтам виконувалось ендоскопічне дослідження з метою верифікації діагнозу, визначався рівень IgG, IgG4 у сироватці крові, співвідношення IgG4/IgG і значення фекального кальпротектину. **Результати.** Встановлено суттєве зростання ступеня ендоскопічної активності разом з посиленням тяжкості перебігу виразкового коліту й хвороби Крона. Встановлено, що рівень ФК збільшувався зі зростанням ступеня тяжкості ВК і ХК. У хворих на ВК і ХК встановлено вірогідне зниження рівня IgG ($p < 0,05$). Концентрація IgG4 у групі хворих на ВК була вище у 2,3 рази ($p < 0,05$) і 2,5 рази ($p < 0,05$) порівняно із його рівнем у групі контролю і хворих на ХК відповідно. Встановлено кореляційний зв'язок рівня IgG4 з індексом Беста, ступенем тяжкості, локалізацією запального процесу в товстій кишці, співвідношенням IgG4/IgG. Встановлено зв'язок співвідношення IgG4/IgG з ендоскопічним індексом активності ЗЗК і сироватковим IgG4. **Висновки.** Ступінь ендоскопічної активності ЗЗК зростає разом з тяжкістю перебігу захворювання. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ФК і ступенем тяжкості ЗЗК і обернений кореляційний зв'язок з рівнем IgG. Рівень IgG4 залежав від ендоскопічної активності ЗЗК, що підтверджено кореляційним зв'язком. Виявлено підвищення концентрації IgG4 у сироватці крові у хворих на ВК у 2 рази ($p < 0,05$) і 2,5 рази ($p < 0,05$) порівняно з його рівнем у групі контролю і хворих на ХК відповідно. Отримані дані можуть бути використані для диференціальної діагностики між ВК і ХК.

Ключові слова: запальні захворювання кишечника; фекальний кальпротектин; IgG; IgG4; ендоскопічна активність

Вступ

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) становлять серйозну медико-соціальну проблему, що обумовлює суттєвий інтерес до вивчення етіології, патогенезу, клінічних проявів патології, розробки діагностичних і лікувальних комплексів у всьому світі [1].

ЗЗК — це багатофакторний хронічний рецидивуючий імуніопосередкований запальний стан, що має два основні підтипи — хвороба Крона (ХК) і виразковий коліт (ВК). Захворюваність на ЗЗК і їх пошире-

ність зростає в усьому світі. Відомо, що захворюваність є найвищою в західних країнах, зокрема в Північній Америці та Північній Європі, однак спостерігається також значне збільшення поширеності ЗЗК у країнах, що розвиваються, де раніше вона була відносно низькою [1]. Визначено декілька факторів ризику розвитку ЗЗК, включно з генетичними факторами, курінням, дієтичними факторами й мікробними збудниками, що сприяло подальшому розумінню патогенезу ЗЗК. Хоча точна етіологія ЗЗК все ще не визначена, вважається,

що патологія зумовлена складною взаємодією багатьох факторів, включно з дефектами імунної системи, як вродженими, так і адаптивними, мікробним дисбіозом, тобто ненормальним станом шлунково-кишкового мікробіому або його аномальною реакцією, генетичною схильністю й низкою факторів навколишнього середовища [2]. У даний час не до кінця зрозуміло, які з цих факторів є ініціаторами запалення, а які — його складовими. Однак прийнято визнавати роль уродженої імунної системи в ініціюванні запалення, після чого вступає в дію адаптивна імунна система, що підтримує це запалення й спричиняє прогресування захворювання [3].

Поточні стратегії діагностики, прогнозу й моніторингу 33К часто є інвазивними й не завжди мають адекватну чутливість [4, 5], тому пошук і дослідження валідності серологічних маркерів можуть бути привабливими і можуть сприяти стратифікації пацієнтів для точної діагностики й оптимальної терапії.

Раніше IgG4, на який припадає найменша частка всіх ізотипів IgG, зазвичай ігнорували, оскільки його розглядали як незапальне антитіло. Однак його роль щодо різної автоімунної патології стала предметом досліджень поряд з виявленням і поширеністю IgG4-асоційованих захворювань [6, 7].

IgG4-асоційовані захворювання є поліорганичним запальним станом, що характеризується надмірною інфільтрацією тканин IgG4-позитивними плазматичними клітинами (IgG4 + ПК), підвищеним рівнем IgG4 у сироватці крові, сториформним фіброзом і облітеруючим флебітом, здебільшого вражає підшлункову залозу, жовчовивідні шляхи, печінку й шлунково-кишковий тракт [8]. Поодинокі дослідження показали високий рівень IgG4 у слизовій оболонці товстої кишки й сироватці крові в деяких пацієнтів із 33К [7]. В. Shen і співавт. [9] у клініці Клівленда вперше дослідили характеристики сироваткового IgG4 у пацієнтів із 33К. У 2011 році вони повідомили про один випадок асоційованого з IgG4 паучиту в пацієнта з ВК [9]. Згодом ці дослідники виявили, що підвищений рівень IgG4 у сироватці крові асоціюється із хронічним антибіотикорезистентним паучитом серед пацієнтів із 33К [10]. V. Rebours і співавт. [11] порівнювали інфільтрацію IgG4 + ПК слизової кишечника пацієнтів із 33К і пацієнтів з автоімунним панкреатитом. Це дослідження продемонструвало, що в пацієнтів із 33К рівень IgG4 у слизовій оболонці (СО) товстої кишки (ТК) вищий, ніж у пацієнтів з автоімунним панкреатитом. Інше дослідження А. Raina та співавт. [12], яке зосереджувалося на IgG4 СО ТК при 33К, показало, що інфільтрація IgG4 + ПК СО ТК пов'язана з первинним склерозуючим холангітом і що кількість IgG4 у СО у пацієнтів з активним ВК була вищою, ніж у пацієнтів з неактивним ВК. Вищезазначені дослідження продемонстрували, що підвищення рівня IgG4 в СО ТК або в сироватці можна виявити в деяких випадках 33К.

На сьогодні визнано, що IgG4 є критичним маркером для діагностики IgG4-пов'язаних захворювань. Проте бракує відповідних широких досліджень, що порівнюють рівні IgG4 у слизовій ТК і в сироватці в пацієнтів із 33К і здорових осіб [13]. Крім того, значення

співвідношення тканинного й сироваткового IgG4 і IgG у діагностиці IgG4-пов'язаних захворювань і 33К залишається нез'ясованим [14–16].

У патогенезі 33К основними факторами є генетична схильність, зміни мікробіоти кишечника, стан імунної системи та вплив зовнішнього середовища [15]. Відомо, що в основі патогенезу 33К лежить порушення імунної відповіді, що призводить до розвитку неспецифічного запалення в стінках кишки. Дія численних імунних комплексів і медіаторів запалення (цитокінів, гістаміну, активних форм кисню, NO) на клітини стінки кишечника призводить до її пошкодження і деструкції. Виділення із калом фекального кальпротектину (ФК) — білка нейтрофілів, який становить частину запального інфільтрату при 33К, відображає перехід клітин запалення в просвіт кишечника. Встановлено, що концентрація ФК корелює з інтенсивністю нейтрофільної інфільтрації СО кишечника. У зв'язку з чим ФК і був запропонований як неінвазивний маркер запалення кишечника [17].

Кальпротектин — кальцій- і цинкзв'язуючий білок. Кальпротектин сімейства S100 протеїнів уперше був виявлений І. Dale і співавт. у 1983 році в цитоплазмі гранулоцитів як протеїну, що має протимікробні властивості. Він має бактеріостатичну, протівірусну й фунгіцидну дію. Низка авторів вважають, що ФК інгібує ріст мікроорганізмів за рахунок конкурентного зв'язування цинку. Кальпротектин становить близько 60 % від загальної маси солютального білка цитоплазми нейтрофілів людини й також локалізується в моноцитах, макрофагах і епітеліальних клітинах [18]. Після зв'язування з кальцієм він стає стійким до високої температури й до розщеплення під дією лейкоцитарних і мікробних ферментів [17, 18].

У дослідженнях Ю.М. Степанова та ін. показано, що при наростанні ендоскопічної активності в пацієнтів як із ВК, так і з ХК підвищувався вміст ФК [18, 19]. Також було показано, що максимальні значення рівня ФК були у хворих з тяжким ступенем перебігу захворювання, мінімальні — у хворих з легким ступенем перебігу [17].

У наш час доведена висока клінічна значимість тесту на ФК при ВК і ХК. Він уже довів свою інформативність і високу значимість для ранньої діагностики даної патології та дозволяє визначити ступінь запального процесу, інтенсивність перебігу захворювання, реакцію на лікування, прогнозувати загострення, довести ремісію [18, 19].

Мета: дослідити особливості ендоскопічних проявів й активності 33К залежно від тяжкості перебігу захворювання, рівнів фекального кальпротектину та вмісту IgG4.

Матеріали та методи

Обстежено 100 хворих на 33К (75 пацієнтів з ВК і 25 — з ХК), які перебували на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», з них 57 жінок і 43 чоловіки, середній вік становив $(39,3 \pm 1,5)$ року і $(38,6 \pm 1,7)$ року відповідно.

Пацієнти розподілені на групи залежно від нозології та тяжкості перебігу захворювання, визначеної за індексом Мейо (Mayo Scoring System) для хворих на ВК і за індексом Беста (CDAI) для пацієнтів із ХК.

Усім пацієнтам визначено імуноферментним методом рівень IgG, IgG4 у сироватці крові. Також визначали відношення IgG4 до загального IgG. Дослідження проводили відповідно до інструкцій для кожного тест-набору. Для визначення концентрації IgG4 використовували набори реактивів фірми «Хема» (Україна). Рівень IgG визначали за допомогою тест-систем ТОВ НВЛ «Гранум» (м. Харків) згідно з рекомендаціями виробника. ІФА виконували за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США), на якому проводили вимірювання оптичної щільності при довжині хвилі 450 нм і 630 нм.

Визначення людського кальпротектину в зразках калу проводилось за допомогою набору фірми Immundiagnostik (Germany). За норму приймали концентрацію кальпротектину не вище від 50 мкг/г випорожнень.

Ендоскопічні дослідження ТК проводилися за загальноприйнятими методиками з використанням відеоколоноскопа Olympus EVIS EXERA III (Японія).

Метою ендоскопічного дослідження ТК було встановлення діагнозу, проведення детальної оцінки стану СО ТК, за необхідності — отримання біопсійного матеріалу для гістологічного дослідження. Для стандартизації результатів ендоскопічного дослідження використовували «Минимальную стандартную терминологию в эндоскопии пищеварительной системы» [20], що рекомендована для використання Всесвітньою організацією ендоскопії травної системи. При аналізі даних ендоскопічного дослідження ТК враховували стан просвіту кишки (наявність стриктур), рельєф слизової оболонки (зернистий, бугристий — рельєф «бруківки»), характер нальоту, вираженість складок, судинного рисунку, гіперемії, набряку СО ТК і контактної кровоточивості, наявність рихлості, дефектів СО (ерозій, афт, виразок) і геморагій, поліпоподібних утворень (псевдополіпів), нориць, змін періанальної зони. Гіперемію, набряк СО, псевдополіпи, кровотечу оцінювали напівкількісно за ступенями: 0 — відсутність ознаки, 1 — мінімальний ступінь, 2 — помірний, 3 — виражений. Аналогічно підходили до визначення кількості дефектів СО і геморагій: 1 — поодинокі дефекти, 2 — помірна кількість дефектів, 3 — численні дефекти, які можуть зливатися.

Для визначення ендоскопічної активності ВК застосовано індекс ендоскопічної активності ВК за Мейо: ремісія (0 ст.), мінімальна активність (1 ст.), помірна активність (2 ст.), виражена активність (3 ст.). В основу цієї класифікації покладено наявність і вираженість макроскопічних ознак, характерних для ВК: стертість (втрата) судинного рисунка, наявність кровоточивості й дефектів СО ТК. Доведено, що, як правило, є достатньо чіткий взаємозв'язок між клінічною активністю ВК і вираженістю ендоскопічних ознак, а також поширеністю ураження ТК [20].

Під час ендоскопічного дослідження ТК у пацієнтів із хворобою Крона фіксували наявність і вираженість та-

ких характерних ознак, як афти, глибокі поздовжні виразки, наявність рельєфу «грейдерної бруківки», псевдополіпоз, стриктури, нориці, зміни періанальної зони.

Усі вихідні дані, отримані при виконанні роботи, з метою оптимізації математичної обробки вводилися в базу даних, побудовану за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0. Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику: Ме — медіана, Q1 — нижній кuartиль, Q3 — верхній кuartиль, порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричного методу (t-критерію Стюдента) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальній шкалі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Різниця середніх значень показників вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Усі хворі були розподілені на групи залежно від нозології і тяжкості перебігу захворювання (визначеної за індексом Мейо для хворих на ВК і за індексом Беста для хворих із ХК): I група — 7 пацієнтів з ВК легкого ступеня тяжкості, II група — 54 пацієнти з ВК середнього ступеня, III група — 14 хворих на ВК тяжкого ступеня, IV група — 17 пацієнтів із ХК середнього ступеня і V група — 8 пацієнтів із ХК тяжкого ступеня.

У більшості хворих на 33К спостерігався хронічний рецидивуючий перебіг захворювання. У 26 пацієнтів діагноз встановлений уперше (20 хворих на ВК і 6 хворих на ХК).

Тривалість 33К в обстежених пацієнтів коливалась від 2 місяців до 26 років. Середня тривалість захворювання при 33К становила ($5,4 \pm 0,5$) року без вірогідної різниці між групами. Короткий анамнез захворювання (до 1 року) спостерігався у 29 (22,8 %) хворих: 22 (23,9 %) — з ВК і 7 (25,0 %) — із ХК.

Щодо протяжності ураження кишечника, то в пацієнтів I групи ураження прямої кишки зустрічалася вірогідно частіше (57,1 %), ніж у II і III групах. Для хворих II і III груп властиве більш поширене (лівобічне) ураження товстої кишки (73,0 і 54,5 % відповідно). Також у III групі виявлено вірогідно більший відсоток тотального ураження товстої кишки (45,5 % проти 11,1 %), ніж у хворих II групи. У пацієнтів із ХК середньої тяжкості (IV група) переважало ураження термінального відділу здухвинної кишки (52,6 %), тоді як при тяжкому перебігу (V група) переважало ураження товстого кишечника (66,7 %) (табл. 1).

Стан товстої кишки за ендоскопічними даними у хворих на виразковий коліт залежно від тяжкості перебігу захворювання

У всіх пацієнтів з ВК було підтверджено виразковий коліт з різними варіантами поширеності й різними ступенями активності процесу.

Більше ніж у половини пацієнтів (60,9 %) виявлено переважне ураження лівих відділів ТК (у тому числі ректосигмоїдального відділу), субтотальне й тотальне ураження спостерігалось в 23,9 % хворих, ураження тільки прямої кишки — в 15,2 %. Отже, у хворих на ВК виявлено переважне ураження лівих відділів ТК.

Характерними змінами ТК були: гіперемія СО різного ступеня вираженості (97,8 %), що у 90,2 % супроводжувалась набряком СО, у 93,5 % — стертістю судинного рисунка, у 45,7 % — згладженою складчастістю (табл. 1).

У 78 (84,8 %) пацієнтів виявлено дефекти СО: у 77,2 % випадків — ерозії, у 45,6 % — поверхневі, полігональної форми виразки, поряд з якими також іноді зустрічались ерозії, у 35 хворих (38,0 %) відмічено поєднання ерозій і виразок. У значної кількості хворих (72,8 %) зафіксовано геморагії СО, які зазвичай поєднувались з ерозивно-виразковими ушкодженнями СО ТК.

Контактну кровоточивість СО відзначено в переважній кількості хворих (81,5 %), частіше мінімального й помірного ступенів вираженості (32,6 і 34,8 % відповідно). У 55 (59,8 %) пацієнтів з ВК на СО було виявлено наліт: частіше (40,2 %) — слизовий, у 19,6 % — слизово-гнійний, що свідчило про значну активність запального процесу. У 20,6 % випадків діагностовано псевдополіпи, як одиничні, так і множинні.

У всіх хворих мало місце характерне для ВК безперервне поширення запального процесу від анального сфінктера в проксимальному напрямку. У прямій кишці частота виявлення характерних змін і їх інтенсивність були найвищими.

Виявлені при ендоскопічному дослідженні зміни СО ТК свідчили про наявність у більшості випадків ознак загострення виразкового коліту різного ступеня вираженості, які за індексом Мейо частіше відповідали вираженому ступеню (46,7 %) (рис. 1).

Проведено порівняння ендоскопічної картини ТК хворих на ВК залежно від тяжкості перебігу захворювання (табл. 2).

При аналізі ендоскопічних змін ТК залежно від тяжкості перебігу захворювання було виявлено, що в усіх групах розподіл пацієнтів за локалізацією ураження суттєво не відрізнявся, але частота ВК з ураженням тільки прямої кишки переважала в I групі, у той час як частота тотального ураження товстої кишки частіше виявлялась у II групі ($p > 0,05$).

Частота основних ендоскопічних ознак виразкового коліту цілком очікувано підвищувалась разом зі збільшенням тяжкості хвороби.

Так, частота згладженості складок, що свідчить про тривалий перебіг хвороби, була суттєво вище в пацієнтів II і III групи порівняно з хворими, які мали легкий перебіг виразкового коліту, у яких у всіх випадках складчастість була збереженою ($p < 0,05$).

При порівнянні середнього ступеня тяжкості з легким відмічено суттєве зростання частоти стертості судинного рисунка, геморагій, ерозій, слизового нальоту, кровоточивості СО у пацієнтів II групи ($p < 0,05$) і тенденцію до збільшення частоти набряку СО ТК ($p > 0,05$).

У пацієнтів III групи (тяжкий перебіг ВК) порівняно з хворими I групи виявлено суттєве збільшення частоти практично всіх основних ендоскопічних ознак

Таблиця 1 — Характеристика протяжності ураження кишечника у хворих на запальні захворювання кишечника (%)

Локалізація ураження	I група (n = 7)	II група (n = 54)	III група (n = 14)	IV група (n = 17)	V група (n = 8)
Пряма кишка	57,1*	15,9	0	—	—
Лівобічне ураження	42,9	73,0	54,5	—	—
Тотальне ураження	0	11,1	45,5**	5,3	11,1
Товста кишка	—	—	—	42,1	66,7
Термінальний відділ здухвинної кишки	—	—	—	52,6	22,2

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідність розходжень показників порівняно з II і III групами; ** — $p < 0,05$ — вірогідність розходжень показників порівняно з I і II групами.

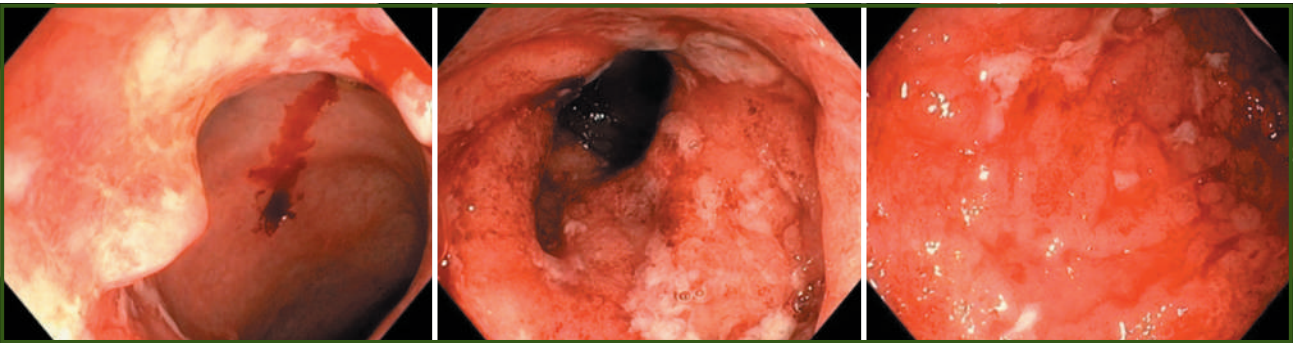


Рисунок 1 — Виразковий коліт, виражена активність. Виразки, рихлість СО, псевдополіп, фібринозний наліт, підвищена контактна й довільна кровоточивість

виразкового коліту (набряк СО, стертість судинного рисунка, наявність геморагій, дефектів (сукупно ерозій і виразок), окремо частоти ерозій, виразок, кровоточивості СО ($p < 0,05$).

Посилення ендоскопічних проявів виразкового коліту при зростанні тяжкості хвороби було підтверджено і зростанням ступеня ендоскопічної активності ВК за Мейо. Аналіз ендоскопічної активності виразкового коліту в обстежених пацієнтів дозволив встановити, що в I групі переважала стадія мінімальної активності (42,9 %), у 28,6 % мала місце стадія ремісії, у жодному випадку не зафіксовано виражену активність захворювання; у групі з перебігом захворювання середньої тяжкості переважали й з однаковою частотою зафіксовані помірна й виражена активність виразкового коліту (43,3 %) ($p < 0,05$); у той час як серед хворих III групи суттєво переважала виражена активності хвороби — 77,8 % ($p < 0,05$).

Отже, при ендоскопічному обстеженні ТК хворих на ВК в усіх випадках виявлено типову картину захворювання, переважно у фазі загострення, з різним ступенем активності.

Проведення порівняльної характеристики ендоскопічної картини СО ТК залежно від тяжкості перебігу захворювання дозволило встановити суттєве зрос-

тання частоти ендоскопічних проявів захворювання й ступеня ендоскопічної активності разом з посиленням тяжкості перебігу ВК.

Стан товстої кишки за ендоскопічними даними в пацієнтів із хворобою Крона

При ендоскопічному дослідженні ТК, проведеному 25 пацієнтам із хворобою Крона, виявлено, що ураження переважно було сегментарним (78,6 %), коли вогнища запалення з наявністю дефектів чергуються з зонами інтактною СО. Частіше було відмічено лівобічне ураження ТК (46,4 %), у 28,6 % випадків виявлено залучення термінального відділу здухвинної кишки, тотальний коліт — у 14,3 %, ураження правих відділів — у 10,7 %. 2 пацієнти в анамнезі мали оперативне втручання на товстій кишці, що було зафіксовано під час ендоскопічного дослідження.

Більше ніж у половини хворих складчастість була збереженою (71,4 %), в інших спостерігалось помірне зменшення гаустрації. Зміни рельєфу СО ТК у вигляді «грейдерної бруківки», притаманні ХК, були у 8 (28,6 %) пацієнтів. Характерними ендоскопічними змінами були гіперемія (92,9 %) і набряк СО (67,9 %), наявність дефектів СО (67,9 %) у вигляді виразок (46,4 %), афт (35,7 %). Виразки мали характерний вид: серпін-

Таблиця 2 — Стан слизової оболонки товстої кишки за ендоскопічними даними у хворих на виразковий коліт залежно від тяжкості перебігу захворювання

Ендоскопічна ознака	I група (n = 7)		II група (n = 54)		III група (n = 14)		Усього (n = 75)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Локалізація ураження:								
— пряма кишка	2	28,6	11	16,4	1	5,6	14	15,2
— лівобічне	4	57,1	42	62,7	10	55,6	56	60,9
— тотальне/субтотальне	1	14,3	14	20,9	7	38,9	22	23,9
Згладженість складок	0	0	26	38,8	16	88,9**	42	45,7
Гіперемія СО	6	85,7	66	98,5	18	100,0	90	97,8
Набряк СО	4	57,1	61	91,0	18	100,0**	83	90,2
Стертість судинного рисунка	4	57,1	64	95,5*	18	100,0**	86	93,5
Геморагії	2	28,6	51	76,1	14	77,8**	67	72,8
Дефекти (всього)	3	42,9	58	86,6*	17	94,4**	78	84,8
Ерозії	2	28,6	54	80,6*	15	83,3**	71	77,2
Виразки	1	14,3	27	40,3	14	77,8**	42	45,6
Псевдополіпи	1	14,3	13	19,4	5	27,8	19	20,6
Наліт:								
— слизовий	1	14,3	32	47,8*	4	22,2	37	40,2
— фібринозний	0	0	17	25,4*	1	5,6	18	19,6
Кровоточивість СО:								
— усього	1	14,2	57	85,1*	17	94,4**	75	81,5
— 1 ст.	1	14,2	28	41,8	1	5,6	30	32,6
— 2 ст.	0	0	23	34,3	9	50,0**	32	34,8
— 3 ст.	0	0	6	8,9	7	38,9**	13	14,1
Ендоскопічна активність ВК:								
— 0 ст.	2	28,6	1	1,5	0	0	3	3,3
— 1 ст.	3	42,9	8	11,9	1	5,6	12	13,0
— 2 ст.	2	26,6	29	43,3	3	16,7	34	36,9
— 3 ст.	0	0	29	43,3*	14	77,8**	43	46,7

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників хворих на ВК I і II груп; ** — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників хворих на ВК I і III груп.

гіозні, з чіткими краями, розташовані поздовжньо до кишкової осі, на фоні як гіперемованої, так і незміненої СО. У 39,3 % випадків наявність дефектів сполучалась з контактною ранимістю СО і у 14,9 % хворих — з геморагіями СО. Судинний рисунок у 12 (42,9 %) пацієнтів був вогнищево або дифузно стертий (рис. 2).

У третини (35,7 %) пацієнтів із ХК було виявлено наліт на СО: рідше — слизовий (14,3 %), частіше (21,3 %) — слизово-гнійний, що свідчило про значну активність запального процесу. У 21,4 % випадків діагностовано псевдополіпи, як одиничні, так і множинні.

Практично в третини пацієнтів (35,7 %) зафіксовано наявність рубцевих деформацій у різних відділах ободової кишки, що в 14,9 % випадків формували стриктури, які частіше локалізувались в сигмоподібному відділі, що є однією з характерних ознак ХК. У 3 хворих (10,7 %) діагностовано нориці, що функціонують, і у такої ж кількості пацієнтів — рубцеві деформації періанальної зони, що свідчило про перенесені раніше нориці.

Проведено порівняння ендоскопічної картини ТК хворих на ХК залежно від тяжкості перебігу захворювання (табл. 3).

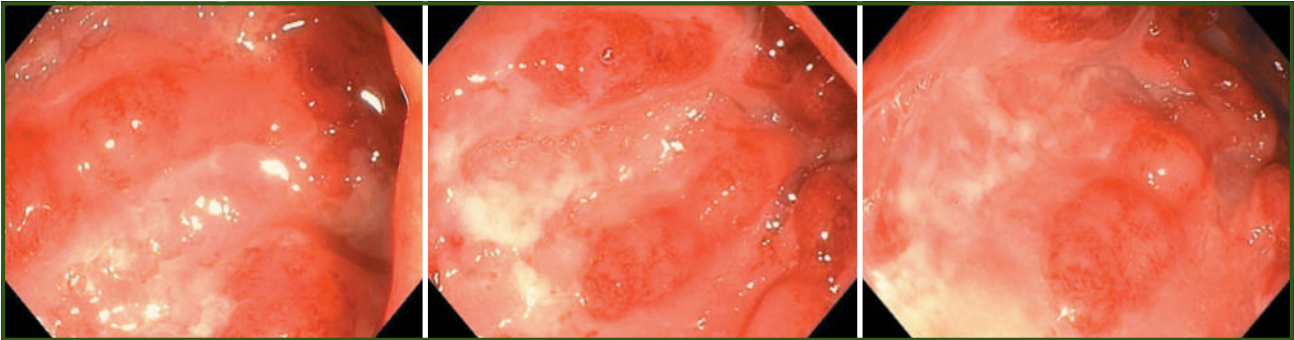


Рисунок 2 — Хвороба Крона. Глибокі поздовжні виразки. Рельєф «бруківки»

Таблиця 3 — Стан слизової оболонки товстої кишки за ендоскопічними даними в пацієнтів із хворобою Крона залежно від тяжкості перебігу захворювання

Ендоскопічна ознака	IV група (n = 17)		V група (n = 8)		Усього (n = 25)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Локалізація ураження:						
— ліві відділи	6	31,6	6	77,8*	13	46,4
— тотально-субтотальне	3	15,8	1	11,1	4	14,3
— праві відділи	3	15,8	0	0	3	10,7
— клубова кишка	6	36,8	1	11,1	8	28,6
Сегментарність ураження	17	94,7	4	44,4*	22	78,6
Згладженість складок	3	15,8	5	55,6*	8	28,6
Гіперемія СО	18	94,7	8	88,9	26	92,9
Набряк СО	13	68,4	6	66,7	19	67,9
Бугристість	4	21,1	4	44,4	8	28,6
Стертість судинного рисунка	7	36,8	5	55,6	12	42,9
Геморагії	4	21,1	1	11,1	5	14,9
Дефекти (всього)	12	63,2	7	77,8	19	67,9
Афти	7	36,8	3	33,3	10	35,7
Виразки	6	31,6	7	77,8*	13	46,4
Псевдополіпи	5	26,3	1	11,1	6	21,4
Кровоточивість СО	5	26,3	6	66,7*	11	39,3
Наліт:						
— слизовий	4	21,1*	0	0	4	14,3
— фібринозний	1	5,3	5	55,6*	6	21,3
Стриктури	1	5,3	4	44,4*	5	14,9
Рубцеві деформації	5	26,3	5	55,6	10	35,7
Нориці	0	0	3	33,3*	3	10,7
Оперована ТК	0	0	2	22,2	2	7,1
Ураження періанальної зони	0	0	3	33,3*	3	10,7

Примітка. * — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників хворих на ХК IV і V груп.

Отже, було виявлено, що в пацієнтів із середньо-тяжким варіантом ХК мала місце тенденція до збільшення частоти уражень правих відділів ободової кишки ($p > 0,05$), у той час як при тяжкому перебігу суттєво частіше спостерігали ураження лівих відділів ободової кишки (77,8 % випадків), у тому числі прямої кишки ($p < 0,05$).

Частота основних ендоскопічних ознак хвороби Крона закономірно підвищувалась разом зі збільшенням тяжкості хвороби. Так, частота згладженості складок, що свідчить про тривалий перебіг хвороби, була суттєво вище в пацієнтів V групи (тяжкий перебіг ХК) ($p < 0,05$). Також у цій групі хворих у 2 рази частіше було виявлено зміни рельєфу СО ТК у вигляді «грейдерної бруківки» ($p > 0,05$) і стертість судинного рисунка ($p > 0,05$); суттєво була збільшена частота виразок, кровоточивості СО, фібринозного нальоту, стриктур, нориць, уражень періанальної зони ($p < 0,05$).

У той же час у пацієнтів із середньотяжким перебігом ХК частіше було виявлено сегментарність ураження ТК, більшу частоту геморагій СО ($p > 0,05$), слизового нальоту ($p < 0,05$).

Отже, при ендоскопічному обстеженні ТК пацієнтів із хворобою Крона в усіх випадках виявлено типову картину захворювання у фазі загострення. Збільшення тяжкості хвороби супроводжувалось посиленням частоти основних ендоскопічних ознак хвороби Крона, а саме частоти виразок, кровоточивості, фібринозного нальоту, стриктур, нориць, уражень періанальної зони.

Фекальний кальпротектин у хворих на 33К

Рівень ФК коливався від 43,8 до 1349,0 мкг/г і був підвищеним у 97,6 % (у 83 із 85) обстежених хворих на 33К. У 12,9 % (11 із 85) хворих спостерігали помірне підвищення рівня (від 50 до 120 мкг/г), у 84,7 % (72 із 85) хворих вміст кальпротектину був суттєво підвищеним. Рівень ФК перевищував значення норми у 24,2 раза ($p < 0,05$) у загальній групі хворих на 33К, у 28,0 раза ($p < 0,05$) — у хворих на ВК і в 14,8 раза ($p < 0,05$) — у хворих на ХК. Середні значення цього показника у хворих на ВК були вищими в 1,9 раза ($p < 0,05$), ніж у хворих на ХК (рис. 3).

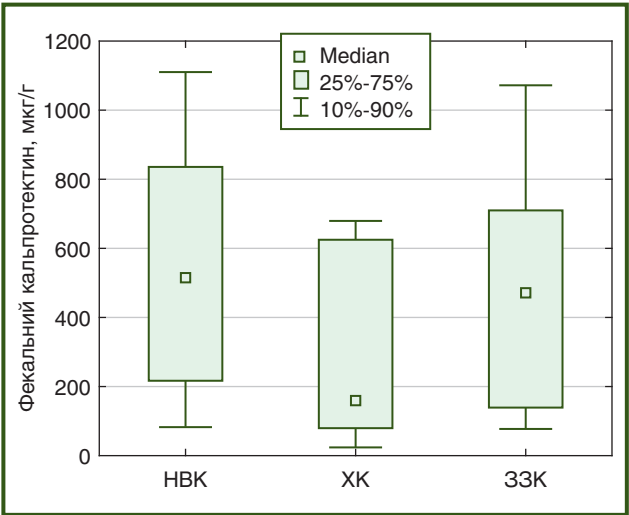


Рисунок 3 — Вміст фекального кальпротектину у хворих на запальні захворювання кишечника залежно від нозології

Проведено аналіз рівня ФК залежно від тяжкості перебігу ВК (табл. 4) і ХК (табл. 5). Так, він був вищим у 7,5 раза ($p < 0,05$) у хворих на ВК легкого ступеня, у 20,1 раза ($p < 0,05$) — у хворих на ВК середнього ступеня і в 49,3 раза ($p < 0,05$) — у хворих на ВК тяжкого ступеня порівняно з контролем. Рівень ФК був вище в 14,8 раза ($p < 0,05$) у хворих на ХК середнього ступеня і в 19,0 раза ($p < 0,05$) — у пацієнтів із ХК тяжкого ступеня. Рівень ФК збільшувався зі збільшенням ступеня тяжкості ВК і ХК. Це підтверджувалось кореляційним зв'язком між вмістом ФК і тяжкістю захворювання на ВК ($r = +0,480$; $p = 0,0001$), індексом Мейо ($r = +0,471$; $p = 0,0001$) та ендоскопічною активністю ($r = +0,363$; $p = 0,003$). У групі хворих на ВК тяжкого ступеня вміст ФК був у 6,6 раза ($p < 0,05$) і 2,3 раза ($p < 0,05$) вище, ніж у хворих на ВК легкого й середнього ступеня відповідно.

Встановлено обернений кореляційний зв'язок у хворих на 33К рівня ФК із рівнем IgG ($r = -0,443$; $p = 0,021$). У хворих на ВК спостерігалась кореляція між вмістом ФК і наявністю ерозій ($r = +0,372$; $p = 0,002$), виразок ($r = +0,4369$; $p = 0,002$), кровоточивістю СО ТК ($r = +0,417$; $p = 0,0001$) і фіброзом ($r = +0,314$; $p = 0,01$).

Таблиця 4 — Вміст фекального кальпротектину залежно від тяжкості перебігу виразкового коліту, Ме (Q1; Q3)

Показник	ВК легкого ступеня (n = 5)	ВК середнього ступеня (n = 47)	ВК тяжкого ступеня (n = 16)	Контрольна група (n = 10)
ФК, мкг/г	128,25 (76,95; 179,0)*.#	372,8 (24,15; 647,78)*. °	843,4 (519,43; 1072,85)*.#	17,1 (10,6; 46,2)

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідність відмінностей порівняно з контролем; ° — $p < 0,05$ — вірогідність відмінностей порівняно з групою ВК легкого ступеня; # — $p < 0,05$ — вірогідність відмінностей порівняно з групою ВК середнього ступеня.

Таблиця 5 — Вміст фекального кальпротектину залежно від тяжкості перебігу хвороби Крона, Ме (Q1; Q3)

Показник	ХК середнього ступеня (n = 14)	ХК тяжкого ступеня (n = 4)	Контрольна група (n = 10)
ФК, мкг/г	252,5 (113,85; 485,55)*	324,0 (243,25; 502,75)*	17,1 (10,6; 46,2)

Примітка. * — $p < 0,05$ — вірогідність відмінностей порівняно з контролем.

Під час роботи були вивчені наступні показники: рівень IgG, IgG4 у сироватці крові і відношення IgG4 до загального IgG (табл. 6).

У хворих на ВК і ХК на фоні збереження нормальної кількості В-лімфоцитів виявлялось зниження кількості IgG в середньому в 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Концентрація IgG4 у хворих на ВК була вище в 2,3 раза ($p < 0,05$) і 2,5 раза ($p > 0,05$)

порівняно із його рівнем у групі контролю й у хворих на ХК відповідно.

Проведено аналіз показників залежно від тяжкості перебігу ВК (табл. 7) і ХК (табл. 8). Вміст IgG у сироватці крові хворих на ВК легкого й середнього ступеня був знижений у 1,4 раза ($p < 0,05$) відносно контрольної групи. Рівень IgG4 у сироватці крові перевищував значення норми в 42,8 % пацієнтів з ВК легкого ступеня, у

Таблиця 6 — Вміст IgG, IgG4 у хворих на запальні захворювання кишечника, Ме (Q1; Q3)

Показник	ЗЗК (n = 100)	ВК (n = 75)	ХК (n = 25)	Контрольна група (n = 15)
IgG, г/л	8,9* (7,8; 9,98)	8,9* (7,7; 9,9)	9,18* (7,96; 9,99)	12,75 (11,75; 14,24)
IgG4, г/л	1,20* (0,5; 2,2)	1,50* (0,55; 2,25)	0,60 (0,2; 2,0)	0,65 (0,45; 0,8)
IgG4/IgG	0,13 (0,05; 0,23)	0,15 (0,06; 0,25)	0,06 (0,02; 2,0)	0,05 (0,03; 0,06)

Примітка. * — $p < 0,05$ — вірогідність відмінностей порівняно з контролем.

Таблиця 7 — Показники імунного статусу залежно від тяжкості перебігу виразкового коліту, Ме (Q1; Q3)

Показник	ВК легкого ступеня (n = 7)	ВК середнього ступеня (n = 54)	ВК тяжкого ступеня (n = 14)	Контрольна група (n = 15)
IgG, г/л	8,79 (7,1; 9,8)*	8,89 (7,75; 9,62)*	9,2 (7,33; 10,43)	12,75 (11,75; 14,2)
IgG4, г/л	0,9 (0,45; 1,75)*	1,8 (1,33; 2,3)	1,6 (1,23; 1,9)	0,65 (0,45; 0,80)

Примітка. * — $p < 0,05$ — вірогідність відмінностей порівняно з контролем.

Таблиця 8 — Показники імунного статусу залежно від тяжкості перебігу хвороби Крона, Ме (Q1; Q3)

Показник	ХК середнього ступеня (n = 17)	ХК тяжкого ступеня (n = 8)	Контрольна група (n = 15)
IgG, г/л	9,2 (7,27; 9,81)*	8,9 (8,2; 10,5)*	12,75 (11,75; 14,24)
IgG4, г/л	1,2 (0,43; 2,0)*	0,2 (0,1; 0,9)**	0,65 (0,45; 0,8)

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідність відмінностей порівняно з контролем; # — $p < 0,05$ — вірогідність відмінностей порівняно з групою ХК середнього ступеня.

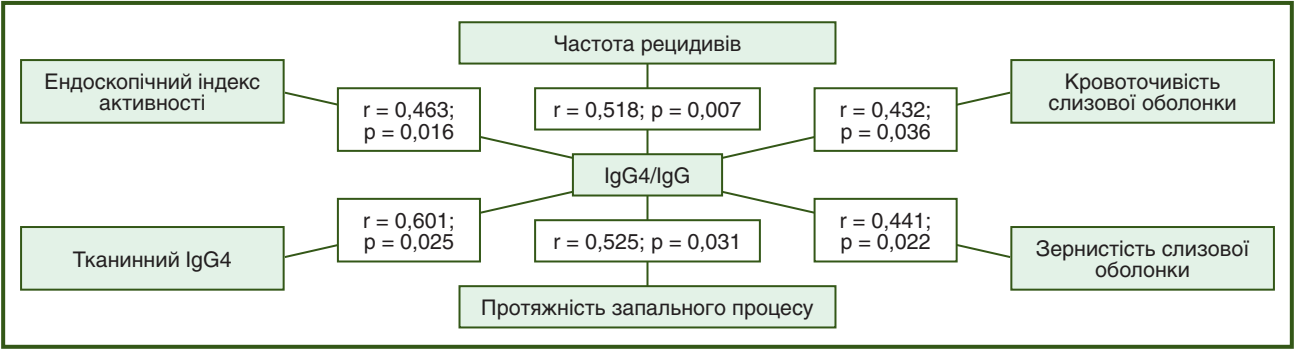


Рисунок 4 — Кореляційні зв'язки при виразковому коліті

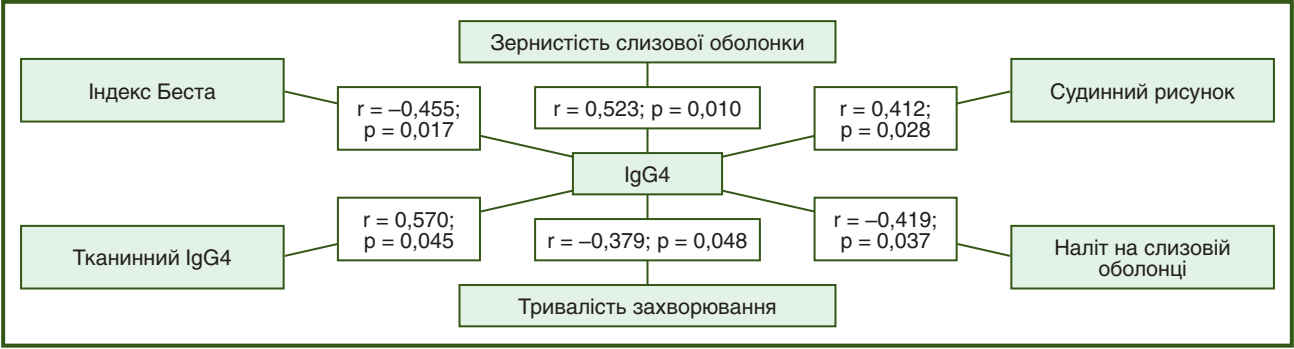


Рисунок 5 — Кореляційні зв'язки при хворобі Крона

62,9 % хворих на ВК середнього ступеня і 57,1 % хворих на ВК тяжкого ступеня.

Рівень IgG був знижений як у групі з ХК середнього ступеня тяжкості, так і у хворих на ХК тяжкого ступеня. Крім того, у хворих на ХК середнього ступеня тяжкості визначено підвищення вмісту IgG4 у 1,9 раза ($p < 0,05$) та IgG4 — у 1,6 раза ($p < 0,05$) порівняно з контролем і хворими на ХК тяжкого ступеня відповідно. Підвищена концентрація IgG4 у сироватці крові встановлена в 41,2 % хворих із ХК середнього ступеня тяжкості і у 25 % хворих із ХК тяжкого ступеня.

При проведенні у хворих на ЗК кореляційного аналізу ендоскопічних ознак та інших параметрів, що вивчалися, виявлено наступні взаємозв'язки (рис. 4, 5).

При ВК визначено кореляційний зв'язок співвідношення IgG4/IgG з ендоскопічними ознаками — наявністю зернистості, вираженістю кровоточивості, з ендоскопічним індексом активності, частотою рецидивів, протяжністю запального процесу і тканинним IgG4. При аналізі показників хворих на ХК виявлявся кореляційний зв'язок рівня IgG4 з індексом Беста, наявністю тканинного IgG4, тривалістю захворювання, ендоскопічними ознаками — нальотом на слизовій оболонці, наявністю зернистості, судинного рисунка.

Висновки

— Аналіз особливостей ендоскопічної картини слизової оболонки товстої кишки свідчить про її схожість при виразковому коліті й при хворобі Крона. Існує прямий кореляційний зв'язок ступеня ендоскопічної активності (частоти виразок, кровоточивості, фібринозного нальоту, стриктур, уражень періанальної ділянки) з тяжкістю перебігу захворювання.

— Рівень сироваткового IgG4 і співвідношення IgG4/IgG можна використовувати як додаткові діагностичні маркери ендоскопічної активності хвороби при ВК і ХК. Підставою для цього стало виявлення прямого кореляційного зв'язку між співвідношенням IgG4/IgG і такими ендоскопічними ознаками патології, як наявність зернистості, кровоточивість і ендоскопічний індекс активності, при ВК і позитивної кореляції вмісту IgG4 із такими ендоскопічними ознаками, як фібринозний наліт, зернистість і поліпи, при ХК.

— Виявлено підвищення концентрації IgG4 у сироватці крові у хворих на ВК у 2 рази ($p < 0,05$) і 2,5 рази ($p < 0,05$) порівняно з його рівнем у групі контролю і хворих на ХК відповідно, що дає можливість використовувати IgG4 як маркер диференціальної діагностики між ВК і ХК.

— У 12,9 % хворих спостерігали помірне підвищення рівня ФК, у 84,7 % хворих вміст ФК був підвищеним суттєво. Рівень ФК позитивно корелював із ступенем тяжкості ВК та індексом Мейо. У групі хворих на ВК середнього ступеня вміст ФК був у 6,6 рази ($p < 0,05$) і 2,3 рази ($p < 0,05$) вище, ніж у хворих на ВК легкого і середнього ступеня відповідно. Встановлено обернений кореляційний зв'язок рівня ФК із рівнем IgG.

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

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

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція та дизайн статті; Стойкевич М.В. — концепція статті, висновки, редагування тексту; Тарасова Т.С. — відбір пацієнтів, обробка клінічних даних, написання статті; Сімонова О.В. — проведення ендоскопічних досліджень, обробка матеріалу; Татарчук О.М. — збір та обробка матеріалу, проведення імунологічних досліджень.

Список літератури

1. Ye Y., Pang Z., Chen W., Ju S., Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015. Vol. 8. P. 22529-22542.
2. Sartor R.B. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 1995. Vol. 24. P. 475-507.
3. The innate and adaptive immune system as targets for biologic therapies in inflammatory bowel disease / Holleran G. et al. *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18(10). P. 2020. Published 2017 Sep 21. DOI: 10.3390/ijms18102020.
4. Lichtenstein G.R., McGovern D.P.B. Using markers in IBD to predict disease and treatment outcomes: rationale and a review of current status. *Am J Gastroenterol Suppl*. 2016. Vol. 3. P. 17-26.
5. Panes J., Jairath V., Levesque B.G. Advances in use of endoscopy, radiology, and biomarkers to monitor inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017. Vol. 152. P. 362-373.
6. Kamisawa T., Zen Y., Pillai S., Stone J.H. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015. Vol. 385. P. 1460-1471. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0.
7. IgG4 characteristics and functions in cancer immunity / Crescioli S. et al. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016. Vol. 16. P. 7. DOI: 10.1007/s11882-015-0580-7.
8. Stone J.H., Zen Y., Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012. Vol. 366. P. 539-551. DOI: 10.1056/NEJMr1104650.
9. Shen B., Bennett A.E., Navaneethan U. IgG4-associated pouchitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011. Vol. 17. P. 1247-1248. DOI: 10.1002/ibd.21441.
10. Elevated serum IgG4 is associated with chronic antibiotic-refractory pouchitis / Navaneethan U. et al. *J Gastrointest Surg*. 2011. Vol. 15. P. 1556-1561. DOI: 10.1007/s11605-011-1587-6.
11. Immunoglobulin G4 Immunostaining of Gastric, Duodenal, or Colonic Biopsies Is Not Helpful for the Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis / Rebours V. et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012. Vol. 10. P. 91-94. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.09.008.
12. Mucosal IgG4 cell infiltration in ulcerative colitis is linked to disease activity and primary sclerosing cholangitis / Raina A. et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2013. Vol. 19. P. 1232-1237. DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281344d.
13. High level of IgG4 as a biomarker for a new subset of inflammatory bowel disease / Wang Z. et al. *Sci Rep*. 2018. Vol. 8(1). P. 10018. Published 2018 Jul 3. DOI: 10.1038/s41598-018-28397-8.
14. Histopathological diagnostic value of the IgG4(+)/IgG(+) ratio of plasmacytic infiltration for IgG4-related diseases a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / Deng C. et al. *Medicine*. 2015. Vol. 94. e579. DOI: 10.1097/MD.0000000000000579.

15. The combined measurement of total serum IgG and IgG4 may increase diagnostic sensitivity for autoimmune pancreatitis without sacrificing specificity, compared with IgG4 alone / Song T.J. et al. *Am J Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. P. 1655-1660. DOI: 10.1038/ajg.2009.689.
16. Lehman J.S., Smyrk T.C., Pittelkow M.R. Increased immunoglobulin (Ig) G4-positive plasma cell density and IgG4/IgG ratio are not specific for IgG4-related disease in the skin. *Am J Clin Pathol.* 2014. Vol. 141. P. 234-238. DOI: 10.1309/AJCPTMWTCN04GSJH.
17. Псарьова І.В. Зв'язок біомаркерів запалення в товстій кишці з індексами активності неспецифічного виразково-го коліту. *Гастроентерологія.* 2020. Т. 54. № 1. С. 38-43. doi: 10.22141/2308-2097.54.1.2020.199140.

18. Степанов Ю.М., Скирда І.Ю., Петішко О.П. Хронічні запальні захворювання кишечника: особливості епідеміології в Україні. *Гастроентерологія.* 2017. Т. 51. № 2. С. 11-19.
19. Jukic A., Bakiri L., Wagner E.F., Tilg H., Adolph T.E. Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut.* 2021 Oct. 70(10). 1978-1988. doi:10.1136/gutjnl-2021-324855.
20. Минимальная стандартная терминология в эндоскопии пищеварительной системы / Е.Д. Федоров и др. Москва: Интел-Синтез, 2001. 80 с.

Отримано/Received 05.11.2022

Рецензовано/Revised 20.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 02.12.2022 ■

Information about authors

Yu.M. Stepanov, MD, PhD, professor, Director of State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <http://orcid.org/0000-0002-6721-2468>
T.S. Tarasova, graduate student, Department of Intestinal Diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: ts.tarasova81@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6444-6253>
M.V. Stoykevych, PhD, Head of the Department of Intestinal Diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6111-7267>
O.V. Simonova, PhD, senior researcher of the department of minimally invasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: olenasim@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7954-1333>
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>.

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

Information about funding. The work is performed in accordance with the research plan of the Department of Intestinal Diseases of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Stepanov Yu.M. — concept and design of the article, Stoykevych M.V. — the concept of the article, conclusions, text editing; Tarasova T.S., Simonova O.V., Tatarchuk O.M. — selection of patients, processing of clinical data, writing an article.

Yu.M. Stepanov, T.S. Tarasova, M.V. Stoykevych, O.V. Simonova, O.M. Tatarchuk

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

Clinico-endoscopic and biochemical parallels of chronic inflammatory bowel diseases with positive inflammatory markers

Abstract. Background. The prevalence of inflammatory bowel disease (IBD) is currently increasing worldwide and represents a serious problem that causes interest in the study and, especially, in the development of less invasive diagnostic measures. In the studies of years on the diagnosis of IBD, there are data indicating the possibility of using IgG4 as a diagnostic biomarker. Purpose: to investigate the peculiarities of endoscopic manifestations and activity of IBD depending on the disease severity, the levels of fecal calprotectin (FC) and IgG4. **Materials and methods.** One hundred patients with IBD were examined, including 75 people with ulcerative colitis (UC) and 25 with Crohn's disease (CD). Patients were divided into groups depending on the nosology and severity of the course. All of them underwent an endoscopic examination to verify the diagnosis; the level of IgG, IgG4 in blood serum, the IgG4/IgG ratio, and the content of FC were determined. **Results.** A significant increase in the degree of endoscopic activity was detected along with an increase in the severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. It was found that the level of FC increased with increasing severity of UC and CD. In patients with UC and CD, a probable decrease

in the level of IgG was revealed ($p < 0.05$). The concentration of IgG4 in the group of patients with UC was 2.3 ($p < 0.05$) and 2.5 times ($p < 0.05$) higher compared to the control group and patients with CD, respectively. A correlation was found between the level of IgG4 and the index of Best, the degree of severity, the localization of the inflammatory process in the colon, and the ratio of IgG4/IgG. The relationship of the IgG4/IgG ratio with the endoscopic index of IBD activity and serum IgG4 was revealed. **Conclusions.** The degree of endoscopic activity of IBD increased along with the severity of the disease. A positive correlation was found between the FC level and the severity of IBD and an inverse correlation — with IgG level. The level of IgG4 depended on the endoscopic activity of IBD, which was confirmed by a correlation. A 2-fold ($p < 0.05$) and 2.5-fold ($p < 0.05$) increase was found in the concentration of IgG4 in the blood serum of patients with UC compared to the control group and patients with CD, respectively. The obtained data can be used for differential diagnosis of UC and CD.

Keywords: inflammatory bowel diseases; fecal calprotectin; IgG; IgG4; endoscopic activity

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

Прогностичне значення вмісту насичених жирних кислот крові при запальних захворюваннях кишечника

Резюме. Актуальність. Патогенетичні фактори, які обумовлюють розвиток запальних захворювань кишечника (ЗЗК), залишаються до кінця не вивченими, а саме особливості вмісту насичених жирних кислот (НЖК) у сироватці крові при різних ступенях тяжкості перебігу захворювання, що є досить актуальним завданням. **Мета:** оцінка вмісту НЖК у сироватці крові пацієнтів залежно від ступеня тяжкості перебігу ЗЗК. **Матеріали та методи.** Досліджено 37 пацієнтів із ЗЗК, середній вік яких становив $(38,5 \pm 2,1)$ року. Залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання пацієнти були розділені на 2 групи: I — із середнім ($n = 24$) та II — з тяжким ступенем перебігу ЗЗК ($n = 13$). Контрольну групу становили 16 здорових осіб. Методом газової хроматографії визначено кількісний вміст НЖК у сироватці крові обстежених пацієнтів. Для опису даних застосовували медіану (Me), нижній (25%) і верхній (75%) квантилі. **Результати.** В результаті проведеного біохімічного аналізу встановлено тенденцію до зниження вмісту коротколанцюгової НЖК (КЛНЖК, масляної кислоти, $p > 0,05$) та вірогідне підвищення сумарного вмісту середньо- та довголанцюгових НЖК (СЛНЖК та ДЛНЖК, $p < 0,001$) в сироватці крові пацієнтів I та II групи щодо контролю. Показано, що зі збільшенням ступеня тяжкості перебігу ЗЗК знижується вміст ДЛНЖК в крові ($r = -0,420$, $p = 0,048$). Проаналізовано сироватковий спектр НЖК і встановлено вірогідне збільшення всіх отриманих фракцій СЛНЖК в обох групах пацієнтів: капронової ($p < 0,001$), каприлової ($p < 0,001$), капринової ($p \leq 0,002$), ундецилової ($p \leq 0,006$) та лауринової кислот ($p \leq 0,001$). Характерно, що вміст більшості фракцій СЛНЖК мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$) у I проти II групи пацієнтів. Вміст ДЛНЖК, а саме: тридецилової ($p \leq 0,012$), міристинової ($p < 0,001$), пентадецилової ($p \leq 0,012$), пальмітинової ($p < 0,001$), стеаринової ($p \leq 0,001$) та генейкоцилової кислот ($p < 0,001$) вірогідно збільшувався в I та II групі пацієнтів, а вміст маргаринової і арахінової кислот — лише у I групі щодо контролю. Майже всі ДЛНЖК (крім тридецилової кислоти) мали тенденцію до зростання у I проти II групи пацієнтів. **Висновки.** Показано, що вміст НЖК у крові пов'язаний зі ступенем тяжкості перебігу ЗЗК. Встановлений різноспрямований механізм дії НЖК з різною довжиною карбонового ланцюга, що пов'язаний із впливом на про-/протизапальні медіатори та підтримкою імунного і кишкового гомеостазу. Підтверджено необхідність визначення сироваткових НЖК при ЗЗК з метою корекції виявлених порушень. **Ключові слова:** насичені жирні кислоти; запальні захворювання кишечника; середній ступінь перебігу захворювання; тяжкий ступінь перебігу захворювання; пацієнти

Вступ

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК), зокрема неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хвороба Крона (ХК), характеризуються хронічним, рецидивуючим запаленням у шлунково-кишковому тракті, що викликає пошкодження кишечника. Це гетерогенний розлад, який залежить від генетичного

фону, мікробіоти та різних факторів навколишнього середовища. НВК та ХК — не смертельні захворювання, але дуже виснажливі, з широким спектром симптомів, які містять лихоманку, ректальні кровотечі, блювання, діарею, біль у животі, анемію та втрату маси тіла. Хронічний характер симптомів призводить до зниження якості життя таких пацієнтів [1–3].

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

Для кореспонденції: Карачинова Вікторія Анатоліївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: viktoriam7@gmail.com; контактний тел.: +380 (67) 966 48 43.

For correspondence: Viktoriia Karachynova, Senior Researcher of the Research Sector, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Slobozhanskiy ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: viktoriam7@gmail.com; contact phone: +380 (67) 966 48 43.

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

На сьогодні поширеність ЗЗК є найвищою в Європі (322–505 випадків/100 000 осіб), але останніми десятиліттями ця захворюваність зростає у всьому світі. ЗЗК можуть виникати в будь-якому віці з першим піком в 19–25 років та з другим — в більш пізній період життя [1, 4].

Жирні кислоти (ЖК) — це карбонові кислоти з аліфатичним ланцюгом, які залежно від довжини ланцюга класифікуються як коротко-, середньо- та довголанцюгові ЖК (КЛЖК, СЛЖК та ДЛЖК відповідно), а залежності від кількості подвійних зв'язків у ньому як насичені ЖК (НЖК) — без подвійних зв'язків, мононенасичені ЖК (МНЖК) — з одним подвійним зв'язком та поліненасичені ЖК (ПНЖК) — з двома або більше подвійними зв'язками [1, 2, 5]. До КЛЖК (C:2–C:5), які мають не більше ніж 5 атомів вуглецю у своєму складі, належать летка оцтова (C2:0), пропіонова (C3:0) та масляна (C4:0) ЖК [5]. Це мікробні метаболіти, отримані в результаті бактеріальної ферментації харчових волокон, що багаті на клітковину та не перетравлюються безпосередньо. При дисбактеріозі або дисбалансі у складі кишкового мікробіому, який є характерною ознакою ЗЗК, відбувається збільшення кількості патогенних видів, наприклад адгезивно-інвазивної *Escherichia coli*, а також втрата мікробного різноманіття, зокрема корисних анаеробів та бактерій, що продукують КЛЖК, наприклад *Faecalibacterium prausnitzii*. КЛЖК лежать в основі взаємозв'язку між мікробіомом кишечника та клітинами-хазяями [6–8]. Вони є важливим паливом для епітеліальних клітин кишечника та регулюють функції цих клітин за допомогою різних механізмів для модулювання їх проліферації, диференціації, а також функції субпопуляцій, таких як ентероендокринні клітини, щоб впливати на моторику кишечника та зміцнювати функції кишкового бар'єра. КЛЖК можуть всмоктуватися в кровообіг та забезпечувати організм додатковою енергією. Останні дослідження показують, що КЛЖК, і зокрема масляна кислота, мають важливі кишкові та імунomodуючі функції [9–11]. Хоча рівень КЛЖК у крові набагато нижчий, ніж в кишечнику, тому що передача сигналів, поглинання та/або їх метаболізм відбуваються в основному на слизовій оболонці кишечника, проте виявлення позакишкових КЛЖК означає, що ці метаболіти мають системні функції [12].

СЛЖК (C:6–C:12) складаються з 6–12 атомів вуглецю. Вони надходять до організму людини з їжею, можуть утворюватися при ліполізі жирової тканини та шляхом біосинтезу [1, 5]. СЛЖК у складі середньоланцюгових тригліцеридів засвоюються безпосередньо та швидко вивільняють енергію для відновлення епітеліальних клітин кишечника, підтримки цілісності бар'єрної функції його слизової оболонки та зменшення запалення і стресу. СЛЖК та їх етерифіковані форми беруть участь у зниженні кількості патогенів у кишечнику, одночасно збільшуючи кількість пробіотиків [13]. ДЛЖК ($\geq$ C:13), які називають вільними або неетерифікованими, — це прямоланцюгові ЖК, що складаються з $\geq$ 13 атомів карбону [1, 5]. На відміну від КЛЖК та СЛЖК, які з кишкового трак-

ту потрапляють у ворітну вену у вигляді вільних ЖК, ДЛЖК естерифікуються до тригліцеридів в ентероцитах, включаються в хіломікрони, а потім вже потрапляють у лімфатичну систему [14]. І в такому вигляді хіломікрони транспортують тригліцериди в тканини для їх накопичення або метаболізму з метою отримання енергії [15].

Дослідження останніх років розкривають важливу роль ЖК у патофізіології та розвитку ЗЗК [4, 9, 16]. Так, вченими було показано, що при ХК КЛЖК беруть участь у підтримці кишкового гомеостазу шляхом стабілізації гіпоксія-індукованого фактора (ГІФ); нормалізації кишкового епітеліального бар'єра шляхом модуляції щільних з'єднань; впливу на про- та протизапальні медіатори; пригнічення активності гістондеацетилази; індукції антимікробної активності; тоді як ДЛЖК виступають як попередники про- та протизапальних молекул; беруть участь у регуляції експресії генів, що кодують фактори, залучені у запальний процес; впливають на про- та протизапальні медіатори [9]. Також була продемонстрована здатність СЛЖК позитивно впливати на запальні та імунні шляхи при ЗЗК, полегшуючи перебіг захворювання [13].

Роль гіпоксії та залежних від неї сигнальних шляхів все частіше оцінюється у фізіології та патофізіології кишечника. Кишковий епітелій зазвичай існує у стані фізіологічної гіпоксії, а додаткова тканинна гіпоксія є ознакою активного запального захворювання. Нещодавно було показано, що КЛЖК — масляна кислота — збільшує споживання кисню епітеліальними клітинами та сприяє стабілізації ГІФ у кишечнику мишей, а виснаження мікробіоти кишечника антибіотиками знижує стабілізацію ГІФ у товстій кишці та експресію масляної кислоти [11].

Проте не все так однозначно. Дані про зв'язок між ЖК та ризиком розвитку НВК та ХК досить обмежені та суперечливі. Так, Ananthakrishnan та співавт. не виявили залежності між кумулятивним споживанням жінками НЖК, МНЖК та ПНЖК та розвитком ЗЗК [17]. У роботі інших авторів (Karrasch та співавт.) було продемонстровано, що запалення в кишечнику пов'язане з підвищеним вмістом вільних ЖК у сироватці крові пацієнтів з НВК та ХК, що вказує на активацію процесу залучення організмом багатих на енергію субстратів (реакція енергетичного залучення) [18]. Результати дослідження Scoville та співавт. виявили прямий кореляційний зв'язок між сироватковим вмістом омега-3 ЖК та цитокінами і клінічною активністю перебігу ХК, тоді як для загального вмісту НЖК аналогічних зв'язків встановлено не було [19]. Згідно з результатами роботи Murgía та співавт., деякі вільні ЖК (пальмітинова, стеаринова, лінолева та інші) у зразках плазми крові пацієнтів не лише пов'язані з розвитком НВК та ХК, але й демонструють різницю між цими захворюваннями [20]. Kikut та співавт. також показали, що пальмітинова кислота, визначена в плазмі крові підлітків, пов'язана зі стадією ремісії при ХК, тоді як лінолева кислота — з активною фазою цього захворювання [21]. Barnes та співавт. пов'язували

високе споживання з їжею жирних кислот, включно з міристиновою кислотою, з підвищеним ризиком розвитку НВК [22]. У дослідженні Russo та співавт. вміст гексанової кислоти (СЛЖК) у сироватці крові пацієнтів з ХК був визначений як значущий незалежний фактор ризику появи рецидиву після хірургічного втручання [2].

Існує обмежена кількість публікацій з визначенням всього спектра сироваткових вільних ЖК, особливо НЖК, при ЗЗК. Зазвичай дослідження обмежуються аналізом декількох ЖК або їх сумарним вмістом. Тому особливий інтерес для нас становило вивчення особливостей спектра НЖК у сироватці крові пацієнтів із ЗЗК для з'ясування ролі КЛЖК, СЛЖК та ДЛЖК у розвитку цієї патології при різних ступенях тяжкості її перебігу. Це також може мати важливе значення для корекції лікування пацієнтів із ЗЗК.

Мета роботи: оцінка вмісту НЖК у сироватці крові пацієнтів при різних ступенях тяжкості перебігу ЗЗК.

Матеріали та методи

Досліджено 37 пацієнтів із ЗЗК, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» у 2017 році. Середній вік становив $(38,51 \pm 2,07)$ року. Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнтів наведена в табл. 1.

Діагнози ХК та НВК були встановлені згідно із загальноприйнятими гастроентерологічними стандартами діагностики. Ступінь тяжкості перебігу ЗЗК визначали з огляду на клінічні дані, результати лабораторного, рентгенологічного, ендоскопічного досліджень та морфологічного дослідження біоптатів слизової оболонки кишечника. Залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання, визначеного для НВК за Mayo Scoring System (індекс Мейо), а для ХК — за індексом Беста (CDAI), було сформовано 2 групи пацієнтів: I група — із середнім ступенем ($n = 24$) та II група — з тяжким ступенем перебігу ЗЗК ($n = 13$). Контрольну групу становили 16 практично здорових осіб (донорів). Це дослідження не суперечило положенням біоетики. Матеріалом для визначення біохімічних показників була венозна кров, яку забирали з ліктьової вени в об'ємі 4 мл уранці натщесерце.

Визначення спектра НЖК у сироватці крові пацієнтів проводили за допомогою газового хроматографа з полум'яно-іонізаційним детектором «Хроматек-Кристалл 5000», використовуючи метод, описаний Степановим та співавт. [23], а КОН-метилування НЖК — методом Ishihara та співавт. [24]. Сироватковий вміст НЖК поданий у мікрограмах на мікролітр (мкг/мкл).

Для оптимізації математичної обробки результати вводили в базу даних, побудовану за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистичне опрацювання результатів здійснювали з використанням пакета прикладних програм Statistica 6.1. Для статистичного аналізу даних використовували описативну статистику: М — середнє значення, m — помилка

Таблиця 1 — Клінічна характеристика обстежених пацієнтів із ЗЗК

Критерій	Кількість пацієнтів, n (%)
Запальні захворювання кишечника: — неспецифічний виразковий коліт — хвороба Крона	27 (73,0) 10 (27,0)
Вік: — молодий — середній — похилий	26 (70,3) 10 (27,0) 1 (2,7)
Стать: — чоловіки — жінки	15 (40,5) 22 (59,5)
Ступінь тяжкості захворювання: — легкий — середній — тяжкий	0 (0) 24 (64,9) 13 (35,1)

середнього, Ме — медіана, нижній (25%) та верхній (75%) квартилі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли методом Шапіро — Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Різниця показників вважалася вірогідною при $p < 0,05$. Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

Результати та обговорення

Сумарний вміст НЖК вірогідно збільшувався в сироватці крові пацієнтів загальної групи ЗЗК в 4,6 раза ($p < 0,001$), в I групі (при середньому ступені перебігу ЗЗК) — в 4,4 раза ($p < 0,001$) та в II групі (при тяжкому ступені перебігу ЗЗК) — в 5,4 раза ($p < 0,001$) порівняно зі здоровим контролем (рис. 1). Різниця між I та II групою пацієнтів для цього показника не була статистично значущою ($p > 0,05$).

У сироватці крові обстежених пацієнтів та контрольних суб'єктів нами було визначено вміст коротколанцюгової НЖК (КЛНЖК) — масляної (C4:0)

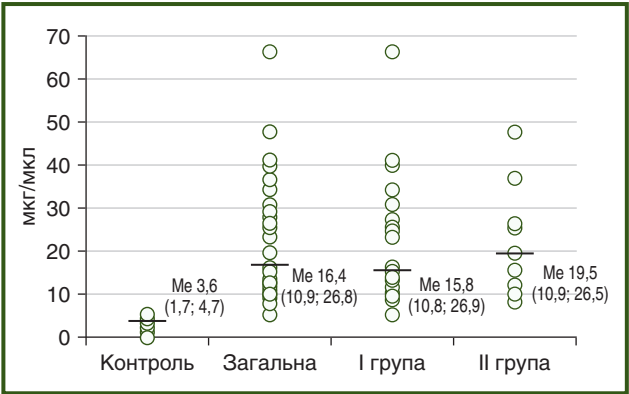
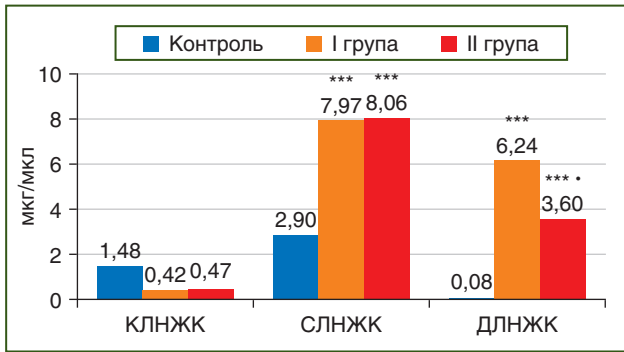


Рисунок 1 — Характер розподілу абсолютних значень вмісту НЖК у сироватці крові пацієнтів усіх дослідних груп (медіана значень)



Примітки: вірогідна різниця порівняно з контролем: *** — $p < 0,001$; вірогідна різниця між I та II групою: • — $p < 0,05$.

Рисунок 2 — Уміст сироваткових НЖК у пацієнтів із різним ступенем тяжкості перебігу ЗЗК (медіана значень)

кислоти; середньоланцюгових НЖК (СЛНЖК) — капронової (C6:0), каприлової (C8:0), капринової (C10:0), ундецилової (C11:0) та лауринової (C12:0) кислот; довголанцюгових НЖК (ДЛНЖК) — тридецилової (C13:0), міристинової (C14:0), пентадецилової (C15:0), пальмітинової (C16:0), маргаринової (C17:0), стеаринової (C18:0), арахінової (C20:0) та генейкоцилової (C21:0) кислот. Дані про загальний уміст сироваткових КЛНЖК, СЛНЖК та ДЛНЖК у пацієнтів із різним ступенем тяжкості перебігу ЗЗК наведені на рис. 2.

Як видно з наведених даних, у сироватці крові пацієнтів I та II групи спостерігалася тенденція до зниження вмісту масляної кислоти (КЛНЖК) в 3,5 раза ($p > 0,05$) та 3,1 раза ($p > 0,05$) відповідно щодо контролю. Зниження при ЗЗК умісту масляної кислоти як важливого модулятора кишкового гомеостазу, ймовірно, пов'язане з редукцією бактеріальних кластерів, що її продукують, таких як *Clostridia* та ін. Уміст СЛНЖК у дослідних зразках вірогідно збільшувався в 2,7 раза ($p < 0,001$) та 2,8 раза ($p < 0,001$) відповідно в двох групах пацієнтів порівняно з контрольним значенням. Сироватковий уміст ДЛНЖК в I групі пацієнтів зростав в 78 разів ($p = 0,001$), а в II групі — в 45 разів ($p < 0,001$) порівняно з контролем. Цей показник при середньому ступені тяжкості перебігу ЗЗК був вірогідно вищим в 1,7 раза ($p = 0,049$) порівняно з тяжким ступенем, що вказує на значну активацію елонгації для синтезу ЖК з більшим карбоновим ланцюгом саме в першому випадку. Кореляційний аналіз показав, що зі збільшенням ступеня тяжкості перебігу ЗЗК знижується вміст ДЛНЖК у крові ($r = -0,420$, $p = 0,048$).

З огляду на те, що кожна НЖК має специфічні властивості та може потенційно служити окремим діагностичним маркером структурного та/або функціонального порушення при ЗЗК, для нас також стало інтерес дослідження всього спектра НЖК у сироватці крові.

Результати визначення сироваткового спектра НЖК у пацієнтів із різним ступенем тяжкості перебігу ЗЗК наведені в табл. 2.

Дані про вміст масляної кислоти як КЛЖК у сироватці крові пацієнтів обох дослідних груп наведені на рис. 2 та у табл. 2.

Детальний аналіз сироваткового спектра СЛЖК показав вірогідне підвищення вмісту капронової кислоти в 31 раз ($p < 0,001$) та 38 разів ($p < 0,001$), каприлової кислоти — у 6,3 раза ($p < 0,001$) та 8,8 раза ($p < 0,001$), капринової кислоти — у 20 разів ($p < 0,001$) та 40 разів ($p = 0,002$), ундецилової кислоти — у 5 разів ($p = 0,006$) та 6 разів ($p = 0,003$) і лауринової кислоти — у 10 разів ($p < 0,001$) та 6,7 раза ($p = 0,001$) відповідно для I та II групи пацієнтів порівняно з відповідними контрольними значеннями. Вірогідних змін між двома групами за вищевказаними показниками не спостерігалось, проте в сироватці крові пацієнтів II групи слід відмітити тенденцію до збільшення вмісту капронової кислоти в 1,2 раза ($p > 0,05$), каприлової кислоти в 1,4 раза ($p > 0,05$), капринової кислоти в 2 рази ($p > 0,05$) та ундецилової кислоти в 1,2 раза ($p > 0,05$) і тенденцію до зниження вмісту лауринової кислоти в 1,5 раза ($p > 0,05$) порівняно з аналогічними показниками в I групі пацієнтів (табл. 2).

Щодо змін вмісту сироваткових фракцій ДЛНЖК, то спостерігалось збільшення вмісту тридецилової кислоти в 2 рази ($p = 0,012$) та 4 рази ($p < 0,001$), міристинової кислоти — в 20 разів ($p < 0,001$) та 9 разів ($p < 0,001$), пентадецилової кислоти — у 84 рази ($p = 0,001$) та 71 раз ($p = 0,012$), пальмітинової кислоти — в 19 разів ($p < 0,001$) та 16 разів ($p < 0,001$), стеаринової кислоти — в 20 разів ($p < 0,001$) та 9,2 раза ($p = 0,001$) і генейкоцилової кислоти — в 20 разів ($p < 0,001$) та 7,3 раза ($p < 0,001$) відповідно для I та II групи пацієнтів щодо контролю. Уміст маргаринової кислоти в сироватці крові вірогідно збільшувався лише у I групі пацієнтів у 39 разів ($p = 0,006$), а арахінової кислоти — підвищувався у 35 разів у I групі ($p = 0,001$) та не визначався у II групі ($p > 0,05$) порівняно з групою контролю. Слід відзначити слабкий кореляційний зв'язок між збільшенням ступеня тяжкості перебігу ЗЗК та поступовим зниженням вмісту маргаринової кислоти в крові ($r = -0,365$, $p = 0,026$). Міжгруповий аналіз показав тенденцію до зниження вмісту міристинової кислоти в 2,2 раза ($p > 0,05$), пентадецилової кислоти в 1,2 раза ($p > 0,05$), пальмітинової кислоти ($p > 0,05$) в 1,2 раза ($p > 0,05$), стеаринової кислоти в 2,1 раза ($p > 0,05$) та генейкоцилової кислоти в 2,7 раза ($p > 0,05$) у II групі пацієнтів порівняно з аналогічними показниками I групи. Лише вміст тридецилової кислоти мав тенденцію до зростання у II групі пацієнтів в 2 рази ($p > 0,05$) порівняно з I групою (табл. 2).

У цій роботі було показано вірогідне підвищення в обстежених пацієнтів сироваткового вмісту СЛНЖК — каприлової кислоти, яка здатна пригнічувати секрецію інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), ключового цитокіну, який бере участь в індукції та прогресуванні ЗЗК [25]. Встановлено нами статистично значуще збільшення вмісту лауринової кислоти у сироватці крові пацієнтів із ЗЗК може вказувати на активний запальний процес при цьому захворюванні, адже в експериментах *in vitro* було показано, що ця СЛНЖК здатна дозозалежно індуку-

вати активацію нуклеарного фактора транскрипції κВ (НФ-κВ) та ІЛ-8. Ще лауринова кислота може бути антагоністом імунної системи, стимулюючи білок тол-подібного рецептора 4 (ТПР-4) та утворюючи монолаурин у кишечнику, який, у свою чергу, має антимікробну дію [21].

Щодо ДЛНЖК, то ми спостерігали зростання сироваткового вмісту пальмітинової кислоти, яка здатна збільшувати продукцію запальних цитокінів шляхом активації прозапальних шляхів через рецептори, включно з ТПР-4. Є припущення, що цьому можуть сприяти зміни мікробіоти кишечника. Це вказує на ризик підвищення кишкової проникності у пацієнтів із 3ЗК [21, 26]. Також нами було встановлено статистично значуще підвищення вмісту стеаринової кислоти в сироватці крові при 3ЗК, особливо в І групі пацієнтів, яка здатна пригнічувати ріст ендотеліальних клітин кишечника, а також індукувати запалення, апоптоз та посилювати експресію молекули міжклітинної адгезії-1 у кишечнику [27].

Більшість отриманих нами результатів узгоджувалися з аналогічними дослідженнями зарубіжних вчених, проте деякі зміни показників мали протилежний характер. Так, у нашій роботі показано вірогідне зростання сироваткового вмісту НЖК в 4,6 раза ($p < 0,01$), а Karrasch та співавт. [18] продемонстрували зростання вмісту циркулюючих вільних ЖК у ~ 5,4–6,3 раза ($p < 0,01$) при активній стадії 3ЗК порівняно зі здоровим контролем. Також ці автори показали, що підвищений рівень вільних ЖК прямо корелює з медіаторами запалення — С-реактивним протеїном ($r = 0,289$, $p = 0,01$) при НВК та інтерлейкіном-6 (ІЛ-6; $r = 0,241$, $p < 0,01$) при ХК. Інші дослідники, Scoville та співавт. [19], навпаки, не спостерігали різниці між вмістом НЖК у сироватці крові пацієнтів з ХК та контрольною групою ($p > 0,05$). І в роботі Nguyen та співавт. [28] також показано, що у дітей з ХК рівень вільних ЖК у плазмі крові вірогідно не змінювався порівняно зі здоровим контролем ($p > 0,05$). Murgia та співавт. [20] продемонстрували зростання вмісту в плазмі крові

Таблиця 2 — Уміст НЖК у сироватці крові пацієнтів з різним ступенем тяжкості перебігу 3ЗК; медіана значень (25%; 75% кватилі), мкг/мл

НЖК	Контроль (n = 16)	Загальна група 3ЗК (n = 37)	Дослідні групи	
			I група (n = 24)	II група (n = 13)
Масляна (C4:0)	1,477 (0,051; 3,656)	0,460 (0,380; 9,605)	0,415 (0,343; 9,207)	0,469 (0,410; 10,11)
Капронова (C6:0)	0,097 (0,025; 0,368)	3,230*** (1,980; 7,320)	2,980*** (2,025; 6,715)	3,643*** (1,700; 7,320)
Каприлова (C8:0)	0,470 (0,022; 0,631)	3,110*** (1,980; 5,300)	2,945*** (1,970; 4,828)	4,130*** (2,620; 6,410)
Капринова (C10:0)	0,001 (0,001; 0,009)	0,020*** (0,008; 0,050)	0,020*** (0,010; 0,063)	0,040** (0,007; 0,050)
Ундецилова (C11:0)	0,001 (0,001; 0,003)	0,005*** (0,002; 0,010)	0,005** (0,002; 0,011)	0,006** (0,003; 0,008)
Лауринова (C12:0)	0,0015 (0,001; 0,007)	0,012*** (0,007; 0,040)	0,015*** (0,010; 0,043)	0,010*** (0,007; 0,030)
Тридецилова (C13:0)	0,001 (0,001; 0,001)	0,003*** (0,001; 0,008)	0,002* (0,001; 0,009)	0,004*** (0,002; 0,007)
Міристинова (C14:0)	0,001 (0,001; 0,002)	0,020*** (0,008; 0,030)	0,02*** (0,010; 0,030)	0,009*** (0,004; 0,020)
Пентадецилова (C15:0)	0,028 (0,020; 0,238)	2,200*** (0,240; 3,000)	2,355*** (0,323; 3,168)	1,990* (0,060; 2,680)
Пальмітинова (C16:0)	0,001 (0,001; 0,004)	0,018*** (0,007; 0,030)	0,019*** (0,007; 0,030)	0,016*** (0,008; 0,029)
Маргаринова (C17:0)	0,033 (0,016; 0,363)	0,570* (0,030; 1,890)	1,285** (0,030; 2,080)	0,370 (0,020; 0,570)
Стеаринова (C18:0)	0,019 (0,002; 0,042)	0,190*** (0,061; 3,140)	0,375*** (0,068; 3,518)	0,175*** (0,061; 1,000)
Арахінова (C20:0)	0,001 (0,001; 0,017)	0 (0; 0,090)	0,035*** (0; 0,093)	0 (0)
Генейкоцилова (C21:0)	0,063 (0,030; 0,121)	1,140*** (0,270; 2,130)	1,255*** (0,332; 1,958)	0,460*** (0,160; 2,130)

Примітки: вірогідна різниця порівняно з контролем: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

пальмітинової кислоти при НВК та ХК, а стеаринової кислоти — лише при НВК порівняно з контролем, тоді як у нашому дослідженні вміст цих двох НЖК вірогідно збільшувався у сироватці крові пацієнтів змішаної групи ЗЗК. У дослідженні Linares та співавт. [29] було визначено тенденцію до зниження сироваткового рівня КЛНЖК у пацієнтів з активною фазою ХК ($p > 0,05$) порівняно зі станом ремісії. І в нашій роботі також спостерігалася тенденція до зниження вмісту масляної кислоти у пацієнтів із ЗЗК ($p > 0,05$), але порівняно зі здоровим контролем. Не визначався вміст масляної, капринової, каприлової та ундецилової кислот у плазмі крові підлітків із ЗЗК у дослідженні Kikut та співавт. [21], тоді як ми спостерігали значне зростання вмісту капринової кислоти в $\sim 7,6$ разів ($p < 0,001$), каприлової кислоти в ~ 30 разів ($p \leq 0,002$) та ундецилової кислоти в $\sim 5,6$ разів ($p \leq 0,006$) і тенденцію до зниження масляної кислоти в $\sim 3,3$ разів ($p > 0,05$) у дорослих пацієнтів із ЗЗК.

Отже, аналіз жирнокислотного складу ліпідів крові у пацієнтів із різною тривалістю ЗЗК показав збільшення вмісту СЛНЖК та ДЛНЖК (переважно капронової, каприлової, пентадецилової, маргаринової, стеаринової та генейкоцилової кислот), ймовірно, частково через зниження масляної кислоти, адже в організмі людини одні жирні кислоти можуть взаємоперетворюватися в інші. Оскільки відомо, що гіпоксія є ключовою ознакою нормальної фізіології кишкового епітелію, а запальні стани, такі як ЗЗК, можуть сприяти ще більшій гіпоксії тканин, то ми припускаємо, що підвищення рівня НЖК може бути компенсаторно-приспосовувальною реакцією на гіпоксію, яка спрямована на усунення енергетичного дефіциту шляхом збільшення субстрату в організмі за умов порушення кисневого гомеостазу. Щодо міжгрупової різниці, то на тлі загального високого сироваткового вмісту ЖК із середнім та довгим карбоновим ланцюгом (щодо здорового контролю) відмічалася тенденція до підвищення при тяжкому ступені перебігу ЗЗК умісту СЛНЖК (капронової, каприлової, капринової та ундецилової кислот) та до зниження вмісту ДЛНЖК (міристинової, пентадецилової, пальмітинової, маргаринової, стеаринової, арахінової та генейкоцилової кислот) порівняно з аналогічними даними для середнього ступеня, проте без статистичної вірогідності між групами ($p > 0,05$). Уміст масляної кислоти був майже однаково зниженим при обох ступенях тяжкості перебігу ЗЗК, що пов'язано зі зменшенням скупчень кишкових бактерій, які продукують КЛНЖК, при цьому захворюванні.

Перспективним видається також дослідження спектра МНЖК та ПНЖК при ЗЗК з можливістю подальшого використання отриманих результатів при лікуванні цього захворювання.

Висновки

1. У пацієнтів із середнім та тяжким перебігом ЗЗК уміст середньоланцюгових та довголанцюгових НЖК вірогідно збільшувався, а коротколанцюгових НЖК — мав тенденцію до зниження порівняно з контролем. Виявлено вагоме зниження вмісту довго-

ланцюгових НЖК ($p = 0,049$) саме при тяжкому ступені перебігу ЗЗК, що підтверджувалося кореляційним взаємозв'язком ($r = -0,420$, $p = 0,048$).

2. Встановлено кореляційний зв'язок між збільшенням ступеня тяжкості перебігу ЗЗК та поступовим зниженням вмісту С17:0 (маргаринової кислоти) у сироватці крові ($r = -0,365$, $p = 0,026$).

3. Показано, що зі збільшенням довжини карбонового ланцюга НЖК погіршується перебіг ЗЗК, що підтверджує їх участь в імунному та кишковому гомеостазі. Підтверджено необхідність визначення сироваткових НЖК при ЗЗК як додаткових маркерів з метою визначення ступеня тяжкості захворювання.

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 ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» в рамках науково-дослідної роботи «Дослідити вікові та гендерні особливості перебігу хронічних запальних захворювань кишечника і розробити диференційовані схеми їх лікування», номер держреєстрації 0117U000580.

Внесок авторів. Стойкевич М.В. — концепція і дизайн дослідження; Карачинова В.А. — проведення біохімічних досліджень та їх аналіз, написання тексту та оформлення статті; Кленіна І.А. — аналіз літературних джерел, редагування статті; Петішко О.П. — створення електронної бази даних, статистична обробка матеріалу.

Список літератури

1. Bartoszek A., Moo E.V., Binienda A., et al. Free Fatty Acid Receptors as new potential therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Res.* 2020. Vol. 152. 104604. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104604.
2. Russo E., Cinci L., Di Gloria L., et al. Crohn's disease recurrence updates: first surgery vs. surgical relapse patients display different profiles of ileal microbiota and systemic microbial-associated inflammatory factors. *Front Immunol.* 2022. Vol. 13. 886468. doi: 10.3389/fimmu.2022.886468.
3. Li M., Yang L., Mu C., et al. Gut microbial metabolome in inflammatory bowel disease: From association to therapeutic perspectives. *Comput Struct Biotechnol J.* 2022. Vol. 20. P. 2402-2414. doi: 10.1016/j.csbj.2022.03.038.
4. He J., Luo X., Xin H., et al. The Effects of Fatty Acids on Inflammatory Bowel Disease: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Nutrients.* 2022. Vol. 14, № 14. 2883. doi: 10.3390/nu14142883.
5. Basson A.R., Chen C., Sagl F., et al. Regulation of Intestinal Inflammation by Dietary Fats. *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. 604989. doi: 10.3389/fimmu.2020.604989.
6. Wark G., Samocha-Bonet D., Ghaly S., Danta M. The Role of Diet in the Pathogenesis and Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Nutrients.* 2020. Vol. 13. № 1. 135. 24 p. doi: 10.3390/nu13010135.
7. Carretta M.D., Quiroga J., López R., et al. Participation of Short-Chain Fatty Acids and Their Receptors in Gut Inflam-

tion and Colon Cancer. *Front Physiol.* 2021. Vol. 12. 662739. doi: 10.3389/fphys.2021.662739.

8. Zhang Z., Zhang H., Chen T., et al. Regulatory role of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease. *Cell Communication and Signaling.* 2022. Vol. 20. 64. doi: 10.1186/s12964-022-00869-5.

9. Piotrowska M., Binienda A., Fichna J. The role of fatty acids in Crohn's disease pathophysiology — An overview. *Mol Cell Endocrinol.* 2021. Vol. 538. 111448. 9 p. doi: 10.1016/j.mce.2021.111448.

10. Martin-Gallausiaux C., Marinelli L., Blottière H.M., et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc.* 2021. Vol. 80. № 1. P. 37-49. doi: 10.1017/S0029665120006916.

11. Cummins E.P., Crean D. Hypoxia and inflammatory bowel disease. *Microbes Infect.* 2017. Vol. 19. № 3. P. 210-221. doi: 10.1016/j.micinf.2016.09.004.

12. Venegas D.P., De la Fuente M.K., Landskron G., et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. 277. doi:10.3389/fimmu.2019.00277.

13. Jia M., Zhang Y., Gao Y., Ma X. Effects of Medium Chain Fatty Acids on Intestinal Health of Monogastric Animals. *Curr Protein Pept Sci.* 2020. Vol. 21. № 8. P. 777-784. doi: 10.2174/1389203721666191231145901.

14. Schönfeld P., Wojtczak L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *J Lipid Res.* 2016. Vol. 57. № 6. P. 943-54. doi: 10.1194/jlr.R067629.

15. Kimura I., Ichimura A., Ohue-Kitano R., Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2020. Vol. 100. № 1. P. 171-210. doi: 10.1152/physrev.00041.2018.

16. Ma C., Vasu R., Zhang H. The Role of Long-Chain Fatty Acids in Inflammatory Bowel Disease. *Mediators Inflamm.* 2019. Vol. 2019. Article ID 8495913. 10 p. doi:10.1155/2019/8495913.

17. Ananthakrishnan A., Khalili H., Konijeti G., et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2014. Vol. 63. № 5. P. 776-84. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305304.

18. Karrasch T., Obermeier F., Straub R.H. Systemic Metabolic Signaling in Acute and Chronic Gastrointestinal Inflammation of Inflammatory Bowel Diseases. *Horm Metab Res.* 2014. Vol. 46. № 06. P. 445-451. doi: 10.1055/s-0034-1374587.

19. Scoville E.A., Allaman M.M., Adams D.W., et al. Serum Polyunsaturated Fatty Acids Correlate with Serum Cytokines and Clinical Disease Activity in Crohn's Disease. *Sci Rep.* 2019. Vol. 9. № 1. 2882. 11 p. doi: 10.1038/s41598-019-39232-z.

20. Murgia A., Hinz C., Liggi S., et al. Italian cohort of patients affected by inflammatory bowel disease is characterised by variation in

glycerophospholipid, free fatty acids and amino acid levels. *Metabolomics.* 2018. Vol. 14. № 10. 140. 14 p. doi: 10.1007/s11306-018-1439-4.

21. Kikut J., Drozd A., Mokrzycka M., et al. There Is a Differential Pattern in the Fatty Acid Profile in Children with CD Compared to Children with UC. *J Clin Med.* 2022. Vol. 11. № 9. 2365. doi: 10.3390/jcm11092365.

22. Barnes E.L., Nestor M., Onyewadume L., et al. High Dietary Intake of Specific Fatty Acids Increases Risk of Flares in Patients with Ulcerative Colitis in Remission During Treatment With Aminosalicylates. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017. Vol. 15. № 9. P. 1390-1396. e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.036.

23. Степанов Ю.М., Діденко В.І., Кленіна І.А., Карачинова В.А., Ошмянська Н.Ю. Спектр жирних кислот сироватки крові пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки залежно від етіології та морфологічних особливостей. *Гастроентерологія.* 2018. Т. 52. №. 3 С. 127-134. doi: 10.22141/2308-2097.52.3.2018.141841.

24. Ichihara K., Fukubayashi Y. Preparation of fatty acid methyl esters for gas-liquid chromatography. *J Lipid Res.* 2010. Vol. 51. № 3. P. 635-640. doi: 10.1194/jlr.D001065.

25. Kandula M., Kumar K.B.S., Palanichamy S., Rampal A. Discovery and preclinical development of a novel prodrug conjugate of mesalamine with eicosapentaenoic acid and caprylic acid for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Int Immunopharmacol.* 2016. Vol. 40. P. 443-451. doi: 10.1016/j.intimp.2016.09.013.

26. Hidalgo M., Carretta M.D., Burgos R.A. Long Chain Fatty Acids as Modulators of Immune Cells Function: Contribution of FFA1 and FFA4 Receptors. *Front Physiol.* 2021. Vol. 12. 668330. doi: 10.3389/fphys.2021.668330.

27. Shores D.R., Binion D.G., Freeman B.A., Baker P. New Insights into the Role of Fatty Acids in the Pathogenesis and Resolution of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011. Vol. 17. № 10. P. 2192-2204. doi: 10.1002/ibd.21560.

28. Nguyen T., Ploeger H.E., Obeid J., et al. Reduced fat oxidation rates during submaximal exercise in adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013. Vol. 19. № 12. P. 2659-65. doi: 10.1097/01.MIB.0000436958.54663.4f.

29. Linares R., Fernández M., Gutiérrez A., et al. Endocrine disruption in Crohn's disease: Bisphenol A enhances systemic inflammatory response in patients with gut barrier translocation of dysbiotic microbiota products. *FASEB J.* 2021. Vol. 35. № 7. e21697. doi: 10.1096/fj.202100481R.

Отримано/Received 17.11.2022

Рецензовано/Revised 28.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 02.12.2022 ■

Information about authors

M.V. Stoykevich, PhD, Head of the Department of intestinal diseases, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6111-7267>.

V.A. Karachynova, PhD, Senior Researcher of the Research Sector, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: viktoriam7@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2402-8991>.

I.A. Klenina, PhD, Head of the Research sector, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5878-179X>.

O.P. Petishko, Researcher of the Department of scientific-organizational, methodical work and information technologies, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>.

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

Financial support. The work is performed in accordance with the research plan of the SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" within the framework of the research work "To investigate the age and gender characteristics of the course of chronic inflammatory bowel diseases and to develop differentiated schemes for their treatment", state registration No. 0117U000580.

Authors' contribution. M.V. Stoykevich — concept and design of the study; V.A. Karachynova — conducting biochemical tests and their analysis, writing the text and registration of the article; I.A. Klenina — analysis of sources, statistical processing of material, editing of article; O.P. Petishko — creation of an electronic database, statistical processing of material.

M.V. Stoikevich, V.A. Karachynova, I.A. Klenina, O.P. Petishko

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

Prognostic value of blood saturated fatty acids in inflammatory bowel diseases

Abstract. Background. Pathogenetic factors that cause the development of inflammatory bowel diseases (IBD) remain poorly understood, namely, the peculiarities of saturated fatty acids (SFAs) in the blood serum at different degrees of disease severity, which is quite an important task. Objective: to evaluate serum level of SFAs depending on IBD severity. **Materials and methods.** Thirty-seven patients with IBD were examined, their average age was (38.5 ± 2.1) years. Depending on the severity of the disease, the patients were divided into 2 groups: group I — with IBD of moderate severity ($n = 24$) and group II — with severe IBD ($n = 13$). The control group consisted of 16 healthy people. The quantitative content of SFAs in the blood serum of the examined patients was determined by gas chromatography. Median (Me), lower (25%) and upper (75%) quartiles were used to describe the data. **Results.** Biochemical analysis revealed a tendency to decrease in the level of short-chain SFA (butyric acid; $p > 0.05$) and a significant increase in the total content of medium- and long-chain SFAs (MCSFAs and LCSFAs; $p < 0.001$) in the serum of group I and II patients compared to the controls. It was found that with increasing severity of IBD, there was a decrease in LCSFAs content in the blood ($r = -0.420$, $p = 0.048$). The serum spectrum of SFAs was analyzed

and a significant increase in all MCSFAs fractions was detected in both groups of patients: caproic acid ($p < 0.001$), caprylic acid ($p < 0.001$), capric acid ($p \leq 0.002$), undecylic acid ($p \leq 0.006$) and lauric acid ($p \leq 0.001$). Characteristically, the content of the most MCSFAs fractions had a tendency to decrease ($p > 0.05$) in group I against group II of patients. The content of LCSFAs, namely: tridecylic acid ($p \leq 0.012$), myristic acid ($p < 0.001$), pentadecylic acid ($p \leq 0.012$), palmitic acid ($p < 0.001$), stearic acid ($p \leq 0.001$) and heneicosylic acid ($p < 0.001$), increased significantly in group I and II of patients, while the content of margaric and eicosanoic acids — only in group I compared to the controls. Almost all LCSFAs (except tridecylic acid) had a tendency to increase in group I against group II. **Conclusions.** It has been shown that the content of SFAs in the blood depends on the degree of IBD severity. The mechanism of SFAs action with different carbon chain lengths is multidirectional and is associated with the effect on pro-/anti-inflammatory mediators and with the maintenance of the immune and intestinal homeostasis. The necessity of determining serum SFAs in IBD to correct the identified disorders has been confirmed.

Keywords: saturated fatty acids; inflammatory bowel diseases; moderate severity; severe disease; patients

УДК 616.26-007.43:616.329:611

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.4.2022.515>

Бабій О.М., Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В., Зеленюк О.В., Тарабаров С.О., Ущіна С.В.
Державна установа «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Результати хірургічного лікування недостатності фізіологічної кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми і гастроезофагеальній рефлюксній хворобі

Резюме. Мета дослідження: визначити ефективність розробленого методу хірургічного лікування недостатності фізіологічної кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) та гастроезофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ). **Матеріали та методи.** За період із січня 2013 року по вересень 2021 року у клініці ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» хірургічне лікування ГСОД та ГЕРХ лапароскопічним доступом виконано у 141 пацієнта. Чоловіків — 44 (31,2 %), жінок — 97 (68,8 %), вік 21–70 ($36,5 \pm 4,2$) років. Для оцінки безпосередніх та віддалених результатів в терміни спостереження від 11 місяців до 3 років проведено порівняльне дослідження між I групою — 45 пацієнтів після класичних антирефлюксних операцій та II групою — 34 пацієнти після операції з відновлення фізіологічної кардії. Для встановлення діагнозу ГСОД пацієнтам проводили рентгенологічне дослідження стравоходу і шлунка. Для оцінки стану слизової оболонки езофагогастродуоденальної зони застосовували ендоскопічне дослідження. **Результати.** У 141 хворого виконано такі варіанти класичних лапароскопічних оперативних втручань: фундоплікація за Nissen — у 84 (59,6 %), фундоплікація за Toure — у 12 (8,5 %), фундоплікація за Dor — у 11 (7,8 %), відновлення фізіологічної кардії за запропонованою методикою, а саме медіальна круроплікація, передня кардіогастроплікація з гастродіафрагмопексією, — у 34 (24,1 %) пацієнтів. Крурорафія виконана у 100 % пацієнтів: задня — 64 (45,4 %), передня та задня (комбінована) — 27 (20,1 %), медіальна кардіокрурорафія та латеральна кардіофундокрурорафія за запропонованою методикою — 34 (19,1 %). Алопластика стравохідного отвору діафрагми виконана у 16 (11,3 %) пацієнтів. За частотою інтраопераційних та ранніх післяопераційних ускладнень встановлено вірогідну відмінність на користь II групи (5 (11,1 %) проти 1 (2,9 %), $p < 0,05$, та 14 (31,1 %) проти 2 (5,8 %) пацієнтів, $p < 0,05$, відповідно, точний критерій Фішера). За частотою анатомічних (5,8 проти 17,7 %, $p = 0,003$, критерій χ^2), функціональних (5,8 проти 13,3 %, $p = 0,045$, критерій χ^2) та поєднання анатомічного і функціонального (11,1 проти 2,9 %, $p = 0,003$, критерій χ^2) рецидивів встановлено вірогідну різницю на користь II групи. За частотою виникнення пілороспазму та дисфагії встановлено вірогідну різницю на користь II групи (2,9 проти 17,7 %, $p = 0,009$, та 2,9 проти 28,9 %, $p = 0,007$, відповідно, точний критерій Фішера). **Висновки.** За аналізом безпосередніх результатів, застосування запропонованого способу хірургічного лікування з відновлення фізіологічної кардії забезпечує усунення патологічних змін при ГСОД, порівняно з класичними антирефлюксними способами зменшує частоту інтраопераційних (2,9 проти 11,1 %) та ранніх післяопераційних (5,8 проти 31,1 %) ускладнень. У віддаленому періоді після хірургічного лікування ГСОД запропонованим способом вірогідно знижується частота розвитку рецидиву ГСОД порівняно з результатами лікування класичними антирефлюксними способами, зокрема частота анатомічних (5,8 проти 17,7 %, $p = 0,003$, критерій χ^2) та функціональних рецидивів (5,8 проти 13,3 %, $p = 0,045$, критерій χ^2).

Ключові слова: недостатність фізіологічної кардії; грижа стравохідного отвору діафрагми; антирефлюксні операції; безпосередні та віддалені результати

Вступ

Недостатністю фізіологічної кардії супроводжуються такі захворювання, як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД). Єдиний радикальний спосіб відновити її функцію й усунути гастроєзофагеальний рефлюкс — оперативне втручання [1, 2]. Запропоновано багато способів виконання цих оперативних втручань і лапароскопічним, і відкритим доступами. Пріоритетним напрямком у всьому світі є використання лапароскопічних антирефлюксних операцій, які значно зменшують операційну травму, тривалість оперативних втручань і частоту операційних ускладнень, однак оцінки ефективності таких оперативних втручань істотно відрізняються [3].

Останніми трьома десятиліттями, незважаючи на те, що типи лапароскопічних антирефлюксних операцій при ГЕРХ і ГСОД набули значної модифікації, частота рецидивів після пластики ГСОД у середньому становить від 25 % та іноді сягає 60 %, тому розробка нової методики пластики стравохідного отвору та надійної фундоплікації триває [4–6]. Специфічними інтраопераційними ускладненнями є перфорація шлунка та стравоходу, пневмоторакс, ушкодження п. vagus. Найвища частота перфорації (1–4 %) спостерігається при рефундоплікації.

У структурі незадовільних результатів операцій з приводу ГСОД провідне місце посідають рецидив грижі з міграцією манжети в порожнину середостіння (анатомічний рецидив), порушення цілісності фундоплікаційної манжети (функціональний рецидив) [7]. Серед них найбільше значення має рецидив ГЕРХ (1–20 %), ГСОД (10–42 %), зісковзування фундоплікаційної манжети (1–8 %), дисфагія (2–70 %), gas-bloat синдром (6–46 %) [4]. Так, у дослідженні Р.А. LePage і співавт. (2015), які вивчали результати 455 операцій, з яких тільки в 6 % виконана алопластика, частота анатомічних рецидивів до 1 року після операції становила 13,2 %, через 5–10 років — 40 %, а більше ніж через 10 років — 50 % [8]. При поєднанні справжніх симптомів анатомічних рецидивів і справжніх симптомів функціональних рецидивів показання до операції можуть бути більш вагомими [9].

Хибний функціональний рецидив характеризується симптоматикою, що нагадує рефлюксну хворобу, але за відсутності рефлюкс-езофагіту при нормальних значеннях рН-моніторингу. Може бути пов'язаний з нескоригованою супутньою патологією (гастрит, панкреатит, міжреберна невралгія, ішемічна хвороба серця) або бути проявом астеноневротичного синдрому, який дуже часто наявний у хворих із ГСОД і ГЕРХ [7].

Велика частота тяжких ускладнень (стійка дисфагія, стриктури, кровотечі, міграція та penetрація у стравохід та середостіння) після пластик за допомогою алотрансплантата призводить до погіршення якості життя пацієнтів, а це, у свою чергу, призводить до необхідності розробки нових способів антирефлюксних операцій, які мінімізують ймовірність рецидиву і поліпшають якість життя пацієнта після операції.

Мета дослідження: визначити ефективність розробленого методу хірургічного лікування недостатності фізіологічної кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми та гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі.

Матеріали та методи

За період із січня 2013 року по вересень 2021 року у клініці Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» хірургічне лікування ГСОД лапароскопічним доступом виконано у 141 пацієнта. Чоловіків — 44 (31,2 %), жінок — 97 (68,8 %), вік 21–70 ($36,5 \pm 4,2$) років.

Для встановлення та підтвердження діагнозу пацієнтам проводили рентгенологічне дослідження стравоходу, шлунка, дуоденуму на апараті OPERA T90 CEX, яке полягало у виконанні рентгеноскопії і рентгенографії із застосуванням барію сульфату (код АТХ V08BF02). Застосовувалися спеціальні методики і прийоми для виявлення недостатності стравохідно-шлункового переходу. Поліпозиційна рентгеноскопія з барію сульфатом проводилася пацієнтам у вертикальному, горизонтальному положенні та в положенні Тренделенбурга при форсованому диханні в момент опускання апарата. Так, у пацієнтів було діагностовано ГСОД: I типу — у 115 (81,56 %), II типу — у 20 (14,2 %) та III типу — у 6 (4,3 %) пацієнтів. У дослідженні патології слизової оболонки езофа-

Таблиця 1 — Порівняння передопераційних характеристик пацієнтів I та II груп

Показник	I група (n = 45)	II група (n = 34)	Значення p
Тип ГСОД I/II/III, пацієнтів	28/12/5	25/8/1	> 0,05
Ступінь ГСОД 1/2/3, пацієнтів	19/21/5	17/16/1	> 0,05
Середній вік, років	$57,12 \pm 7,31$	$50,12 \pm 5,24$	> 0,05
Стать, ч/ж	20/25	14/20	> 0,05
Середній ІМТ, кг/м ²	$31,2 \pm 3,8$	$29,3 \pm 2,6$	> 0,05
Рефлюкс-езофагіт, пацієнтів (%)	42 (93,3)	32 (94,1)	> 0,05
Різниця в розподілі за ступенем рефлюкс-езофагіту I/II/III/IV за Лос-Анжелеською класифікацією, пацієнтів	42/18/13/7/4	32/7/15/5/5	> 0,05
Середній строк оцінки віддалених результатів, міс.	$34,17 \pm 6,67$	$24,18 \pm 4,48$	> 0,05

гогастроудоденальної зони застосовували ендоскопію. Ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки виконували за допомогою апарата EVIS EXERA III OLYMPUS 190 (режим NBI з високою якістю HD) та SonoScape UR-500 (режим VIST).

Для аналізу в проспективне дослідження залучено 141 пацієнта, які розподілені на дві групи: I група — 107 (75,9 %) пацієнтів (виконано класичні способи фундоплікацій за Nissen, Toure, Dor та алопластична круропластика); II група — 34 (24,1 %) пацієнти (виконано запропонований спосіб хірургічного лікування з відновлення фізіологічної кардії). Для оцінки безпосередніх та віддалених результатів у терміни спостереження від 11 місяців до 3 років проведено порівняльне дослідження між 45 пацієнтами I групи та 34 пацієнтами II групи. Групи були статистично порівнянними (табл. 1).

Результати

Усім хворим (141 особа (100 %)) було виконано антирефлюксні оперативні втручання. Ми виконували такі варіанти лапароскопічних плікацій у пацієнтів із ГСОД: фундоплікація за Nissen — у 84 (59,6 %), фундоплікація за Toure — у 12 (8,5 %), фундоплікація за Dor — в 11 (7,8 %), відновлення фізіологічної кардії за запропонованою методикою, а саме медіальна круроплікація, передня кардіогастроплікація з гастродіафрагмопексією, — у 34 (24,1 %) пацієнтів. Крурорафія виконана у 100 % пацієнтів: задня — 64 (45,4 %), передня та задня (комбінована) — 27 (20,1 %), медіальна кардіокрурорафія та латеральна кардіофундокрурорафія за запропонованою методикою — 34 (19,1 %), алопластика стравохідного отвору діафрагми виконана у 16 (11,3 %) пацієнтів. Характер оперативних втручань в обстежених хворих наведено в табл. 2.

Таблиця 2 — Характер оперативних втручань в обстежених хворих

Вид операції	Кількість операцій (n = 141)	
	n	%
Крурорафія		
Задня крурорафія	64	45,4
Передня та задня (комбінована) крурорафія	27	19,1
Медіальна кардіокрурорафія	34	24,1
Латеральна кардіофундокрурорафія	34	24,1
Алопластика стравохідного отвору діафрагми	16	11,3
Плікація		
Фундоплікація за Nissen	84	59,6
Фундоплікація за Toupet	12	8,5
Фундоплікація за Dor	11	7,8
Медіальна круроплікація	34	24,1
Передня кардіогастроплікація	34	24,1
Діафрагмопексія		
Гастродіафрагмопексія	34	24,1

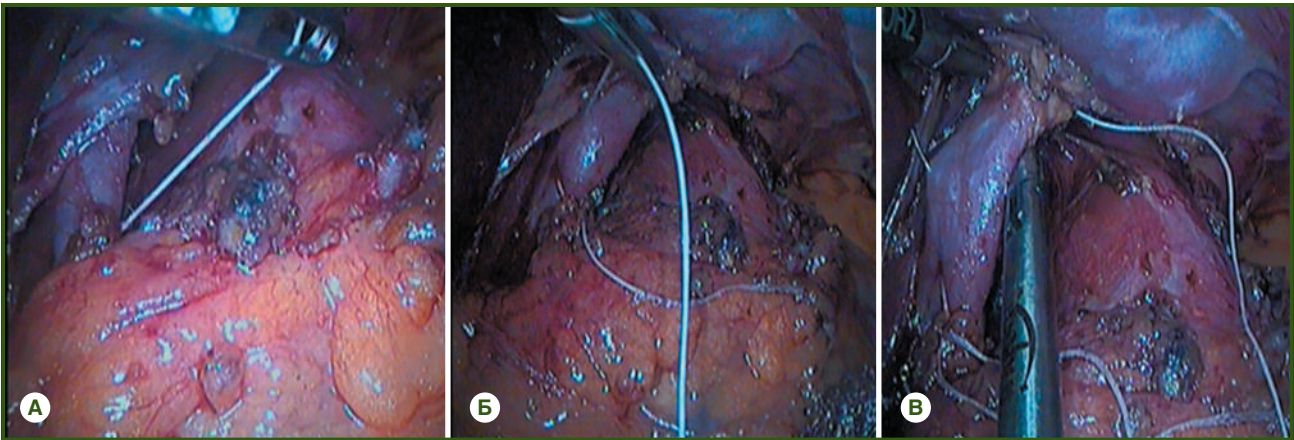


Рисунок 1 — Етапи хірургічної корекції неспроможності фізіологічної кардії: А — медіальна кардіокрурорафія — накладання П-подібного шва на праву стінку стравоходу на рівні кардії з фіксацією до неї обох ніжок діафрагми медіально від стравоходу; Б, В — медіальна круроплікація — накладання гофрируючих швів на медіальну ніжку діафрагми

З метою поліпшення результатів лікування пацієнтів із ГСОД запропоновано спосіб хірургічної корекції недостатності фізіологічної кардії. У 34 (24,1 %) пацієнтів використовувалася запропонована методика, що забезпечує надійне відновлення фізіологічної кардії зі збереженням зв'язкового апарату шлунка, анатомічного співвідношення діафрагми та зони стравохідно-шлункового переходу, до якої входять медіальна кардіокрурорафія, латеральна кардіофундокрурорафія, медіальна круроплікація та передня кардіогастроплікація з гастродіафрагмопексією.

Запропонований спосіб виконується таким чином: після виділення з оточуючих тканин, зі збереженням діафрагмально-фундальної, діафрагмально-селезінкової, шлунково-селезінкової та шлунково-підшлункової зв'язок, тільки переднього півкола абдомінального відділу стравоходу і частини шлунка, яка розміщується у грудній порожнині, його разом зі стравоходом максимально виводять у черевну порожнину. Виділяють медіальну і латеральну ніжки діафрагми. Виконують медіальну кардіокрурорафію накладанням одного

П-подібного шва на праву стінку стравоходу на рівні кардії з фіксацією до неї обох ніжок діафрагми медіально від стравоходу (рис. 1А). Використовуючи нитку зав'язаного П-подібного шва, виконують медіальну круроплікацію, а саме накладають на медіальну ніжку діафрагми гофруючі шви, зменшуючи стравохідний отвір діафрагми до зовнішнього діаметру стравоходу (рис. 1Б, В).

Накладають П-подібний шов на ліву стінку стравоходу на рівні кардії з фіксацією до неї латеральної ніжки діафрагми зліва від стравоходу та прилеглих до неї стінки фундального відділу шлунка і діафрагмально-фундальної зв'язки (рис. 2А, 2Б).

Вводять шлунковий зонд у шлунок і перпендикулярно осі стравоходу виконують кардіогастроплікацію передньої стінки шлунка накладанням двох П-подібних швів (рис. 3А, Б) з наступною гастродіафрагмопексією трьома швами (рис. 4А, Б).

Вкол та викол голки при накладанні всіх швів здійснюється на відстані не менше ніж 1,5 см (три діаметри голкозатискача).

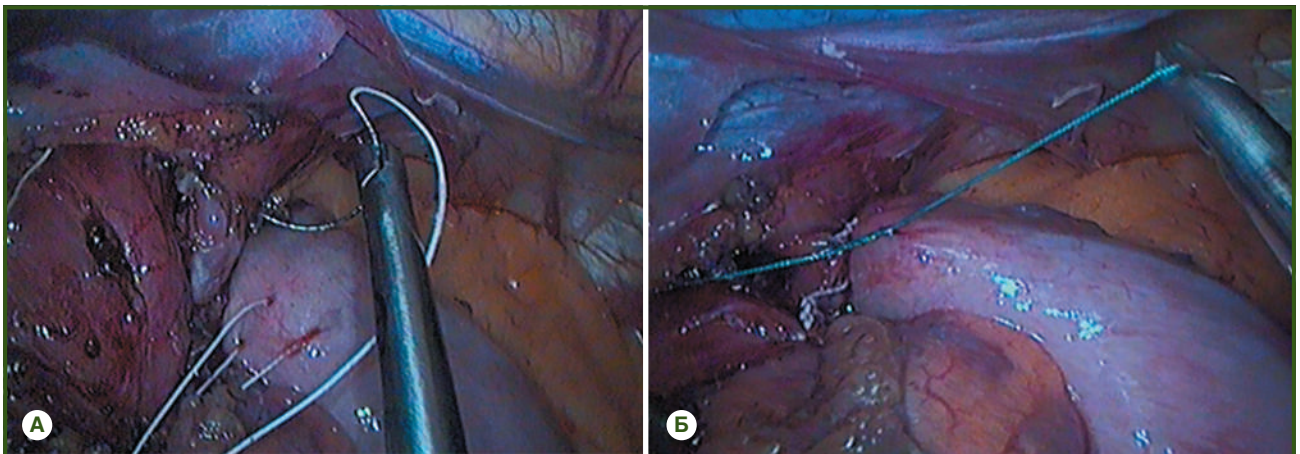


Рисунок 2 — Етап латеральної кардіофундокрурорафії: А, Б — накладання П-подібного шва на ліву стінку стравоходу на рівні кардії з фіксацією до неї латеральної ніжки діафрагми зліва від стравоходу та прилеглих до неї стінки фундального відділу шлунка і діафрагмально-фундальної зв'язки

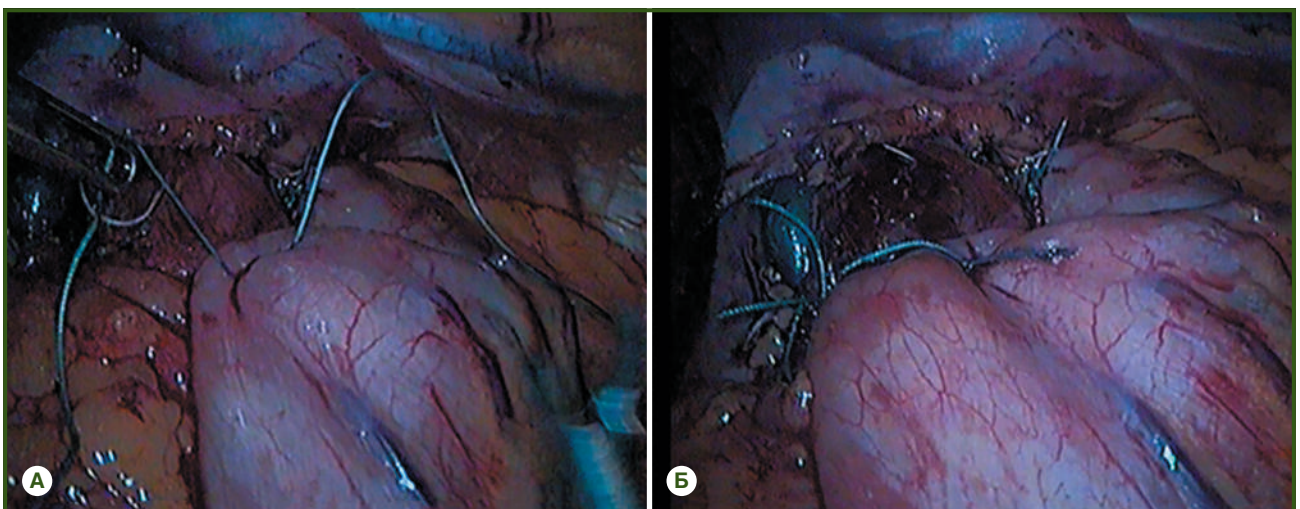


Рисунок 3 — Етап кардіогастроплікації: А, Б — накладання двох П-подібних швів між передньою стінкою шлунка та кардією перпендикулярно осі стравоходу

Інтраопераційні ускладнення у I і II групах наведені в табл. 3.

Як видно з наведених даних, інтраопераційних ускладнень було вірогідно менше в II групі ($p < 0,05$), а саме відсутність кровотеч і пневмотораксу, оскільки сам запропонований спосіб операції практично запобігає їх виникненню. За частотою інтраопераційних ускладнень виявлено вірогідну відмінність на користь II групи (11,1 проти 2,9 %, $p < 0,05$, точний критерій Фішера). Ранні післяопераційні ускладнення діагностовано у 14 (31,1 %) випадках у пацієнтів I групи (ателектази з ли-

хоманкою, пневмомедіастинум, пілороспазм, дисфагія та gas-bloat синдром) та у 2 (5,8 %) випадках у пацієнтів II групи (ателектази з лихоманкою, пневмомедіастинум, пілороспазм, дисфагія, які відносяться до I ступеня за класифікацією Clavien-Dindo). За частотою виникнення ранніх післяопераційних ускладнень встановлено вірогідну відмінність на користь II групи (14 (31,1 %) проти 2 (5,8 %), $p < 0,05$, точний критерій Фішера) (табл. 3).

Після виконання антирефлюксних операцій у класичні способи анатомічні рецидиви ГСОД діагностовано у 8 (17,7 %) випадках, функціональні рецидиви —

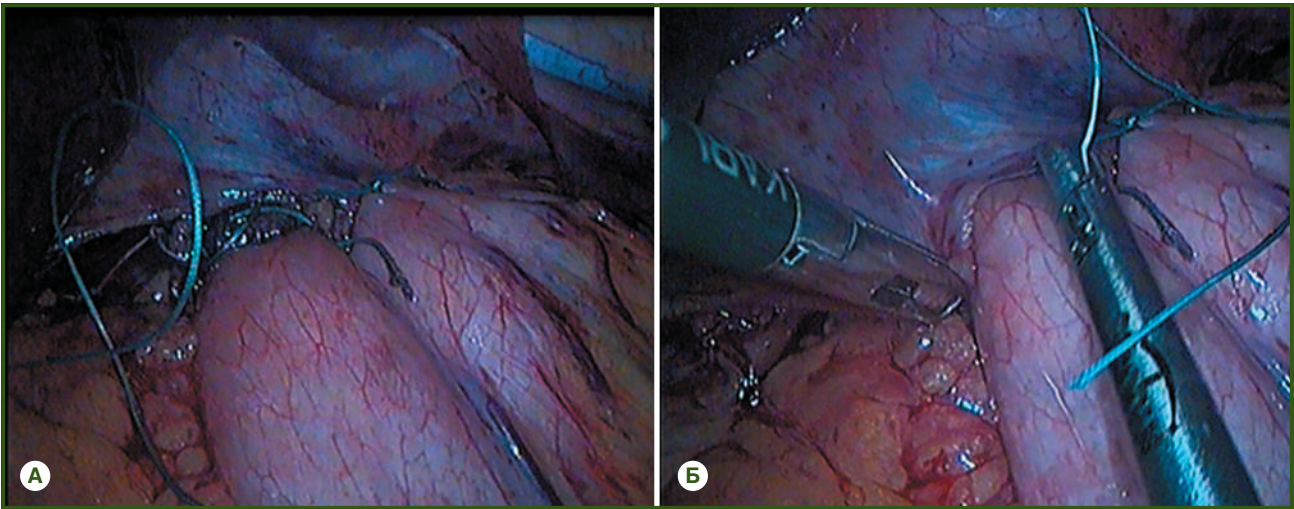


Рисунок 4 — Етап гастродіафрагмопексії: А, Б — фіксація гастроплікаційної складки до діафрагми шляхом накладання трьох швів

Таблиця 3 — Види інтраопераційних ускладнень в обстежених пацієнтів

Вид ускладнень	I група (n = 45)		II група (n = 34)	
	n	%	n	%
Інтраопераційні	5	11,1	1	2,9*
— кровотеча	2	4,4	0	0
— пневмоторакс	2	4,4	0	0
— емфізема	1	2,2	1	2,9
У ранньому післяопераційному періоді	14	31,1	2	5,8**
— ателектази	2	4,4	1	2,9
— пневмомедіастинум	2	4,4	1	2,9
— пілороспазм	5	4,7	1	2,9
— дисфагія	3	6,7	1	2,9
— gas-bloat синдром	2	4,4	0	0

Примітки: * — $p < 0,05$, порівняння між I та II групами; ** — $p > 0,05$, порівняння між I та II групами.

Таблиця 4 — Порівняння віддалених результатів за видом рецидиву між I і II групами

Вид рецидиву	I група (n = 45)		II група (n = 34)		Значення p
	n	%	n	%	
Анатомічний рецидив	8	17,7	2	5,8	0,003
Функціональний рецидив	6	13,3	2	5,8	0,045
Анатомічний і функціональний рецидиви	5	11,1	1	2,9	0,003

Таблиця 5 — Види віддалених післяопераційних ускладнень у пацієнтів із ГСОД

Вид ускладнень	I група (n = 45)		II група (n = 34)	
	n	%	n	%
Gas-bloat синдром	2	4,4	—	—
Пілороспазм	8	17,7	1	2,9*
Дисфагія	13	28,9	1	2,9**
Арозія стравоходу сітчастим трансплантатом	1	2,2	—	—
Стриктуря стравоходу	1	2,2	—	—

Примітки: * — $p < 0,009$, порівняння між I та II групами; ** — $p > 0,007$, порівняння між I та II групами.

у 6 (13,3 %) випадках, поєднання анатомічного та функціонального рецидивів — у 5 (11,1 %) випадках. Після виконання методики в модифікації клініки анатомічні рецидиви відмічені у 2 (5,8 %) випадках, функціональні рецидиви — у 2 (5,8 %) випадках, поєднання анатомічного та функціонального рецидивів — в 1 (2,9 %) випадку (табл. 4).

За частотою анатомічних рецидивів встановлено вірогідну різницю на користь II групи (5,8 проти 17,7 %, $p = 0,003$, критерій χ^2): за частотою функціональних рецидивів (5,8 проти 13,3 %, $p = 0,045$, критерій χ^2), за частотою поєднання анатомічного та функціонального рецидивів (11,1 проти 2,9 %, $p = 0,003$, критерій χ^2).

Результати проведеного аналізу видів віддалених післяопераційних ускладнень у пацієнтів I та II груп у терміни спостереження від 11 місяців до 3 років наведено у табл. 5.

Як видно з наведених даних, gas-bloat syndrome, арозії стравоходу сітчастим трансплантатом, стриктури стравоходу у II групі виявлені не були. За частотою пілороспазму виявлено вірогідну різницю на користь II групи (2,9 проти 17,7 %, $p = 0,009$, точний критерій Фішера). За частотою дисфагії встановлено вірогідну різницю на користь II групи (2,9 проти 28,9 %, $p = 0,007$, точний критерій Фішера).

Отже, за частотою анатомічних і функціональних рецидивів у пацієнтів II групи встановлено вірогідно кращі результати.

Обговорення

Незважаючи на багаторічний досвід лапароскопічних втручань у хірургії ГСОД, розробка способів малоінвазивної корекції патологічних змін при ГСОД до сьогодні залишається актуальною. Незадовільні результати операцій, за даними різних авторів, становлять від 5,0 до 60,0 % (післяопераційна дисфагія — 3,7–24,0 %, причому в ранньому післяопераційному періоді цей показник може становити від 20,0 до 60,0 %, рецидив гастроєзофагеального рефлюксу — 1,8–8,0 %, рецидив ГСОД — 1,0–2,0 %, Gas-bloat синдром — 2,0–23,0 %, біль в епігастрії — 1,0–2,8 %) [1, 7]. За даними Guidozzi Nadia зі співавт. (2019), зустрічаються такі ранні ускладнення антирефлюксних оперативних втручань, як кровотеча (< 1 %), перфорація (0–4 %), дисфагія (10–50 %), пневмоторакс (0–10 %), блювання (2–5 %), та пізні ускладнення, включно зі здуттям живота газами (до 85 %), дисфагією (3–24 %), діареєю

(18–33 %) та рецидивом симптомів (10–62 %). До 3,6 % пацієнтів можуть потребувати повторного хірургічного втручання, а 59,9 % пацієнтам можуть знадобитися антирефлюксні препарати через 6 місяців і більше після операції. За даними різних авторів, у 4–18 % хворих виконуються повторні операції у терміни спостереження до 10 років. Найвища частота повторних операцій реєструється протягом 1 року після операції (1,7 % на рік) та неухильно зменшується протягом наступних 4 років, досягаючи 0,5 % на рік [3].

Поліпшити результати антирефлюксних операцій можна шляхом дотримання основних технічних вимог до їх виконання, головним з яких є мінімальне маніпулювання в зонах передбачуваної локалізації основних стволів правого і лівого блукаючих нервів та їх візуалізація для виключення ушкодження.

Частота виникнення інтра- та післяопераційних ускладнень у пацієнтів, які були оперовані у запропонований нами спосіб, вказує на його ефективність при аналізі безпосередніх і віддалених результатів порівняно з традиційними способами фундоплікацій (Nissen, Toure, Dor). Пов'язане це з використанням анатомічних антирефлюксних механізмів, а саме відновленням фізіологічної кардії зі збереженням зв'язкового апарату шлунка, анатомічного співвідношення діафрагми та зони стравохідно-шлункового переходу, що забезпечує її замикальну функцію [10, 11].

Висновки

1. За аналізом безпосередніх результатів, застосування запропонованого способу хірургічного лікування з відновлення фізіологічної кардії забезпечує усунення патологічних змін при ГСОД, порівняно з класичними антирефлюксними способами зменшує частоту інтраопераційних (2,9 проти 11,1 %, $p < 0,05$, точний критерій Фішера) та ранніх післяопераційних (5,8 проти 31,1 %, $p < 0,05$, точний критерій Фішера) ускладнень.

2. При оцінці віддалених результатів хірургічного лікування ГСОД запропонований спосіб відновлення фізіологічної кардії вірогідно знижує частоту розвитку пілороспазму (2,9 проти 17,7 %, $p = 0,009$, точний критерій Фішера), дисфагії (2,9 проти 28,9 %, $p = 0,007$, точний критерій Фішера), а також рецидиву ГСОД порівняно з результатами лікування класичними антирефлюксними способами за частотою анатомічних (5,8 проти 17,7 %, $p = 0,003$, критерій χ^2) та функціональних (5,8 проти 13,3 %, $p = 0,045$, критерій χ^2) рецидивів.

Перспективи подальших досліджень. Необхідне продовження дослідження для динамічного нагляду за пацієнтами, вивчення віддалених результатів та ефективності лікування через 3–5 років.

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

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень відділу хірургії органів травлення Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України», назва роботи «Вивчити особливості ускладненого перебігу кили стравохідного отвору діафрагми, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, ахалазії кардії, стенозу гастродуоденальної зони виразкового генезу та удосконалити методи їх хірургічної корекції з застосуванням ендоскопічних технологій» (номер держреєстрації 0119U102471). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. Шевченко Б.Ф. — концепція дослідження, редагування тексту; Бабій О.М. — дизайн дослідження, редагування тексту; Пролом Н.В. — відбір пацієнтів, обробка клінічних та статистичних даних, написання статті; Зелениук О.В., Ущина С.В. — збір та обробка матеріалу, статистична обробка; Тарабаров С.О. — виконання ендоскопічних досліджень.

Список літератури

1. Грубник В.В., Грубник В.В., Ткаченко А.И. Использование сетчатых имплантатов при лапароскопическом лечении больших грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2020. № 3. С. 17–23. doi: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.3.11123>.
2. Buckley F.P., Bell R.C.W., Freeman K., Doggett S., Heidrick R. Favorable results from a prospective evaluation of 200 patients with large hiatal hernias under going LINX magnetic sphincter augmentation. Surg Endosc. 2018. № 32. P. 1762–1768. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5859-4>.
3. Усенко А.Ю., Дмитренко Е.П. Особенности лапароскопической фундопликации. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2015. № 4. С. 37–40. doi: http://nbuv.gov.ua/UJRN/shpkhir_2015_4_12.
4. Стасишин А.Р. Віддалені результати хірургічного лікування хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, асоційовану з грижею стравохідного отвору діафрагми. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019. Т. 18. № 2 С. 100–104. doi: http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch_2019_18_2_21.
5. O'Neill S.M., Jalilvand A.D., Colvin J.S., Kelly R.H., Perry K.A. S148: Long-term patient-reported outcomes of laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus Nissen fundoplication: a 5-year follow-up study. Surg Endosc. Published online: 18 January 2022. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09015-1>.
6. Csendes A., Orellana O., Cuneo N., Martinez G., Figueroa M. Long-term (15-year) objective evaluation of 150 patients after laparoscopic Nissen fundoplication. Surgery. 2019. Vol. 166(5). P. 886–894. DOI: 10.1016/j.surg.2019.04.024.
7. Грубник В.В., Малиновский А.В. Осложнения и неудовлетворительные результаты лапароскопической пластики грыж пищеводного отверстия диафрагмы: анализ отдаленных результатов и повторных операций. Харківська хірургічна школа. 2013. № 1. С. 106–111. doi: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh_2013_1_26.
8. Gibson S.C., Page L.E., Talor P.A., Craig J. Laparoscopic sleeve gastrectomy: review of 500 cases in single surgeon Australian practice. ANZ Journal of Surgery. 2015. Vol. 85. № 9. С. 673–677. doi: <https://doi.org/10.1111/ans.12483>.
9. Apostolos A., Lindblad M., Ansorge C., Lundell L., Thorell A., Håkanson B.S. Total versus partial posterior fundoplication in the surgical repair of para-oesophageal hernias: randomized clinical trial. BJS Open. 2022. Vol. 6. I. 3. zrac034. doi: <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrac034>.
10. Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В., Бабій О.М., Зелениук А.В., Тарабаров С.А. Хірургічна корекція неспроможності фізіологічної кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми. Гастроентерологія: збірник наукових статей. 2021. Т. 55. № 1. С. 51–60. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229434>.
11. Comparison of Dor and Nissen fundoplication after laparoscopic paraesophageal hernia repair / M. Trepanier et al. Surgery. 2019. Vol. 166(4). 5. P. 40–546. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.06.031>.

Отримано/Received 24.10.2022

Рецензовано/Revised 10.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 17.11.2022 ■

Information about authors

Babii O.M., Doctor of medical sciences, Head of the Department of Surgery of digestive organs, SI "Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: Aleksandr_babii@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

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

Prohom N.V., PhD of medical sciences, Head of the Department of minimally invasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics; Senior researcher of the Department of Surgery of digestive organs, SI "Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: prohom1978@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8134-8735>

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

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

Ushchina S.V., anesthesiologist, head of the anesthesiology department and intensive care unit, SI "Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: ushchinas@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2014-1399>

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

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

Authors' contribution. B.F. Shevchenko — research concept, text editing; O.M. Babii — research design, text editing; N.V. Prohom — selection of patients, processing of clinical and statistical data, writing the article; O.V. Zeleniuk, S.V. Ushchina — collection and processing of material, statistical processing; S.O. Tarabarov — endoscopic studies.

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

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

Outcomes of surgical treatment for physiological cardia insufficiency in hiatal hernias and gastroesophageal reflux disease

Abstract. Background. The purpose was to determine the effectiveness of the developed method of surgical treatment for insufficiency of the physiological cardia in hiatal hernias (HH) and gastroesophageal reflux disease (GERD). **Materials and methods.** From January 2013 to September 2021, 141 patients were treated laparoscopically for HH and GERD at the clinic of the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 44 (31.2 %) men and 97 (68.8 %) women aged 21–70 (36.5 ± 4.2) years. To evaluate the immediate and long-term results in the follow-up period lasting from 11 months to 3 years, a randomized comparative study was conducted between group I — 45 patients after classical antireflux operations and group II — 34 patients after surgery to restore the physiological cardia. X-ray examination of the esophagus and stomach was performed to diagnose HH. Endoscopic examination was used to evaluate the condition of the mucous membrane of the esophagogastrroduodenal zone. **Results.** In 141 patients, the following types of laparoscopic surgical interventions were performed: Nissen fundoplication — in 84 (59.6 %), Toupet fundoplication — in 12 (8.5 %), Dor fundoplication — in 11 (7.8 %), restoration of the physiological cardia according to the proposed method, namely, medial cruroplication, anterior cardiogastroplication with gastroduaphragmopexy, — in 34 (24.1 %) cases. Crurorrhaphy was carried out in 100.0 % of patients: posterior — in 64 (45.4 %), anterior and posterior (combined) — in 27 (20.1 %), medial cardiocrurorrhaphy and lateral cardiocardiocrurorrhaphy according to the proposed method — in

34 (19.1 %). Alloplasty of the esophageal hiatus was performed in 16 (11.3 %) cases. By the frequency of intraoperative and early postoperative complications, a significant difference was detected in favor of group II (5 (11.1 %) vs. 1 (2.9 %), $p < 0.05$, and 14 (31.1 %) vs. 2 (5.8 %), $p < 0.05$, respectively, Fisher's exact test). Depending on the frequency of anatomical (5.8 vs. 17.7 %, $p = 0.003$, χ^2 test), functional (5.8 vs. 13.3 %, $p = 0.045$, χ^2 test) and a combination of anatomical and functional (11.1 vs. 2.9 %, $p = 0.003$, χ^2 test) relapses, a significant difference is revealed in favor of group II. In terms of the frequency of pylorospasm and dysphagia, a significant difference was detected in favor of group II (2.9 vs. 17.7 %, $p = 0.009$, and 2.9 vs. 28.9 %, $p = 0.007$, respectively, Fisher's exact test). **Conclusions.** The analysis of the immediate results of using the proposed method of surgical treatment for the restoration of the physiological cardia has shown that it ensures the elimination of pathological changes in HH, in comparison with classical antireflux methods, reduces the frequency of intraoperative (2.9 vs. 11.1 %) and early postoperative (5.8 vs. 31.1 %) complications. In the long-term period after surgical treatment of HH with the proposed method, the frequency of HH recurrence is reliably reduced compared to the outcomes when using classical antireflux methods, particularly the frequency of anatomical (5.8 vs. 17.7 %, $p = 0.003$, χ^2 test) and functional (5.8 vs. 13.3 %, $p = 0.045$, χ^2 test) relapses.

Keywords: insufficiency of the physiological cardia; hiatal hernia; antireflux operations; immediate and long-term results

UDC 617.5-089+616-089.197.6

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.4.2022.516>

Brajesh Kumar¹, S. Anand², Jafar Husain³, Rajesh Sahu³, Manas Pattnaik¹,
Vipin Venugopal Nair³, R. Nagamahendran³

¹ Command Hospital Lucknow, Uttar Pradesh, India

² Command Hospital Pune, Maharashtra, India

³ Armed Forces Medical College, Pune, India

Comparison of outcome of male versus female laparoscopic cholecystectomy: BMI-adjusted prospective observational study

Abstract. Background. Laparoscopic cholecystectomy has become the choice of treatment for symptomatic cholelithiasis and has replaced open cholecystectomy. Numerous studies and scoring system have been developed over the past 2–3 decades which predict the rate of conversion of laparoscopic to open cholecystectomy. Recently, few scoring systems have been developed which incorporates various intraoperative findings to predict this conversion. No studies are available in literature to assess gender-specific and body weight complications in laparoscopic cholecystectomy. The purpose of this study was to compare the outcome of laparoscopic cholecystectomy between male and female patients in terms of preoperative factors, intraoperative difficulties and rate of conversion to open cholecystectomy and common postoperative complications. **Materials and methods.** This non-randomized, prospective, observational study was conducted at a tertiary care hospital in Northern India from June 2019 to May 2021. Various preoperative data was collected from the patients like age, the American Society of Anesthesiologists (ASA) class, comorbidity, indication for surgery, preoperative ultrasonography findings and any previous surgery. Surgeries in all patients were started with laparoscopic cholecystectomy under general anaesthesia. The outcomes were measured in terms of time taken to complete surgery, whether laparoscopic cholecystectomy was converted to open cholecystectomy, common bile duct/cystic duct injury during surgery, common postoperative complications and average length of hospital stay in days. **Results.** A total of 300 patients were included in the study: 222 females and 78 males. Mean age of presentation in women was (46.45 ± 11.55) years ranging from 21 to 71 years and in men (51.78 ± 11.49) years ranging from 36 years to 76 years. This difference was statistically significant ($p = 0.001$). The other significant preoperative differences between males and females were comorbidity ($p = 0.001$) and previous surgeries ($p = 0.001$). However, the ASA class under which the patients were operated was not significant ($p = 0.998$). The various indications for surgery to include chronic cholecystitis, resolved acute cholecystitis, gallstone-induced pancreatitis and common bile duct stone had no statistical difference between men and women ($p = 0.072$). **Conclusions.** This study concludes that intraoperative difficulties were more often in male patients as compared to females. The average operating time, conversion of laparoscopic to open cholecystectomy and postoperative hospital stay were significantly higher in men than in women.

Keywords: laparoscopic cholecystectomy; cholecystitis; minimally invasive surgery

Introduction

Laparoscopic cholecystectomy (LC) has become the choice of treatment for symptomatic cholelithiasis and has replaced open cholecystectomy (OC) [1, 2]. The advantages of laparoscopic cholecystectomy like minimal invasiveness, less pain, lesser hospital stay, faster recovery has undoubtedly enabled the laparoscopic procedure to emerge as superior technique over the conventional open cholecystectomy [3–9].

Numerous studies and scoring system have been developed over the past 2–3 decades which predicts the rate of conversion of laparoscopic to open cholecystectomy [10–17]. Recently, few scoring systems have been developed which incorporates various intraoperative findings to predict conversion of LC to OC [18]. Of all the factors, male gender has been considered the one in which conversion to open cholecystectomy has been found more. Repeated episodes

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

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

For correspondence: Dr Jafar Husain, Associate Prof. General Surgery, Dept of General Surgery, Armed Forces Medical College, Sholapur Road, Pune Maharashtra, 411040, India; e-mail: jafarhusain01@gmail.com, contact phone: +9673868394

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

Table 1 — Patient characteristics

Data	Males	Females	P
Age (mean ± SD), years	51.78 ± 11.49	46.45 ± 11.55	0.001
ASA			
Class I	25	79	0.998
Class II	42	119	
Class III	11	24	
Comorbidity			
Diabetes mellitus	8	28	0.001
Hypertension	31	51	
Coronary artery disease	9	19	
Indications for LC			
Chronic cholecystitis	52	174	0.072
Resolved acute cholecystitis	22	31	
Gallstone pancreatitis	3	12	
CBD stones — post-ERCP stone clearance	1	6	
Previous open surgery			
Appendectomy	3	8	0.001
LSCS	0	48	
Others	11	19	

Notes: SD — standard deviation; CBD — common bile duct; ERCP — endoscopic retrograde cholangiopancreatography; LSCS — lower segment caesarean section.

of inflammation, fibrosis and extensive adhesions at Calot's triangle has been postulated as causative factors for this [19]. On the contrary, many studies have failed to support or propose male gender as a risk factor for conversion to OC [11, 14, 20–22].

The purpose of this study was to compare the outcome of laparoscopic cholecystectomy between male and female patients in terms of preoperative factors, intraoperative difficulties and rate of conversion to open cholecystectomy and common postoperative complications.

Materials and methods

This non-randomized, prospective, observational study was conducted at a tertiary care hospital in Northern India from June 2019 to May 2021 in 300 patients: 78 males and 222 females. All the surgeries were performed by two surgeons, with almost same working experience, hence there was not much variation in the expertise available. Various preoperative data was collected from the patients like age, the American Society of Anesthesiologists (ASA) classification, comorbidity, indication for surgery and any preoperative surgery (Table 1).

Table 2. BMI stratification of cases ($p = 0.289$)

BMI	Males	Females
18–20	6	13
20.1–22	13	27
22.1–24	12	37
24.1–26	23	47
26.1–28	19	58
28.1–30	5	40

Body mass index (BMI) was calculated for all patients and was stratified into various groups. Obesity is considered as a contraindication for laparoscopic cholecystectomy as per Cuschieri A. et al. [23] as it was associated with large number of complications. So, any patient with BMI more than 30 was excluded from the study. Hence, our study was BMI-adjusted (Table 2).

Preoperative ultrasonography was done in all cases, wall thickness (total wall thickness, symmetrical/focal wall thickening) and amount of pericholecystic fluid were evaluated. Patients with focal wall thickening were subjected to further investigation and, if diagnosed with gallbladder (GB) carcinoma, were excluded from the study. Those who had acute cholecystitis were initially managed conservatively and then subjected to surgery after 6–8 weeks depending on resolution of symptoms. Repeated ultrasonography was done before the surgery to check for resolution of acute cholecystitis. Various perioperative findings were noted and recorded (Table 3).

Surgery in all patients was started with laparoscopic cholecystectomy under general anaesthesia. The outcomes were measured in terms of time taken to complete surgery, whether laparoscopic cholecystectomy was converted to open cholecystectomy, CBD/cystic duct injury during surgery, common postoperative complications and average length of hospital stay in days (Table 4).

Exclusion criteria:

- gallbladder carcinoma detected during investigation;
- laparoscopic cholecystectomy combined with some other procedures;
- emergency laparoscopic cholecystectomy;
- other confounding factors like gallbladder empyema, gangrenous gallbladder, previous upper abdominal surgery, ASA class 4 or 5;
- BMI more than 30.

Results

The data was analyzed using IBM® SPSS® software version 23.0. All qualitative data was described as frequency and quantitative data as mean and standard deviation. Various parameters were analyzed in males and females for any significant differences using chi-square test. Student’s t-test was used to analyze significant differences in the operative time for two genders. P value less than 0.05 was taken as significant.

A total of 300 patients were included in the study, 222 females and 78 males. Mean age of presentation in female patients was (46.45 ± 11.55) years ranging from 21 years to 71 years and in males, (51.78 ± 11.49) years ranging from 36 years to 76 years. This difference was statistically significant (p = 0.001). The other significant preoperative differences between men and women were comorbidity (p = 0.001) and previous surgeries (p = 0.001). However, the ASA class under which the patients were operated was not significant (p = 0.998). Various indications for surgery to include chronic cholecystitis, resolved acute cholecystitis, gallstone-induced pancreatitis and CBD stone had no statistical difference between males and females (p = 0.072).

Body mass index of all patients was calculated and was divided in various groups. All individuals whose BMI was above 30 were excluded from the study. There was no statistical difference between male and female patients (p = 0.289)

Various intraoperative findings were studied and compared between males and females in our study. Gallbladder was contracted in 26 male patients and 49 females. In the rest of patients, it was distended. This finding was statistically insignificant (p = 0.103). Ability to hold GB with forceps was difficult in 23 men and 32 women which was statistically significant (p = 0.003). Adhesions around gallbladder were vascular in 13 male and 18 female patients, fibrotic — in 18 and 28, respectively, and flimsy in the rest of patients. The difference between men and women was significant (p = 0.007). Dissection of Calot’s triangle was difficult in 28 male and 38 female patients; in the rest of patients, it was easy which was statistically significant (p = 0.001). Intraoperative blood loss was severe in 10 men and 13 women, moderate in 18 and 25, respectively; in others it was minimal. There was significant difference (p = 0.003) between male and female patients.

The outcome of laparoscopic cholecystectomy was compared between males and females as per various parameters as shown in Table 4. Average operative time was (78.65 ± 43.60) min in men and (52.93 ± 26.73) min in women; this was statistically significant (p = 0.001). There was significant difference (p = 0.013) for conversion of LC to open cholecystectomy. Total of 8 men and 7 women were converted from LC to open cholecystectomy. CBD/cystic

Table 3 — Intraoperative findings and operative difficulties

Findings	Males	Females	P
Anatomy of GB			
Distended	52	173	0.103
Contracted	26	49	
Ability to hold GB with forceps			
Easy	55	190	0.003
Difficult	23	32	
Adhesions around GB			
Flimsy	47	176	0.007
Fibrotic	18	28	
Vascular	13	18	
Dissection of Calot's triangle			
Easy	50	184	0.001
Difficult	28	38	
Intraoperative blood loss			
Minimal	50	184	0.003
Moderate	18	25	
Severe	10	13	

Table 4 — Outcomes of LC

Parameters	Males	Females	P
Average operative time (mean ± SD), min	78.65 ± 43.60	52.93 ± 26.73	0.001
Conversion of LC to OC	8	7	0.013
CBD/cystic duct injury	3	3	0.176
Postoperative complications (30 days):	13	24	0.256
— wound infections;	10	12	0.207
— chest infections;	2	6	0.984
— urinary tract infections	1	6	0.765
Average length of hospital stay (mean ± SD), days	4.833 ± 4.677	2.784 ± 2.658	0.001

duct injury or leak was found equally in 3 male and female patients which was statistically insignificant ($p = 0.176$). Postoperative complications were followed for 30 days. The most common complications were wound infections in the form of surgical site, lung and urinary tract infections. There was no statistical difference ($p = 0.176$) between male and female patients. There was significant difference ($p = 0.001$) for average length of hospital stay. An average hospital stay was (4.833 ± 4.677) days for men and (2.784 ± 2.658) days for women.

Discussion

Laparoscopic cholecystectomy is one of the most common laparoscopic procedures and is the treatment of choice for cholelithiasis. Its advantages are less invasiveness, less pain, early ambulation and early return to work. Factors affecting the outcome in terms of conversion to open cholecystectomy has been heavily investigated. Many studies have shown age (> 65 years) as an independent factor for higher complications and higher morbidity [23–28].

Male gender has also been advocated as independent risk factor for higher morbidity in many studies. Various contributing factors like advanced GB diseases, gangrenous cholecystitis and necrotizing cholecystitis were significantly higher in males [27]. Rosen et al. [29] found in their study that male gender was not an independent risk factor for higher morbidity or conversion to open cholecystectomy. However, Kanaan et al. [16] and Simopolous et al. [30] reported that men have increased level of difficulty in dissection and increased rate of conversion to open cholecystectomy. This study compares intraoperative characteristics and difficulties faced and outcome of surgery in terms of various complications, CBD injury/cystic duct leak, length of hospital stay between male and female patients. Various known confounding factors like gangrenous cholecystitis, necrotizing cholecystitis, suspected GB carcinoma were excluded from the study. In this study, we found that men were of significantly higher age compared to women. Most of the patients had ASA class I and II in both comparative groups. An indication for previous surgery was chronic cholecystitis in most patients, and there was no significant difference between male and female group.

In many studies [31, 32], obesity and BMI > 30 has been associated with increased difficulty during surgery and increased postoperative complications. Hence, patients with BMI > 30 were excluded from this study. BMI of all patients were calculated and stratified in 6 groups. There was no statistical difference ($p = 0.289$) between female and male patients.

The outcome of this study was evaluated in terms of average operating time, percentage of patients in which laparoscopic cholecystectomy was converted to open cholecystectomy, CBD and cystic duct injury, postoperative complications and average hospital stay.

The mean operating time was 61 mins that is almost the same compared to other studies [23, 25]. However, average operating time for men was (78.65 ± 43.60) min which was significantly higher ($p = 0.001$) than for women — (52.93 ± 26.73) min. Various intraoperative factors like more difficult dissection around Calot's triangle, more vas-

cular adhesions and more blood loss are important factors responsible for this.

In our center, LC has been offered to all patients requiring cholecystectomy. We believe that conversion to open cholecystectomy is a safe strategy rather than a complication [20, 30]. In our study, the overall rate of conversion to open cholecystectomy is 0.6 % which is less compared to many series [11, 14, 25]. As all the patients in our study had BMI less than 30, completing LC is technically easier compared to the obese individuals [31, 32]. Secondly, all the surgeries were done by two surgeons with almost similar experience and using a standard approach. Conversion of LC to OC was done in 8 male and 7 female patients which was significant ($p = 0.013$). This is similar to other study [27].

Despite intraoperative cholangiogram not being done, the overall rate of CBD injury/cystic duct leak was 2.0 % that is almost similar to other studies which range between 0.7–2.1 % [23, 30, 32]. There was no significant difference between men and women ($p = 0.176$).

Overall, the complication rate in our study is 10.2 % which is higher than in other studies [23, 25, 32], most complications were managed conservatively. In our study, though complications were common in females compared to males, it was statistically insignificant ($p = 0.256$).

Average hospital stay was (4.833 ± 4.677) days for men and (2.784 ± 2.658) days for women. It was significantly higher in male patients ($p = 0.001$) that was probably due to the fact that men were comparatively older than women (0.001). Other factors which probably contributed to longer hospital stay are more frequent comorbid conditions (0.001) and upper abdominal surgeries compared to females (0.001).

Conclusions

This study concludes that intraoperative difficulties were more common in males as compared to females. The average operating time, conversion of laparoscopic to open cholecystectomy and postoperative hospital stay were significantly higher in men than in women. However, the incidence of CBD injury/cystic duct leak and postoperative complications was statistically the same for both genders. Further, it would require more studies to conclude whether male gender is an independent risk factor for difficult laparoscopic cholecystectomy.

References

1. McKernan JB, Champion JK. Access techniques: Veress needle — initial blind trocar insertion versus open laparoscopy with the Hasson trocar. *Endosc Surg Allied Technol.* 1995;3:35.
2. Ballem RV, Rudomanski J. Techniques of pneumoperitoneum. *Surg Laparosc Endosc.* 1993;3:42.
3. McMahon AJ, Russell IT, Baxter JN et al. Laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy: a randomised trial. *Lancet.* 1994;343:135–138.
4. Berggren U, Gordh T, Grama D, Haglund U, Rastad J, Arvidsson D. Laparoscopic versus open cholecystectomy: hospitalization, sick leave, analgesia and trauma responses. *Br J Surg.* 1994;81:1362–1365.
5. Trondsen E, Reiertsen O, Andersen OK, Kjaersgaard P. Laparoscopic and open cholecystectomy: a prospective, randomized study. *Eur J Surg.* 1993;159:217–221.

6. Alexander JJ. Pain after laparoscopy. *Br J Anaesth*. 1997;79:369.
7. Rademaker BM, Kalkman CJ, Odoom JA et al. Intraperitoneal local anaesthetics after laparoscopic cholecystectomy: effects on postoperative pain, metabolic responses and lung function. *Br J Anaesth*. 1994;72:263.
8. Lee IO, Kim SH, Kong MH et al. Pain after laparoscopic cholecystectomy: the effect and timing of incisional and intraperitoneal bupivacaine. *Can J Anaesth*. 2001;48:545.
9. Ghnnam W, Malek J, Shebl E, Elbeshry T, Ibrahim A. Rate of conversion and complications of laparoscopic cholecystectomy in a tertiary care centre in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine*. 2010;30(2):145-148. doi: 10.4103/0256-4947.60521.
10. Gupta N, Ranjan G, Arora MP, Binita Goswami, Poras Choudhary, Arun Kapur et al. Validation of a scoring system to predict difficult laparoscopic cholecystectomy. *International Journal of Surgery*. 2013;11:1002-1006.
11. Kama NA, Doganay M, Dolapci M, Reis E, Atli M, Kologlu M. Risk factors resulting in conversion of laparoscopic cholecystectomy to open cholecystectomy. *Surgical Endoscopy*. 2001;15(9):965-968.
12. Daradkeh S. Laparoscopic cholecystectomy: what are the factors determining difficulty? *Hepatogastroenterology*. 2001 Jan-Feb;48(37):76-78.
13. Jorgensen JO, Hunt DR. Laparoscopic cholecystectomy. A prospective analysis of the potential causes of failure. *Surg Laparosc Endosc*. 1993;3:49-53.
14. Fried GM, Barkun JS, Sigman HH et al. Factors determining conversion to laparotomy in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg*. 1994;167(1):35-39.
15. Ahmet Alponat, Cheng K, Bee C Koh, Andrea R, Peter MY Goh. Predictive factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg*. 1997;21:629-633.
16. Kanaan SA, Murayama KM, Merriam LT, Dawes LG, Prys-towsky JB, Reye RB, Jochi RJ. Risk factors for conversion of laparoscopic to open cholecystectomy. *J Surg Res*. 2002;106:20-24.
17. Vivek MA, Augustine AJ, Rao R. A comprehensive predictive scoring method for difficult laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Minimal Access Surgery*. 2014;10:62-7.
18. Michael Sugrue, Shaheel M Sahebally, Luca Ansaloni, Martin D Zielinski. Grading operative findings at laparoscopic cholecystectomy — a new scoring system. *World Journal of Emergency Surgery*. 2015;10:14.
19. Yol S, Kartal A, Vatansev C, Aksoy F, Toy H. Sex as a factor in conversion from laparoscopic cholecystectomy to open surgery. *JSLs*. 2006;10(3):359-363.
20. Wiebke EA, Pruitt AL, Howard TJ, Jacobson LE, Broa-die LE, Goulet RJ. Conversion of laparoscopic to open cholecystec-tomy: an analysis of risk factors. *Surg Endosc*. 1996;10:742-745.
21. Gronroos JM, Homolainen MT, Karvonen J, Gullichsen R, Laine S. Is male gender a risk for bile duct injury during laparo-scopic cholecystectomy? *Langenbecks Arch Surg*. 2003;388:261-264.
22. Liu CL, Fan ST, Lai EC, Lo CM, Chu KM. Factors affecting the conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery. *Arch Surg*. 1996;131(1):98-101.
23. Cuschieri A, Dubois F, Mouiel J, Mouret P, Becker H, Buess G et al. The European experience with laparoscopic cholecyst-ectomy. *Am J Surg*. 1991;161:385-7.
24. Al-Mulhim AA. Male gender is not a risk factor for the out-come of laparoscopic cholecystectomy: a single surgeon experience. *Saudi J Gastroenterol*. 2008;14:73-79.
25. Sanabria JR, Gallinger S, Croxford R, Strasberg SM. Risk factors in elective laparoscopic cholecystectomy for conversion to open cholecystectomy. *J Am Coll Surg*. 1994;179:696-704.
26. Jansen S, Jorgensen J, Caplehorn J, Hunt D. Preoperative ultrasound to predict conversions in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc*. 1997;7:121-123.
27. Brodsky A, Matter I, Sabo E, Cohen A, Abrahamson J, El-dar S. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: can the need for conversion and the probability of complications be predicted? A prospective study. *Surg Endosc*. 2000;14:755-760.
28. Merriam LT, Kanaan SA, Dawes LG, Angelos P, Prys-towsky JB, Rege RV et al. Gangrenous cholecystitis: analysis of risk factors and experience with laparoscopic cholecystectomy. *Surgery*. 1999;126:680-685.
29. Rosen M, Brody F, Ponsky J. Predictive factors for conver-sion of laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg*. 2002;184:254-8.
30. Simopoulos C, Botaitis S, Polychronidis A, Tripsianis G, Ka-rayiannakis AJ. Risk factors for conversion of laparoscopic cholecyst-ectomy to open cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2005;19:905-9.
31. Nachnani J, Supe A. Preoperative prediction of difficult lapa-roscopic cholecystectomy using clinical and ultrasonographic param-eters. *Indian J Gastroenterol*. 2005;24:16-18.
32. Ibrahim S, Tay KH, Lim SH et al. Risk factors for conversion to open surgery in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg*. 2006;30:1698-1704.

Received 25.10.2022

Revised 10.11.2022

Accepted 15.11.2022 ■

Information about authors

Brajesh Kumar, Associate Prof. Surgery, Command Hospital Lucknow, Uttar Pradesh, India
 S. Anand, Professor Surgery & Onco Surgeon, Command Hospital Pune, Maharashtra, India
 Jafar Husain, Associate Professor Surgery, Armed Forces Medical College, Pune, Maharashtra, India; <https://orcid.org/0000-0003-2400-1473>
 Rajesh Sahu, Professor, Dept of Community Medicine, Armed Forces Medical College, Pune Maharashtra, India
 Manas Pattnaik, Assistant Prof. General Surgery, Command Hospital Lucknow, Uttar Pradesh, India
 Vipin Venugopal Nair, Associate Prof. Surgery & Reconstructive Surgeon, Armed Forces Medical College, Pune Maharashtra, India; <https://orcid.org/0000-0001-6903-6368>
 R. Nagamahendran, Assistant Prof. General Surgery, Armed Forces Medical College, Pune Maharashtra, India; <https://orcid.org/0000-0002-9854-7236>

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. No financial support.

Authors' contribution. *Brajesh Kumar* — concept of the study, definition of intellectual content, literature search, clinical studies, data acquisition, manuscript preparation, guarantor; *S. Anand* — concept and design of the study, definition of intellectual content, data analysis, manuscript review; *Jafar Husain* — concept and design of the study, clinical studies, data acquisition, statistical analysis, manuscript preparation, manuscript review, guarantor; *Rajesh Sahu* — concept and design of the study, data analysis, statistical analysis, manuscript editing; *Manas Pattnaik* — definition of intellectual content, literature search, clinical studies, data acquisition, statistical analysis, manuscript preparation, manuscript editing, manuscript review; *Vipin Venugopal Nair* — design of the study, literature search, clinical studies, data acquisition, manuscript editing; *R. Nagamahendran* — concept of the study, manuscript preparation, manuscript review, guarantor.

Brajesh Kumar¹, S. Anand², Jafar Husain³, Rajesh Sahu³, Manas Pattnaik¹, Vipin Venugopal Nair³, R. Nagamahendran³

¹ Command Hospital Lucknow, Uttar Pradesh, India

² Command Hospital Pune, Maharashtra, India

³ Armed Forces Medical College, Pune, India

Порівняння результатів лапароскопічної холецистектомії в чоловіків і жінок: проспективне обсерваційне дослідження з поправкою на індекс маси тіла

Резюме. Актуальність. Лапароскопічна холецистектомія стала операцією вибору при лікуванні симптоматичного холелітіазу та замінила відкриту холецистектомію. За останні 2–3 десятиліття проведено численні дослідження і впроваджено бальну систему, що дозволяє прогнозувати частоту конверсії лапароскопічної холецистектомії у відкриту. Нещодавно було розроблено кілька бальних систем, що включають оцінку різних інтраопераційних результатів, для прогнозування цієї конверсії. У літературі немає досліджень з оцінки ускладнень лапароскопічної холецистектомії залежно від статі й маси тіла. **Мета:** порівняти результати лапароскопічної холецистектомії в пацієнтів чоловічої та жіночої статі щодо передопераційних факторів, інтраопераційних труднощів, частоти конверсії у відкриту холецистектомію та поширених післяопераційних ускладнень. **Матеріали та методи.** Це нерандомізоване проспективне обсерваційне дослідження проводилося в лікарні третинної медичної допомоги в Північній Індії з червня 2019 року по травень 2021 року. Було зібрано різні передопераційні дані, такі як вік пацієнтів, клас за Американським товариством анестезіологів (ASA), супутні захворювання, показання до хірургічного втручання, результати передопераційної ультрасонографії, будь-яка попередня операція. Втручання в усіх хворих розпочато з лапароскопічної холецистектомії під загальною анестезією. Результати оцінювали з урахуванням часу, необхідного для

завершення операції, конверсії лапароскопічної холецистектомії у відкриту, пошкодження загальної жовчної/міхурової протоки під час втручання, поширених післяопераційних ускладнень і середньої тривалості перебування в лікарні в днях. **Результати.** Усього в дослідження було включено 300 пацієнтів: 222 жінки та 78 чоловіків. Середній вік жінок становив $(46,45 \pm 11,55)$ року, коливаючись у діапазоні від 21 до 71 року, а чоловіків — $(51,78 \pm 11,49)$ року (36–76 років). Ця різниця була статистично значущою ($p = 0,001$). Іншими значущими передопераційними відмінностями між чоловіками та жінками були супутня патологія ($p = 0,001$) та попередні операції ($p = 0,001$). Однак клас ASA, за яким пацієнти були прооперовані, не був значущим ($p = 0,998$). Різні показання до хірургічного втручання, включаючи хронічний холецистит, завершений гострий холецистит, панкреатит, викликаний жовчнокам'яною хворобою, і камінь загальної жовчної протоки, не мали статистичних відмінностей між чоловіками та жінками ($p = 0,072$). **Висновки.** Це дослідження дозволило зробити висновок, що інтраопераційні труднощі частіше спостерігалися в пацієнтів чоловічої статі, ніж у жінок. Середній час операції, частота конверсії лапароскопічної холецистектомії у відкриту та тривалість післяопераційного перебування в стаціонарі були значно вищими в чоловіків, ніж у жінок.

Ключові слова: лапароскопічна холецистектомія; холецистит; малоінвазивна хірургія

Діденко В.І., Ягмур В.Б., Меланіч С.Л., Демешкіна Л.В., Сімонова О.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Модифікація образу життя в лікуванні рефрактерної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та неалкогольної жирової хвороби печінки. Клінічний випадок

Резюме. У статті наведено клінічний випадок рефрактерної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у пацієнтки з неалкогольною жировою хворобою печінки та морбідним ожирінням. Пацієнтка 38 років звернулась у клініку зі скаргами на печію до 5–6 разів на день, інші прояви больового та диспептичного синдромів. При дообстеженні було діагностовано морбідне ожиріння, рефрактерна ГЕРХ з ерозивним езофагітом та стеатоз печінки. Був розроблений комплекс лікувальних заходів, що містив модифікацію способу життя, прийом інгібіторів протонної помпи та препаратів урсодезоксихолевої кислоти. За період спостереження — 16 місяців — поступове зниження маси тіла супроводжувалось зменшенням частоти печії. У результаті пацієнтка втратила 49 кг маси тіла. При контрольному інструментальному дослідженні спостерігалась позитивна динаміка щодо показників сонографічного та ендоскопічного досліджень, зменшення жорсткості печінки за даними еластографії. Наведено огляд літератури щодо зв'язку ожиріння, стеатозу та рефлюксної хвороби. **Висновок.** Ожиріння та пов'язана з ним жирова хвороба печінки можуть бути додатковими факторами розвитку рефрактерної ГЕРХ, а суттєве зниження маси тіла приводить як до регресування ГЕРХ, так і до поліпшення показників, що характеризують структурний стан печінки.

Ключові слова: рефрактерна гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; ожиріння; стеатоз печінки; еластометрія; стеатометрія

Вступ

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) вважається рефрактерною за наявності епізодів печії, що присутні щонайменше три рази на тиждень та не зникають при використанні подвійної дози інгібіторів протонної помпи протягом 8–12 тижнів.

Клінічний випадок

Пацієнтка Ж., 38 років, звернулась у клініку зі скаргами на печію до 5–6 разів на день, що посилюється після їжі, фізичних навантажень, при нахилі тулуба та вночі, відрижку повітрям, розпирюючий біль у правому підребер'ї, слабкість, швидку втомлюваність, дратівливість, поганий сон. Із анамнезу хвороби: вищенаведені скарги турбують близько 5 років. За даними попередніх досліджень встановлено діагноз:

гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. Ерозивний рефлюкс-езофагіт. Пацієнтка вимушена щоденно приймати інгібітори протонної помпи, іноді у подвійній дозі, періодично приймає альгірати та прокінетики.

В анамнезі життя — гіпертонічна хвороба II стадії, тонзилектомія у дитинстві.

Дані фізикального дослідження: гіперстенічної тілобудови, значно підвищеного харчування. Маса тіла — 135 кг, зріст — 166 см. ІМТ — 49 кг/м². Підшкірна клітковина розвинута надмірно, розподілена нерівномірно, за андройдним типом, з переважанням у ділянці живота. Шкірні покриви, склери фізіологічного забарвлення. Язик вологий, чистий. Живіт м'який, помірно болісний у правому підребер'ї та надчеревній ділянці, печінка, селезінка не пальпуються.

Езофагогастроуденоскопія від 10.02.2021 р. Стравохід вільно прохідний. Z-лінія чітка, розташована на 40 см від різців і на 1 см вища за хіатус, який змикається не щільно. Слизова стравоходу в нижній третині білувата, потовщена, з кількома лінійними ерозіями 6–8 мм. Палісадні судини не визначаються. CLE немає. В ретрофлексії кардіальна складка 2 ступеня (за Hill). Шлунок має звичайну форму. У просвіті шлунка — помірна кількість секреторної рідини. Складчастість добре виражена, перистальтика простежується. Слизова оболонка шлунка в тілі рожева, в антральному відділі — вогнищево гіперемована. Воротар округлий, вільно прохідний. Дванадцятипала кишка: слизова цибулини рожева, в позацибулинному відділі — рожева, складчаста. ВДС чітко не візуалізується. **Висновок.** Ерозивний рефлюкс-езофагіт (ст. В за LA класифікацією). Недостатність нижнього стравохідного сфінктера. Гастропатія еритематозна, переважно антрального відділу шлунка. Уреазний тест негативний.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини від 11.02.2021 р. Розміри печінки збільшені, товщина лівої частки — 80 мм, правої — 175 мм. Контури рівні, нечіткі, край закруглений, паренхіма неоднорідна, дрібнозерниста, ехогенність значно підвищена. Жовчні протоки не ущільнені, не розширені, холедох не розширений. Судини портального тракту не розширені. Виразене дорсальне затухання ультразвуку. Печінкові судини змінені, стінки ущільнені, рисунок згладжений. Дані зсувно-хвильової еластометрії печінки — 7,8 кПа, що відповідає фіброзу 2–3 ступеня, стеатометрії — 343 дБ, що відповідає стеатозу 3 ступеня. **Висновок:** УЗ-ознаки стеатогепатиту, фіброзу 2–3 ст., стеатозу 3 ступеня.

Дані загального аналізу крові — без патології, біохімічного аналізу крові: білірубін 21,5 мкмоль/л, АЛТ 156 Од/л, АСТ 89 Од/л, індекс НОМА — 11,9.

Хвора була проконсультована психотерапевтом, який встановив діагноз «розлад харчової поведінки». Була проведена бесіда стосовно негативних наслідків

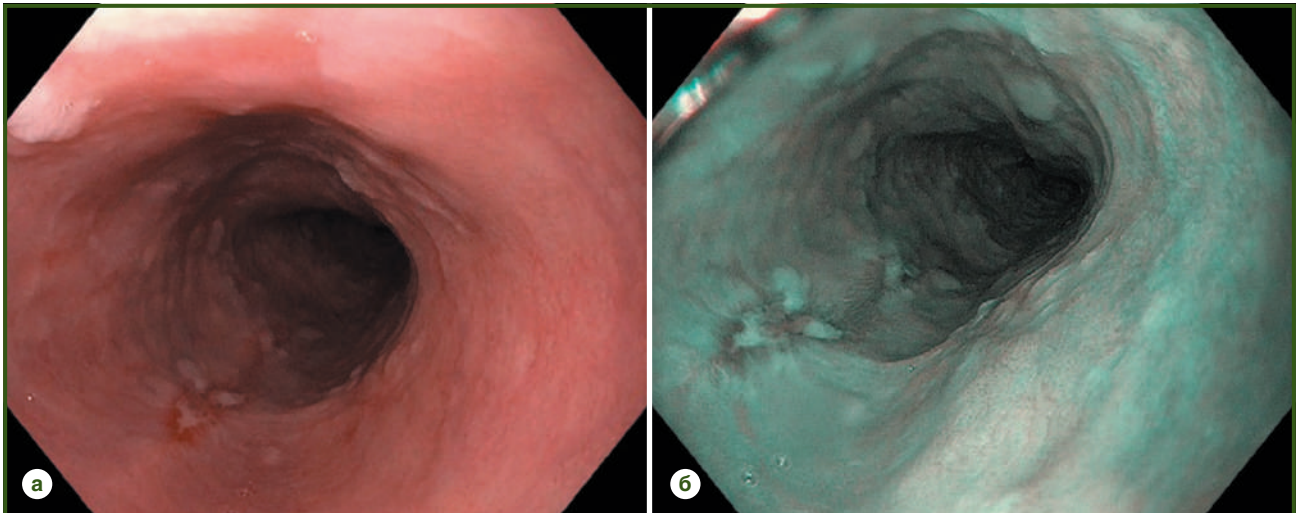


Рисунок 1 — Пацієнтка Ж. Ендофото стравоходу. Ерозивний рефлюкс-езофагіт (ст. В за LA класифікацією); огляд у білому світлі (а) й у режимі NBI (б)

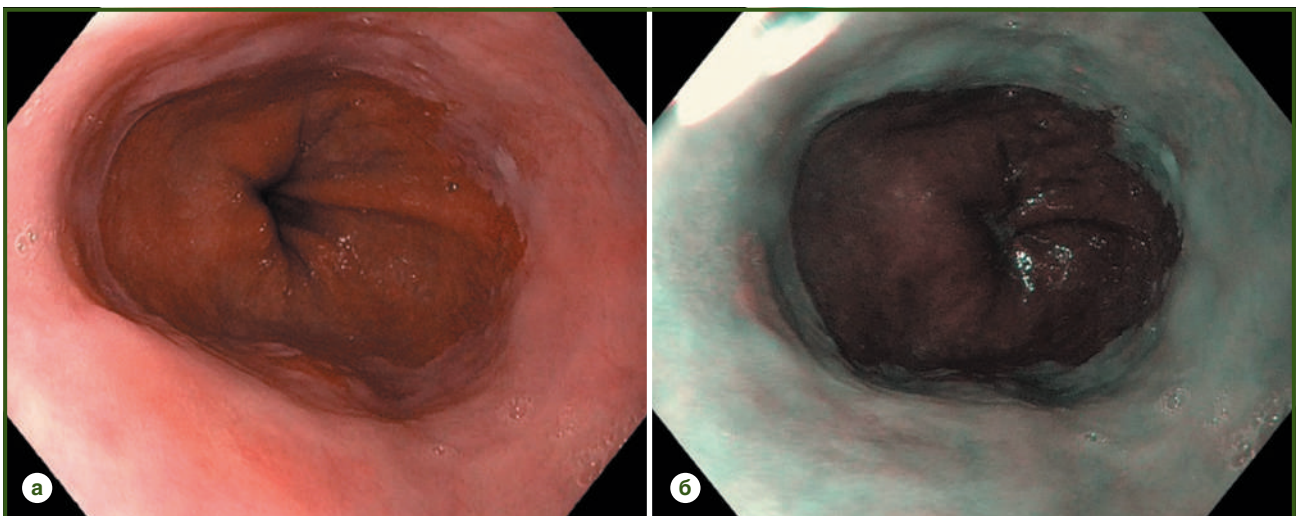


Рисунок 2 — Пацієнтка Ж. Ендофото стравоходу. Неерозивний рефлюкс-езофагіт; огляд у білому світлі (а) і в режимі NBI (б)

«заїдання» стресу та призначена відповідна психокоригуюча терапія. Дієтологом були розроблені індивідуальні рекомендації щодо дієти, що містили 5-разове харчування малими порціями, обмеження вживання вуглеводів та жирів.

Таким чином, у комплекс лікувальних заходів було додано дієто- та психотерапію. Крім того, пацієнтка продовжила прийом інгібіторів протонної помпи (за потребою) та періодично — альгінатів. Кожні 15–16 тижнів призначалась контрольна консультація для корекції лікування. Максимальне зниження маси тіла — 35 кг спостерігалось у перші 4 місяці. Під час другого візиту пацієнтка почала скаржитись на посилення відчуття тяжкості у правому підребер'ї. При контрольному УЗД було виявлено збільшення розмірів жовчного міхура та поява сладжу у просвіті. Для запобігання формуванню конкрементів було призначено прийом урсодезоксихолевої кислоти у дозі 1000 мг на добу.

Езофагогастродуоденоскопія від 14.04.2021 р. Стравохід вільно прохідний. Z-лінія чітка, розташована на 40 см від різців і на 1 см вища за хіатус, який змикається нещільно. Слизова стравоходу в нижній третині білувата, потовщена. Палісадні судини не визначаються. CLE немає. У ретрофлексії кардіальна складка 2 ступеня (за Hill). Шлунок має звичайну форму. У просвіті шлунка помірна кількість секреторної рідини. Складчастість добре виражена, перистальтика простежується. Слизова оболонка шлунка в антральному відділі помірно вогнищево гіперемована. Воротар округлий, вільно прохідний. Дванадцятипала кишка: слизова цибулини рожева, у позацибулинному відділі — рожева, складчаста. ВДС чітко не візуалізується. **Висновок.** Неерозивний рефлюкс-езофагіт. Недостатність нижнього стравохідного сфінктера. Гастропатія еритематозна, переважно антрального відділу шлунка.

Спостереження за пацієнткою тривало 16 місяців. На рис. 3 наведено частоту нападів печії у середньому за тиждень та динаміку зменшення маси тіла.

При контрольному обстеженні пацієнтки через 16 місяців від початку спостереження маса тіла зменшилась на 49 кг — під час останньої консультації пацієнтка важила 86 кг, ІМТ становив 31 кг/м². Епізоди печії зменшились до двох на тиждень, залишаються скарги на періодичну відрижку повітрям.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини у динаміці: розміри печінки зменшились, товщина лівої частки — 78 мм, правої — 145 мм. Контури рівні, нечіткі, край заокруглений, паренхіма однорідна, ехогенність дещо підвищена. Жовчні протоки не ущільнені, не розширені, холедох не розширений. Судини портального тракту не розширені. Слабке дорсальне затухання ультразвуку. Дані зсувно-хвильової еластометрії печінки — 6,4 кПа, що відповідає фіброзу 1 ст. (в умовах жирової хвороби печінки), стеатометрії — 260 дБ, що відповідає стеатозу 2 ступеня. **Висновок.** УЗ-ознаки стеатогепатиту, фіброзу 1 ст., стеатозу 2 ступеня. Дані лабораторних досліджень після лікування також продемонстрували позитивну динаміку:

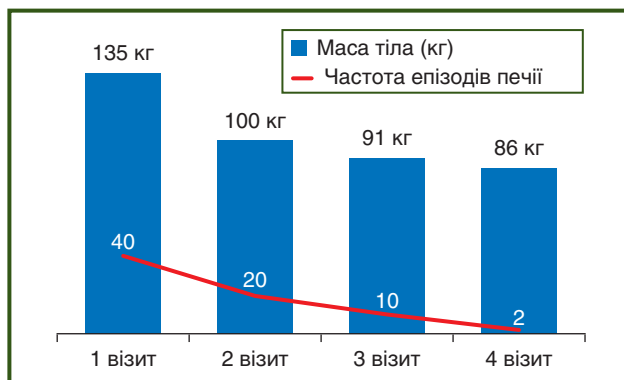


Рисунок 3 — Частота нападів печії та динаміка маси тіла протягом періоду спостереження

загальний аналіз крові без патології, біохімічне дослідження: білірубін — 18,2 мкмоль/л, АЛТ — 35 Од/л, АСТ — 17 Од/л.

Обговорення результатів та огляд літератури

Протягом останніх десятиліть поширеність ГЕРХ зростає приблизно на 4 % на рік, що відбувається паралельно з епідемією ожиріння та з пов'язаним з нею збільшенням частоти неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [1]. Так, за даними метааналізу 2016 року, глобальна поширеність НАЖХП, яку діагностовано за допомогою радіологічних досліджень, вже становить 25,24 % (95% ДІ 22,10–28,65). Після стратифікованого аналізу за регіонами поширеність у Європі та Північній Америці — 23,71 % (95% ДІ 16,12–33,45) та 24,13 % (95% ДІ 19,73–29,15) відповідно, поширеність в Азії — 27,37 % (95% ДІ 23,29–31,88) [2].

Очевидний зв'язок між ГЕРХ та жировою хворобою печінки статистично підтверджений у декількох когортних дослідженнях. Так, метааналіз, проведений Karn Wijarnpreescha із співавт., містив дані восьми досліджень за участю 31 322 пацієнтів. За його результатами, ризик НАЖХП серед пацієнтів із ГЕРХ був значно вищим, ніж серед тих, хто не мав цієї хвороби [5]. Ці дані збігаються із отриманими у перехресному обсерваційному дослідженні результатами Н. Yuan зі співавт. (2022 р.). 3002 пацієнти були розподілені на групи з ГЕРХ та без неї [4]. Поширеність НАЖХП була вірогідно вищою серед групи із рефлюксною хворобою ($p = 0,001$). При проведенні однофакторного аналізу наявність НАЖХП була ідентифікована як фактор ризику рефлюксної хвороби (OR 1,5; 95% ДІ 1,2–1,9; $p = 0,001$). З урахуванням інших показників, таких як ІМТ, окружність талії, рівень ліпідів та кров'яний тиск, кореляція між НАЖХП та ГЕРХ послаблювалась, але залишалась вірогідною (OR 1,408; 95% ДІ 1,1–1,8; $p = 0,010$) [5].

У 2021 р. опубліковано перше дослідження, яке продемонструвало позитивний зв'язок між сурогатним маркером стеатозу печінки — контрольованим параметром ультразвукового затухання (CAP) та ступенем ГЕРХ. У проспективному обстеженні за участю 937 хворих із метаболічним синдромом було показано, що

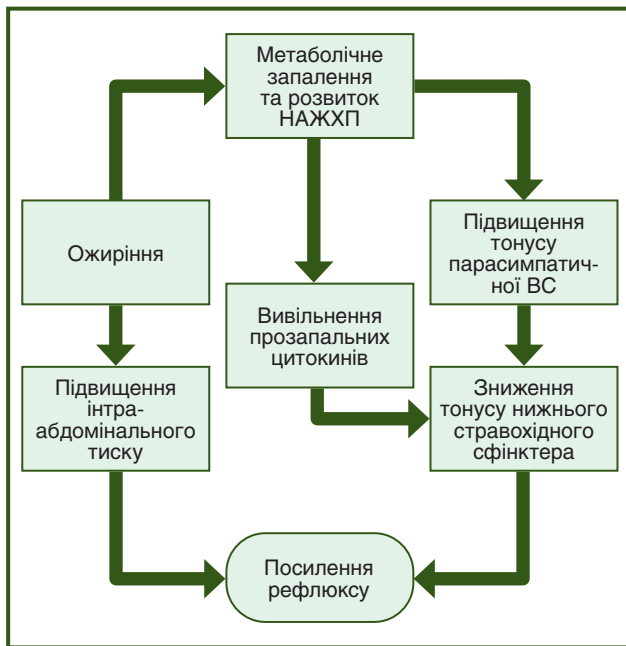


Рисунок 4 — Патогенетичні зв'язки між метаболічною хворобою печінки та рефлюксною хворобою

у пацієнтів із підвищеним САР частіше спостерігалась GERX ступеня В та С порівняно із пацієнтами з нормальним САР. Крім того, при багатофакторному аналізі було виявлено позитивну кореляцію між САР та діафрагмальною грижею [6]

Зв'язок між двома патологіями — рефлюксною хворобою та НАЖХП пояснюється існуванням декількох спільних факторів. Так, відомо, що в патогенезі GERX важливе місце посідають порушення релаксації нижнього стравохідного сфінктера, зниження його тиску та підвищення розтяжності [7, 8]. Стеатоз, що часто супроводжує ожиріння, є наслідком також і надмірного накопичення вісцерального жиру. Останній є чинником підвищення внутрішньочеревного тиску, виникнення антиперистальтичних хвиль, послаблення антирефлюксного бар'єра та виникнення закидів [9].

Крім підвищеного внутрішньочеревного тиску на нижній стравохідний сфінктер як при GERX, так і при НАЖХП, на нього впливають особливості автономної нервової системи. Докази цього також базуються на науковому аналізі проспективних досліджень. Серед них поздовжнє когортне дослідження госпітала Самсунг Кангбук у Сеулі та Сувоні (Південна Корея). 33 899 учасників без ознак НАЖХП протягом 8 років (з 2011 по 2018 р.) брали участь у програмі перевірки стану здоров'я. Серед інших обстежень оцінювалась вегетативна активність за допомогою визначення варіабельності серцевого ритму. У середньому через 5,7 року у 6466 учасників розвинулась НАЖХП. Було показано, що ризик розвитку жирової хвороби підвищений у пацієнтів із загальним вегетативним дисбалансом, що демонструє зниження парасимпатичної активності та нещодавнє підвищення симпатичної активності. Ці особливості частіше спостерігались у чоловіків та у суб'єктів без діабету або дисліпідемії [10].

Механізми зв'язку вегетативної дисфункції та НАЖХП ще повністю не з'ясовані, але вже є роботи, що показують роль автономної нервової системи як в регуляції тону кардіального сфінктера, так і у печінковому метаболізмі ліпідів та вуглеводів. Патогенез НАЖХП тісно пов'язаний з інсулінорезистентністю (ІР), при якій відбувається порушення супресії ліполізу у жировій тканині, результатом чого є підвищення надходження вільних жирних кислот із жирової тканини у печінку. Показано, що пряма симпатична іннервація адипоцитів може стимулювати ліполіз і таким чином брати участь у виникненні ІР унаслідок підвищення рівня вільних жирних кислот [11]. Більша частина печінкових ТГ у пацієнтів із НАЖХП походять з ліполізу білої жирової тканини, який стимулюється ІР та симпатичною активацією. Деякі дослідження продемонстрували, що блукаючий нерв, який має холінергічну дію, має протективний ефект при запаленні, яке обумовлене ожирінням та іншими метаболічними ускладненнями [12, 13]. Т. Nishio та співавт. показали, що холінергічна стимуляція відіграє ключову роль у регулюванні запальної відповіді клітинами Купфера та наприкінці призводить до гальмування розвитку НАЖХП [14]. Парасимпатичні гілки вегетативної нервової системи можуть гальмувати секрецію ліпопротеїнів дуже низької щільності на ранніх стадіях НАЖБП [15, 16].

Концепт «метаболічного запалення», що був запропонований N. Gehrke як стан, наявний при НАЖХП [17], пояснює прогресування жирового гепатозу печінки та позапечінкових патологій. Метаболічне запалення призводить до системних ефектів, що втілюються у зсувах у популяціях імунних клітин та гуморальних факторів. Наприклад, було виявлено, що у пацієнтів із НАЖХП підвищені прозапальні цитокіни — інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6 [18, 19]. Водночас ці цитокіни можуть послаблювати контрактильні властивості нижнього стравохідного сфінктера та посилювати рефлюкс [20].

У нашому дослідженні пацієнтка мала ожиріння III ступеня, метаболічну жирову хворобу печінки та рефрактерну GERX. Усі три стани пов'язані як механічними та біохімічними, так і нейрогуморальними шляхами (рис. 4). У результаті модифікації стилю життя та після значного зниження маси вміст жиру у печінці за даними стеатографії зменшився, вираженість метаболічного синдрому зменшилась та при ендоскопічному дослідженні відбулась епітелізація ерозій стравоходу (не виявлені ерозивні зміни у стравоході). Треба зазначити, що, незважаючи на позитивну ендоскопічну динаміку, що спостерігалась вже через два місяці, скарги на печію ще залишались. Це так звані «рефрактерні симптоми GERX», коли інструментальні ознаки езофагіту не виявляються, а скарги тривають. Треба зазначити той факт, що після початку інтенсивної втрати маси тіла пацієнтки у жовчному міхурі з'явились ознаки мікролітіазу. Взагалі, як надмірна маса тіла, так і швидка її втрата вважаються факторами ризику формування конкрементів у жовчному міхурі. Холелітіаз виникає у зв'язку із змінами у співвідношенні

холестерину та жовчних кислот у жовчі та зниженням скоротливості міхура на тлі низькожирової дієти [21, 22]. Пацієнтці був призначений додатковий прийом урсодезоксихолевої кислоти, і при контрольному УЗД розміри жовчного міхура були в нормі, ознак сладжу не спостерігалось. За даними контрольної еласто- та стеатометрії, як жорсткість печінки, так і показники ультразвукового затухання, що характеризують вміст жиру у печінці, поліпшилися.

Висновки

Ожиріння та пов'язана з ним жирова хвороба печінки можуть бути додатковими факторами розвитку рефрактерної ГЕРХ, а суттєве зниження маси тіла приводить як до регресування ГЕРХ, так і до поліпшення показників, що характеризують структурний стан печінки.

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

Список літератури

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014. Vol. 63 № 6. P. 871-80. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
2. Herregods T.V., Bredenoord A.J., Smout A.J. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era. *Neurogastroenterol Motil*. 2015. Vol. 27. № 9. P. 1202-13. doi: 10.1111/nmo.12611.
3. Wijarnpreecha K., Panjawanatnan P., Thongprayoon C., Jaruvongvanich V., Ungprasert P. Association between gastroesophageal reflux disease and nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2017. Vol. 23. № 6. P. 311-317. doi: 10.4103/sjg.SJG_161_17.
4. He Y., Duan Z.J., Wang C.F., Wei Y.S., Cai M.X. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease Increases the Risk of Gastroesophageal Reflux Symptoms. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022. Vol. 15. P. 199-207. doi: 10.2147/DMSO.S339428.
5. Matsubayashi Y., Fujihara K., Yamada-Harada M., Mitsuma Y. et al. Impact of metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease on cardiovascular risk by the presence or absence of type 2 diabetes and according to sex. *Cardiovasc Diabetol*. 2022. Vol. 21. № 1. P. 90. doi: 10.1186/s12933-022-01518-4.
6. Mikolasevic I., Poropat G., Filipec Kanizaj T., Skenderovic N., et al. Association between Gastroesophageal Reflux Disease and Elastographic Parameters of Liver Steatosis and Fibrosis: Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurements. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021. 6670065. doi: 10.1155/2021/6670065.
7. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016. Vol. 64. P. 73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
8. Min Y.W., Kim Y., Gwak G.Y., Gu S., Kang D. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the development of reflux esophagitis: A cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 33. № 5. P. 1053-1058. doi: 10.1111/jgh.14042.4.
9. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J. et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021. Vol. 33. № 4. P. e14075. doi: 10.1111/nmo.14075.
10. Jung I., Lee D.Y., Lee M.Y., Kwon H. et al. Autonomic Imbalance Increases the Risk for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 2. P. 752944. doi: 10.3389/fendo.2021.752944.
11. Zeng W., Pirzgalska R.M., Pereira M.M., Kubasova N. et al. Sympathetic neuro-adipose connections mediate leptin-driven lipolysis. *Cell*. 2015. Vol. 163. № 1. P. 84-94. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.055.
12. Wang X., Yang Z., Xue B., Shi H. Activation of the cholinergic antiinflammatory pathway ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Endocrinology*. 2011. Vol. 152. № 3. P. 836-46. doi: 10.1210/en.2010-0855.
13. Pavlov V.A., Tracey K.J. The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012. Vol. 8. № 12. P. 743-54. doi: 10.1038/nrendo.2012.189.
14. Nishio T., Taura K., Iwaisako K., Koyama Y. et al. Hepatic vagus nerve regulates Kupffer cell activation via $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor in nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*. 2017. Vol. 52. № 8. P. 965-976. doi: 10.1007/s00535-016-1304-z.
15. Sabath E., Báez-Ruiz A., Buijs R.M. Non-alcoholic fatty liver disease as a consequence of autonomic imbalance and circadian desynchronization. *Obes Rev*. 2015. Vol. 16. № 10. P. 871-82. doi: 10.1111/obr.12308.08.
16. Bruinstroop E., Fliers E., Kalsbeek A. Restoring the autonomic balance to reduce liver steatosis. *J Physiol*. 2019. Vol. 597. № 18. P. 4683-4684. doi: 10.1113/JP278567.
17. Gehrke N., Schattenberg J.M. Metabolic Inflammation-A Role for Hepatic Inflammatory Pathways as Drivers of Comorbidities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158. № 7. P. 1929-1947.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.020.
18. Jorge A.S.B., Andrade J.M.O., Paraíso A.F., Jorge G.C.B. Body mass index and the visceral adipose tissue expression of IL-6 and TNF-alpha are associated with the morphological severity of non-alcoholic fatty liver disease in individuals with class III obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2018. Vol. 12(2). P. 1-8. doi: 10.1016/j.orcp.2016.03.009.
19. Nelson J.E., Handa P., Aouizerat B., Wilson L. et al. Increased parenchymal damage and steatohepatitis in Caucasian non-alcoholic fatty liver disease patients with common IL1B and IL6 polymorphisms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016. Vol. 44(11-12). P. 1253-1264. doi: 10.1111/apt.13824.
20. Rieder F., Biancani P., Harnett K., Yerian L. et al. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010. Vol. 298(5). P. G571-81. doi: 10.1152/ajpgi.00454.2009.
21. Portincasa P., Moschetta A., Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet*. 2006. Vol. 368(9531). P. 230-9. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69044-2.
22. Shiffman M.L., Sugerman H.J., Kellum J.M., Moore E.W. Changes in gallbladder bile composition following gallstone formation and weight reduction. *Gastroenterology*. 1992. Vol. 103(1). P. 214-21. doi: 10.1016/0016-5085(92)91115-k.

Отримано/Received 03.11.2022

Рецензовано/Revised 19.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 26.11.2022 ■

Information about authors

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

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

S.L. Melanich, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of the Diseases of Liver and Pancreas, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3756-8882>.

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

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

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

Authors' contribution. V.I. Didenko — concept and design of the article; V.B. Yahmur — article writing and editing, reference; S.L. Melanich — pictures # 3 and 4, abstract; L.V. Demeshkina — article writing and editing, reference; O.V. Simonova — diagnostic performance of esophagogastroduodenoscopy, pictures # 1 and 2, article editing.

V.I. Didenko, V.B. Yahmur, S.L. Melanich, L.V. Demeshkina, O.V. Simonova

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

Lifestyle modification in the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease and non-alcoholic fatty liver disease.

A clinical case

Abstract. The article presents a clinical case of refractory gastroesophageal reflux disease (GERD) in a female patient with non-alcoholic fatty liver disease and morbid obesity. A 38-year-old woman came to the clinic with complaints of heartburn up to 5–6 times a day, other manifestations of pain and dyspeptic syndromes. Morbid obesity, refractory GERD with erosive esophagitis, and hepatic steatosis were diagnosed during follow-up examination. A set of treatment measures was developed, which included lifestyle modification, proton pump inhibitors and ursodeoxycholic acid preparations. During the observation period of 16 months, a gradual decrease in body weight was accompanied by a decrease in the frequency of heartburn. As a result, the

patient lost 49 kg. During the control instrumental examination, a positive trend was observed in terms of sonographic and endoscopic indicators, as well as a decrease in liver stiffness according to elastography data. A review of the literature on the correlation between obesity, steatosis and reflux disease is given. **Conclusion.** Obesity and related fatty liver disease can be additional factors for the development of refractory GERD, and a significant reduction in body weight leads to both resolution of reflux disease and improvement of parameters characterizing the structural state of the liver.

Keywords: refractory gastroesophageal reflux disease; obesity; steatosis of the liver; elastometry; steatometry

АФОСИЛ

PHOSPHOcomplex®

у 10

разів потужніший*



Суперсила АФОСИЛА®

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

PHOSPHOcomplex® – торговельна марка Gnosis.

*Мається на увазі підвищення біодоступності до 10 разів в порівнянні зі звичайним силімаріном 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 silipide 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. PIFFERI¹ and E. PERUCCA, Department of Medical Pharmacology, University of Pavia, Italy. ¹Inverni 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. Осюкло, О.О. Федорова. Комбінований захист печінки – основа сучасної гепатопротекції. Рациональна фармакотерапія. 2016. №2 (39). С. 45-52. <https://rphm.com.ua/ua/archive/2016/2%2839%29/pages-45-52/kombinovany-zahist-pechinki-osnova-suchasnoyi-hepatoprotektsiyi->
5. Hawke R.L., Schrieber 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 AE 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 (зранку 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 616.36-003.826:616.379-008.64:577

Осьодло Г.В., Бойчак М.П., Федорова О.О.

Українська військово-медична академія МО України, м. Київ, Україна

Актуальні аспекти застосування Афосилу при коморбідній патології печінки

Резюме. Стаття присвячена огляду даних сучасної літератури щодо доцільності застосування комбінованих гепатопротекторів-холеретиків при коморбідній патології печінки. Пошук літератури проведений у базах даних Scopus, Web of Science, PubMed та інших. Обґрунтовано доцільність застосування комплексу Афосил при хронічних дифузних захворюваннях печінки різної етіології, функціональних порушеннях жовчного міхура й жовчовивідних шляхів, при поєднаних захворюваннях печінки й біліарного тракту, а також за наявності метаболічних розладів, супутньої патології серцево-судинної і сечовидільної систем.

Ключові слова: коморбідна патологія печінки; гепатопротектори; холеретики; Афосил; екстракт артишоку; силімарин; фосфокомплекс силібіну; вітамін Е; піперин; огляд

Однією з особливостей сучасної клініки внутрішніх хвороб є велика поширеність захворювань печінки на тлі невинного зростання коморбідної патології, що обумовлено збільшенням вірусних, токсичних, медикаментозних, аутоімунних впливів на печінку і, що особливо актуально, метаболічних розладів на тлі ожиріння й цукрового діабету. Коморбідні стани дуже характерні для захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), коли одночасно в патологічний процес залучаються органи гастроудоденальної зони, жовчовивідних шляхів і печінки, підшлункової залози, кишечника [1, 19].

Печінка є найбільшою залозою організму людини й центральним органом хімічного гомеостазу. У структурі її патології найпоширенішими є хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП). При багатьох захворюваннях печінки виникають метаболічні порушення, які зберігаються надовго й потребують медикаментозної корекції [21]. З іншого боку, патологічні процеси в інших внутрішніх органах можуть призводити до серйозних порушень метаболізму, імунної відповіді, детоксикаційної та антимікробної функції печінки. Крім того, необхідність щоденного прийому значної кількості лікарських засобів за наявності в пацієнта декількох захворювань збільшує ризик виникнення гепатотоксичності [18]. А як відомо, обов'язковою умовою лікування пацієнтів із коморбідною патологією повинна

бути безпека й добра переносимість препаратів [24]. Саме тому своєчасний раціональний захист печінки за умови коморбідності — найважливіша проблема внутрішньої медицини. Серед препаратів, які використовуються для лікування подібних порушень, можна виділити групу гепатопротекторів.

Гепатопротектори є численною групою лікарських засобів із різними механізмами захисту гепатоцитів від впливу факторів пошкодження. Основними з цих механізмів є мембраностабілізуючий, антиоксидантний, регенеративний, детоксикаційний, жовчогінний і протизапальний, що обумовлює високу терапевтичну ефективність сучасних гепатопротекторів. Дія гепатопротекторів не обмежується рівнем гепатоцитів, а реалізується на рівні всього організму [14, 16].

Гепатопротекторний ефект можуть проявляти різні лікарські засоби, які здатні покращувати метаболічні процеси в організмі, блокувати перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), мати антигіпоксичну активність, стабілізувати й відновлювати структуру клітинних і субклітинних мембран, захищати мітохондріальні й мікросомальні ферменти від ураження, уповільнювати синтез колагену й підвищувати активність колагенази [2]. Залежно від хімічної структури й походження виділяють декілька груп гепатопротекторів: препарати біофлавоноїдної природи (на основі розторопші плямистої, артишоку польового, куркуми довгої, рутки

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

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

Для кореспонденції: Осьодло Галина Василівна, доктор медичних наук, професор, полковник м/сл, начальник кафедри військової терапії, Українська військово-медична академія МО України, вул. Князів Острозьких, 45/1, м. Київ, 01015, Україна; e-mail: gala-med@ukr.net

For correspondence: G.V. Osyodlo, MD, PhD, Professor, Semi-colonel of Medical Service, Head of the department of military therapy, Ukrainian Military Medical Academy, Kniaziv Ostrozkykh st., 45/1, Kyiv, 01015, Ukraine; e-mail: gala-med@ukr.net

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

лікарської, філантусу); препарати фосфатидилхоліну; препарати — донатори тіолових сполук; препарати, що містять природні амінокислоти; препарати урсодезоксихолевої кислоти; синтетичні гепатопротектори; інгібітори функціональної активності купферівських клітин; препарати з опосередкованим гепатопротекторним ефектом; гомеопатичні засоби. Отже, група гепатопротекторів є гетерогенною і включає речовини різної хімічної структури, які діють на метаболічні процеси в кількох напрямках [8, 15].

Експериментальні й клінічні дослідження із застосуванням сучасних гепатопротекторів і їх комбінацій тривають, тому що серед клініцистів не існує однозначної думки щодо біохімічних механізмів їх безпосередньої захисної дії, ефективності й безпеки. Сучасним принципам доказової медицини відповідає невелика кількість таких досліджень, хоча робилися спроби теоретичного обґрунтування й узагальнення практичного досвіду використання багатьох гепатопротекторів [27]. Завдяки таким дослідженням доведена мембраностабілізуюча, антиоксидантна, протизапальна, анаболічна, жовчогінна, імуномодуюча та інші дії гепатопротекторів [2, 17]. Більшість гепатотропних засобів, що застосовуються в клінічній практиці, мають рослинне походження. Активні компоненти в рослинних засобах є різними за механізмом дії речовинами [6].

Комбінації кількох діючих речовин з різними або односпрямованими механізмами дії мають більш швидкий і виражений ефект порівняно з монотерапією. Одним з таких прикладів може бути комбінація сухого екстракту листя артишоку, комплексу силібін-фосфатидилхоліну (PHOSPHOcomplex®), вітаміну Е, екстракту чорного перцю — препарат Афосил. З огляду на особливості гепатопротекторної дії необхідно розглянути його складники.

Артишок посівний (*Cynara Scolymus*) є однією з найвідоміших харчових і лікарських рослин, що росте в країнах південної Європи й Середземномор'я. Для медичних цілей використовують листя артишоку [11, 25]. Артишок протягом століть широко використовувався в народній медицині з метою детоксикації, як жовчогінний засіб, для нормалізації підвищеного артеріального тиску і як тонізуючий засіб. У Стародавньому Римі використовували цей овочевий делікатес для нормалізації жирового обміну [7]. У європейських системах народної медицини артишоки традиційно застосовуються для стимуляції жовчовиділення, детоксикації організму, при диспепсії, захворюваннях жовчного міхура для нормалізації рівня холестерину, глюкози в крові. Артишоки дуже популярні в Бразилії, де традиційно використовуються для лікування різних захворювань, у тому числі акне, анемії, артриту, атеросклерозу, захворювань жовчного міхура, нирок тощо. Екстракт артишоку входить до трійки найбільш вживаних (серед 490 видів) харчових добавок рослинного походження в країнах Європейського Союзу [4]. Артишок є холеретиком: збільшує секрецію жовчі, знижує її в'язкість, підвищує вміст холатів. За рахунок багатовекторної дії, як і більшість рослинних холеретиків, артишок підвищує тонус жовчного міхура й одночасно розслаблює гладеньку мускулатуру жовчних

шляхів, сфінктерів Одді та Лютенкса, у зв'язку з чим полегшується відтік жовчі. Крім того, екстракт артишоку впливає на секрецію залоз шлунка, підшлункової залози, підвищує ферментативну активність шлункового соку, посилює перистальтику кишечника при його атонії [2]. Дослідження фармакодинаміки екстракту артишоку доводять гепатопротекторний, антиоксидантний, м'який калійзберігаючий діуретичний і гіпохолестеринемічний ефекти [95, 110].

Фармакологічні ефекти екстракту артишоку обумовлені комплексом біологічно активних речовин, що входять до складу препарату: фенолкарбонові кислоти (кавова, хлорогенова, неохлорогенова, хінна), цинарин, флавоноїди, дубильні речовини, сесквітерпенові лактони: цинаропикрин і гроссехейлін, аскорбінова кислота, каротин, вітаміни групи В, інулін, багато есенціальних макро-, мікроелементів [116].

Інулін — рослинний полісахарид, що належить до класу фруктанів, оскільки при його гідролізі утворюється фруктоза. Серед основних фармакологічних ефектів інуліну, які зумовлені особливостями його метаболізму в ШКТ людини, виділяють гіпоглікемічний, пребіотичний, гіпохолестеринемічний, імуномодуляторний, а також вплив на нормалізацію обміну кальцію і магнію. Метаболічні перетворення інуліну починаються зі шлунка, де під дією шлункового вмісту він частково розпадається на короткі фруктозні ланцюги й окремі молекули фруктози, які проникають у кровеносні судини. Зниження рівня тригліцеридів у крові й печінці відбувається через зниження секреції ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛДНШ) з печінки внаслідок зниження активності ферментів. Активність цих ферментів знижується або через безпосереднє інгібування метаболітами інуліну, або ж через зміну експресії генів [64]. Організм людини не має ензимів, які здатні гідролізувати інулін, тому сполука з незначними змінами досягає товстого кишечника. Тільки специфічні бактерії товстого кишечника здатні метаболізувати інулін. Інулін стимулює зростання біфідобактерій кишечника й може призупиняти зростання патогенних бактерій [36, 53, 67]. Інулін також стимулює імунну систему, підвищує поглинання корисних мінералів (особливо кальцію), зменшує ризик атеросклерозу й модулює рівні інсуліну й глюкагону — гормонів вуглеводного обміну. Інулін сприяє зменшенню уремії за рахунок збільшення рівня пропіонової кислоти, важливого продукту бактеріальної ферментації інуліну, або гальмування вироблення ксантиноксидази, що утворює сечову кислоту з пуринів [7, 13].

Основними поліфенольними складовими екстракту артишоку є гідроксикоричні кислоти, такі як хлорогенова, кавова, ферулова, кавовохінова, а також біофлавоноїди лютеолін, апігенін, кверцетин, рутин. Загальновідомо, що біофлавоноїди є важливим підкласом фенольних сполук з огляду на їх поширеність у рослинах і значимість для здоров'я людини [11]. Завдяки таким важливим складовим проявляються різноманітні ефекти екстракту артишоку — антиоксидантний, протизапальний, спазмолітичний, зменшення печінкового глікогенолізу, нормалізація артеріального тиску,

зниження рівня холестерину крові, посилення евакуації жовчі [7]. Незважаючи на те, що фармакокінетичні дослідження компонентів екстрактів рослинних препаратів і їх метаболітів проводити дуже складно й практично неможливо за допомогою маркерів чи біологічних досліджень, існують наукові дані щодо виявлення в плазмі крові людини основних метаболітів екстракту артишоку — похідних гідроксикоричної кислоти (кавової, дигідрокавової, ферулової, дигідроферулової, ізоферулової кислоти), а також лютеоліну [115].

Кавова кислота, природний антиоксидант, є складовою не тільки артишоку, але й екстрактів багатьох інших рослин. В експериментальних дослідженнях із застосуванням підшкірних ін'єкцій кавової кислоти доведено значне зменшення метастазів печінки й продемонстровано антимиотогенні, протизапальні й імунomodуючі її властивості [79, 85].

Хлорогенова кислота є похідним кавової кислоти. Відома гіпоглікемічна дія хлорогенової кислоти. Хлорогенова кислота блокує глюкозо-6-фосфатазу, фермент, який каталізує кінцеву стадію глікогенолізу й глюконеогенезу. Хлорогенова кислота може затримувати всмоктування глюкози в кишечнику шляхом блокування транслокази глюкозо-6-фосфатази й зниження керованого градієнтом натрію транспорту глюкози [26]. Крім того, є результати досліджень, які демонструють, що хлорогенова кислота стимулює поглинання глюкози в скелетних м'язах і адипоцитах. Існують дані, що хлорогенова кислота має аналогічну з вітаміном Е антиоксидантну активність. Хлорогенова кислота також може зменшувати ризик серцево-судинних захворювань і знижувати рівні холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і малонового діальдегіду [77].

Ферулова кислота є метильованою формою кавової кислоти. Ферулова кислота проявляє виражену протизапальну дію за рахунок зменшення рівня запальних медіаторів (простагландину E2, фактора некрозу пухлини α (ФНП- α)) і експресії NO-синтази [104]. В експериментальному дослідженні J.-J. Yan і співавт. показано, що застосування всередину ферулової кислоти протягом 6 місяців покращувало поведінкові порушення, послаблювало церебральний амілоїдоз, а також інгібувало метаболізм білка — попередника амілоїду шляхом зменшення експресії та активності β -секретази в мишей з експериментальним церебральним амілоїдозом [119]. Циклізованими формами ферулової кислоти є скополетин і скополетин. Скополетин був уперше виявлений у рослинах роду *Scopolia*. Ця речовина позитивно впливає на артеріальний тиск — високий знижує, низький підвищує. Скополетин і його похідні також характеризуються протизапальним ефектом і підвищують рівень серотоніну — основного ендогенного антидепресанту, що зменшує рівень тривоги [58]. Цинарин, ціанідін і цинаропікрин є більш складними похідними кавової кислоти. Назви цієї групи речовин походять від латинського терміну *Cynara*, що означає назву роду артишоків. Цинарин (1,5-дикавовоїнова кислота) обумовлює жовчогінний ефект екстракту артишоку, приводить до збільшення евакуації жовчі й зниження рівня холестерину. Цинарин також індукуює апоптоз ракових

клітин [13]. У деяких клініко-експериментальних дослідженнях було показано, що цинаропікрин має виражений спазмолітичний ефект, який можна порівняти з ефектом папаверину [46]. Виражені антиоксидантні властивості пов'язані із вмістом в екстрактах артишоку поліфенольних антиоксидантів (лютеоліну, апігеніну) і біофлавоноїдів (гесперидин, кверцетин, рутин), які й обумовлюють вазопротекторний та кардіопротекторний ефекти екстракту артишоку [109]. Кверцетин є одним з найбільш активних біофлавоноїдних антиоксидантів. Його протизапальна дія полягає в уповільненні синтезу й секреції гістаміну, він також може інгібувати фермент ліпоксигеназу [11, 25]. Лютеолін і апігенін, як активні антиоксиданти, також мають протизапальну, антисептичну дію. Лютеолін запобігає запаленню й сприяє метаболізму вуглеводів. Апігенін може блокувати секрецію сечової кислоти. Лютеолін і апігенін перешкоджають секреції прозапальних цитокінів ФНП- α та інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-13 [59]. Низка експериментальних досліджень показала, що апігенін проявляє не тільки антибактеріальну, протизапальну, діуретичну, гіпотензивну дію, але й протипухлинну, можливо, шляхом підвищення активності протеїнкінази C і експресії ядерних онкогенів [62, 63]. У дослідженні G. Rossoni та співавт. доведено покращення релаксації аорти при поєднаній дії лютеоліну й апігеніну [94]. Експериментальні дослідження показали, що екстракт артишоку, що містить лютеолін-7-глюкозид, лютеолін-7-О-глюкозид, невелику кількість цинарину й лютеоліну, при прийомі всередину призводить до спазму мускулатури тонкого кишечника [113]. Інший компонент артишоку, цинаропікрин, має спазмолітичні властивості [46]. Бактерицидні властивості мають хлорогенова кислота, цинарин, лютеонін-7-рутинозид і цинарозид [123]. Спиртові екстракти листя артишоку мають протигрибкову дію [124]. Дані експериментальних досліджень свідчать, що біофлавоноїди лютеолін і цинарозид збільшують активність промотора гена ендотеліальної синтази оксиду азоту [59], а гесперидин знижує артеріальний тиск, вміст загального холестерину [80], а також має антисептичні й протизапальні властивості [47, 81].

Згідно з висновками багатьох експериментальних досліджень, в основі позитивних ефектів екстракту артишоку лежить саме здатність гальмувати вільнорадикальне (неферментативне) окиснення органічних структур і молекул при цілій низці захворювань і патологічних станів [31, 110]. Як відомо, підвищена продукція вільних радикалів супроводжується ураженням клітинних органел і макромолекул (ДНК, білків, ліпідів, антиоксидантних систем) при багатьох захворюваннях серцево-судинної системи, хворобах очей, ревматоїдному артриті, цукровому діабеті, деяких видах раку, хворобі Альцгеймера тощо [4].

Антиоксидантна дія екстракту артишоку призводить до інгібування окиснення ЛПНЩ за рахунок підвищення активності глутатіонпероксидази, що забезпечується комплексом цинарину, ціанідіну й цинарозиду в поєднанні з фенокислотами, біофлавоноїдами та іншими речовинами, які впливають на покращення обмінних процесів в організмі [32, 69].

З урахуванням механізму дії та фармакологічних ефектів екстракту артишоку визначені його переваги при лікуванні пацієнтів. Екстракт артишоку показаний не тільки при токсичних формах ураження печінки, жировій хворобі печінки, дискінезії жовчовивідних шляхів, але й при поєднанні даної патології з метаболічними порушеннями, серцевою недостатністю, гострій і хронічній інфекції нирок. Проте з огляду на характерну для рослинного препарату стимуляцію метаболічних процесів, виражений жовчогінний ефект екстракт артишоку протипоказаний при жовчнокам'яній хворобі, непрохідності жовчовивідних шляхів, гострих захворюваннях печінки й нирок, жовчо- і сечовивідних шляхів [7, 9].

Ефективність екстракту артишоку в лікуванні захворювань печінки й коморбідної патології доведена не тільки в експериментальних, але й у клінічних дослідженнях. У подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) тривалістю 8 тижнів за участю 90 пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), 49 з яких приймали екстракт листя артишоку 600 мг/добу, а 41 — плацебо, встановлено, що прийом артишоку супроводжується вірогідним покращенням кровотоку по печінковій вені, зменшенням діаметра портальної вени й розмірів печінки, зниженням рівня аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), нормалізацією їх співвідношення АсАТ/АлАТ, а також зменшенням рівня загального білірубіну порівняно з плацебо. Також встановлено сприятливий вплив екстракту артишоку на рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, ЛПНЩ порівняно з плацебо [6].

У систематичному огляді й метааналізі 39 досліджень (2 дослідження проведено за участю людей, 23 — із залученням лабораторних тварин, 14 досліджень проведено в умовах *in vitro*) аналізувався вплив артишоку на стан печінки. Згідно з результатами досліджень, які проведені *in vitro*, артишок має антиоксидантну дію. В експериментальних роботах встановлено, що екстракт листя артишоку підвищує вміст супероксиддисмутази, каталази, глутатіону в печінці, а також знижує концентрацію малонового діальдегіду в печінці й плазмі крові лабораторних тварин порівняно з плацебо [96]. Зведений аналіз семи РКД показав, що прийом артишоку впливає як на АлАТ, так і на АсАТ. Більший вплив на АлАТ було виявлено в дослідженнях, які тривали менше за 8 тижнів. Крім того, сильніший вплив на АсАТ було виявлено в дослідженнях із застосуванням понад 500 мг артишоку [30]. Підтверджено даними доказової медицини гіполіпідемічний ефект і позитивний вплив артишоку на перебіг атеросклерозу [88]. У дослідженні R. Bundy et al. взяли участь 75 добровольців, які щодня вживали 1280 мг стандартизованого артишоку протягом 12 тижнів. Загальний вміст холестерину плазми вірогідно знизився в групі добровольців, які приймали артишок, у середньому на 4,2 %, і збільшився в контрольній групі в середньому на 1,9 % [37]. За іншими даними, екстракт артишоку на тлі зниження рівня холестерину суттєво зменшував постпрандіальні глікемічні й інсулінемічні реакції в нормі та не впливав

на пацієнтів із метаболічним синдромом, що демонструє його безпеку щодо застосування в профілактиці серцевих захворювань [86]. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому РКД пацієнтів з ожирінням і предіабетом екстракт артишоку виявив вірогідні протидіабетичні властивості порівняно з плацебо. Зокрема, через 8 тижнів прийому препарату рівень глюкози крові натще знизився на 9,6 %, глікозильованого гемоглобіну — на 2,3 %, також покращилися показники ліпідного обміну [78]. У низці досліджень показана ефективність артишоку в пацієнтів із функціональною диспепсією і синдромом подразненого кишечника [4, 13]. Також позитивними є висновки щодо антигіпертензивної дії екстракту артишоку, яка була вперше продемонстрована на тваринній моделі гіпертонічної хвороби [38]. У недавньому дослідженні H. Ardalani et al. у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які на тлі антигіпертензивної терапії каптоприлом приймали екстракт артишоку, показано невірогідне зниження індексу маси тіла й систолічного артеріального тиску, що потребує проведення подальших досліджень для підтвердження або спростування антигіпертензивного ефекту артишоку [109]. Описана гіпоазотемічна й діуретична дія екстракту листя артишоку на ранніх стадіях гепаторенального синдрому, коли швидкість клубочкової фільтрації і функціональні показники печінки змінені незначно [17].

Активним інгредієнтом багатьох рослинних гепатопротекторів є суміш біофлавоноїдів — силімарин. Силімарин є складовою природних або напівсинтетичних флавоноїдів розторопші плямистої (*Silybum marianum*), або молочного чортополоху — лікарської рослини родини складноцвітих. Найбільш виражений гепатопротекторний ефект із трьох ізомерних сполук силімарину (силібіну, силікрістину і силідіаніну) має силібін. Механізм дії силімарину і його головного ізомеру силібіну ґрунтується на трьох основних біологічних ефектах: мембраностабілізуючому, антиоксидантному й метаболічному. Відомо, що мембрани (зовнішня, мітохондріальна, ендоплазматична й лізосомальна) становлять 90 % маси гепатоцитів, і саме їм належить провідна роль у біотрансформації ендогенних токсинів і ксенобіотиків, у тому числі лікарських засобів [15]. Силібін гальмує розщеплення лецитину й фосфатидилетаноламіну, основну обмінну реакцію між серином та ендогенними мембранними фосфоліпідами в печінці й мозку [26]. Силібін вступає у біохімічну взаємодію з мембранами гепатоцитів і сприяє їх стабілізації. Протизапальна дія силібіну обумовлена блокадою залежної від фактора некрозу пухлин альфа активації ядерного фактора каппа-В (NF- κ B), який модулює синтез прозапальних медіаторів [10]. Силібін має фенольну структуру, що дозволяє зв'язувати активні форми й сполуки кисню і переривати процеси ПОЛ. При цьому гальмується як утворення малонового діальдегіду, так і підвищене поглинання кисню. Таким чином проявляється антиоксидантний ефект силібіну [15].

На сьогодні клініко-експериментальними дослідженнями доведені терапевтичні ефекти силібіну: мембраностабілізуючий; антиоксидантний; метаболічний; протизапальний; дезінтоксикаційний; регенеративний;

антифібротичний; цитопротективний; противірусний; імуномодуючий; антитуморозний; антипроліферативний; антидепресивний; потогінний; діуретичний. Силібін нормалізує рівень холестерину в крові; зменшує вміст нейтрального жиру в печінці й зменшує вираженість жирової дистрофії печінки [5, 40].

Важливим ефектом здійснення антиоксидантної функції силібіну є збільшення запасів токоферолу й аскорбінової кислоти в тканині печінки [90]. Силібін має протективну дію і є антидотом проти кількох біологічних токсинів, таких як деякі типи мікотоксинів, зміїна отрута й бактеріальні токсини [49]. Парентеральна форма силібіну показана при отруєннях блідою поганкою. Захисна дія силібіну при алкогольних ураженнях печінки пояснюється його здатністю не тільки уловлювати вільні радикали, але й блокувати продукцію ацетальдегіду, який є проміжним продуктом метаболізму етанолу. Завдяки антирадикальним властивостям силібін сприяє збереженню депо глутатіону в печінці й підтримує її нормальну дезінтоксикаційну функцію. Метаболічна дія силібіну пов'язана зі стимуляцією РНК-полімерази І у клітинному ядрі й активацією транскрипції, підвищенням швидкості синтезу РНК, біосинтезу білка в клітинах печінки без впливу на змінені клітини, що виключає можливість проліферації пухлин [15].

Основні клінічні дослідження щодо силібіну проводилися з використанням його лікарської форми для внутрішньовенного введення (дигідросукцинату натрієвої солі). Ефективність силібіну при хронічному вірусному гепатиті С не підтверджена у великих РКД, але в деяких дослідженнях показана антицитолітична активність препарату і його вплив на пігментний обмін у печінці [75]. Найбільш вивчений даний препарат при лікуванні хронічного вірусного гепатиту С у пацієнтів, які не відповіли на стандартну терапію інтерфероном/рибавирином. При лікуванні таких пацієнтів проявився антицитолітичний ефект силібіну, і в деяких випадках досягнуто зниження вірусного навантаження [120]. При цирозі печінки силібін вивчався в декількох РКД. В одному з досліджень пацієнтів при алкогольному й неалкогольному цирозі печінки внутрішньовенне введення цього лікарського засобу також продемонструвало зниження рівня трансаміназ і маркерів фіброзу й збільшення виживання, тоді як в іншому дослідженні ці показники не досягли статистичної значущості. У пацієнтів із холестатичним синдромом при прийомі силібіну холестаз іноді посилювався [83]. Антифібротичний ефект силімарину виявлено в клінічному дослідженні, що включало 792 пацієнтів зі стеатозом печінки, стеатогепатитом і цирозом печінки різної етіології, які протягом 12 тижнів отримували перорально силімарин у дозі 140 мг 2–3 рази на день. На початку лікування підвищений рівень проколагену-III-пептиду виявлено в 47 % пацієнтів із стеатозом печінки, у 41 % — із стеатогепатитом, у 26 % — із цирозом печінки. Після закінчення курсу лікування в 95,7 % з усіх пацієнтів виявлено суттєве покращення або клініко-біохімічну ремісію захворювання з нормалізацією вмісту проколагену-III-пептиду [98]. Антифібротичний ефект силібіну був також виявлений у клінічному дослідженні за участю 998 пацієнтів

із ХДЗП (стеатоз печінки, стеатогепатит і цироз печінки різної етіології), які протягом 12 тижнів отримували силібін у дозі 140 мг 2–3 рази на день. При початково підвищеному рівні проколагену-III-пептиду через 3 місяці рівень показника нормалізувався [93]. Результати метааналізу 13 РКД, у яких брали участь 915 пацієнтів із захворюваннями печінки, викликаними алкоголем і/або гепатитом В або С, які отримували лікування силібіном, показали вірогідне зниження смертності від захворювань печінки [92]. Опубліковані в 2016 р. результати метааналізу 5 РКД, які включали 270 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, продемонстрували, що пероральний прийом силібіну сприяв зниженню рівня глюкози в крові натще й глікозильованого гемоглобіну [114]. Ці та інші дані [52] дозволили дослідникам зробити висновок, що силібін позитивно впливає на різні компоненти метаболічного синдрому. Отримані переконливі докази позитивного ефекту силібіну при НАЖХП в огляді, опублікованому у 2017 р. S. Zhong et al. Для оцінки методичної якості робіт було використано кокрейнівське керівництво. Автори проаналізували результати 8 РКД, що включали 587 пацієнтів із НАЖХП, які приймали силібін. Виявлено, що прийому силібіну вірогідно знижує рівні АсАТ і АлАТ більш значуще, ніж інші методи лікування [122]. Як правило, силібін характеризується доброю переносимістю і низькою частотою побічних ефектів. Диспепсія, сухість у роті, свербіж шкіри виникають у пацієнтів дуже рідко. Необхідно пам'ятати, що силібін небажаний у пацієнтів із поєднанням цукрового діабету й холестази [6]. Результати лікування силібіном у пацієнтів із жировою хворобою печінки або іншими її ураженнями, які можуть супроводжуватись гострою печінковою недостатністю, були кращими при ранньому початку лікування, коли здатність до регенерації печінки є високою [54].

З позиції пошкодження клітинної мембрани гепатоцитів універсальними гепатопротекторами можна вважати лікарські засоби, що виявляють репаративні властивості щодо клітинних мембран — препарати на основі фосфоліпідів (ФЛ). На сьогодні накопичено достатньо відомостей про біологічну роль ФЛ, які необхідні для росту, розвитку й нормального функціонування всіх соматичних клітин, у тому числі гепатоцитів. ФЛ беруть участь у процесах транспорту молекул, поділу й диференціюванні клітин, а також стимулюють активність різних ферментних систем [20].

Есенціальні ФЛ — це високоочищений екстракт із бобів сої, що містить переважно молекули фосфатидилхоліну з високою концентрацією поліненасичених жирних кислот, особливо лінолевої кислоти, що є головною відмінністю есенціальних ФЛ від ФЛ мембран організму людини, у вмісті яких переважають насичені або мононенасичені жирні кислоти [8]. Фосфатидилхолін є найбільш поширеним ФЛ у всіх живих клітинах і головним будівельним матеріалом мембран клітин і субклітинних органел. ФЛ харчових продуктів, біологічно активних добавок і препаратів есенціальних ФЛ у тонкій кишці піддаються дії фосфоліпаз панкреатичного соку — фосфоліпази А і В, і розщеплюються на складові частини — жирні кислоти, фосфор, холін, се-

рин тощо. Після ресинтезу в стінці тонкої кишки ФЛ надходять у складі хіломікронів у лімфатичні судини, потім через грудну лімфатичну протоку — у загальний кровотік [23]. При захворюваннях печінки застосування есенціальних ФЛ патогенетично обґрунтоване, тому що вони відновлюють структуру й функцію клітинних і субклітинних мембран і забезпечують гальмування процесів деструкції гепатоцитів. Мембраностабілізуюча й гепатопротективна дія есенціальних ФЛ полягає в безпосередньому вмонтовуванні молекул у подвійний фосфоліпідний шар мембран уражених гепатоцитів, що сприяє відновленню їх бар'єрної функції. У клінічній медицині есенціальні ФЛ застосовуються понад 50 років і мають достатню доказову базу щодо підтвердження високої гепатотропної активності [8, 15]. З метою з'ясування ефекту есенціальних ФЛ К.-J. Gundermann et al. опублікували у 2011 р. результати аналізу 248 клінічних досліджень (кількість сліпих і подвійних сліпих — 46 і 21 відповідно), з них 193 дослідження виконані з урахуванням суб'єктивних критеріїв, клінічних і біохімічних даних, 44 включали гістологічні дослідження, 5 передбачали додаткове дослідження за допомогою електронної мікроскопії, у 18 випробуваннях брали участь діти. У дослідженнях брали участь пацієнти із жировою хворобою печінки, хронічними гепатитами, токсичними ураженнями печінки, фіброзом/цирозом печінки, гострим вірусним гепатитом. Застосовували добові дози есенціальних ФЛ від 525 мг до 6000 мг перорально і від 250 мг до 3000 мг внутрішньовенно. Тривалість досліджень становила від декількох тижнів до 5 років [27, 57].

На підставі аналізу клінічних, біохімічних і гістологічних показників зроблено висновок про високу ефективність есенціальних ФЛ і їх суттєве значення для клітинної диференціації, проліферації й регенерації; позитивний вплив на активність мембранозв'язувальних білків, ферментів, рецепторів; здатність до регуляції трансмембранного транспорту й метаболічних процесів і участь у транспорті жирів у крові, жовчі, ШКТ, модулюванні імунологічних реакцій, у процесах адгезії та агрегації еритроцитів і тромбоцитів.

Позитивні результати застосування есенціальних ФЛ отримані в пацієнтів із НАЖХП. Показано, що прийом препарату в дозі 1,8 г/добу 24 тижні, потім у дозі 900 мг протягом 48 тижнів дає задовільну клінічну відповідь у 81 % пацієнтів, що сприяє зниженню цитолізу, вираженості стеатозу й фіброзу у 29,2 % хворих. Проте припинення лікування призводить до рецидиву захворювання [39, 56].

Дані систематичного огляду й метааналізу досліджень, які опубліковані у 2020 р., свідчать про те, що застосування есенціальних ФЛ протягом 4–72 тижнів як монотерапії або допоміжної терапії асоціювалося з кращою динамікою лабораторних показників, зокрема АлАТ, і швидшим покращенням стану дорослих пацієнтів із НАЖХП і цукровим діабетом 2 типу і/або ожирінням [48].

З урахуванням результатів РКД з'ясовано механізми гепатотропної дії есенціальних ФЛ: відновлення й збереження клітинної структури печінки й ензиматичних

систем; зменшення рівня енергетичних затрат печінки, стимуляція синтезу ендогенних ФЛ, забезпечення пластичності мембран, нормалізація фізико-хімічних властивостей жовчі, нормалізація обміну ліпідів, білків і дезінтоксикаційної функції печінки, зниження ступеня оксидативного стресу й антиоксидантні властивості, забезпечення функціонування транспортних систем гепатоцита, нормалізація ферментативної активності клітин печінки, участь у перетворенні нейтральних жирів і холестерину у форми, що полегшують їх метаболізм; зменшення апоптозу гепатоцитів; вплив на клітинне диференціювання, проліферацію і регенерацію; участь у синтезі простагландинів; уповільнення формування сполучної тканини в печінці й гальмування фіброгенезу [14, 20].

У клінічній практиці препарати, що містять есенціальні ФЛ, є високоефективними й безпечними. Есенціальні ФЛ показані при ХДЗП, токсичних, медикаментозно-індукованих гепатитах, печінковій комі, а також при патології внутрішніх органів, ускладнених ураженнями печінки. Ці препарати можуть використовуватися в комплексному лікуванні атеросклерозу. Комбінація ЕФЛ зі статинами сприяє більш вираженому гіполіпідемічному ефекту, ніж монотерапія статинами [15].

Вітамін Е (токоферолу ацетат) є активним антиоксидантом і універсальним протектором клітинних мембран від окиснювального пошкодження. Вітамін Е бере активну участь у процесах тканинного дихання, біосинтезі гему й білків, обміні ліпідів і вуглеводів, проліферації клітин та інших метаболічних процесах. Завдяки особливому положенню в клітинній мембрані вітамін Е перешкоджає контакту кисню з ненасиченими ліпідами мембран — утворює гідрофобні комплекси. У такий спосіб відбувається захист клітинних мембран від перекисної деструкції. Антиоксидантні властивості токоферолу обумовлені здатністю рухливого гідроксилу хроманового ядра його молекули безпосередньо взаємодіяти з вільними радикалами кисню, ненасичених жирних кислот і перекисами жирних кислот [11, 26]. Мембраностабілізуюча дія вітаміну Е проявляється і в його властивості берегти від окиснення SH-групи мембранних білків. Його антиоксидантна дія проявляється в здатності захищати від окиснення подвійні зв'язки в молекулах каротину й вітаміну А. Токоферол є не тільки антиоксидантом, але й антигіпоксантом, що пояснюється його здатністю стабілізувати мітохондріальну мембрану й заощаджувати споживання кисню клітинами [26]. Слід пам'ятати, що мітохондрії серед клітинних органел найбільш чутливі до пошкодження через те, що вони містять велику кількість ненасичених ліпідів, які легко окиснюються. Завдяки мембраностабілізуючому ефекту вітаміну Е в мітохондріях збільшується утворення аденозинтрифосфату й креатинфосфату. Вітамін Е також контролює біосинтез убіхінону — компонента дихального ланцюга й головного антиоксиданта мітохондрій [15]. Вітамін Е є імуностимулятором, посилює передачу сигналу для активації імунокомпетентних клітин під час імунної відповіді. Токоферолу ацетат потенціює сигнали для вироблен-

ня CD4+ лімфоцитами ІЛ-2 та інтерферонів, запобігає утворенню зв'язків між низькомолекулярними сполуками й білками організму в печінці й крові (наприклад, при впливі іонізуючого опромінення), у результаті чого гальмується збільшення імунних комплексів і молекул пошкодження. Такий ефект обумовлений антиоксидантною дією. При імунodefіцитах вітамін Е сприяє захисту Т- і В-лімфоцитів від дії вільних радикалів і, як наслідок, нормалізує активність імунної системи. Вітамін Е підвищує неспецифічну резистентність організму, а завдяки активації синтезу цитокінів стимулює його власну протизапальну активність. Інтерферогенна дія вітаміну Е полягає в стимуляції відтворення клітин імунної системи, яким необхідно швидко розмножитися під час зустрічі з джерелом можливого захворювання [35].

Чорний перець (*Piper nigrum L.*) є однією з найпопулярніших спецій, яка використовується в усьому світі й додається до широкого асортименту продуктів, покращує смак і сприяє травленню. Основна лікувальна речовина екстракту чорного перцю — біологічно активний алкалоїд піперин, який вже тривалий час застосовується в медицині для оздоровлення організму, лікування й профілактики багатьох захворювань. З ним пов'язують протизапальні, антиоксидантні, імуномодуючі, гепатопротективні, знеболювальні та інші властивості, які пов'язані з пригніченням синтезу гістаміну в запалених тканинах [11, 25].

Піперин має багато корисних для організму людини властивостей. Останнім часом найбільша увага приділяється його здатності збільшувати біодоступність ліків, фітопрепаратів і нутрицевтичних засобів через вплив на тонку структуру стінки кишків, інгібування цитохромів (CYP 3A4) і Р-глікопротеїну. Піперин значно збільшує біодоступність поживних речовин у харчових продуктах. Існують дані про те, що піперин підвищує біодоступність куркумінної (95 %) у 2000 разів, покращує всмоктування інших біологічно активних речовин у кишково-шлунковому тракті [100]. Біологічний вплив піперину здійснюється завдяки летучим сполукам олеорезинів та алкалоїдів, таких як капсаїцин, що мають антиоксидантну й протизапальну активність. Піперин чорного перцю збільшує секрецію шлунка за рахунок впливу на H₂-гістамінові рецептори. Він також покращує травлення шляхом стимуляції ферментів підшлункової залози, зменшення часу транзиту їжі в шлунку [103]. Результати експериментальних досліджень доводять наявність спазмолітичної дії на мускулатуру ШКТ у компонентів чорного перцю, що реалізується завдяки холінергічному впливу й блокуванню опіїдних рецепторів і кальцієвих каналів [76].

При запаленнях кишківника проявляється протизапальна дія екстракту чорного перцю [121]. Екстракт чорного перцю має антидіабетичні властивості [65]. Піперин у дозі 20 мг/кг на день проявляє гіпоглікемічний ефект, а в більш високих дозах підвищує концентрацію глюкози в крові. Ця речовина синергічно діє із гіпоглікемічним препаратом натеглінідом [97]. Чорний перець збільшує кількість жовчі, що виділяється, і концентрацію в ній уронових кислот. Піперин блокує

діацилгліцеролацилтрансферазу, яка відіграє важливу роль у розвитку ожиріння [70].

В експериментальних дослідженнях відкриті гіполідемічні й гіпохолестеринемічні властивості піперину [44]. Встановлено, що прийом чорного перцю приводить до зменшення маси тіла, покращення показників ліпідного обміну, запобігання розвитку жирового гепатозу в щурів при вживанні жирної їжі [34]. Також в експерименті показано, що вживання піперину зупиняє процес агрегації тромбоцитів [102] і гальмує розвиток атеросклеротичної бляшки [70]. Протиалергічна дія піперину реалізується шляхом інгібування імунних клітин Th2/Th17 і пригнічення процесу активації В- і Т-лімфоцитів [43, 60]. Виявлена антимутагенна й протипухлинна дія піперину [45, 101, 103, 117]. Завдяки своїм імуномодуючим властивостям екстракт чорного перцю блокує канцерогенез [41, 68, 71, 73], запобігає прогресуванню раку передміхурової залози [82]. В експерименті піперин чорного перцю зупиняє метастазування пухлини легень [89], перешкоджає адгезії *Helicobacter pylori* до клітин аденокарциноми шлунка [108]. Спиртові екстракти чорного перцю згубно діють на клітини колоректальної карциноми [91, 116]. Крім того, виявлено, що піперин чорного перцю збільшує радіочутливість пухлинних клітин [107]. При лікуванні метаболічних порушень піперин підвищує ефективність метформіну [33]. При поєднаному застосуванні піперин чорного перцю збільшує біонакопичення ампіциліну, норфлоксацину [62, 63], фенітоїну [84], підвищує концентрацію домперидону [29] й посилює знеболюючий ефект ібупрофену [112]. Експериментальні дослідження не виявили наявності генотоксичних властивостей у чорного перцю [111].

Чорний перець вважається безпечним і добре переноситься. Іноді може подразнювати слизові оболонки дихальної системи або травного тракту, рідко викликає алергічні реакції. Вживати чорний перець протипоказано при індивідуальній непереносимості, анеміях, алергічних захворюваннях, пептичній виразці шлунка й дванадцятипалої кишки, вагітності й лактації [76].

Патогенетично обґрунтованим є застосування комбінованих гепатопротекторів з огляду на те, що декілька діючих речовин в певних оптимальних дозах доповнюють і потенціюють дію одна одної, тим самим розширюють коло показань до застосування лікарського засобу [20]. Комбіноване застосування гепатопротекторів може мати на меті як розширення спектра гепатотропної дії, так і сумачію і потенціювання того чи іншого фармакологічного ефекту. Крім того, при поєднанні препаратів можна використовувати менші дози складових, що, у свою чергу, зменшує ризик токсичних і алергічних реакцій, виключає поліпрагмацію і покращує комплаєнс. А також у розроблених комбінаціях гепатопротекторів можливо усунути деякі їх недоліки [7].

Силібін має низьку біодоступність, майже не розчиняється у воді, погано змішується з ліпідами, що обмежує його здатність проходити через багаті ліпідами зовнішні мембрани ентероцитів тонкої кишки, швидко виводиться із жовчю і сечею. Силібін піддається ентерогапатичній рециркуляції, тому в печінці визначається

більш високий вміст препарату, ніж у плазмі крові [26]. Вищезазначені недоліки силібіну надихнули дослідників розробити фітосомальний комплекс із ФЛ для підвищення його абсорбції. Деякі з водорозчинних молекул флавоноїдів можуть бути перетворені в ліпідно-сумісні молекулярні комплекси, названі фітосомами. PHOSPHOcomplex® є запатентованим біодоступним силібінном у формі ліпідно-сумісної активної сполуки, де силібін перебуває в комплексі з фосфоліпідами. Силібін і ФЛ у фітосомальному комплексі є синергістами, які потенціюють дію один одного [50], що забезпечує суттєвий захист печінки й покращує біодоступність порівняно зі звичайним силібінном. У комплексі силібін-фосфатидилхоліну (PHOSPHOcomplex®) утворення фосфоліпідного комплексу силібіну відбувається з фосфатидилхоліном, який є важливим емульгатором у ШКТ і покращує здатність силібіну проникати через збагачені ліпідами біомембрани й досягати кровообігу, що призводить до підвищення біодоступності. У дослідженні Р. Kidd, К. Head показано, що біодоступність PHOSPHOcomplex® силібіну й фосфатидилхоліну приблизно в 10 разів більше, ніж біодоступність одного силібіну (рис. 1) [66].

При пошкодженні оболонки клітин фосфатидилхолінові молекули сприяють відновленню цілісності клітинної стінки, зупиняють руйнування й дегенеративні процеси у клітинних структурах. Фосфатидилхолін активує ферменти на мембранах, покращує проникність мембрани, потенціює клітинну екскрецію, посилює дезінтоксикаційні процеси в печінці. Силібін взаємодіє з вільними радикалами, переводить їх у менш токсичні сполуки, перериває процес ПОЛ, перешкоджає руйнуванню клітинних структур і мембран, стимулює синтез білків і ФЛ у вже пошкоджених гепатоцитах, стабілізує клітинні мембрани, прискорює регенерацію гепатоцитів. При пероральному прийомі рівень фітосомального силібіну підвищується відразу після прийому й досягає піку вже через 2 години. Комбінація силібіну і ФЛ працює у двох напрямках: силібін прискорює регенерацію, знімає запалення й нормалізує функції гепатоцита, а ФЛ є провідниками силібіну до гепатоцита й відновлюють його клітинну мембрану. Фітосомальна форма доставки збільшує біодоступність силібіну в плазмі крові й покращує його абсорбцію в ШКТ [22]. Доклінічні дослідження дозволили встановити, що завдяки комбінації силібіну й фосфатидилхоліну не тільки значно збільшується біодоступність силібіну, а й забезпечується взаємопотенціювання антиоксидантного ефекту, досягається корекція мітохондріальної дисфункції при неалкогольному стеатогепатиті, зменшується ураження печінки при аміодарон-індукованому стеатозі [50, 99, 106].

У відкритому порівняльному РКД з паралельним груповим контролем щодо вивчення ефективності фітосомального комплексу силімарину/есенціальних ФЛ у 60 пацієнтів з токсичними ураженнями печінки на тлі алкогольної хвороби печінки та медикаментозно-індукованого ураження печінки вітчизняними дослідниками доведено його високу клініко-біохімічну й гіпохолестеринемічну ефективність, яка повністю була

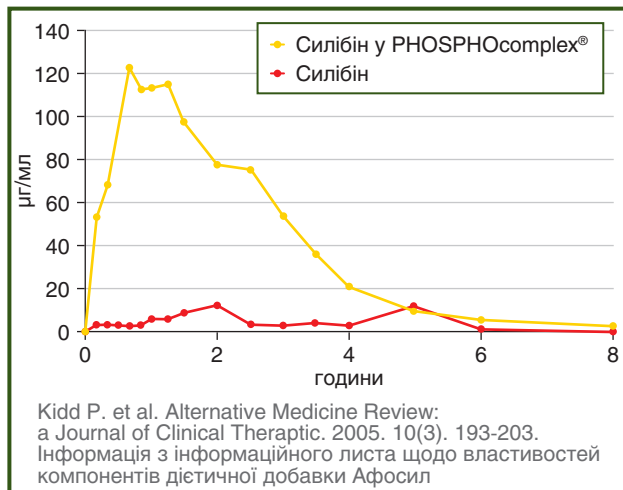


Рисунок 1 — Порівняльна динаміка біодоступності силібіну в запатентованому PHOSPHOcomplex® і звичайного силібіну

зіставною з поєднаним застосуванням окремих препаратів силімарину й есенціальних ФЛ [22].

Силібін у комбінації з есенціальними ФЛ і альфа-токоферолом (вітамін Е) є однією з найбільш добре вивчених комбінацій. Експериментальні дослідження продемонстрували вплив комплексу на явища мітохондріальної дисфункції гепатоцитів, зменшення цитолізу, пригнічення незапальних і фібротичних змін у печінці [42, 55]. Вплив на показники інсулінорезистентності є характерною особливістю цієї комбінації. Клінічне дослідження ефективності комбінації силібіну (94 мг), фосфатидилхоліну (194 мг) і токоферолу ацетату (30 мг), що використовується 1 раз на добу протягом 6 місяців як доповнення до середземноморської дієти й фізичних навантажень у пацієнтів із НАЖХП, показало, що додавання фармакотерапії сильніше впливає на зменшення окружності талії, зниження маси тіла й біохімічних показників крові — інсуліну, індексу НОМА, загального холестерину й тригліцеридів [28].

В іншому дослідженні застосування силібіну в комбінації з ФЛ і вітаміном Е у пацієнтів із НАЖХП дозволило досягти зменшення цитолізу, нормалізації індексу НОМА, зменшення вираженості стеатозу печінки (за даними ультразвукового дослідження). Застосування даної потрійної комбінації двічі на день протягом 12 місяців у пацієнтів із НАЖХП дозволило досягти нормалізації маси тіла (15 % пацієнтів на тлі лікування проти 2,1 % у контролі), зниження рівня АлАТ і γ-глутамілтранспептидази в плазмі крові, зменшення рівня інсуліну й індексу НОМА, покращення гістології печінки за вираженістю стеатозу, запалення і балонної дистрофії гепатоцитів порівняно з контрольною групою [72]. Подібні дані були отримані при застосуванні такої комбінації 4 рази на добу протягом 12 місяців [51]. У HCV-позитивних пацієнтів додавання комбінації силібіну, ФЛ, вітаміну Е до стандартної терапії приводило до покращення маркерів фіброгенезу [16, 74].

Отже, з урахуванням фармакологічних властивостей складових препарату Афосил його можна рекомендувати як дієтичну добавку до раціону харчування як

додаткове джерело вітаміну Е, силібіну, фосфатидилхоліну та інших біологічно активних речовин, які сприяють підтримці й відновленню нормального функціонального стану печінки і жовчовивідних шляхів, регенерації клітин печінки. 1 капсула Афосилу масою 753 мг містить: сухий екстракт листя артишоку (*Cynara scolymus* L.) 350 мг, комплекс силібін-фосфатидилхоліну (PHOSPHOcomplex®) 80 мг, вітамін Е 24 мг, сухий екстракт чорного перцю (*Piper nigrum* L.), що містить 95% піперину 5 мг [13].

Застосовують Афосил по 1 капсулі 1–2 рази на добу (зранку й увечері) після прийому їжі, що дозволяє досягнути оптимальної добової дози всіх компонентів препарату й покращити комплаєнтність пацієнтів. Побічні реакції при лікуванні Афосилом розвиваються рідко, зокрема при індивідуальній гіперчутливості до складових засобу. Афосил вживають з обережністю при станах, які можуть призвести до непрохідності жовчних шляхів, і при тяжких захворюваннях печінки. У разі виникнення діареї або болю в животі вживання дієтичної добавки слід припинити. Афосил протипоказаний пацієнтам, які мають індивідуальну непереносимість компонентів засобу Афосил, непрохідність жовчних шляхів, нагноєння (емпієму) жовчного міхура, гострі захворювання печінки, тяжку печінкову недостатність; непрохідність сечовивідних шляхів, гострі захворювання нирок. Афосил не слід застосовувати жінкам під час вагітності та в період годування груддю [12].

Усі компоненти Афосилу забезпечують комплексну гепатопротекцію; запобігають пошкодженню мембран гепатоцитів і мітохондрій, пригнічують вільнорадикальні реакції і ПОЛ ферментних систем клітинних мембран, імунопатологічних і запальних процесів. Багатовекторність дії біологічно активних компонентів Афосилу дає можливість регулювати ключові органи ШКТ: шлунок, підшлункову залозу, печінку, жовчний міхур [87]. До переваг Афосилу слід віднести наявність у його складі комплексу силібін-фосфатидилхоліну (PHOSPHOcomplex®) у вигляді фітосоми, що забезпечує суттєвий захист печінки і не тільки покращує біодоступність порівняно зі звичайним силібіном, але й взаємно посилює антиоксидантний, протизапальний, антифібротичний, антитоксичний ефекти силібіну й фосфатидилхоліну, позитивно впливає на корекцію мітохондріальної дисфункції.

Холеретичний, холекінетичний, гіпохолестеринемічний, протизапальний, антисептичний ефекти екстракту артишоку краще реалізуються на тлі власної вираженої антиоксидантної активності й мембраностабілізуючого і антифібротичного ефектів комплексу силібін-фосфатидилхоліну (PHOSPHOcomplex®). За наявності в пацієнтів із патологією гепатобіліарної системи супутньої хронічної серцевої недостатності, пієлонефриту, циститу важливими стають діуретичні й гіпоазотемічні ефекти артишоку, хоча вони є тільки допоміжними [6].

Вітамін Е у складі Афосилу, крім сильного антиоксидантного й мембраностабілізуючого, дає адапто-

генний і неспецифічний імуностимулюючий ефекти. Численні фармакологічні властивості чорного перцю (антиоксидантні, протизапальні, протипухлинні, гіпоглікемічні, гіполіпідемічні) та здатність збільшувати біодоступність поживних речовин і корисних рослинних сполук допомагають краще й більш виражено реалізувати гепатопротекторну дію кожного компонента дієтичної добавки Афосил.

Наступною перевагою Афосилу є його патогенетична й симптоматична спрямованість при лікуванні не тільки основного захворювання печінки, але й супутньої патології ШКТ та інших органів і систем.

Окрім того, важливим є взаємне доповнення і потенціювання дії компонентів Афосилу, що дозволяє використовувати менші дози кожного з них, забезпечує безпеку, добру переносимість, а також дозволяє уникнути поліпрагмації та покращити комплаєнс.

Отже, застосування дієтичної добавки Афосил патогенетично обґрунтоване й показане при хронічних дифузних захворюваннях печінки різної етіології, функціональних порушеннях жовчного міхура й жовчовивідних шляхів, при поєднаних захворюваннях печінки й біліарного тракту, а також за наявності метаболічних розладів, супутньої патології серцево-судинної і сечовидільної систем.

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

Список літератури

1. Бабак О.Я., Просолєнко К.О. Порівняльна оцінка варіантів коморбідності неалкогольної жирової хвороби печінки з артеріальною гіпертензією за даними багатфакторного аналізу. *Сучасна гастроентерологія*. 2020. 1(111). 5–10.
2. Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая фармакология гепатопротекторов. *Ліки України*. 2019. 5–6. 18–25.
3. Гепатопротекторы: от теории к практике / Губергриц Н.Б. и др. Донецк: Лебедь, 2012. 156 с.
4. Гринцов Е.Ф., Гладух Е.В., Мороз В.А., Федосов А.Ю., Семенов А.Н. Перспективы применения в клинической медицине препаратов на основе артишока. *Фармация Казахстана*. 2017. № 10. С. 24–28.
5. Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г., Лукашевич Г.М., Голубова О.А. Фармакотерапевтические эффекты и клинические возможности эталонного препарата силимарина. *Фарматека*. 2012. 2. 24–31.
6. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Клочков А.Е., Фоменко П.Г., Лукашенко Г.М. Энгилен: от разносторонних терапевтических возможностей к эффективному клиническому применению. *Участковый врач*. 2019. № 6(76). С. 26–36.
7. Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г., Голубова О.О., Лукашевич Г.М. Перспективы застосування сучасного натурального гепатопротектора при неалкогольному стеатогепатиті в поєднанні з хронічним безкам'яним холециститом. *Практикуючий лікар*. 2012. 4. 40–50.
8. Дегтярева И.И. Клиническая гастроэнтерология: Рук-во для врачей. Москва: МИА, 2004. 616 с.
9. Дегтярева И.И., Козачок Н.Н., Лыховский О.И., Лапчинская И.И., Скрыпник И.Н., Козел Н.П., Невойт А.П. Эффек-

тивність применения холивера при заболеваниях гепатобилиарной системы. Сучасна гастроентерологія. 2003. 3(13). 80-85.

10. Клінічна фармакологія: Підручник для студентів і лікарів / Абдуєва Ф.М., Бичкова О.Ю., Бондаренко І.О. та ін. За заг. ред. М.І. Яблучанського і В.М. Савченка. Харків: ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2011. 405 с.

11. Ковальов В.М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин: підручник для студ. вищих фармац. установ освіти та фармац. факультетів вищих мед. установ освіти III–IV рівнів акредитації / В.М. Ковальов, О.І. Павлій, Т.І. Ісакова; за ред. В.М. Ковальова. Харків: Прапор; НФаУ, 2004. 703 с.

12. Компендіум. Лікарські препарати: <https://compendium.com.ua/dec/557534/>

13. Марушко Ю.В., Асонов А.О. Властивості екстрактів артишоку, куркуми, розторопші та їх використання в гастроентерологічній практиці. Практикуючий лікар. 2017. Т. 6. № 2. С. 30-36.

14. Опарин А.Г., Лаврова Н.В., Благовещенская А.В. Гепатопротекторы: тактика клинического применения. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2016. № 1. С. 75-81.

15. Осьодло Г.В., Федорова О.О. Комбінований захист печінки — основа сучасної гепатопротекції. Рациональная фармакотерапия. 2016. № 2(39). С. 45-52.

16. Поготова Г.А., Горчакова Н.О., Беленічев І.Ф., Чекман І.С. Гепатотропні засоби: гепатопротекторна дія (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2015. 1(117). 17-27.

17. Радченко О.М. Вибір гепатопротектора для лікування уражень печінки. Здоров'я України 21 сторіччя. 2020. 1. 14-15.

18. Скрипник І.М. Медикаментозні ураження печінки: аспекти доказовості та реалії медичної практики. Здоров'я України. 2020. 9(478). 37.

19. Скрыпник И.Н. Оценка терапевтических подходов к лечению неалкогольного стеатогепатита в Украине и его взаимосвязь с факторами риска: результаты открытого мультицентрового проспективного исследования DIREG_L_04443. Сучасна гастроентерологія. 2013. № 2. С. 64-71.

20. Степанов Ю.М., Бреславец Ю.С., Зав'ялова І.Ю. та ін. Ефективність комбінованого гепатопротектора форслів у лікуванні хронічних дифузних захворювань печінки. Гастроентерологія. 2014. 4(54). 63-69.

21. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Неалкогольный стеатогепатит: современные аспекты диагностики, клиники, лечения. Гастроентерологія: Міжсвід. зб. Дніпропетровськ, 2004. Вип. 35. С. 409-424.

22. Ткач С.М., Доготарь В.Г. Эффективность и безопасность комбинированной гепатопротекции при хронических токсических поражениях печени. Здоров'я України 21 сторіччя. 2019. 17(462). 40-41.

23. Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Чекман С.І. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії. Новості медицини і фармації. Гастроентерологія. 2013. 457. 5-6.

24. Харченко Н.В., Фадеенко Г.Д., Кочуева М.Н. Гепатопротекторы в лечении коморбидной патологии: особенности использования. 2016, листопад. № 4(42).

25. Чекман И.С., Липкан Г.Н. Растительные лекарственные средства. Киев: Колос, 1993. 384 с.

26. Чекман И.С. Биохимическая фармакодинамика. Киев: Колос, 1991. 201 с.

27. Чернявский В.В., Сизенко А.К. Гепатопротекторы в реалиях доказательной медицины и клинической практики. Здоров'я України 21 сторіччя. 2013. 17. 318.

28. Abenavoli L., Greco M., Nazionale I., Peta V., Milic N., Accattato F., Foti D., Gulletta E., Luzzi F. Effects of Mediterranean diet supplemented with silybin-vitamin E-phospholipid complex in overweight patients with non-alcoholic fatty liver disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015. 9(4). 519-527. DOI: 10.1586/17474124.2015.1004312.

29. Alhumayyid M.S., Bukhari I.A., Almotrefi A.A. Effect of piperine, a major component of black pepper, on the pharmacokinetics of domperidone in rats. J Physiol Pharmacol. 2014 Dec. 65(6). 785-789.

30. Amini M.R., Sheikhsossein F., Talebyan A., Bazshahi E., Djafari F., Hekmatdoost A. Effects of Artichoke Supplementation on Liver Enzymes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Nutr Res. 2022 Jul 25. 11(3). 228-239.

31. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia / B. Wider, M.H. Pittler, J. Thompson-Coon, E. Ernst. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013. № 3. Art. № CD003335.

32. Artichoke, cynarin and cyanidin downregulate the expression of inducible nitric oxide synthase in human coronary smooth muscle cells / N. Xia, A. Pautz, U. Wollscheid et al. Molecules. 2014. Vol. 19. № 3. P. 3654-3668.

33. Atal S., Atal S., Vyas S., Phadnis P. Bio-enhancing Effect of Piperine with Metformin on Lowering Blood Glucose Level in Alloxan Induced Diabetic Mice. Pharmacognosy Res. 2016 Jan-Mar. 8(1). 56-60. doi: 10.4103/0974-8490.171096.

34. Brahma Naidu P., Nemani H., Meriga B., Mehar S.K., Potana S., Ramgopalrao S. Mitigating efficacy of piperine in the physiological derangements of high fat diet induced obesity in Sprague Dawley rats. Chem Biol Interact. 2014 Sep 25. 221. 42-51. doi: 10.1016/j.cbi.2014.07.008.

35. Brigelius-Flohe R., Traber M.G. Nutr Res. 1999. 13. 1145-1155.

36. Buddington K.K., Donahoo J.B., Buddington R.K. Dietary oligofructose and inulin protect mice from enteric and systemic pathogens and tumor inducers. J Nutr. 2002. 132. 3. 472-477.

37. Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W., Wallis C., Simpson H.C. Artichoke leaf extract (Cynara scolymus) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial. Phytomedicine. 2008. 15(9). P. 668-675.

38. Chemical and Biological Properties of S-I-Propenyl-L-Cysteine in Aged Garlic Extract / Y. Kodaera, M. Ushijima, H. Amano et al. Molecules. 2017. Vol. 22. № 4. P. 570.

39. Dajani A.I., Abu Hammour A.M.A., Zakaria M.A. et al. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. Arab J Gastroenterol. 2015. Vol. 16. № 3-4. P. 99-104.

40. de Avelar C.R., Pereira E.M., de Farias Costa P.R., de Jesus R.P., de Oliveira L.P.M. Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: Systematic review with meta-analysis. World J Gastroenterol. 2017 Jul 21. 23(27). 5004-5017. doi: 10.3748/wjg.v23.i27.5004. PMID: 28785154; PMCID: PMC5526770.

41. de Souza Grinevicius V.M., Kwiecinski M.R., Santos Mota N.S. et al. Piper nigrum ethanolic extract rich in piperamides causes ROS overproduction, oxidative damage in DNA leading to cell cycle arrest and apoptosis in cancer cells. J Ethnopharmacol. 2016 Aug 2. 189. 139-147. doi: 10.1016/j.jep.2016.05.020.

42. Di Sario A., Bendia E., Taffetani S., Omenetti A., Candelaresi C., Marzoni M., De Minicis S., Benedetti A. Hepatoprotective and antifibrotic effect of a new silybin-phosphatidylcholine-Vitamin E complex in rats. *Dig Liver Dis.* 2005. 37 (11). 869-876. DOI: 10.1016/j.dld.2005.05.011.
43. Doucette C.D., Rodgers G., Liwski R.S., Hoskin D.W. Piperine from black pepper inhibits activation-induced proliferation and effector function of T lymphocytes. *J Cell Biochem.* 2015 Nov. 116(11). 2577-2588. doi: 10.1002/jcb.25202.
44. Duangjai A., Ingkaninan K., Praputbut S., Limpeanchob N. Black pepper and piperine reduce cholesterol uptake and enhance translocation of cholesterol transporter proteins. *J Nat Med.* 2013 Apr. 67(2). 303-310. doi: 10.1007/s11418-012-0682-7.
45. El Hamss R., Idaomar M., Alonso-Moraga A., Munoz Serano A. Antimutagenic properties of bell and black peppers. *Food Chem Toxicol.* 2003 Jan. 41(1). 41-47.
46. Emendörfer F. et al. Antispasmodic activity of fractions and cynaropicrin from *Cynara scolymus* on guinea-pig ileum. *Biol Pharm Bull.* 2005 May. 28(5). 902-904.
47. Emim J.A., Oliveira A.B., Lapa A.J. Pharmacological evaluation of the anti-inflammatory activity of a citrus bioflavonoid, hesperidin, and the isoflavonoids, dauricin and claussequinone, in rats and mice. *J Pharm Pharmacol.* 1994. 46. 2. 118-122.
48. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis / A.I. Dajani, B. Popovic. *World J Clin Cases.* 2020 Nov 6. 8(21). 5235-5249. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5235.
49. Fanoudi S., Alavi M.S., Karimi G., Hosseinzadeh H. Milk thistle (*Silybum Marianum*) as an antidote or a protective agent against natural or chemical toxicities: a review. *Drug Chem Toxicol.* 2018 Jul 22. 1-15.
50. Federico A., Dallio M., Di Fabio G., Zarrelli A., Zappavigna S., Stiuso P., Tuccillo C., Caraglia M., Loguercio C. Silybin-Phosphatidylcholine complex protects human gastric and liver cells from oxidative stress. *In Vivo.* 2015. 29(5). 569-575.
51. Federico A., Trappoliere M., Tuccillo C., de Sio I., Di Leva A., Del Vecchio Blanco C., Loguercio C. A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Gut.* 2006. 55(6). 901-902. DOI: 10.1136/gut.2006.091967.
52. Ferenci P. Silymarin in the Treatment of Liver Diseases: What Is the Clinical Evidence? *Clinical Liver Disease.* 2016. 7(1). 8-10.
53. Gibson G.R., Beatty E.R., Wang X., Cummings J.H. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology.* 1995. 108. 4. 975-982.
54. Gillissen A., Schmidt H.-J. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther* 2020 Apr. 37(4). 1279-1301. doi: 10.1007/s12325-020-01251-y. Epub 2020 Feb 17.
55. Grattagliano I., Diogo C.V., Mastrodonato M., de Bari O., Persichella M., Wang D.Q., Liquori A., Ferri D., Carratu M.R., Oliveira P.J., Portincasa P. A silybin-phospholipids complex counteracts rat fatty liver degeneration and mitochondrial oxidative changes. *World J Gastroenterol.* 2013. 19(20). 3007-3017. DOI: 10.3748/wjg.v19.i20.3007.
56. Gundermann K.J., Gundermann S., Drozdziak M., Mohan Prasad V.G. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016. Vol. 63. № 9. P. 105-117.
57. Gundermann K.-J., Kuenker A., Kunts E., Drozdziak M. Activity of EPL from soybean in liver diseases. *Pharmacological Reports.* 2011. Vol. 63. P. 643-659.
58. Hinou J., Harvala C., Philianos S. Polyphenolic substances of *Cynara scolymus* L. leaves. *Ann Pharm Fr.* 1989. 47. 2. 95-98.
59. Hirano T., Higa S., Arimitsu J., Naka T. et al. Flavonoids such as luteolin, fisetin and apigenin are inhibitors of interleukin-4 and interleukin-13 production by activated human basophils. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004. 134. 2. 135-40 Epub 2004 Ma.
60. Huang J., Zhang T., Han S., Cao J., Chen Q., Wang S. The inhibitory effect of piperine from *Fructus piperis* extract on the degranulation of RBL-2H3 cells. *Fitoterapia.* 2014 Dec. 99. 218-226. doi: 10.1016/j.fitote.2014.10.001.
61. Janakiraman K., Manavalan R. Studies on effect of piperine on oral bioavailability of ampicillin and norfloxacin. *Afr J Tradit Complement Altern. Med.* 2008 Apr 10. 5(3). 257-262.
62. Karwande V., Borade R. Phytochemicals of nutraceutical importance. *Scitus Academics LLC*, 2016. 275 p.
63. Fang J., Xia C., Cao Z. et al. Apigenin inhibits VEGF and HIF-1 expression via PI3K/AKT/p70S6K1 and HDM2/p53 pathways. *FASEB J.* 2005. 19.3. 342-53.
64. Kaur N., Gupta A.K. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *J Biosci.* 2002. 27(7). 703-714.
65. Kharbanda C., Alam M.S., Hamid H., Javed K., Bano S., Ali Y., Dhulap A., Alam P., Pasha M.A. Novel Piperine Derivatives with Antidiabetic Effect as PPAR-γ Agonists. *Chem Biol Drug Des.* 2016 Sep. 88(3). 354-362. doi: 10.1111/cbdd.12760.
66. Kidd P., Head K. A review of the bioavailability and clinical efficacy of milk thistle phytosome: a silybin-phosphatidylcholine complex (Siliphos). *Altern Med Rev.* 2005 September. 10(3). 193-203.
67. Kleessen B., Schwarz S., Boehm A., Fuhrmann H. et al. Jerusalem artichoke and chicory inulin in bakery products affect faecal microbiota of healthy volunteers. *Br J Nutr.* 2007. 98. 3. 540-9. Epub 2007 Apr. 23.
68. Lai L.H., Fu Q.H., Liu Y., Jiang K., Guo Q.M., Chen Q.Y., Yan B., Wang Q.Q., Shen J.G. Piperine suppresses tumor growth and metastasis in vitro and in vivo in a 4T1 murine breast cancer model. *Acta Pharmacol Sin.* 2012 Apr. 33(4). 523-530. doi: 10.1038/aps.2011.209.
69. LDL-cholesterol-lowering effect of a dietary supplement with plant extracts in subjects with moderate hypercholesterolemia / N. Ogier, M.J. Amiot, S. Georgé et al. *Eur J Nutr.* 2013. Vol. 52. № 2. P. 547-557.
70. Lee S.W., Rho M.C., Park H.R., Choi J.H., Kang J.Y., Lee J.W., Kim K., Lee H.S., Kim Y.K. Inhibition of diacylglycerol acyltransferase by alkamides isolated from the fruits of *Piper longum* and *Piper nigrum*. *J Agric Food Chem.* 2006 Dec 27. 54(26). 9759-9763.
71. Liu Y., Yadav V.R., Aggarwal B.B., Nair M.G. Inhibitory effects of black pepper (*Piper nigrum*) extracts and compounds on human tumor cell proliferation, cyclooxygenase enzymes, lipid peroxidation and nuclear transcription factor-kappa-B-Nat Prod Commun. 2010 Aug. 5(8). 1253-1257.
72. Loguercio C., Andreone P., Brisc C. et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Free Radical Biology & Medicine.* 2012. Vol. 52(9). P. 1658-1665. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.008.
73. Majdalawieh A.F., Carr R.I. In vitro investigation of the potential immunomodulatory and anti-cancer activities of black pepper (*Piper nigrum*) and cardamom (*Elettaria cardamomum*). *J Med Food.* 2010 Apr. 13(2). 371-381.
74. Malaguarnera M., Motta M., Vacante M., Malaguarnera G., Caraci F., Nunnari G., Gagliano C., Greco C., Chisari G., Drago F., Bertino G. Silybin-vitamin E-phospholipids complex reduces liver fi-

brosis in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon α and ribavirin. *Am J Transl Res*. 2015. 7(11). 2510-2518.

75. Mangia A., Santoro R., Copetti M. Treatment optimization and prediction of HCV clearance in patients with acute HCV infection. *J Hepatol*. 2013. Vol. 59 (2). P. 21-28.

76. Mehmood M.H., Gilani A.H. Pharmacological basis for the medicinal use of black pepper and piperine in gastrointestinal disorders. *J Med Food*. 2010 Oct. 13(5). 1086-1096.

77. Meng S. et al. Roles of chlorogenic acid on regulating glucose and lipids metabolism: a review. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2013. Vol. 2013. P. 801457.

78. Metabolic management in overweight subjects with naive impaired fasting glycaemia by means of a highly standardized extract from *Cynara scolymus*: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial / M. Rondanelli, A. Opizzi, M. Faliva et al. *Phytother Res*. 2014. Vol. 28. № 1. P. 33-41.

79. Miccadei S., Di Venere D., Cardinali A., Romano F. et al. Antioxidative and apoptotic properties of polyphenolic extracts from edible part of artichoke (*Cynara scolymus* L.) on cultured rat hepatocytes and on human hepatoma cells. *Nutr Cancer*. 2008. 60. 2. 276-283.

80. Monforte M.T., Trovato A., Kirjavainen S., Forestieri A.M. et al. Biological effects of hesperidin, a Citrus flavonoid (note II): hypolipidemic activity on experimental hypercholesterolemia in rat. *Farmacol*. 1995. 50. 9. 595-599.

81. Ohtsuki K., Abe A., Mitsuzumi H., Kondo M. et al. Glucosyl hesperidin improves serum cholesterol composition and inhibits hypertrophy in vasculature. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2003. 49. 6. 447-450.

82. Ouyang D.Y., Zeng L.H., Pan H., Xu L.H., Wang Y., Liu K.P., He X.H. Piperine inhibits the proliferation of human prostate cancer cells via induction of cell cycle arrest and autophagy. *Food Chem Toxicol*. 2013 Oct. 60. 424-430. doi:10.1016/j.fct.2013.08.007.

83. Pares A., Planas R., Torres M. et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol*. 1998. Vol. 28. № 4. P. 615-621.

84. Pattanaik S., Hota D., Prabhakar S., Kharbanda P., Pandhi P. Effect of piperine on the steady-state pharmacokinetics of phenytoin in patients with epilepsy. *Phytother Res*. 2006 Jun., 12.

85. Peppercorn M.A., Goldman P. Caffeic acid metabolism by gnotobiotic rats and their intestinal bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1972. 69. 6. 1413-1415.

86. Pharmacological Studies of Artichoke Leaf Extract and Their Health Benefits / M. Ben Salem, H. Affes, K. Ksouda et al. *Plant Foods Hum Nutr*. 2015. Vol. 70. № 4. P. 441-453.

87. Pilat T.L., Kuz'mina L.P., Gurevich K.G., Khanfer'yan R.A., Radysh I.V., Bezrukavnikova L.M. et al. Nutritional prevention and rehabilitation in gastrointestinal diseases. Moscow, 2019. 36 p. (In Russ.) <https://irioh.ru/doc/scie-report/metodRecGastro.pdf>.

88. Pittler M.H., Thompson C.J., Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2002. Issue 3. Art. № CD003335. DOI: 10.1002/14651858.CD003335.

89. Pradeep C.R., Kuttan G. Effect of piperine on the inhibition of lung metastasis induced B16F-10 melanoma cells in mice. *Clin Exp Metastasis*. 2002. 19(8). 703-708.

90. Pradeep K., Mohan C.V.R., Gobianand K., Karthikeyan S. Silymarin modulates the oxidant-antioxidant imbalance during diethylnitrosamine induced oxidative stress in rats. *Eur J Pharmacol*. 2007 Apr 10. 560(2-3). 110-6.

91. Prashant A., Rangaswamy C., Yadav A.K., Reddy V., Sowmya M.N., Madhunapantula S. In vitro anticancer activity of ethanolic extracts of *Piper nigrum* against colorectal carcinoma cell lines. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017 Jan-Mar. 7(1). 67-72. doi: 10.4103/2229-516X.198531.

92. Rambaldi A., Jacobs B.P., Glud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17. 2007(4). CD003620. doi: 10.1002/14651858.CD003620.pub3. PMID: 17943794; PMCID: PMC8724782.

93. Rockey D.C. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005. 3(2). 95-107.

94. Rossoni G., Grande S., Galli C., Visioli F. Wild artichoke prevents the age-associated loss of vasomotor function. *J Agric Food Chem*. 2005. 53. 26. 10291-10296.

95. Saenz Rodriguez T., Garcia Gimenez D., de la Puerta Vazquez R. Choleretic activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats. *Phytomedicine*. 2002. 9. 8. 687-693.

96. Salekzamani S., Ebrahimi-Mameghani M., Rezazadeh K. The antioxidant activity of artichoke (*Cynara scolymus*): A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Phytother Res*. 2019. Vol. 33. № 1. P. 55-71.

97. Sama V., Nadipelli M., Yenumula P., Bommineni M.R., Mullangi R. Effect of piperine on antihyperglycemic activity and pharmacokinetic profile of nateglinide. *Arzneimittelforschung*. 2012 Aug. 62(8). 384-388. doi: 10.1055/s-0032-1314849.

98. Schuppan D., Strosser W., Burkard G. et al. Verminderung der Fibrosierungsaktivität durch Legalon bei chronischen Lebererkrankungen. *Z. Allg. Med*. 1998. 74. 577-584.

99. Serviddio G., Bellanti F., Giudetti A.M., Gnoni G.V., Petrella A., Tamborra R., Romano A.D., Rollo T., Vendemiale G., Altomare E. A silybin-phospholipid complex prevents mitochondrial dysfunction in a rodent model of nonalcoholic steatohepatitis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010. 332(3). 922-32. DOI: 10.1124/jpet.109.161612.

100. Shoba G., Joy D., Joseph T., Majeed M., Rajendran R., Srinivas P.S. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*. 1998. 64(4). 353-356. doi: 10.1055/s-2006-957450.

101. Singh A., Rao A.R. Evaluation of the modulatory influence of black pepper (*Piper nigrum*, L.) on the hepatic detoxication system. *Cancer Lett*. 1993 Aug 16. 72(1-2). 5-9.

102. Son D.J., Akiba S., Hong J.T., Yun Y.P., Hwang S.Y., Park Y.H., Lee S.E. Piperine inhibits the activities of platelet cytosolic phospholipase A2 and thromboxane A2 synthase without affecting cyclooxygenase-1 activity: different mechanisms of action are involved in the inhibition of platelet aggregation and macrophage inflammatory response. *Nutrients*. 2014 Aug 22. 6(8). 3336-3352. doi: 10.3390/nu6083336.

103. Srinivasan K. Black pepper and its pungent principle-piperine: a review of diverse physiological effects. *Crit Rev Food Sci. Nutr*. 2007. 47(8). 735-748.

104. Srinivasan M., Sudheer A.R., Menon V.P. Ferulic acid: therapeutic potential through its antioxidant property. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2007. Vol. 40. № 2. P. 92-100.

105. Suarez M., Boque N., Del Bas J.M., Mayneris-Perxachs J., Arola L., Caimari A. Mediterranean diet and multi-ingredient-based interventions for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2017. 9(10). pii: E1052. DOI: 10.3390/nu9101052.

106. Sun S.S., Wu Y.X., Cheng M.L., Chen C.W., Peng Y.S., Miao Q., Bian Z.L., Wang X.J., Fu Q.C. Experimental study of sily-

bin-phospholipid complex intervention on amiodarone-induced fatty liver in mice. *Chinese Journal of Hepatology*. 2019. 27(1). 45-50. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.010.

107. Tak J.K., Lee J.H., Park J.W. Resveratrol and piperine enhance radiosensitivity of tumor cells. *BMB. Rep.* 2012 Apr. 45(4). 242-246.

108. Tharmalingam N., Kim S.H., Park M., Woo H.J., Kim H.W., Yang J.Y., Rhee K.J., Kim J.B. Inhibitory effect of piperine on *Helicobacter pylori* growth and adhesion to gastric adenocarcinoma cells. *Infect Agent Cancer*. 2014 Dec 16. 9(1). 43. doi: 10.1186/1750-9378-9-43. eCollection 2014.

109. Ardalani H., Jandaghi P., Meraji A., Hassanpour Moghadam M. The Effect of *Cynara scolymus* on Blood Pressure and BMI in Hypertensive Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial. *Complement Med Res*. 2020. 27(1). 40-46. doi: 10.1159/000502280. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31484191.

110. The influence of supplementation with artichoke (*Cynara scolymus* L.) extract on selected redox parameters in rowers / S.A. Skarpanska, S.L. Pilaczynska, P. Basta et al. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2008. Vol. 18. № 3. P. 313-327.

111. Thiel A., Buskens C., Woehrle T., Etheve S., Schoenmakers A., Fehr M., Beilstein P. Black pepper constituent piperine: genotoxicity studies in vitro and in vivo. *Food Chem Toxicol*. 2014 Apr. 66. 350-357. doi: 10.1016/j.fct.2014.01.056.

112. Venkatesh S., Durga K.D., Padmavathi Y., Reddy B.M., Mullangi R. Influence of piperine on ibuprofen induced antinociception and its pharmacokinetics. *Arzneimittelforschung*. 2011. 61(9). 506-509.

113. Verspohl E.J., Ploch M., Windeck T., Klaes M., Schmidt T., Bauer K. Effect of two artichoke extracts (36_U and 36_EB) on rat ileum (with respect to bowel syndrome) and the peristaltic threshold. *Phytomedicine*. 2008 Nov. 15(11). 1002-1009.

114. Voroneanu L., Nistor I., Dumea R. et al. Silymarin in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Res*. 2016. 2016. 5147468. Published online 2016 Jun 1. doi: 10.1155/2016/5147468.

115. Wittemer S.M., Ploch M., Windeck T., Muller S.C. et al. Bioavailability and pharmacokinetics of caffeoylquinic acids and flavonoids after oral administration of Artichoke leaf extracts in humans. *Phytomedicine*. 2005. 12. 1-2. 28-38.

116. Wittemer S.M., Veit M. Validated method for the determination of six metabolites derived from artichoke leaf extract in human plasma by high-performance liquid chromatography-coulometric-array detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2003. 793. 2. 367-375.

117. Wongpa S., Himakoun L., Soontornchai S., Temcharoen P. Antimutagenic effects of piperine on cyclophosphamide-induced chromosome aberrations in rat bone marrow cells. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007 Oct-Dec. 8(4). 623-627.

118. Yaffe P.B., Power Coombs M.R., Doucette C.D., Walsh M., Hoskin D.W. Piperine, an alkaloid from black pepper, inhibits growth of human colon cancer cells via G1 arrest and apoptosis triggered by endoplasmic reticulum stress. *Mol Carcinog*. 2015 Oct. 54(10). 1070-1085. doi: 10.1002/mc.22176.

119. Yan J.-J. et al. Protective effects of ferulic acid in amyloid precursor protein plus presenilin-1 transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2013. 36(1). 140-143.

120. Yang Z., Zhuang L., Lu Y. et al. Effects and tolerance of silymarin (milk thistle) in chronic hepatitis C virus infection patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int*. 2014. 2014. 941085.

121. Zhang Y., Wang X., Ma L., Dong L., Zhang X., Chen J., Fu X. Anti-inflammatory, antinociceptive activity of an essential oil recipe consisting of the supercritical fluid CO₂ extract of white pepper, long pepper, cinnamon, saffron and myrrh in vivo. *J Oleo Sci*. 2014. 63(12). 1251-1260.

122. Zhong S., Fan Y., Yan Q. et al. The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec. 96(49). e9061. doi:10.1097/MD.00000000000009061.

123. Zhu X., Zhang H., Lo R. Phenolic compounds from the leaf extract of artichoke (*Cynara scolymus* L.) and their antimicrobial activities. *J Agric Food Chem*. 2004 Dec 1. 52(24). 7272-7278.

124. Zhu X.F., Zhang H.X., Lo R. Antifungal activity of *Cynara scolymus* L. extracts. *Fitoterapia*. 2005 Jan. 76(1). 108-111.

Отримано/Received 09.11.2022

Рецензовано/Revised 20.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 01.12.2022

UA-APHO-PUB-122022-015 ■

Information about authors

H.V. Osyodlo, MD, PhD, Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the Cathedra of Military Therapies 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 Cathedra of Military Therapies 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, PhD, Associate professor, Associate professor of the Cathedra of Military Therapies 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.

G.V. Osyodlo, M.P. Boichak, O.O. Fedorova

Ukrainian Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Recent aspects of the use of Afosil in comorbid pathology of the liver

Abstract. The article reviews the data of the modern literature on the advisability of using combined hepatoprotectors-choleretics in comorbid liver pathology. The literature search was conducted in the Scopus, Web of Science, PubMed and other databases. The advisability of using the Afosil complex in chronic diffuse liver diseases of various etiologies, functional disorders of the gallbladder and

biliary tract, combined diseases of the liver and biliary tract, as well as in the presence of metabolic disorders, concomitant pathology of the cardiovascular and urinary systems has been substantiated.

Keywords: comorbid liver pathology; hepatoprotectors; choleretics; Afosil; artichoke extract; silymarin; phosphocomplex of silybin; vitamin E; piperine; review

УДК 616.34-002-06

Мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК), до яких відносять неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хворобу Крона (ХК), залишаються однією з найбільш складних та невирішених проблем сучасної гастроентерології та проктології. Постійний інтерес до вивчення ЗЗК зумовлений зростанням захворюваності на цю патологію у світі. Так, згідно із сучасними даними, у країнах Західної Європи частота НВК становить 615 нових випадків на 100 000 населення. Поширеність ХК у світі становить 50–70 випадків на 100 000 населення.

НВК та ХК мають широкий спектр позакишкових проявів, що значно ускладнює їх діагностику. Збільшується вплив негативних зовнішніх факторів, генетичні мутації, що призводять до росту не тільки частоти ЗЗК, але й позакишкових уражень та інвалідизуючих ускладнень, що обумовлює значну актуальність та необхідність глибокого вивчення цієї проблеми.

27–28 жовтня за підтримки Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Міжнародної асоціації «Здоров'я суспільства», Української асоціації медичної освіти, Видавничого дому «Заславський», міжнародного науково-практичного журналу «Здоров'я суспільства», газети «Новини медицини і фармації» відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та розвиток сімейної медицини в Україні та світі». У рамках конференції відбувся сателітний симпозіум компанії Ferring «Мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника», під час якого були розглянуті актуальні питання діагностики та лікування неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона.

З доповіддю «Ведення пацієнтів з діарейним синдромом з точки зору сімейного лікаря» виступив кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторної допомоги медичного факультету № 2 Ужгородського національного університету Павло Олегович Колесник.

Сімейний лікар — це поліпрофільний фахівець, який у своїй практиці зазвичай зустрічається з понад 20 найчастішими синдромами. При цьому він використовує доказовий підхід у діагностиці та лікуванні цих синдромів, бере до уваги рекомендації наставників і керівництв та свої знання. Сімейний лікар має пам'ятати про найчастішу патологію в популяції, а

також не забувати і про рідкісні хвороби. Є патології, які знаходяться поза компетенцією сімейного лікаря, у таких випадках пацієнтів слід направити до інших вузьких спеціалістів.

Одним із частих синдромів, що зустрічаються у роботі лікаря загальної практики, є діарея — часті (більше ніж 3 рази на день) рідкі випорожнення. На першому етапі її діагностики лікарю необхідно з'ясувати, як давно виникла діарея. Гостра діарея — це діарея, тривалість якої не більше ніж 2–3 тижні, хронічна діарея — більше ніж 3 тижні.

Згідно з існуючими протоколами, при легкій і помірній діарей на рівні первинної ланки медичної допомоги доцільно проводити емпіричну симптоматичну терапію протягом декількох днів, перш ніж розглядати подальші діагностичні втручання у пацієнтів, які не мають серйозних захворювань, а також коли відсутні «червоні прапорці»: симптоми шлунково-кишкової кровотечі, інтоксикації, різке схуднення, наявність патологічних домішок (гній, кров) у калі.

За патогенетичними механізмами хронічна діарея підрозділяється на гіперосмолярну, ексудативну, гіперкінетичну та гіперсекреторну. Секреторна діарея виникає через секрецію рідини у пряму кишку більше тієї кількості, яка може всмоктатися назад. Її причинами є бактеріальні токсини, медикаменти, проносні (касторово олія), ентеровіруси, пухлини (віпома). Для секреторної діарей характерний водянистий кал без патологічних домішок (наприклад, холера).

Патогенез гіперосмолярної діарей полягає в порушенні всмоктування, при цьому осмотична речовина (наприклад, вуглеводи) тягне рідину у просвіт кишки. Вона виникає також при синдромі мальабсорбції (порушення всмоктування) та прийомі сольових про-

носних (сульфат магнію, сорбітол). Вид калу — поліфекалія, стеаторея, креаторея. Гіперосмолярна діарея зазвичай припиняється при голодуванні та обмеженні певних харчових продуктів.

Гіперкінетична діарея виникає при нормальній осмолярності калу і його прискореному транзиті внаслідок гіперкінезії. Кал рідкий, необ'ємний, кашкоподібний (типовий приклад — синдром подразненого кишечника (СПК) з переважанням проносів). Гіперкінетична діарея непостійна та часто пов'язана зі стресом.

Патогенез ексудативної діареї полягає в тому, що через пошкоджену слизову оболонку відбувається ексудация, виділення білків, жирів, вуглеводів, підвищення осмолярності калу при наявному ексудаті. Причинами ексудативної діареї є ГЕК, неспецифічні запальні захворювання кишечника (НВК, ХК), туберкульоз, пухлини. Ексудативну діарею зазвичай супроводжують «червоні прапорці».

При виникненні діареї сімейний лікар повинен з'ясувати її тривалість (гостра, хронічна), виявити, чи було порушення харчування, подорожі, симптоми інтоксикації, наявність болю в животі, тенезмів та оцінити характер випорожнень (за допомогою Брістольської шкали), а також частоту і кількість дефекацій, колір, наявність патологічних домішок, крові та нічних позивів до дефекації. При цьому слід звертати увагу на симптоми, що насторожують, — неояснений субфебрилітет, немотивована втрата маси тіла (10 % маси за короткий проміжок часу), неояснена анемія, лейкоцитоз та підвищена ШОЕ, сімейний анамнез (рак, поліпоз, неспецифічне запальне захворювання кишечника (НЗК)).

Клінічний випадок з власної практики. Пацієнт М., 36 років, зріст 175 см, маса тіла — 56 кг. Працював заробітчанином в Чехії, займався тяжкою фізичною працею. Діарея тривала 3 місяці: 4–5 разів на день, періодично з домішками крові, відмічав тенезми під час дефекації, болі в животі. Думав, що це геморої. Пацієнт відмічав періодичний субфебрилітет, за останні 3 місяці схуд на 7 кг, що є насторожуючими симптомами («червоні прапорці»). Кількість випорожнень невелика, частота дефекацій 5–6 р/добу, характер калу за Брістольською шкалою — № 6–7, колір коричневий, є патологічні домішки, кров змішана з калом, відмічає нічні позиви.

При огляді: пацієнт астеничної тілобудови, загальний стан задовільний, температура 37,4 °C 2–3 місяці, здуття живота, болючість низхідної ободової кишки, спазм і болючість сигмоподібної кишки.

Наприкінці обстеження пацієнта сімейний лікар ставить собі 4 запитання: 1) який орган/систему уражено? (ШКТ); 2) які 5 найчастіших диференційних діагнозів слід визначити у даному випадку (за і проти)? (СПК, панкреатит, діарея мандрівників, НВК, рак кишечника); 3) які фактори ризику наявні у пацієнта? (подорожі, нерегулярне харчування); 4) яка специфічність даного випадку? (тривала діарея, молодий вік, наявність симптомів тривоги — «червоних прапорців» (кров у калі, тенезми, субфебрилітет)).

Пацієнту були проведені експрес-діагностичні тести — кал на приховану кров та кал на кальпротектин, що рекомендовані Всесвітньою гастроентерологічною організацією та уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. У пацієнта був позитивний тест на приховану кров та слабо позитивний тест на кальпротектин.

Після цього пацієнту був встановлений первинний діагноз: НЗК, виразковий коліт (?).

Тепер необхідно відповісти на такі запитання: яка локалізація коліту? Яке стартове лікування? Як встановити, що це НВК? Який золотий стандарт діагностики? Які ліки показані? Яка доза і тривалість лікування? Яку форму введення ліків обрати? Чи одразу потрібно призначати глюкокортикостероїди?

Згідно з рекомендаціями European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), препаратом першої лінії є месалазин (5-аміносаліцилова кислота (5-АСК); препарат Пентаса®), який призначають на тривалий період, що забезпечує довготривалу ремісію, зниження ризику колектомії та виникнення колоректального раку. При неефективності месалазину слід розглянути топічні стероїди — будесонід. Також призначаються імуномодулятори, біологічна терапія та хірургічні втручання.

Пентаса® — це універсальний препарат, вивільнення 5-АСК не залежить від рівня рН у кишечнику та швидкості транзиту, що надзвичайно важливо при будь-якій зміні рН у кишечнику. Пентаса® довела свою ефективність при будь-якій локалізації НЗК. Забезпечує індукцію та підтримку ремісії у пацієнтів із НЗК. Завдяки різним формам (Пентаса® *per os* — саше 2 г, таблетки 0,5 г та Пентаса® *per rectum* — клізма 1 г, свічки 1 г) можлива індивідуалізація терапії.

Доктор медичних наук, професор, завідувачка відділення проблем захворювань органів травлення ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» Маргарита Федорівна Денисова виступила з доповіддю «Запальні захворювання кишечника у дітей: актуальні питання діагностики та ведення пацієнтів з хворобою Крона».

Хвороба Крона — це ідіопатичне трансмуральне запальне захворювання кишечника, що може вражати усі відділи шлунково-кишкового тракту від ротової порожнини до періанальної ділянки. При цій патології найчастіше вражається дистальний відділ тонкої кишки (ілеоцекальний кут) та проксимальний відділ товстої кишки.

Сьогодні відзначається зростання хвороби Крона як у світі, так і в нашій країні. Про це свідчать дані нашого відділення, згідно з якими в структурі хвороб органів травлення кількість госпіталізованих пацієнтів з ХК за останні п'ять років зросла більше ніж у 2 рази — з 12,6 до 28,8 %.

Хвороба Крона є інвалідизуючим захворюванням, характеризується різноманітними скаргами, що, у свою чергу, сприяє її пізній діагностиці.

Найчастіше у дебюті ХК основними ознаками є абдомінальні болі — 91 %, порушення фізичного розвитку — 84 %, субфебрилітет — 54 %, диспептичний

синдром — 30 %, хронічна діарея — 21 % та парапроктит — 4 %. Позакишкові прояви ХК — суглобовий синдром — 26 %, афтозний стоматит — 6 %, парапроктит — 4 %, вузлувата еритема — 1 % та увеїт — 1 %.

Виявлення вищенаведених клінічних ознак досить часто призводить до госпіталізації хворої дитини в інфекційні лікарні, консультацій багатьох спеціалістів — гастроентерологів, ревматологів, ендокринологів та інших, що подовжує термін первинного обстеження пацієнта і є чинником пізньої діагностики захворювань. Але на амбулаторному етапі надання медичної допомоги поряд із проведенням стандартних аналізів крові, сечі, визначенням складу мікрофлори кишечника можна виконати УЗД кишечника, визначити концентрацію фекального кальпротектину (> 100 мкг/г), наявність серологічних маркерів (ASCA $<$ p-ANCA), що поряд із такими важливими клінічними ознаками, як субфебрилітет, порушення фізичного розвитку, наявність лейкоцитозу, тромбоцитозу, дозволить запідозрити ХК.

На стаціонарному етапі відповідно до чинного протоколу діагностики та лікування ХК у дітей нашої країни, а також рекомендації експертів ESPGHAN обстеження хворих спрямоване на визначення локалізації та активності запального процесу, діагностики позакишкових ознак, ускладнень та супутньої патології інших органів і систем і містить значний обсяг лабораторних, ендоскопічних (ілеоколоноскопія з прицільною біопсією термінального відділу клубової кишки та кожного сегмента товстої кишки), гістологічних досліджень, за показаннями КТ/МРТ.

У період загострення ХК найбільш характерними є такі зміни лабораторних показників: ШОЕ > 15 мм/год — у 8 % пацієнтів, підвищення СРБ — у 4 %, лейкоцитоз — у 13 %, анемія I ступеня (Hb 90–110 г/л) — у 34,4 %, анемія II ступеня (Hb < 90 г/л) — у 6,5 %, анемія III ступеня (Hb < 70 г/л) — у 2,1 %, тромбоцитоз — у 15 %, альбумін (< 35 г/л) — у 45 %, підвищення концентрації кальпротектину — у 100 % хворих.

Серед ендоскопічних ознак при ХК ($n = 461$) виразки мали 45 % пацієнтів, ерозії — 23 %, змазаний судинний рисунок — 19 %, рельєф «бруківки» — 13 %, набряклість слизової оболонки — 7 % та гіперемію слизової оболонки — 7 %. Серед гістологічних ознак переривчастий запальний процес мали 26 % пацієнтів, лімфоїдну гіперплазію усіх шарів стінки кишечника — 21 %, трансмуральну запальну інфільтрацію — 19 %, нерівномірність запального інфільтрату — 15 %, щілиноподібні виразки — 11 %.

Після проведених обстежень діагноз ХК формулюється згідно з Монреальською класифікацією, яка враховує вік дитини: A1 — молодше від 16 років, A2 — старше за 17 років; локалізацію запального процесу: L1 — термінальний ілеїт, L2 — коліт, L3 — ілеоколіт, L4 — гастродуоденальна форма ХК; фенотип (клінічна форма хвороби): B1 — запальний, B2 — стенозуючий, B3 — пенетруючий, B4 — періанальні ураження. Активність хвороби визначається педіатричним індексом активності ХК (PCDAI), який містить низку клінічних симптомів, лабораторних показників (гематокрит,

ШОЕ, альбумін), оцінених у балах, та градується таким чином: легка або помірна — 11–30 балів, висока — 30–100 балів, ремісія — ≤ 10 балів. Наприклад: хвороба Крона, A1, L3, B1, помірно (30 балів) активна форма.

Згідно із сучасними рекомендаціями ESPGHAN, лікування дітей с ХК повинно бути індивідуалізованим і базуватися на визначенні у кожного пацієнта локалізації, активності, стадії перебігу хвороби.

У період загострення при активному ілеїті/ілеоколіті призначається топічний кортикостероїд будесонід у дозі 9 мг/добу. За відсутності позитивного клініко-лабораторного ефекту від будесоніду використовуються системні кортикостероїди в дозі 1,0–1,5 мг/кг маси тіла/добу протягом 3 місяців, що дає змогу лікарю визначити чутливість або резистентність хворої дитини до препаратів цього класу. При досягненні стійкої ремісії для її підтримання призначаються тіопурини — 6-меркаптопурин 2,5 мкг/кг маси тіла/добу або азатіоприн 1,5–2 мкг/кг маси тіла.

Відсутність ефекту від призначення лікування системними кортикостероїдами обґрунтовує доцільність використання ліків біологічної терапії (анти-ФНП- α , інфліксимаб) у дозі 5 мг/кг кожні 8 тижнів.

Важливим є нове положення щодо використання анти-ФНП- α , а саме їх призначення на ранніх стадіях лікування пацієнтів із тяжкою затримкою росту або тим, хто не досягає клінічної (PCDAI < 10) та біохімічної ремісії (фекальний кальпротектин < 250 мкг/г) після індукції з виключно ентеральним харчуванням або кортикостероїдами.

Коліти залежно від їхньої активності (активний або середньотяжкий) лікуються як ілеїти або ілеоколіти; легкі та середньотяжкі форми з позитивною клініко-лабораторною динамікою лікуються препаратами месалазину (Пентаса®), комбінована терапія пероральними та ректальними формами якого довела високий терапевтичний ефект. Призначається месалазин (Пентаса®) *per os* 4 г/добу та месалазин (Пентаса®) *per rectum* 1 г/добу; при ремісії — 2 г месалазину (Пентаса®) *per os*. При дистальній формі ХК можливо місцеве застосування месалазинів: у випадку змін у межах прямої кишки — Пентаса® супозиторії 1 г, при змінах у низхідній ободовій кишці — Пентаса® клізми 1 г.

Месалазин (Пентаса®) при всіх клінічних формах використовується в індивідуальній дозі тривало.

При тотальній непрохідності, масивній кровотечі, перфорації з розлитим перитонітом показано ургентне хірургічне втручання. За відсутності ефективності консервативної терапії протягом 7–10 днів тяжкого рецидиву обширного ураження ободової кишки — термінові втручання, при зовнішніх та внутрішніх норицях, інфекційних внутрішньочеревних ускладненнях, обширних періанальних змінах, тривалій інвалідності — вибірково втручання.

На амбулаторному етапі при легкій формі ХК, для якої характерна позитивна динаміка клініко-лабораторних ознак, показана монотерапія месалазином (Пентаса®) із розрахунку 15–30 мг/кг маси тіла. При тяжких та середньотяжких формах ХК на фоні поступового зниження максимальної дози системних корти-

костероїдів (5–2,5 мг щотижня) показано призначення тіопуринів — азатіоприн/6-меркаптопурин тривало, до досягнення стійкої ремісії.

Доктор медичних наук, професор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Андрій Едуардович Дорофєєв розповів про синдром підвищеної епітеліальної проникності при функціональних та запальних захворюваннях кишечника.

Діагностика та лікування захворювань кишечника (ЗК) — це наукомісткий, високотехнологічний процес, одним з перспективних напрямків якого є вивчення та корекція стану слизового бар'єра кишечника.

Доведено, що у патогенезі ЗК важливу роль відіграє геном, імунот, транскриптом, метаболізм, мікробіом та зовнішнє середовище, які у сумі формують слизовий бар'єр кишечника. Коли у них відбуваються зміни, це призводить до синдрому підвищеної епітеліальної проникності, і цим процесом дуже складно керувати.

Механізми розвитку ЗК — клінічно значущі зміни, які ми можемо встановити у хворого і побачити перебіг та ступінь тяжкості захворювання. По-перше, це генетично детермінований каскад, пов'язаний з поліморфізмом будь-яких генів: стимулюючих (ІЛ-12, ІЛ-23, ІЛ-17) або тормозних (ІЛ-10, трансформуючий фактор росту β). Коли у пацієнта є такі генетично обумовлені дефекти, патогенасоційована система (PAMPs) та молекулярний каскад призводять до активного запалення та розвитку неспецифічного виразкового коліту.

Головним у встановленні діагнозу НВК, хвороби Крона та синдрому подразненого кишечника є наявність запалення у кишечнику. Ці діагнози встановлюються кваліфікованим гастроентерологом, який працює в мультидисциплінарній команді, у складі якої є ендоскопісти та морфологи.

Згідно з Римськими критеріями IV, у хворих з функціональними ураженнями кишечника (СПК) можуть бути мікроскопічні морфологічні зміни, до яких відносяться дефекти поверхневого епітелію та запальний клітинний інфільтрат. Ці дефекти обумовлені як запаленням, так і злущенням епітелію. На підставі цих морфологічних змін кваліфікований морфолог може встановити цей діагноз, що дуже важливо для своєчасного вирішення цієї проблеми.

У пацієнтів із виразковим колітом діагноз підтверджується імуногістохімічними реакціями, які націлені на забарвлення муцинів. Міг-2 — це муцин, який регулює синтез слизу і при розвитку НВК страждає першим. Тому він відіграє найважливішу роль у диференційній діагностиці НВК з хворобою Крона, особливо у тих випадках, коли пацієнт має ознаки двох захворювань.

Синдром підвищеної епітеліальної проникності (СПЕП) — це нова теорія патогенезу ЗК. Науково-популярний термін «синдром дірявої кишки» був запропонований у 2019 році Michael Camilleri. Однак більш коректним терміном є «синдром підвищеної епітеліальної проникності». Крім захворювань ШКТ, він також спостерігається при хронічній обструктивній хворобі легень, хронічній хворобі нирок, психічних і неврологічних розладах (депресії, шизофренії, хвороба Альцгеймера).

Слизовий бар'єр складається з преепітеліального, епітеліального та субепітеліального шару. Преепітеліальний — це шар слизу, у якому містяться компоненти хімічного бар'єра (антимікробні пептиди, глікопротеїни, секреторний IgA). Епітеліальний рівень складається з клітин епітелію кишечника, зв'язаних адгезійними контактами і десмосомами. Субепітеліальний шар — власна пластинка слизової оболонки, у якій містяться клітини імунної системи. Зміни першого шару слизового бар'єра можуть виникати при порушенні кишкового мікробіому, який модифікує синтез слизу й обумовлює епітеліальну проникність. Також важливі міжклітинні контакти, через які у підслизовий шар проникають великі молекули. Їхній транспорт може відбуватися двома шляхами — через мембрани клітин і параклітинно. В останньому випадку за цей транспорт відповідають три групи білків — клаудини, оклюдини і кадгерини.

Застосування імуногістохімічного дослідження біоптату дозволяє оцінити наявність СПЕП та його інтенсивність. Це додатковий маркер дифдіагностики ЗК, предиктор позакишкових проявів та показник глибини ремісії. До маркерів оцінювання відносяться білки — клаудини, оклюдини і кадгерини.

Доведено, що при НВК клаудини 1 та 7 знижуються, що обумовлено зменшенням експресії білків TJ, які відповідають за щільні контакти. Це, у свою чергу, призводить до зміни балансу між різними видами клаудинів. Кишкове запалення пов'язане із зниженням експресії герметизуючих клаудинів 1, 3, 5 та 7.

На СПЕП при ЗК впливає ФНП- α , IFN- γ , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 та ІЛ-13, які знижують експресію клаудинів та підвищують проникність епітелію; генетична схильність — NOD2/CARD15, TLR-2, TLR-4, зміни кишкового мікробіому (Wei S.C. et al., 2017).

До механізмів впливу СПЕП на перебіг ЗК належать порушення регуляції адаптивного (неспецифічного) імунітету та розвиток імунного запалення на тлі дефіциту Treg (CD4+CD25+Foxp3) клітин. Крім того, проникнення мікроорганізмів та їх компонентів (бактеріальних ППС), які відіграють роль у PAMP, у стінку кишки призводить до контакту з дендритними клітинами та макрофагами, активації NOD та TLR з наступним синтезом ІЛ-12 та ІЛ-23 (Zhong D. et al., 2018).

Також є гени, які відповідають за продукцію слизу та інтенсивність проникності слизового бар'єра кишечника. В одному із досліджень був виявлений взаємозв'язок поліморфізмів гена TLR4 і мікробіому кишечника у пацієнтів, які страждали на НВК. Порівняно зі здоровими добровольцями, у яких *Bacteroidetes* та *Actinobacteria* становили 42 та 17 % відповідно, ці показники у пацієнтів з НВК, особливо з геном TLR4, були 15 та 59 % відповідно.

Зміни мікробіоти кишечника характерні і для хворих на СПК, і для пацієнтів з НВК. Це стосується не тільки кількісного складу флори, але і її метаболізму, особливо зниження вмісту коротколанцюгових жирних кислот.

СПЕП впливає на перебіг ЗК. Механізм цього впливу обумовлений порушенням мікробіому та ростом умовно-патогенної флори, що викликає пост-

трансляційні зміни білків. Модифікується антигенна структура білків, і вони перетворюються у «мішені» для імунної системи (Radwan-Oczko M. et al., 2019).

Зміни мікробної рівноваги та СПЕП пов'язані з «молекулярною мімікрією» мікроорганізмів, які мають на своїй поверхні білкові структури, схожі за антигенними властивостями з білками головного комплексу гістосумісності людини. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* експресують антигенні групи, близькі за структурою до різновидів молекул системи HLA (наприклад, HLA-B27), і «артритогенні пептиди» (Pedersen S.J. et al., 2019).

Шляхами корекції СПЕП є:

- корекція запалення у слизовій оболонці товстої кишки;
- лікування дисбіозу;
- поновлення синтезу та складу слизу;
- корекція локальної та системної імунної відповіді.

Згідно з рекомендаціями Української гастроентерологічної асоціації, які узгоджуються з європейськими та американськими рекомендаціями гастроентерологів, у пацієнтів з легким/середньотяжким НВК, а також при помірній активності захворювання як ініціальну дозу рекомендується використовувати високу дозу месалазину (Пентаса®) (> 4 г/добу) у поєднанні з ректальним месалазином (Пентаса®) 1 г/добу. Дослідження MOTUS довело найшвидше досягнення клінічної та ендоскопічної ремісії у разі прийому месалазину один, а не кілька разів на добу.

Step-up терапія 3ЗК, залежно від тяжкості стану й ефективності попереднього лікування, дозволяє досягнути ремісії і утримувати її. При слабкому ступені тяжкості індукція і підтримка ремісії здійснюється шляхом призначення 5-АСК (месалазину (Пентаса®)), при середній тяжкості захворювання для досягнення ремісії використовуються стероїди, для підтримки — 5-АСК/тіопурин/метотрексат. Біологічна терапія або хірургічні методи лікування призначаються для досягнення ремісії при тяжкому 3ЗК, для її підтримки — біологічна терапія/тіопурин.

Порівняльна оцінка впливу месалазину (Пентаса®) 4 г/добу та системних глюкокортикостероїдів на склад кишкової мікробіоти у пацієнтів з НВК здійснювалася у власному дослідженні А.Е. Дорофєєва. У ньому взяли участь 59 хворих з лівобічним НВК: 1-ша група (n = 32) як базисну терапію для індукції ремісії отримувала Пентасу® 4 г/добу (3,0 г *per os*, 1,0 г *per rectum*), 2-га група (n = 27) — системні глюкокортикостероїди в дозі 30–40 мг у перерахунку на преднізолон. Усі пацієнти мали підвищення частоти дефекації до 4–6 разів на добу, рідкі випорожнення із значними домішками крові та слизу. У деяких хворих було виявлено підвищення температури до субфебрильних цифр та помірна тахікардія. Неповний індекс Мейо становив 4–6 балів, рівень фекального кальпротектину — 762,5 ± 74,2 мкг/г.

Склад кишкового мікробіому до лікування був змінений: знижений рівень *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Faecalibacterium prausnitzii* та підвищений рівень *Acti-*

nobacteria та інших бактерій. Після лікування в групі, яка отримувала Пентасу®, було виявлено відновлення кишкового мікробіому: нормалізація *Bacteroidetes* та тенденції до нормалізації *Firmicutes*, зниження *Actinobacteria*, зростання *Faecalibacterium prausnitzii*, у групі глюкокортикостероїдів — підвищення кількості *Actinobacteria*, зниження *Faecalibacterium prausnitzii* навіть порівняно з хворими на НВК до терапії.

Автори дослідження дійшли висновку, що клінічна ефективність Пентаси® в дозі 4,0 г на добу еквівалентна застосуванню системних глюкокортикостероїдів 30–40 мг на добу, але більш безпечна. Використання Пентаси® позитивно впливає на стан кишкового мікробіому у хворих на НВК з нормалізацією *Bacteroidetes* та підвищенням кількості *Firmicutes* та *Faecalibacterium prausnitzii*. У хворих на НВК, які приймали системні глюкокортикостероїди, відмічалось підвищення *Actinobacteria* при зниженні *Faecalibacterium prausnitzii*.

В іншому дослідженні (Дорофєєв А.Е., 2011) було доведено, що призначення месалазину при синдромі подразненого кишечника супроводжується зменшенням больового синдрому порівняно зі стандартною терапією. Інтенсивність абдомінального болю за ВАШ (0–10) до лікування становила 7,6 бала, тривалість болю — 7,8 години. Після лікування месалазином (Пентаса®) ці показники становили 1,4 бала та 1,4 години, при призначенні стандартної терапії — 3,3 бала та 3,3 години відповідно. Також через 4–12 тижнів відмічалась нормалізація випорожнень у 64,7 % пацієнтів у групі месалазину, тоді як у групі базисної терапії цей показник становив 44 %.

У пацієнтів із СПК після лікування месалазином зменшувався рівень фекального кальпротектину у 69 % випадків.

У дослідженні італійських колег (Corinsldasi et al., 2009; Bafutto M. et al., 2013) виявлено, що призначення месалазину пацієнтам із 3ЗК забезпечує цитоморфологічну ефективність щодо слизової оболонки кишечника. У групі месалазину утворення клітинних інфільтратів спостерігалось лише у 6,7 % випадків, у групі стандартної терапії — у 33,3 %, аномальне утворення слизу — у 26,7 та 45 % відповідно.

Таким чином, призначення месалазину пацієнтам із 3ЗК забезпечує зниження частоти цитоморфологічних змін слизової оболонки кишечника. Крім того, він впливає на цитокиновий профіль — пригнічує синтез ІЛ-1 та ІЛ-6 й активність рецепторів ІЛ-2.

Застосування месалазину (Пентаса®) > 4 г/добу сприяє досягненню клінічної, ендоскопічної та морфологічної ремісії у хворих з НВК. Використання Пентаси® в такій дозі за ефективністю не відрізняється від терапії системними стероїдами, але є більш безпечним. При досягненні ремісії НВК Пентаса® може використовуватися як підтримуюча терапія в дозі > 2 г/добу.

З доповіддю «Хірургічні аспекти пацієнта із запальними захворюваннями кишечника» виступив кандидат медичних наук, головний лікар ДНЦ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», старший науковий співробітник відділу ендокринної та метаболічної хірургії Олександр Іларійович Плегуча.

При запальних захворюваннях кишечника хірург має справу з перфорацією, профузною кровотечею, гострою токсичною дилатацією тонкого кишечника, кишковою непрохідністю, абсцедуванням, норицями та онкологією (Frolkis A.D. et al., 2013).

Відсутність ефекту від консервативної терапії; затримка росту та розвитку дітей, за відсутності ефекту консервативної терапії протягом 6–12 місяців; кишкова непрохідність, що не відповідає на консервативну терапію; хронічні — безперервні форми ЗЗК протягом 10 років з тотальним ураженням тонкої кишки без тенденції до нормалізації морфологічного стану слизової оболонки; обмежені абсцеси, за відсутності ефекту від дренування та консервативного лікування; наявність внутрішніх та зовнішніх нориць, пенетрації запального процесу в сусідні органи; наявність дисплазії високого ступеня слизової тонкої кишки — усе це є показаннями до планового хірургічного лікування пацієнта. При компенсованому загальному стані хворого із ЗЗК можливий передопераційний курс консервативної терапії, спрямований на профілактику рецидиву процесу в зоні операції.

Показаннями до ургентного хірургічного лікування при ЗЗК є неприкрита перфорація порожнистого органа з поширеним перитонітом; профузна кровотеча з ураженого сегмента травного каналу; гостра кишкова непрохідність, що не відповідає на консервативну терапію; тяжкий коліт за відсутності ефекту від лікування протягом від 48 до 96 годин (можлива пробна терапія препаратами другого ряду — «терапія порятунку» із застосуванням IFX, ADAL, VEDO, ефекти якої оцінюються через 5–7 днів).

Для НБК характерні постійні ректальні кровотечі в період загострення, діарея з частими, водянистими випороженнями, нерідко в нічній час, при проктосигмоїдитах, проктитах можливі запори. На відміну від НБК при хворобі Крона ректальні кровотечі виникають рідко, як правило, трапляються при ураженні прямої кишки, випороження до 4–6 р/день, кашкоподібного характеру, переважно в денний час, іноді — запори.

Біль у животі при НБК виникає частіше перед актом дефекації і стихає після нього. Також при НБК немає інфільтрату в черевній порожнині, перфорації виникають тільки на фоні токсичної дилатації, у край рідкі нориці та кишкова непрохідність. Для НБК характерно часте ракове переродження, при малігнізації — виникнення нетипових стриктур. Поширення процесу в оральному напрямку, завжди в товстій кишці.

При хворобі Крона біль в животі типовий, різного характеру. Часто у правій клубовій ділянці є інфільтрат. Перфорації типові, прикриті, часто формуються внутрішні та зовнішні нориці, на фоні стриктур — кишкова непрохідність, ураження періанальної ділянки. Процес сегментарний, поширений у всіх відділах ШКТ.

Для активної стадії НБК характерні дифузний набряк, зернистість, гіперемія слизової. Відсутність судинного рисунка, контактна кровотеча, поверхневі виразки, псевдополіпи, при хворобі Крона — симптом

«бруківки», глибокі лінійні виразки, деформація кишки, стриктура. У ремісії при НБК слизова оболонка нормальна або атрофічна, при хворобі Крона виявляються набряк, ригідність та стриктури.

До хірурга пацієнт надходить уже з наявними ускладненнями, що обумовлено несвоечасною діагностикою. У дослідженні колег зі Швеції за участі 905 пацієнтів із хворобою Крона було виявлено, що протягом 0–3 місяців діагноз ХК встановлюється лише у 29,3 %, протягом 4–29 місяців — у 21,7 %, 10–24 місяців — у 27 % і більше ніж 25 місяців — у 22,1 % хворих. У дослідженні К.Т. Thia et al. (2010) доведено, що 19–36 % пацієнтів з вперше встановленою ХК мають ускладнення, 48–52 % — через 5 років після діагностики, 69–70 % — через 10 років після діагностики ХК. При цьому ризик хірургічного втручання становить від 40 до 71 %. Як правило, 77 % пацієнтів мають запальні зміни в кишечнику, 11 % — стриктури, 16 % — нориці.

У 40–55 % випадків ХК ураження локалізоване в термінальному відділі клубової кишки та товстій кишки, у 15–25 % — у товстій кишці, у 25–40 % — у клубовій кишці, у 10 % — у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту.

Запалення стінки тонкої кишки викликає зменшення її діаметра (Rieder F. et al., 2013), тоді як зменшення діаметра стінки на 17 % призводить до збільшення проходження на 625 %, що дуже важливо для нормального пасажу. Запальне звуження діаметра кишки є причиною звернення до хірургів. При стенозуючій формі ХК використовують балонну дилатацію, стриктуропластику, резекцію сегмента тонкої кишки, резекцію ілеоцекального кута та втручання на періанальній ділянці.

Показаннями до балонної дилатації при стенозуванні є коротка поодинокі стриктура менше ніж 5 см, при цьому має бути мінімальне запалення, відсутні нориці, загострення процесу та малігнізація. Тривалий позитивний результат при використанні балонної дилатації досягається у 41 % пацієнтів, 17 % з них — після одномоментної дилатації; у 59 % хворих виникає необхідність в оперативному лікуванні через рецидив стриктури.

Стриктуропластика використовується за наявності множинних стриктур на великій довжині кишечника, при попередній значній резекції тонкої кишки (> 10 см), при синдромі короткої кишки, при стриктурах без флегмони або септичної фістули, при стриктурі дванадцятипалої кишки та анастомотичних стриктурах, при активному процесі. Протипоказаннями до стриктуропластики є абсцес або флегмона, перфорація з дифузним перитонітом, підозра на карциному в стриктурі, поганий харчовий статус пацієнта.

Існує 3 методи стриктуропластики: за Heineken-Mikulicz (стриктури < 10 см), за Finney (від 10 до 25 см), варіант Michelasse (> 25 см).

Резекція сегмента кишки є найбільш часто використовуваною методикою. Однак при проведенні багаторазових резекцій кишечника існує ризик втрати значної частини тонкої кишки, що зрештою може при-

звести до синдрому короткого кишечника. Тому резекція повинна бути максимально обмеженою. Наявність запалення на краю резекції, тип анастомозу (кінець у кінець чи бік у бік) впливають на частоту післяопераційного рецидиву.

Клінічний випадок 1. Пацієнтка Л., 60 років. Діагноз: хвороба Крона, A3L1B2. Термінальний ілеїт. Стенозуюча форма.

Хвороба Крона тонкого кишечника діагностована в 2007 році (49 років). Отримувала преднізолон 60 мг, знижуючи дозу до 5 мг, потім 5-АСК 3 г та будесонід 9 мг (відмінено перед операцією).

У 2018 році виконана резекція термінального відділу тонкої кишки з приводу кишкової непрохідності. Рекомендоване подальше лікування ведолізумабом 300 мг за схемою.

Клінічний випадок 2. Пацієнт Ц., 58 років. Діагноз: хвороба Крона, A3L3B2. Ілеоколіт. Стенозуюча форма. Локалізація ураження — сліпа кишка та термінальний відділ тонкої кишки.

Хвороба Крона тонкого кишечника діагностована в 2013 році. Пацієнт отримував 5-АСК 3 г та будесонід 9 мг (відмінено перед операцією).

У 2021 році виконана резекція ілеоцекального кута, кінцева ілеостомія з приводу кишкової непрохідності. Призначено лікування ведолізумабом 300 мг за схемою.

При НВК повне видалення всієї товстої кишки є радикальним методом лікування. При цьому протяжність запального ураження кишки не впливає на обсяг операції. Після колектомії хворі зазвичай відчувають себе значно краще, у них зникають симптоми виразкового коліту та відновлюється маса тіла. Однак після операції пацієнти спочатку відчувають значні психологічні та соціальні проблеми. З часом більшість з них адаптуються та повертаються до нормального життя.

Субтотальна колектомія — це щадна резекція товстої кишки, за якої видаляється вся товста кишка, крім прямої кишки. Кінець збереженої прямої кишки з'єднується зі здоровою тонкою кишкою ілеоректальним анастомозом без формування ілеостомії. Через деякий час може виникати рецидив виразкового коліту, що підвищує ризик розвитку раку в збереженій ділянці прямої кишки. Субтотальна колектомія розглядається як розумний перший крок у хірургічному лікуванні НВК. Вона дозволяє уточнити патологію, виключити ХК, поліпшити загальний стан пацієнта, нормалізувати його харчування та дає пацієнтам час обміркувати вибір подальшого хірургічного лікування.

Проктоколектомія зі створенням ілеоанального резервуара полягає у видаленні всієї товстої кишки із з'єднанням тонкої кишки із заднім проходом. Перевагою є видалення всієї ураженої запаленням слизової оболонки товстої кишки зі збереженням традиційного способу спорожнення кишечника без необхідності ілеостомії. У 20–30 % хворих після операції розвивається запалення в ділянці сформованого ілеоанального резервуара (паучит), яке може бути рецидивуючим або постійним. Крім того, можливі септичні ускладнення, порушення функції сформованого резервуара.

При тяжкому перебігу НВК та тривалому прийомі кортикостероїдів багатостомна проктоколектомія є ефективною хірургічною опцією. Субтотальна колектомія, як перший етап хірургії, дозволяє уточнити етіологію патологічного процесу та виключити ХК. Її виконання із застосуванням мініінвазивних методів є безпечним, за умови наявності відповідного досвіду у хірургів.

Клінічний випадок 3. Пацієнтка О., 54 роки. Діагноз: синхронний рак висхідного відділу, pT2N0M0G2V1R0, та поперечно-ободової кишки, pT3N0M0G2V1R0. Неспецифічний виразковий коліт, тотальне ураження, мінімальний ступінь активності.

Локалізація ураження: тотальне ураження ободової кишки. Пухлинні утворення висхідної та поперечно-ободової кишки.

Гістологічне підтвердження: мультифокальна біопсія товстої кишки — НВК, G2-аденокарцинома висхідної та поперечно-ободової кишки.

Хірургічне лікування: лапароскопічна проктоколектомія з ілеоанальним резервуаром.

ЗЗК підвищує онкологічні ризики. У 5,6 % пацієнтів з колітом виявляється колоректальний рак (КРР). КРР діагностується у 45 % пацієнтів, які перенесли колектомію, у 11–40 % з резекцією товстої кишки. Злоякісні неоплазії промежини зустрічаються рідко і, як правило, пов'язані з розвитком зовнішніх кишкових нориць або стриктури анального каналу. Слід відмітити, що, окрім аденокарциноми (59 %), у пацієнтів також зустрічається плоскоклітинний рак (31 %).

Усе це обумовлює необхідність проведення своєчасної профілактики колоректального раку. З цією метою актуально призначення месалазину (Пентаса®) — препарату з доведеною ефективністю в зниженні ризику розвитку КРР у пацієнтів з виразковим колітом. У рекомендаціях ЕССО підкреслюється, що тривала терапія месалазином знижує ризик виникнення КРР. Для швидкого досягнення клінічної та ендоскопічної ремісії необхідно розглянути застосування комбінованої терапії месалазином. Гранули месалазину (Пентаса®) 4 г і суспензія ректальна 1 г/100 мл — ефективна комбінація при легкій та активній формі НВК.

Серед методів діагностики НВК і ХК використовують ендоскопічну діагностику, сонографію (чутливість 90 %, специфічність 96 %), рентгенографію/скопію оглядову + пасаж з барієм (чутливість 45–76 %, специфічність 67–100 %), КТ-ентерографію (чутливість 84 %, специфічність 84 %), МРТ-ентерографію (чутливість 93 %, специфічність 93 %).

Таким чином, діагностика та лікування ЗЗК потребує мультидисциплінарного підходу. Лікування має проводитися в спеціалізованих центрах, проте вчасне направлення та обізнаність лікарів первинної ланки є базовою вимогою щодо ефективного лікування ЗЗК. Своєчасне застосування базової терапії месалазином (Пентаса®) у пацієнтів з виразковим колітом дозволяє досягти стійкої клінічної та ендоскопічної ремісії, зниження ризику колоректального раку та поліпшення якості життя пацієнтів.

Підготувала Тетяна Чистик ■

Жайворонок М.Н.^{1,2}, Залеський В.М.³

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

² Медичне науково-практичне об'єднання «МедБуд», м. Київ, Україна

³ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

Кишковий фіброгенез при запальних захворюваннях кишечника

Резюме. Стаття присвячена хронічним запальним процесам кишечника і їх ускладненням, що сприяють поступовому накопиченню глибоких трансмуральних уражень стінки кишечника, в тому числі звужень, розвитку непрохідності, абсцесів і нориць. Як запальні захворювання кишечника, так і їх хронічні ускладнення призводять до появи у хворих діареї, болю в животі, анемії, що пов'язана з кишковою патологією. Визначення активності захворювання й вираженості ускладнень має вирішальне значення в інтенсивності лікування на ранніх і наступних стадіях захворювання і моніторингу ефективності лікувальних заходів. В огляді розглянуті основні молекулярні медіатори фіброгенезу, підбиті підсумки розробки й розвитку технологій для візуалізації кишкового фіброзу, а також обговорюються можливості розширення кількісної магнітно-резонансної томографії, комп'ютерної томографії, ультразвукового дослідження й обладільний потенціал методів неінвазивної еластографії.

Ключові слова: кишковий фіброз; хвороба Крона; виразковий коліт; молекулярні механізми; біомаркери; візуалізація; магнітно-резонансна томографія; комп'ютерна томографія; ультразвукове дослідження; еластографія

Вступ

Кишковий фіброз є частим ускладненням розвитку запальних захворювань кишечника, він виникає в третини пацієнтів із хворобою Крона і близько 5 % хворих на виразковий коліт на тлі формування стриктур і фібростенозування [1]. Фіброгенез при запальних захворюваннях кишечника (ЗЗК) стосується всіх шарів кишкової стінки й характеризується накопиченням компонентів позаклітинного матриксу (extracellular matrix), а також експансією мезенхімальних клітин.

Фіброз — це найбільш поширена особливість вікових захворювань, таких як ожиріння, діабет, рак, жирова хвороба печінки, хронічні захворювання м'язів серця, нирок, що стосується мільйонів людей у всіх країнах [2]. У той же час, як процес природного захисту від розвитку альтеративних змін, фіброз визначається розростанням, склерозуванням і/або рубцюванням тканин.

Дуже часто кишковий фіброз виникає на тлі запального процесу, проте він відіграє несуттєву роль у прогресуванні фібростенотичних змін кишечника. Сьогодні фіброз кишечника також не вважається неминучим і невідворотним [1]. Однак, незважаючи на досягнуті успіхи в терапії ЗЗК, не вдається запобігати фіброз-асоційованому стенозуванню і важко піддати зворотному розвитку цей процес. Це означає, що, контролюючи запалення, можна лише частково вплинути на фіброгенез.

Тому доцільно детальніше розглянути основні чинники ініціації та прогресування кишкового фіброзу при ЗЗК, включно з роллю клітинних медіаторних молекул, біомаркерів позаклітинного матриксу і мікросередовищних факторів. Не менш важливо дати оцінку сучасним технологіям для візуалізації фіброзу/запалення кишкової стінки, у тому числі в діагностичному контролі терапевтичних впливів.

Клітини, біомаркерні молекули і молекулярні механізми, залучені до фіброзу кишечника

Хоча розуміння патофізіології фіброзу останніми роками активно розвивалося, багато механізмів фіброгенезу залишаються малозрозумілими. Виявилося, що поряд з активацією TGF- β -сигналізації, блокадою метаболічного гомеостазу в тканинах і процесів хронічного метаболічного запалення важливу роль у патогенезі фіброзу відіграє окиснювальний стрес [2].

Як динамічний процес, фіброгенез, що розвивається практично в усіх органах і тканинах, включає ланцюжок клітинних і молекулярних реакцій: 1) альтеративні зміни в тканинах; 2) запалення й активацію ефекторних клітин; 3) підвищення синтезу білків позаклітинного матриксу; 4) накопичення профіброгенних білків [3].

Фіброзна тканина, крім позаклітинних елементів, а саме інтерстиціальних молекул колагену (I, III типи), фібронектину, ламініну, містить ефекторні клітини — міофібробласти, які містять гладком'язові білки (у тому числі актин-АСТА2), що зумовлюють активний процес скорочення архітектури на тлі розвитку тканинної недостатності. У багатьох фіброгенних клітинах-ефекторах відбувається TGF- β -залежна стимуляція синтезу білків позаклітинного матриксу. Сам же цитокін TGF- β синтезується й секретується прозапальними клітинами завдяки функціонуванню аутоімунних і паракринних механізмів [3].

Останнім десятиліттям міофібробласти підепітеліального шару слизової оболонки кишечника стали розглядатися як найважливіший осередок організації та функціональної підтримки кишкової стінки в нормі й патології, у тому числі в процесах запалення й фіброзу. Підепітеліальні міофібробласти кишкової стінки — α -SMA+ (α smooth muscle actin) білок [4].

Ці клітини — родоначальники фіброзу, що містять велику кількість колагену, виробленого ендоплазматичним ретикуломом і апаратом Гольджі, здатні приєднуватися до сусідніх міофібробластів за допомогою щільних контактів і до навколишніх структур матриксу — завдяки фібронексусам (fibronexus). Таке приєднання до матриці й одна до одної роблять досить потужною цю сполучну мережу клітин і сприяють зменшенню розмірів тканин [5].

Перицити — довговідросткові гладком'язові α -SMA-позитивні мезенхімальні клітини — також є активними учасниками фіброзу кишечника. Вони сприяють формуванню базальної мембрани мікросудин і містять на своїй поверхні позитивно заряджені молекули десміну, PDGF рецептор бета (PDGFR- β), а також MCSP (melanoma chondroitin sulfate proteoglycan) і RGS5 регулятор G-протеїнової сигналізації. Перицити також експресують моноцит-макрофагальні маркери, зокрема CD116 та інтерферон гамма, а також молекули комплексу MHC (major histocompatibility complex, class II) і коstimуючі молекули сімейства B7 білків (CD80 і CD86). Це передбачає їх поповнення за рахунок циркулюючих фіброцитів і участь в ангиогенезі [6].

Кишкові фібробласти мезенхіми локалізуються під-епітеліально біля основи (а також у середній і верхній частинах) кишкових крипт і характеризуються наявністю цілої низки маркерних молекул — учасників фіброгенезу.

Серед них: Thy-1, thymus stromale antigen-1 (CD90), який є позаклітинним поверхневим глікозил-фосфатидилінозитол-зв'язаним глікопротеїном, що функціонує в розчинній формі. Thy-1 розглядається як другий за унікальністю маркер різновидів фібробластів, міофібробластів, судинних перицитів, гемопоетичних стовбурових клітин, мезенхімальних стовбурових клітин, активованих ендотеліоцитів, лімфатичних стромальних клітин та інших клітин мезенхіми T0.

MCSP (melanoma chondroitin sulfate proteoglycan, також відомий як NG2) є трансмембранним хондроїтин-сульфат-пов'язаним протеогліканом і міститься в мембрані міофібробластів, перицитів і гладком'язових клітин слизової оболонки товстої і тонкої кишки [7].

Fsp-1 (fibrosis-specific protein-1), або S100 calcium binding protein A4, — внутрішньоклітинний білковий маркер ідентифікації профіброгенних фібробластів і перицитів у гладком'язовій тканині власної пластинки кишкової стінки. До важливих маркерних елементів стромі міофібробластів і перицитів кишечника належать також: трансмембранний рецептор Hh (hedgehog) сімейства Ptch, внутрішньоклітинний ECV-протеїн (періостин), трансмембранний білковий активатор фібробластів FAP (fibroblast activation protein) [8–10].

Активация міофібробластів є загальною характерною особливістю кишкового фіброзу на тлі розвитку прозапальної (Th17-лімфоцити, IL-4, IL-5) і профіброгенної (фактори росту, хемокіни, цитокіни, у тому числі IL-13) відповідей, а також вираженого осадження білків позаклітинного матриксу. Слід зазначити, що Th1-лімфоцитарний імунітет з експресією інтерферону гамма формує протифіброзну спрямованість подій [11].

Матриксні металопротеїнази (ММП), що продукуються фіброгенними клітинами кишечника, активуються за допомогою зовнішніх сигналів, ауто- і патоген-асоційованих молекулярних патернів, які взаємодіють з Toll-подібними рецепторами (TLRs) [12]. Міофібробласти також активуються продуктами розпаду пошкоджених клітин, у тому числі ДНК, РНК, АТФ, HMGB (групи високомобільних білків), білками мікровезикул [13].

Синергічна дія всіх ММП-продукуючих фіброгенних клітин стінки кишечника контролюється численними медіаторними молекулами. Серед них: трансформуючий фактор росту β (TGF- β); активні фактори росту сполучної тканини (CNGF); тромбоцитарний фактор росту (PDGF); інсуліноподібний фактор росту (IGF-1/2); епідермальний фактор росту (ERF); ендотеліни 1, 2, 3; багато цитокінів; продукти окисного стресу; компоненти ренін-ангіотензинової системи; ангиогенні фактори, у тому числі фактори зростання ендотелію судин, та інші [14].

До розчинних факторів з протифіброгенними властивостями належать рецептори, активовані проліфераторами пероксисом; інтерферон α , λ ; інтерлейкіни

(IL-7, IL-10, IL-12); адипонектин; Smad 7 і окис азоту (табл. 1).

Хоча TGF-β/Smad-сигналізація є основною рушійною силою фіброгенезу, деякі профіброгенні й проти-фіброгенні молекули, схоже, можуть безпосередньо впливати на TGF-β/Smad-каскад завдяки механізмам сигнальної трансдукції в клітині і таким чином змінювати напрямок кишкового фіброзу [1].

Активні форми кисню, окиснювальний стрес і фіброз

Останні дослідження на молекулярному рівні показали, що порушення у формуванні й деградації активних форм кисню (АФК) є важливою частиною профібротичного сигнального шляху [17]. Відомо, що хронічне запалення, секреція хемокинів і звільнення профібротичних метаболітів, до яких належать і АФК, сприяють активації фіброзоутворення в умовах окисного стресу. При цьому виявлено прямі й зворотні реакції, у яких АФК може сприяти розвитку фіброзу після інфекції, травм, дії токсичних речовин, препаратів наркотичної дії, а також ультрафіолетового й іонізуючого випромінювання [2].

Фіброзоутворення може безпосередньо ініціювати утворення АФК або опосередковано — через внесок у продукцію АФК цитокінів і факторів росту. Слід зазначити, що у фізіологічних умовах нефіброзний сценарій АФК-асоційованого запалення закінчується природною регенерацією тканин. Поряд з неферментативними джерелами АФК (ультрафіолетове й іонізуюче випромінювання, токсичні сполуки та ін.) важливу роль у прогресуванні фіброзу АФК відіграють НАДФН-оксидази (NADPH oxidase), утворені як побічні продукти функціонування ферментів дихального ланцюга мітохондрій. Серед них НАДФН-оксидази (NOX) плазматичних мембран фагоцитів і ендотеліальних клітин [17].

З АФК-генеруючих ферментів NOX відіграє ключову роль у фіброзоутворенні. NOX-похідні АФК, асоційовані з фіброзом, виявлені в низці органів, таких як легені [18], серце [19], нирки [20], підшлункова залоза [21] і печінка [22].

Серед NOX-білків NOX-4 унікальний тим, що його профібротична активність пов'язана з високим рівнем його експресії [15, 23]. До того ж цей білок опосередковано бере участь у формуванні дисфункції клітин ендотелію при гіпоксії [24]. Інші NOX-білки безпосередньо пов'язані з окиснювальним стресом, рівнем АФК і процесом фіброзоутворення.

Зазвичай регенеративна здатність клітин паренхіматозних органів дозволяє впоратися з втратою частини паренхіми після тканинної альтерації. Однак ця регенеративна здатність втрачається після повторного ушкодження тканини на тлі активації імунзапальної відповіді. Хоча фіброз і запалення можуть ініціюватися бактеріальною інфекцією (наприклад, у печінці, легенях, нирках), у більшості випадків «базова» інфекція не виявляється, що наводить на думку про суттєву роль інших, ще маловивчених, механізмів, пов'язаних з метаболічними причинами запалення або розвитком різних сценаріїв загибелі [25, 26].

TGF-β, гіпоксія та фіброз

У когорті секретованих хемокинів і факторів росту TGF-β є ключовим цитокіном як посередник процесу фіброзоутворення в тканинах практично всіх органів [27]. Серед ізоформ TGF-β (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3) найбільш важливу роль у фіброгенезі відіграє TGF-β1, оскільки даний цитокін надлишково експресований у фіброзній тканині й сприяє стимуляції вироблення колагену на тлі продукції АФК і окиснювального стресу [28].

Поряд з роллю TGF-β1 у виробництві АФК [29] і часткою АФК в активації TGF-β1 [30] найважливішою ознакою фіброзу також є гіпоксія ендотелію і

Таблиця 1 — Молекули, залучені до кишкового фіброзу [14–17]

Фіброгенні фактори	Противіброгенні фактори
— Трансформуючий фактор росту β — Білки Smad 2/3 — Фактори зростання сполучної тканини — Тромбоцитарний фактор росту — Інсуліноподібний фактор росту — Епідермальний фактор росту — Основний фактор росту фібробластів — Цитокіни (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23, IL-33, TNF-α) — СС- і СХС-хемокини (CCL2, CCL3, CCL4, CCL20) — Активні форми кисню — Інтегрини (αVβ6, αVβ8) — Toll-подібний рецептор — Патоген-асоційований молекулярний патерн — Демпфуючі молекули (ДНК, РНК, АТФ, гомеобоксного білка 1, сечової кислоти, фрагментів екстраклітинного матриксу) — Сигнальні шляхи (Hedgehog, wnt/β-catenin, Notch) — МікроРНК — Фактор росту судинного ендотелію — Ендотелін — Тромбоспондин-1, -2 — Лептин — Інгібітори матриксних металопротеїназ	— Рецептори гамма, що активуються проліфератором пероксисом — Інтерферон альфа — Інтерферон гамма — Інтерлейкіни (IL-7, IL-10, IL-12) — Білок Smad7 — Простагландин E2 — Фактор росту гепатоцитів — Адипонектин — Оксид азоту (NO) — Релаксин — Матриксні металопротеїнази

розрідженість капілярної мережі. Втрата ендотеліоцитів може бути пов'язана з ендотеліально-мезенхімальним переходом (Endothelial mesenchymal transition, EndMT), процесом, у якому ендотеліальні клітини, трансформуючись, стають фіброblastоподібними. EndMT знаходиться у стані спокою, проте запальний або альтеративний процеси сприяють його активації у профіброгенному напрямку [31] через HIF-1-залежні механізми [32].

АФК, TGF- β 3, епігенетичні регулятори — мікроРНК і фіброз

Відомо, що міжіндивідуальні відмінності щодо тяжкості перебігу й прогресування фіброзу, а також чутливості пацієнтів до лікувального впливу пов'язані з особливостями посттранскрипційної регуляції генів, генетичної мінливості та впливом епігенетичних механізмів [33]. Порівняно нещодавно було встановлено, що мікроРНК, які опосередковують посттранскрипційну регуляцію генів шляхом просування деградації білок-кодуєчої матричної РНК (мРНК), NOX-4 і процесу трансляційної регресії, виявилися ефективними регуляторами про- і антифіброзних процесів [16].

МікроРНК, поряд з функцією регуляції клітинного виживання, проліферацією та диференціюванням гладком'язових клітин [34], можуть служити біомаркерними молекулами для багатьох патологічних процесів і системних захворювань. Виявилося, що мікроРНК-204 є регулятором процесу кальцифікації судинних гладком'язових клітин, а разом з РНК-221 і мікроРНК-141/-145 вони виконують роль модуляторів фенотипу гладком'язових клітин кровоносних судин і впливають на їх скоротливість [35].

Залучення мікроРНК до ремоделювання гладкої мускулатури стінки кишечника на моделях у тварин обумовлено їх істотним впливом на фенотипові й функціональні особливості клітин шлунково-кишкового тракту [36].

Члени сімейства мікроРНК-29 (-29a, -2962, -29c) виявилися найбільш добре вивченими регуляторами специфічних генів, відповідальних за виробництво молекул позаклітинного матриксу, таких як колаген I—III типів, еластин і фібрин, серед інших мікроРНК. Хоча роль мікроРНК-29 докладніше досліджена в гепатології, з'являється все більше даних про те, що патофізіологічна роль цих молекул відрізняється великою схожістю і при нирковому й кишковому фіброзі [37].

Дослідження також показали, що гени сімейства мікроРНК-29 є прямими посттранскрипційними репресорами експресії генів колагеноутворення при фіброзі кишечника, а отже, вони можуть ставати елементами протифіброзної стратегії [38]. У печінці мікроРНК-29b аналогічним чином пригнічує експресію антифіброзних генів, що беруть участь в активації гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) [39], а надекспресія мікроРНК-29b у ГСК приводила до зменшення синтезу колагену [40]. До того ж стимуляція TGF- β 3 сприяла зниженню експресії мікроРНК-29 і депресії синтезу колагену [41]. Виявилося, що TLR-сигналізація прозапальної відповіді

пригнічувала TGF- β -залежну активність мікроРНК-29 і посилювала процес фіброгенезу [42].

Необхідно відзначити, що хоча TLR4-поліморфізми пов'язані з хворобою Крона й виразковим колітом, їх роль у процесі кишкового фіброзу шляхом взаємодії з мікроРНК-29 залишається малодослідженою [43], хоча й відзначено існування пригнічення активності епігенів сімейства мікроРНК-29 у структурах слизової оболонки кишечника при хворобі Крона [37]. Порівняно недавно була виявлена ще одна група регуляторів епігенезу — членів сімейства мікроРНК-200, яка виявилася залученою до патогенезу хвороби Крона через індукцію або EndMT-перехід при розвитку кишкового фіброзу [44].

Технології для візуалізації фібростенотичних і запальних змін у тканинах кишечника

Через обмежені можливості ілеоколоноскопії щодо ефективної візуалізації трансмуральних пошкоджень кишкової стінки суттєвою допомогою при ендоскопічному аналізі стали методи формування поперечного зображення, включно з ультразвуковим дослідженням (УЗД), комп'ютерно-томографічною (КТ) ентерографією і магнітно-резонансною еластографією [45]. Для оцінки сумарних структурних змін кишечника у хворих на хворобу Крона, а також сегментарних альтеративних ушкоджень були використані індекси Lemann і MaRIA при проведенні магнітно-резонансної ентерографії [46, 47]. При цьому коефіцієнти кореляції між прогнозованими значеннями індексів і результатами оцінки альтеративних змін кишкової стінки становили 0,98/0,90/0,82 для тонкої/товстої/прямої кишки відповідно [46].

Однак питання про зв'язок дилатації кишечника зі ступенем кишкового фіброзу залишається дискусійним [48]. З огляду на складності з досягненням стійкої візуалізації товщини зразків кишкової стінки для виконання завдань «віртуальної біопсії» були розроблені кілька підходів, заснованих на особливостях перфузії, еластичності й метаболічної активності тканин у ділянках фібростенотичних змін.

Відомо, що фібростеноз уповільнює кровотік у стінці кишечника й призводить до неоваскуляризації, а також модуляції судинної саморегуляції. Перфузія тканин оцінювалася методами передопераційного контраст-посиленого УЗД (CEUS, contrast-enhanced ultrasound) з наступним аналізом змінних, таких як: товщина стінки, трансмуральні ускладнення, модуляція кольорового доплерівського картування при УЗД, кількісний аналіз наявності й ступеня пошкодження вираженості стриктур. Виявлені трансмуральні зміни й зміни контрастності кольорової доплерографії при УЗД були пов'язані із запальними змінами в ділянках фібростенозу кишечника при хворобі Крона [49].

Кількісний аналіз, на думку авторів, забезпечується поряд з піковими значеннями контрастності зображення й кінетикою тканинної перфузії, що вигідно відрізняється від можливостей стандартної ультразвукової доплерографії [50]. У хворих на хворобу Крона за допомогою контраст-посиленого УЗД виявлено уповільнену швидкість перфузії в групі з фібростенотичними

змінами порівняно з групою пацієнтів з прозапальними змінами (22,6 проти 45,3 мл/хв, $P = 0,003$) [50].

Надмірне відкладення компонентів позаклітинного матриксу робить свій внесок у зміну механічних властивостей тканин фіброз-асоційованих ділянок. Безпосереднє вимірювання еластичності кишкової стінки на моделі у тварин і зразках кишечника *ex vivo* в людини свідчить про те, що ступінь фіброзу пов'язаний з характеристиками жорсткості тканини [51]. Неінвазивна оцінка деформації тканин, що проводиться за допомогою методу кількісного визначення розтяжності тканини — черезшкірна ультразвукова еластографія, UEI (ultrasound elasticity imaging), суттєво корелювала з результатами прямих вимірювань жорсткості кишечника при хворобі Крона [52]. Важливим обмеженням цієї візуалізації є те, що вона не дозволяє отримати результат у режимі реального часу. При цьому потрібне проведення вторинної математичної постобробки збережених зображень ультразвукової еластографії.

Для усунення обмежень методу ультразвукової візуалізації еластичності тканин був розроблений новий діагностичний підхід — зсувно-хвильова еластометрія жорсткості тканин кишечника на основі зсувно-хвильової еластографії в режимі реального часу (SVEG або RTE, real-time elastography) [53]. Як виявилось, швидкість поздовжніх зсувних хвиль у процесі RTE-візуалізації певною мірою корелює зі ступенем фіброзу, що визначається гістологічно [54].

Перші дослідження в клінічних умовах дозволили за допомогою RTE-візуалізації розрізнити ознаки ступеня фіброзу в пацієнтів із хворобою Крона [55]. Автори також вважають за можливе використання RTE-візуалізації для виявлення відмінностей між фібротичними й запальними змінами кишечника.

Маркери візуалізації фіброзу/запалення

Запалення і фіброз є двома сторонами однієї медалі, а багато стриктур кишкової стінки супроводжуються обома процесами, але з різним ступенем вираженості [56, 57]. Певний ступінь запалення відзначений навіть у стриктурах з великою фіброзною складовою, і навпаки [57]. Однак на практиці частіше виявляються ознаки фіброзоутворення (переважно фіброзного або запального генезу). Ці спостереження мають важливе клінічне значення, оскільки відомо, що стриктури з активним прозапальним фоном (незалежно від фіброзних компонентів) можуть ефективно контролюватися проти-запальними препаратами [57, 58]. Тому знання точних пропорцій цих двох компонентів дозволяє уникнути хірургічних втручань у пацієнтів із хворобою Крона. Водночас більш раннє виявлення хворих, які не реагують на медикаментозне лікування (за відсутності активного запального процесу), дозволяє своєчасно здійснювати хірургічні програми лікування й уникати передозувань у цих пацієнтів наркотичних лікарських засобів.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є багатообіцяючим методом діагностики, що дозволяє проводити кількісну оцінку фіброзу на фоні запалення кишечника в пацієнтів з хворобою Крона. Так, конт-

растування гадолінієм дозволило виявити ознаки фіброзу різного ступеня тяжкості (легкого, середнього і тяжкого) з високою чутливістю й специфічністю [59]. Така кількісна оцінка стала можливою завдяки використанню як функціональних (МРТ), так і морфологічних (біопсія) даних, отриманих під час крос-секційного формування зображення, і дозволяє виявити селективно ділянки активного запального процесу.

Найбільш інформативним виявився гібридний тест при використанні позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з радіофармпрепаратом ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) у поєднанні з комп'ютерною томографією. Методика передбачає накладання функціональних ПЕТ-асоційованих зображень на анатомічні, сформовані за допомогою КТ. Поєднана дія ПЕТ + КТ виявила перевагу візуалізації на тваринних моделях хвороби Крона порівняно з окремим використанням діагностичних процедур [60, 61]. Однак КТ-візуалізація пов'язана з впливом іонізуючого випромінювання, тому зроблено спроби використання гібридного інструменту ПЕТ + МРТ.

Клінічне застосування технології візуалізації ПЕТ + МРТ [62, 63] у пацієнтів зі зловідомими новоутвореннями й хворобою Крона показало її більш високу діагностичну ефективність порівняно з МРТ і ПЕТ + КТ високої якості зображення [64]. Крім цього, ПЕТ + МРТ візуалізація дозволила надійніше провести передопераційний відбір хворих, спрямований на виявлення в них симптомів обструкції при хворобі Крона після госпіталізації.

За наявності фіброзоутворення з великим запальним компонентом міждисциплінарним (консенсусним) рішенням за результатами спільної роботи гастроентеролога, радіолога й хірурга призначалася протизапальна терапія стероїдними препаратами [64].

Найбільш важливим виявилось те, що ПЕТ + МРТ енте-рографічна візуалізація сприяла здійсненню диференціальної діагностики фіброзних стенозуючих ділянок за допомогою кількісних критеріїв (інтенсивність сигналу на T2-зважених зображеннях, HST2; умовний коефіцієнт дифузії, ADC; максимальні ПЕТ-стандартизовані суттєві відмінності в групі фіброзу порівняно з групою фіброз-активного запалення, а також з групою активного запалення). Найкращим дискримінатором між фіброзом і активним запальним процесом виявився ПЕТ + МРТ енте-рографічний маркер SUVmax, який на зрізах був пов'язаний з високою точністю, оптимальною чутливістю на рівні 0,71; 0,67 і 0,73 відповідно [63]. Автори розглядають ПЕТ + МРТ енте-рографію як високоінформативний і більш надійний кількісний метод диференціальної оцінки суто фіброзних подій на відміну від змішаних (фіброзно-запальних) і запальних. Недоліками ПЕТ + МРТ візуалізації є висока вартість і тривалість процедур тестування [61, 62, 64].

Однак альтернативним діагностичним підходом може бути контрастне ультразвукове дослідження, яке відрізняється порівняно високою чутливістю щодо виявлення стриктур при хворобі Крона [65, 66]. Так, товщина кишкової стінки в межах 7 мм і більше, за даними ультразвукової візуалізації, супроводжувалася високим

ризиком хірургічного втручання [65]. Автори рекомендують рутинне використання трансабдомінального УЗД при обстеженні пацієнтів із хворобою Крона на етапі формування підгрупи хворих, які потребують негайної резекції кишечника. У той же час ультразвукова візуалізація не дозволяє здійснювати диференціальну оцінку фіброзних і запальних подій, особливо у випадках наявності мезентеріального ожиріння в пацієнтів із хворобою Крона [64].

Слід зазначити, що стенозування товстої кишки при виразковому коліті виявляється на тлі потовщення й підвищення жорсткості стінки кишки, що суттєво впливає на перистальтику [67, 68]. Це викликає дисфункцію моторики товстої кишки, але часто перебігає при повній відсутності візуалізації макроскопічних і мікроскопічних запальних реакцій [67].

Загалом виявлення нових маркерів візуалізації фіброзу сприятиме прийняттю правильних рішень, що стосуються як терапевтичного, так і хірургічного лікування хворих на ЗЗК. Зрештою, ми перебуваємо на порозі активного використання протифіброзних лікувальних препаратів. Серед них perfenidone і nintedanib — малі молекули, здатні пригнічувати фіброз або гальмувати регуляцію ключових механізмів фіброзу. Вони схвалені експертною радою FDA до клінічного застосування при лікуванні ідіопатичного легеневого фіброзу.

Розглянуті методи візуалізації порушень кишкової стінки необхідні для оцінки ефективності протифіброзних препаратів у клініці. Незалежні діагностичні маркери фіброзу й запалення в сукупності дозволять більш точно здійснювати візуалізацію змін кишечника в рамках персоналізованої гастроентерології майбутнього.

Висновки

Молекулярна патофізіологія фібростенозування кишечника включає запально-залежні й запально-незалежні механізми. Більш глибоке розуміння цих механізмів і розвиток досліджень клінічних кінцевих точок для кишкового фіброзу дозволять проводити ефективне тестування нових антифіброзних лікарських засобів у терапії ЗЗК.

Останніми роками були запропоновані багато біомаркерів фіброзу, які пройшли дослідження й первинну перевірку у хворих із запальними захворюваннями кишечника. Однак подальші дослідження, як і раніше, необхідні для підтвердження їх надійності. Це дозволить розробити нові неінвазивні інструменти візуалізації й ефективно проводити ранню діагностику кишкового фіброзу, а отже, і своєчасне виконання оперативних втручань. Крім того, такі дослідження можуть сприяти кращому розумінню можливих зв'язків між запальними захворюваннями кишечника й онкогенезом.

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

Інформація про фінансування. Немає фінансування.

Інформація про внесок кожного автора. Залеський В.М. — концепція і дизайн дослідження; Жайворонук М.М. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Latella G., Rogler G., Bamias G. et al. Results of the 4th scientific workshop of the ECCO (I): pathophysiology of intestinal fibrosis in IBD. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct. 8(10). 1147-65.
2. Richter K., Konzack A., Pihlajaniemi T., Heljasvaara R., Kietzmann T. Redox-fibrosis: Impact of TGFβ1 on ROS generators, mediators and functional consequences. *Redox Biol*. 2015 Dec. 6. 344-352.
3. Rockey D.C., Bell P.D., Hill J.A. Fibrosis — A Common Pathway to Organ Injury and Failure. *N Engl J Med*. 2015 Mar 19. 372(12). 1138-49.
4. Li S., Lu R., Shu L. et al. An integrated map of fibroblastic populations in human colon mucosa and cancer tissues. *Commun Biol*. 2022 Dec 3. 5(1). 1326. doi: 10.1038/s42003-022-04298-5.
5. Orenstein J.M. An ultrastructural pathologist's views on fibroblasts, modified smooth muscle cells, wound healing, stenosing arteriopathies, Kawasaki disease, Dupuytren's contracture, and the stroma of carcinomas. *Ultrastruct Pathol*. 2020 Jan 2. 44(1). 2-14. doi: 10.1080/01913123.2019.1704332.
6. Tobiume M., Mitsuhashi A., Saijo A. et al. Analysis of the chemotactic factors for tumor-infiltrating fibrocytes and their prognostic significances in lung cancer. *Oncol Lett*. 2022 Sep 30. 24(5). 417. doi: 10.3892/ol.2022.13537.
7. She Z.G., Chang Y., Pang H.B., Han W., Chen H.Z., Smith J.W., Stallcup W.B. NG2 Proteoglycan Ablation Reduces Foam Cell Formation and Atherogenesis via Decreased Low-Density Lipoprotein Retention by Synthetic Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Jan. 36(1). 49-59. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306074.
8. Šimková A., Bušek P., Šedo A., Konvalinka J. Molecular recognition of fibroblast activation protein for diagnostic and therapeutic applications. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*. 2020 Jul. 1868(7). 140409. doi: 10.1016/j.bbapap.2020.140409.
9. Nikoloudaki G. Functions of Matricellular Proteins in Dental Tissues and Their Emerging Roles in Orofacial Tissue Development, Maintenance, and Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 21. 22(12). 6626. doi: 10.3390/ijms22126626.
10. Huang Z., Zhang Z., Zhou C., Liu L., Huang C. Epithelial-mesenchymal transition: The history, regulatory mechanism, and cancer therapeutic opportunities. *MedComm*. 2022 May 18. 3(2). e144. doi: 10.1002/mco.2.144
11. Wynn T.A., Ramalingam T.R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med*. 2012 Jul 6. 18(7). 1028-40.
12. Rieder F., Karrasch T., Ben-Horin S. et al. Results of the 2nd scientific workshop of the ECCO (III): basic mechanisms of intestinal healing. *J Crohns Colitis*. 2012 Apr. 6(3). 373-85.
13. Matsuda M., Seki E. The liver fibrosis niche: Novel insights into the interplay between fibrosis-composing mesenchymal cells, immune cells, endothelial cells, and extracellular matrix. *Food Chem Toxicol*. 2020 Sep. 143. 111556. doi: 10.1016/j.fct.2020.111556.
14. Latella G., Sferra R., Specia S., Vetuschi A., Gaudio E. Can we prevent, reduce or reverse intestinal fibrosis in IBD? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 May. 17(10). 1283-304.
15. Valgio A. *Systemic Fibroinflammatory Disorders*. Springer Verlag, 2017. 243 p.
16. Pottier N., Cauffiez C., Perrais M., Barbly P., Mari B. FibromiRs: translating molecular discoveries into new anti-fibrotic drugs. *Trends Pharmacol Sci*. 2014 Mar. 35(3). 119-26.
17. Richter K., Kietzmann T. Reactive oxygen species and fibrosis: further evidence of a significant liaison. *Cell Tissue Res*. 2016 Sep. 365(3). 591-605.
18. Ghatak S., Hascall V.C., Markwald R.R., Feghali-Bostwick C., Artlett C.M., Gooz M. et al. Transforming growth factor β1 (TGFβ1)-induced CD44V6-NOX4 signaling in pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Biol Chem*. 2017 Jun 23. 292(25). 10490-10519. doi: 10.1074/jbc.M116.752469.

19. Miao R., Wang L., Chen Z. et al. Advances in the study of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in myocardial remodeling. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Nov 3. 9. 1000578. doi: 10.3389/fcvm.2022.1000578.
20. Sedeek M., Nasrallah R., Touyz R.M., Hébert R.L. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Oct. 24(10). 1512-8.
21. Estornut C., Milara J., Bayarri M.A., Belhadj N., Cortijo J. Targeting Oxidative Stress as a Therapeutic Approach for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 21. 12. 794997. doi: 10.3389/fphar.2021.794997.
22. Mortezaee K. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase (NOX) and liver fibrosis: A review. *Cell Biochem Funct.* 2018 Aug. 36(6). 292-302. doi: 10.1002/cbf.3351.
23. Paik Y.H., Kim J., Aoyama T., De Minicis S., Bataller R., Brenner D.A. Role of NADPH oxidases in liver fibrosis. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Jun 10. 20(17). 2854-72.
24. Bernard K., Hecker L., Luckhardt T.R., Cheng G., Thanickal V.J. NADPH oxidases in lung health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Jun 10. 20(17). 2838-53.
25. Papaetis G.S. Pioglitazone in diabetic kidney disease: forgotten but not gone. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2022 Aug 8. 7. e78-e93. doi: 10.5114/amsad/151046. PMID: 36158067; PMCID: PMC9487837.
26. Cemma M., Grinstein S., Brumell J.H. Autophagy proteins are not universally required for phagosome maturation. *Autophagy.* 2016 Sep. 12(9). 1440-6. doi: 10.1080/15548627.2016.1191724.
27. Radwan M.I., Pasha H.F., Mohamed R.H., Hussien H.I., El-Khshab M.N. Influence of transforming growth factor- β 1 and tumor necrosis factor- α genes polymorphisms on the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cytokine.* 2012 Oct. 60(1). 271-6.
28. Manickam N., Patel M., Griendling K.K., Gorin Y., Barnes J.L. RhoA/Rho kinase mediates TGF- β 1-induced kidney myofibroblast activation through Poldip2/Nox4-derived reactive oxygen species. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014 Jul 15. 307(2). F159-71. doi: 10.1152/ajprenal.00546.2013.
29. Boudreau H.E., Casterline B.W., Rada B., Korzeniowska A., Leto T.L. Nox4 involvement in TGF- β and SMAD3-driven induction of the epithelial-to-mesenchymal transition and migration of breast epithelial cells. *Free Radic Biol Med.* 2012 Oct 1. 53(7). 1489-99.
30. Roodnat A.W., Callaghan B., Doyle C., Henry M., Goljanek-Whysall K., Simpson D.A. Genome-Wide RNA Sequencing of Human Trabecular Meshwork Cells Treated with TGF- β 1: Relevance to Pseudoexfoliation Glaucoma. *Biomolecules.* 2022 Nov 15. 12(11). 1693. doi: 10.3390/biom12111693.
31. Sato K., Hirano I., Sekine H. et al. An immortalized cell line derived from renal erythropoietin-producing (REP) cells demonstrates their potential to transform into myofibroblasts. *Sci Rep.* 2019 Aug 2. 9(1). 11254. doi: 10.1038/s41598-019-47766-5. PMID: 31375751; PMCID: PMC6677766.
32. Xu X., Tan X., Tampe B., Sanchez E., Zeisberg M., Zeisberg E.M. Snail Is a Direct Target of Hypoxia-inducible Factor 1 α (HIF1 α) in Hypoxia-induced Endothelial to Mesenchymal Transition of Human Coronary Endothelial Biol Chem. 2015 Jul 3. 290(27). 16653-64.
33. Huang P., Gu X.J., Huang M.Y., Tan J.H., Wang J. Down-regulation of LINC00667 hinders renal tubular epithelial cell apoptosis and fibrosis through miR-34c. *Clin Transl Oncol.* 2021 Mar. 23(3). 572-581. doi: 10.1007/s12094-020-02451-2.
34. Chen S.L., Zheng M.H., Shi K.Q., Yang T., Chen Y.P. A new strategy for treatment of liver fibrosis: letting MicroRNAs do the job. *BioDrugs.* 2013 Feb. 27(1). 25-34.
35. Cui R.R., Li S.J., Liu L.J. et al. MicroRNA-204 regulates vascular smooth muscle cell calcification in vitro and in vivo. *Cardiovasc Res.* 2012 Nov 1. 96(2). 320-9.
36. Nagao M., Lyu Q., Zhao Q., et al. Coronary Disease-Associated Gene TCF21 Inhibits Smooth Muscle Cell Differentiation by Blocking the Myocardin-Serum Response Factor Pathway. *Circ Res.* 2020 Feb 14. 126(4). 517-529. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315968.
37. Nijhuis A., Biancheri P., Lewis A. et al. A In Crohn's disease fibrosis-reduced expression of the miR-29 family enhances collagen expression in intestinal fibroblasts. *Clin Sci (Lond).* 2014 Sep. 127(5). 341-50.
38. Bian E.B., Li J., Zhao B. miR-29, a potential therapeutic target for liver fibrosis. *Gene.* 2014 Jul 10. 544(2). 259-60.
39. Chen J., Yu Y., Li S. et al. MicroRNA-30a ameliorates hepatic fibrosis by inhibiting Beclin1-mediated autophagy. *J Cell Mol Med.* 2017 Dec. 21(12). 3679-3692. doi: 10.1111/jcmm.13278.
40. Irunbam K., Roderfeld M., Glimm H. et al. Cholestasis impairs hepatic lipid storage via AMPK and CREB signaling in hepatitis B virus surface protein transgenic mice. *Lab Invest.* 2020 Nov. 100(11). 1411-1424. doi: 10.1038/s41374-020-0457-9.
41. Yu X., Elfimova N., Müller M. et al. Autophagy-Related Activation of Hepatic Stellate Cells Reduces Cellular miR-29a by Promoting Its Vesicular Secretion. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2022. 13(6). 1701-1716. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.02.013.
42. Bhattacharyya S., Kelley K., Melichian D.S., Tamaki Z., Fang F., Su Y., Feng G. Toll-like receptor 4 signaling augments transforming growth factor- β responses: a novel mechanism for maintaining and amplifying fibrosis in scleroderma. *Am J Pathol.* 2013 Jan. 182(1). 192-205.
43. Feki S., Bouzid D., Abida O. et al. Genetic association and phenotypic correlation of TLR4 but not NOD2 variants with Tunisian inflammatory bowel disease. *J Dig Dis.* 2017 Nov. 18(11). 625-633. doi: 10.1111/1751-2980.12552.
44. Yang J., Zhou C.Z., Zhu R., Fan H., Liu X.X., Duan X.Y., Tang Q., Shou Z.X., Zuo D.M. miR-200b-containing microvesicles attenuate experimental colitis associated intestinal fibrosis by inhibiting epithelial-mesenchymal transition. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Dec. 32(12). 1966-1974. doi: 10.1111/jgh.13797.
45. Radford S.J., Taylor S., Moran G. Ultrasound use to assess Crohn's disease in the UK: a survey of British Society of Gastroenterology Inflammatory Bowel Disease Group members. *Frontline Gastroenterol.* 2022 Jan 18. 13(6). 471-476. doi: 10.1136/flgastro-2021-102065.
46. Pariente B., Mary J.Y., Danese S., Chowers Y., De Cruz P., D'Haens G., Loftus E.V. Jr. Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014 Feb. 146(2). 374-82.e1.
47. Ordás I., Rimola J., Rodríguez S., Paredes J.M., Martínez-Pérez M.J., Blanc E., Arévalo J.A. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014 Feb. 146(2). 374-82.e1.
48. Rimola J., Torres J., Kumar S., Taylor S.A., Kucharzik T. Recent advances in clinical practice: advances in cross-sectional imaging in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2022 Dec. 71(12). 2587-2597. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326562.
49. Coelho R., Ribeiro H., Maconi G. Bowel Thickening in Crohn's Disease: Fibrosis or Inflammation? Diagnostic Ultrasound Imaging Tools. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Jan. 23(1). 23-34. doi: 10.1097/MIB.0000000000000997.
50. Nylund K., Jirik R., Mezl M., Leh S., Hausken T., Pfeffer F., Ødegaard S. Quantitative contrast-enhanced ultrasound comparison between inflammatory and fibrotic lesions in patients with Crohn's disease. *Ultrasound Med Biol.* 2013 Jul. 39(7). 1197-206.
51. Pescatori L.C., Mauri G., Savarino E., Pastorelli L., Vecchi M., Sconfienza L.M. Bowel Sonoelastography in Patients with Crohn's Disease: A Systematic Review. *Ultrasound Med Biol.* 2018 Feb. 44(2). 297-302. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.10.004.
52. Greenup A.J., Bressler B., Rosenfeld G. Medical Imaging in Small Bowel Crohn's Disease-Computer Tomography Enterography, Magnetic Resonance Enterography, and Ultrasound: "Which One Is the Best for What?". *Inflamm Bowel Dis.* 2016 May. 22(5). 1246-61. doi: 10.1097/MIB.0000000000000727.

53. Baumgart D.C., Müller H.P., Grittner U., Metzke D., Fischer A., Guckelberger O., Pascher A. US-based Real-time Elastography for the Detection of Fibrotic Gut Tissue in Patients with Stricture Crohn Disease. *Radiology*. 2015 Jun. 275(3). 889-99.
54. Dillman J.R., Stidham R.W., Higgins P.D., Moons D.S., Johnson L.A., Rubin J.M. US elastography-derived shear wave velocity helps distinguish acutely inflamed from fibrotic bowel in a Crohn disease animal model. *Radiology*. 2013 Jun. 267(3). 757-66.
55. Fraquelli M., Branchi F., Cribiù F.M., Orlando S., Casazza G., Magarotto A., Massironi S. The Role of Ultrasound Elasticity Imaging in Predicting Ileal Fibrosis in Crohn's Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Nov. 21(11). 2605-12.
56. Vieuejean S., Hu S., Bequet E. et al. Potential Role of Epithelial Endoplasmic Reticulum Stress and Anterior Gradient Protein 2 Homologue in Crohn's Disease Fibrosis. *J Crohns Colitis*. 2021 Oct 7. 15(10). 1737-1750. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijab061.
57. Rieder F., Latella G., Magro F., Yuksel E.S., Higgins P.D., Di Sabatino A., de Bruyn J.R. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Prediction, Diagnosis and Management of Fibrostenosing Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Aug. 10(8). 873-85.
58. Gajendran M., Loganathan P., Catinella A.P., Hashash J.G. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018 Feb. 64(2). 20-57. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.
59. Rimola J., Planell N., Rodriguez S., Delgado S., Ordás I., Ramírez-Morros A., Ayuso C., Characterization of inflammation and fibrosis in Crohn's disease lesions by magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol*. 2015 Mar. 110(3). 432-40.
60. Bettenworth D., Nowacki T.M., Cordes F., Buerke B., Lenze F. Assessment of stricturing Crohn's disease: Current clinical practice and future avenues. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 21. 22(3). 1008-16. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1008.
61. Ippolito D., Lombardi S., Talei Franzesi C. et al. Dynamic Contrast-Enhanced MR with Quantitative Perfusion Analysis of Small Bowel in Vascular Assessment between Inflammatory and Fibrotic Lesions in Crohn's Disease: A Feasibility Study. *Contrast Media Mol Imaging*. 2019 Feb 4. 2019. 1767620. doi: 10.1155/2019/1767620.
62. Catalano O.A., Rosen B.R., Sahani D.V., Hahn P.F., Guimaraes A.R., Vangel M.G., Nicolai E. Clinical impact of PET/MR imaging in patients with cancer undergoing same-day PET/CT: initial experience in 134 patients--a hypothesis-generating exploratory study. *Radiology*. 2013 Dec. 269(3). 857-69.
63. Catalano O.A., Gee M.S., Nicolai E., Selvaggi F., Pellino G., Cuocolo A., Luongo A. Evaluation of Quantitative PET/MR Enterography Biomarkers for Discrimination of Inflammatory Strictures from Fibrotic Strictures in Crohn Disease. *Radiology*. 2016 Mar. 278(3). 792-800.
64. Pellino G., Pallante P., Selvaggi F. Novel biomarkers of fibrosis in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016 Aug 15. 7(3). 266-75.
65. Macedo C.P., Sarmiento Costa M., Gravito-Soares E., Gravito-Soares M., Ferreira A.M., Portela F., Figueiredo P. Role of Intestinal Ultrasound in the Evaluation of Postsurgical Recurrence in Crohn's Disease: Correlation with Endoscopic Findings. *GE Port J Gastroenterol*. 2021 Aug 12. 29(3). 178-186. doi: 10.1159/000517999.
66. Kang E.A., Jang J., Choi C.H. et al. Development of a Clinical and Genetic Prediction Model for Early Intestinal Resection in Patients with Crohn's Disease: Results from the IMPACT Study. *J Clin Med*. 2021 Feb 7. 10(4). 633. doi: 10.3390/jcm10040633.
67. Gordon I.O., Agrawal N., Willis E. et al. Fibrosis in ulcerative colitis is directly linked to severity and chronicity of mucosal inflammation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Apr. 47(7). 922-939. doi: 10.1111/apt.14526.
68. Wang J., Lin S., Brown J.M., van Wagoner D., Fiocchi C., Rieder F. Novel mechanisms and clinical trial endpoints in intestinal fibrosis. *Immunol Rev*. 2021 Jul. 302(1). 211-227. doi: 10.1111/imr.12974.

Отримано/Received 02.11.2022

Рецензовано/Revised 13.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.11.2022 ■

Information about authors

M.M. Zhayvoronok, postgraduate student of the Department of Nuclear Medicine, Radiation Oncology and Radiation Safety of Shupyk National Healthcare University of Ukraine. Doctor of ultrasound diagnostics of Medical Scientific and Practical Association "MedBud", Kyiv, Ukraine; e-mail: zhayvoronok.m@ukr.net; contact phone: +380677368078; <https://orcid.org/0000-0001-9237-1412>; <https://scholar.google.com.ua/citations?user=aDm6CpYAAAAJ&hl=uk>

V. N. Zalesky, MD, PhD, senior cardiologist, senior researcher, research analyst, SI "National Scientific Center "N.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: radger@ukr.net

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. Has no funding.

Authors' contribution. Zalesky V.M. — study concept and design; Zhayvoronok M.M. — analysis of the received data, writing the text.

M.M. Zhaivoronok^{1,2}, V.N. Zalesky³

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Medical Scientific and Practical Association "MedBud", Kyiv, Ukraine

³ State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Intestinal fibrogenesis in inflammatory intestinal disorders

Abstract. The article deals with chronic inflammatory processes of the intestines and their complications that contribute to the gradual accumulation of deep transmural lesions of the intestinal wall, including narrowings, development of obstruction, abscesses, and fistulas. Both inflammatory bowel diseases and their chronic complications lead to the onset of diarrhea, abdominal pain, anemia caused by intestinal pathology. Detecting the disease activity and complications severity is of crucial importance in the treatment intensity at early and later stages of the illness and when monitoring treatment measures effectiveness. The main

molecular mediators of fibrogenesis are studied in the article, the results of development of intestinal fibrosis visualization technologies are summarized, possibilities for expanding the quantitative magnetic resonance imaging, computed tomography, ultrasound and encouraging potential of non-invasive elastography methods are discussed.

Keywords: intestinal fibrosis; Crohn's disease; ulcerative colitis; molecular mechanisms; biomarkers; imaging methods; magnetic resonance imaging; computed tomography; ultrasound; elastography

V. Siva Kesava Reddy, Shubham Nimkar, Mansi Patel, Sourya Acharya
Jawaharlal Nehru Medical College, Datta Meghe Institute of Medical Sciences (Deemed to be University),
Sawangi (Meghe), Wardha, Maharashtra, India

Limitations and significance of non-invasive test for assessment of chronic liver disease

Abstract. *The gold standard for assessing liver fibrosis is a liver biopsy. However, the procedure is invasive and is associated with pain and sometimes fatal consequences. The accuracy of liver biopsy results is further harmed by intra- and inter-observer variability. Small samples only. This muddles the two types of observer variability discussed above. Due to these limitations, non-invasive approaches for fibrosis testing have been developed. Various biochemical serum indicators or imaging techniques that provide a physical measure of hepatic stiffness are non-invasive approaches for assessing liver fibrosis.*

Keywords: *liver stiffness assessment; transient elastography; magnetic resonance elastography; FibroTest; chronic liver disease; chronic hepatitis B; cirrhosis; aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index*

Introduction

The diagnosis of liver injury is a crucial step in the treatment of chronic liver disease (CLD) patients. Liver biopsy is the excellent diagnostic tool for assessing necrosis, inflammation, and fibrosis of the liver, but due to the limitations of an intrusive process and the requirement for repeat sampling, non-invasive tests (NITs) have been developed as an alternative to liver biopsy. Biological (serum biomarkers) and physical (imaging measurement of tissue stiffness) evaluation are commonly used non-invasive tests. However, at present existing NITs have various disadvantages like flexibility, insufficient precision, and error risk factors, while the development of a future generation of fibrosis biomarkers may be hampered by the intrinsic sampling error of reference standard. Most of today's non-invasive tests were designed to detect fibrosis in chronic hepatitis C patients and finally modified for detecting prognosis in chronic liver disease. These non-invasive tests were not meant to represent the dynamic process of fibrogenesis, differentiate between neighboring disease stages, or diagnose non-alcoholic steatohepatitis, despite their expanding usage in clinical practice. Understanding the benefits and limitations of these non-invasive tests will help clinicians make more informed decisions in the

clinic, where non-invasive diagnostics should be used in addition to, not in instead of, liver biopsy. Chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with high morbidity and death because it can develop to cirrhosis or hepatocellular carcinoma. It is critical to diagnose liver cirrhosis in CHB patients early to prevent disease progression [1]. There is now an increased availability and greater acceptance of NITs as an alternative to biopsy for diagnosis of advanced fibrosis and determination of prognosis in CLD [2]. Simple serum markers require further validation in patients with CHB and significant fibrosis in inactive or immune tolerant states [3]. Antiviral therapy in CHB results in viral suppression and fibrosis regression, including the reversal of cirrhosis [4–6]. Despite the low cost, ease of interpretation, and access advantages in resource limited settings, simple markers, such as aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) and Fibrosis-4 score, have limited diagnostic accuracy in moderate-to-severe stages of CHB and do not reflect changes in fibrosis. Patients with insulin resistance and metabolic syndrome, especially manifest type 2 diabetes, should also be screened for the presence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) according to the European guidelines, regardless of the level of liver enzymes [7].

Discussion
Serum biomarkers

Fibrosis is a complicated cellular interaction involving inflammatory cytokines and adipokines, as well as angiogenic and neuroendocrine signals, that is regulated by host genetic variables. Co-morbidities in the host, such as alcohol, add to the fibrogenic cascade’s imbalance. Serum biomarkers have the potential to reflect these dynamic changes, allowing for earlier detection of matrix turnover in disease. Direct indicators, which are largely complicated proteins originating from myofibroblasts and extracellular matrix remodeling, and indirect indicators, which are relatively simple biochemical tests that assess disease severity, are being used in clinical biomarker algorithms.

- Advantages of biomarkers in chronic liver disease:**
- 1. Provides early diagnosis.
 - 2. High diagnostic accuracy.
 - 3. Tissue specific.
 - 4. Provides prognosis.
 - 5. Not influenced by physiologic variation (for example, due to age, gender, diet, body habitus, exercise, or diurnal variation).
 - 6. Reproducible characteristics across diagnostic platforms.
 - 7. Minimal variation across multi-ethnic populations.

Imaging elastography

The first ultrasound-based elastography, transient elastography, was created and is now a well-established non-invasive method for detecting and staging hepatic fibrosis. The velocity of low frequency elastic shear waves travelling through the liver is measured using a mono-dimensional ultrasound to assess liver stiffness [8–10]. Transient elastography can be completed quickly and has a high intra- and inter-observer variability. A 3.5 MHz ultrasonic transducer is mounted on the axis of a low-amplitude vibrator in the FibroScan® probe (frequency of 50 Hz and amplitude of 2 mm peak-to-peak). The tip of the ultrasonic transducer is placed in the right intercostal area, at the level of the right lobe of the liver, to acquire liver stiffness readings. The vibrator generates an elastic shear wave to the liver when it is activated, while the ultrasound transducer performs a sequence of ultrasonic acquisitions (transmission/reception) with a 4 kHz repeat frequency. Tissue stiffness is measured via elastography. Ultrasound-based elastography only measures a small portion of tissue stiffness when assessing liver fibrosis. Many other factors can impact liver tissue stiffness, they have been found to affect the accuracy of elastography in assessing liver fibrosis and include: inflammation from acute hepatitis,

Table 1 — Validation of non-invasive tests to diagnose fibrosis by etiology of CLD

	Hepatitis C	Hepatitis B	NAFLD	ALD
VCTE	+++	++	++	
Indirect markers	+++	++	+++	+
Direct markers	+	+	+	+

Notes: VCTE — vibration-controlled transient elastography, ALD — alcohol-related liver disease.

Table 2 — Limitations of current non-invasive serum and imaging tests

Type of limitation	Non-invasive tests	VCTE [13]	MRE
Technical errors	Not liver specific	Validated quality criteria necessitate training and expertise. There is no B-mode image and the hepatic region of interest cannot be selected	A specialized technician or radiologist is required
Price and accessibility	Biomarkers are not readily available	Not widely reimbursed. Access concerns in resource limited practices	Dedicated radiological centers are not readily available outside
False positivity	Hemolysis, Gilbert's disease, cholestasis, immune thrombocytopenia, inflammation, age, exercise, non-fasting	Acute hepatitis, inflammation, non-fasting, exercise, hepatic venous congestion, inflammation or infiltration, alcohol excess, cholestasis, steatosis, portal vein thrombosis	Right sided heart failure, inflammation, cholestasis, hepatic venous congestion, and postprandial condition
Failure	For simple markers, the indeterminate “grey zone” scores in the 30–50 % range (NFS, APRI)	Operator inexperience, restricted intercostal space, body habitus, and ascites all contribute to higher failure rates than serum tests	Higher failure than serum tests: waist circumference/body mass index, claustrophobia, iron deposition, massive ascites, higher field strength (3 vs. 1.5 T)
Follow-up of dynamic fibrosis changes	No	No	No

cholestasis from biliary tract blockage, blood congestion due to hepatic outflow obstruction and portal hypertension, and food consumption.

To scan the micron-level displacements associated with mechanical-induced shear wave propagation, magnetic resonance elastography (MRE) uses a modified phase-contrast approach. Quality metrics are established across platforms, unlike in the United States. Cost and availability are limitations, as are patient-specific considerations, such as the presence of magnetically sensitive implants, breath-hold compliance, and claustrophobia. Technical failure is also linked to iron overload, a higher body mass index, and severe ascites [11]. Diagnostic MRE fibrosis stage criteria varied between research, and appropriate liver stiffness thresholds derived from meta-analyses of primarily retrospective data, using diverse histologic scoring methods, need to be validated further.

Advantages and disadvantages of serum biomarkers over transient elastography: FibroMeter, FibroTest, and APRI tests, as well as combinations of them, have remarkable inter-laboratory reproducibility. APRI is a low cost, generally available test (being non-patented). However, when it comes to cirrhosis diagnosis, these tests fall short of transient elastography [7]. Furthermore, test results are rarely available right once. The tests aren't specific for liver disease, and they don't distinguish between the various phases of fibrosis.

Conclusions

The staging of liver fibrosis is an important element of the clinical management of any type of CLD. Various NITs, when used together, may help guide clinical decision making, minimize the amount of specialization referrals from general care, and eliminate the necessity for invasive biopsy procedures. Current NITs, on the other hand, have significant flaws, including a lack of differentiation between non-alcoholic steatohepatitis and simple steatosis, as well as validation for longitudinal assessment and fibrosis regression following therapeutic therapies (antiviral therapy in viral hepatitis).

References

1. Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Rep.* 2020;2(2):100067. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100067.
2. Salkic NN, Jovanovic P, Hauser G, Brcic M. FibroTest/FibroSure for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:796-809. doi: 10.1038/ajg.2014.21.
3. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology.* 2008;134:1376-1384. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.075.
4. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013;381(9865):468-475. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61425-1.
5. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;52:886-893. doi: 10.1002/hep.23785.
6. Lee S, Kim DY. Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(2):445-459. doi: 10.3748/wjg.v20.i2.445.
7. Castera L, Foucher J, Bernard PH et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology.* 2010;51:828-835. doi: 10.1002/hep.23425.
8. Wong GL, Wong VW, Chim AM et al. Factors associated with unreliable liver stiffness measurement and its failure with transient elastography in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:300-305. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06510.x.
9. Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology.* 2013;57:1182-1191. doi: 10.1002/hep.25993.
10. Das K, Sarkar R, Ahmed SM, Mridha AR, Mukherjee PS, Dhali GK et al. "Normal" liver stiffness measure (LSM) values are higher in both lean and obese individuals: a population-based study from a developing country. *Hepatology.* 2012;55:584-593. doi: 10.1002/hep.24694.
11. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology.* 2012;55:199-208. doi: 10.1002/hep.24624.
12. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia.* 2016;59:1121-1140. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
13. Tapper EB, Castera L, Afdhal NH. FibroScan (vibration-controlled transient elastography): where does it stand in the United States practice. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;13:27-36. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.039.

Received 01.10.2022

Revised 12.10.2022

Accepted 15.10.2022 ■

Information about authors

V. Siva Kesava Reddy, Junior Resident III, Department of Medicine, Jawaharlal Nehru Medical College, Datta Meghe Institute of Medical Sciences (Deemed to be University), Sawangi (Meghe), Wardha-442001, Maharashtra, India; e-mail: sime4648@gmail.com
 Shubham Nimkar, Junior Resident III, Department of Medicine, Jawaharlal Nehru Medical College, Datta Meghe Institute of Medical Sciences (Deemed to be University), Sawangi (Meghe), Wardha-442001, Maharashtra, India; e-mail: shubhamnimkar7@gmail.com
 Mansi Patel, Junior Resident III, Department of Medicine, Jawaharlal Nehru Medical College, Datta Meghe Institute of Medical Sciences (Deemed to be University), Sawangi (Meghe), Wardha-442001, Maharashtra, India; e-mail: mansipatel95@gmail.com
 Sourya Acharya, Professor, Department of Medicine, Jawaharlal Nehru Medical College, Datta Meghe Institute of Medical Sciences (Deemed to be University), Sawangi (Meghe), Wardha-442001, Maharashtra, India; e-mail: souryaacharya74@gmail.com

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. Authors received no funding for this study.

Authors' contributions. *VSKR* — analysis and interpretation of the patient data and revision of the final manuscript; *SN* — analysis and interpretation of the patient data and supervision of the patient during hospital admission; *MP* — participation in the interpretation of the interventional data of the patient; *SA* — major contribution in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

V. Siva Kesava Reddy, Shubham Nimkar, Mansi Patel, Sourya Acharya
Jawaharlal Nehru Medical College, Datta Meghe Institute of Medical Sciences (Deemed to be University), Sawangi (Meghe),
Wardha, Maharashtra, India

Обмеження та значення неінвазивного тесту для оцінки хронічного захворювання печінки

Резюме. Золотим стандартом для оцінки фіброзу печінки є її біопсія. Однак ця процедура інвазивна і пов'язана з болем, а іноді й зі смертельними наслідками. Точність результатів біопсії печінки ще більше погіршується внаслідок варіабельності результатів в одного та різних дослідників. Використовуються тільки невеликі зразки. Це призводить до змішування двох типів варіабельності, про які говорилося вище. Через ці обмеження були розроблені неінвазивні підходи до скринінгу на

фіброз. Різні біохімічні показники сироватки крові або методи візуалізації, що забезпечують фізичне вимірювання жорсткості печінки, дозволяють неінвазивно оцінити фіброз печінки.

Ключові слова: оцінка жорсткості печінки; транзитрна еластографія; магнітно-резонансна еластографія; ФіброТест; хронічні захворювання печінки; хронічний гепатит В; цироз печінки; індекс співвідношення аспартатамінотрансферази до тромбоцитів

УДК 614.254.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.4.2022.520>

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

Матвій Щоголев: біля витоків Катеринославського медичного інституту

Резюме. У статті наведені життєвий шлях і професійна діяльність земського лікаря Матвія Олександровича Щоголева. Важливе місце в його житті мало товариство з істориком Дмитром Яворницьким. Подано інформацію про трагічну долю дружини медика — Євгенії Дубравської та її родину. Зворушливі спогади племінниці Кіри Гаєвської дають уявлення про лікаря та його оточення.

Ключові слова: Матвій Щоголев; земський лікар; Федір Опенховський; Дмитро Яворницький; Євгенія Дубравська; Кіра Гаєвська; Катеринославський медичний інститут



Гімназист Матвій Щоголев

Серед сузір'я земських лікарів Катеринослава вирізняється яскрава постать Матвія Щоголева. На фотографіях, які зберігаються у Дніпропетровському національному історичному музеї імені Д.І. Яворницького, бачимо шляхетного, інтелігентного, франтуватого молодого чоловіка, який радів життю. Яскравих штрихів до особистості лікаря додала його племінниця — Кіра Гаєвська. У будинку за номером 17 на вулиці Ворошиловській (нині Сергія Єфремова), де жила родина Щоголевих, у радянський час було влаштовано готель для вищої партійної еліти. Тут зупинялися під час приїзду до Дніпропетровська Леонід Брежнєв, Володимир Щербицький, Єгор Лігачов, Михайло Горбачов та інші партійні керівники.

Дитячі роки

Матвій Олександрович Щоголев народився 1871 року в селі Павлове Нижегородської губернії. Пропонуємо зробити екскурс в історію краю, аби краще заглибитись у тодішню атмосферу та зрозуміти життєву мету нашого героя.

У XVII столітті в селі Павлове мешкали переважно зброярі та замочники. А ще місцеві умільці виробляли різні металеві предмети, зокрема столові ножі, виделки, ножиці, бритви, кинджали. Держаки для них не-



Катеринослав. Огляд хворих. У центрі — лікар М. Щоголев. 1903 рік
(із фондів Дніпровського національного історичного музею ім. Д.І. Яворницького)

рідко робили з перламутру, кістки або чорного дерева. Під час Кримської війни саме тут розпочали виробництво медико-хірургічного інструментарію. Можливо, юний Матвійко ще у дитинстві зацікавився медициною. У 1918 році Павлове стало повітовим містом однойменного повіту Нижегородської губернії.

Навчання і робота в Харкові

Матвій Щоголев переїхав до своєї тітки в Харків і закінчив там місцеву гімназію. Згодом вступив на медичний факультет Харківського університету, студії в якому завершив у 1894 році. У 1897–1902 роках працював ординатором університетської клініки під керівництвом професора Федора Мечиславовича Опенховського.

Про вчителя М. Щоголева — професора Федора Опенховського

Федір Опенховський народився в 1853 році. Після закінчення в 1876 році медичного факультету Університету Святого Володимира в Києві працював у міському клінічному військовому госпіталі. Упродовж наступних чотирьох років стажувався за кордоном у кращих клініках Німеччини, Франції, Англії й Австрії. 1884 року в Дерптському університеті захистив докторську дисертацію. За дослідження «Про іннервацію шлунка» отримав премію Гамбургера (1886). Його роботу рада Дерптського університету визнала кращою з фізіології за останнє десятиліття.

За власні кошти та благодійні внески Ф.М. Опенховський розширив приміщення кафедри, влаштував аудиторію для читання лекцій, клінічну та біохімічну лабораторії. Учений любив молодь, вважав за необхідне навчати студентів проведенню досліджень, курації хворих, зокрема на амбулаторному прийомі. Одним з його улюблених учнів був Матвій Щоголев, який успішно виконав наукову роботу на тему «Случай укорочения печеночно-12-перстной связки: образование соустья между желудком и кишкой» (1898) [1].

У 1900 році на з'їзді терапевтів у Москві Ф.М. Опенховський виступив з доповіддю на тему «К диагностике локализации круглой язвы желудка». Учений довів

зв'язок між локалізацією виразки шлунка і наявністю больових точок біля хребта. Так з'явився у вітчизняній і світовій літературі симптом Опенховського: біль у ділянці остистих відростків хребта при виразці шлунка.

З 1903 року та до самої смерті (1 січня 1914 р.) професор завідував кафедрою факультетської терапії, очолював терапевтичну секцію Харківського медичного товариства, Харківське відділення Всеросійської ліги боротьби з туберкульозом.

Робота в Катеринославі

Близько 1902 року Матвій Щоголев переїхав до Катеринослава і став працювати ординатором у губернській земській лікарні. Його роботу висвітлює звіт про діяльність очолюваного ним терапевтичного відділення за 1902 рік [2].

Автор звіту навів статистичні дані щодо кількості госпіталізованих хворих упродовж року, середній термін їх перебування у стаціонарі, число днів роботи ліжка, оборот ліжка тощо. Медик зробив аналіз госпіталізова-



Катеринослав. Лікар Матвій Щоголев з медичним персоналом земської губернської лікарні. 1905 рік

них за віком, статтю, віросповіданням, національністю, місцем проживання і приписки, сімейним станом, освітою, заняттям, ремеслом тощо. Важливим вважав оцінювати термін від початку хвороби до госпіталізації,

У звіті Матвій Щоголев кваліфіковано зробив розподіл хворих за класами захворювань. Особливе місце приділив аналізу статистичних даних щодо різних хвороб: черевного тифу, грипу, лихоманки. Крім того, надав відомості про пацієнтів з іншою патологією, зокрема із захворюваннями нервової, серцево-судинної, сечостатевої, травної та дихальної систем. На лікуванні у його відділенні перебували також пацієнти з порушеннями рухового апарату й отруєннями. Особливу увагу медик приділяв лікуванню хворих на сухоти. При легких формах захворювання легенів призначав сечовину (urea rura), при кашлі — діонін. За його спостереженнями, у деяких випадках це позитивно впливало на загальний перебіг захворювання, сприяло прибавці в масі тіла.

1908 року Матвій Щоголев став надвірним радником. Відомий лікар стояв біля витоків Катеринославського медичного інституту. За словами його племінниці Кіри Гаєвської, допомагав у відкритті туберкульозного диспансеру.

У Харкові проживав відомий поет Яків Іванович Щоголів — знайомий Дмитра Яворницького. Представник українського романтизму Яків Щоголів жодного стосунку не мав до лікаря Матвія Щоголева, вони виявилися однофамільцями.

Євгенія Дубравська (дружина Матвія Щоголева)

Дружина Матвія Олександровича, Євгенія Василівна Дубравська (1883—1938), мала дворянське походження, була родом із села Коротине Чорнобаївського району Київської області. Під час російсько-японської війни Євгенія Дубравська, на той час студентка Вищих



Ялта. Матвій Щоголев (стоїть) із товаришем

жіночих курсів у Москві, добровільно поїхала на фронт як сестра-жалібниця. У Катеринославі вона викладала французьку мову в гімназії Надії Тіблен, розташованій по вулиці Козачій (за радянських часів Комсомольська, нині — Старокозацька). Щоголеви мешкали за адресою: Струківський провулок, б. 14 (за радянських часів — провулок Урицького, нині — Євгена Коновальця). У довіднику 1913 року (с. 247) адреса лікаря вказана як Струківський провулок, будинок Корсакова. Неподалік розміщувалася садиба з гарним палацом і садом губерньського предводителя дворянства Петра Ананійовича Струкова (у радянський час — дитячий садочок, нині у стадії реконструкції).



Сестра-жалібниця Євгенія Дубравська — майбутня дружина Матвія Щоголева



Євгенія Дубравська (дружина лікаря) у молоді літа

Євгенія Василівна завідувала кафедрою іноземних мов у металургійному інституті. 4 січня 1938 року її арештували, звинуватили в контрреволюційній монархічній діяльності й через два тижні, 17 січня того ж року, розстріляли. У книзі «Реабілітовані історією» (вид-во «Моноліт», 2008, с. 1092) вона фігурує як Щоголева.

За два місяці до цього, а саме 16 листопада 1937 року, була необгрунтовано звинувачена в шпигунстві на користь Польщі її молодша сестра Єлизавета Василівна Гаєвська — мати Кіри Гаєвської (1884—1937). Вона працювала перекладачем на Дніпропетровському трубопрокатному заводі ім. Леніна. Її розстріляли 22 грудня 1937 року. Сестер реабілітували лише через 20 років, у 1958 р. Навіть у ті страшні часи сталінського свавілля розстріл жінок тільки за дворянське походження не був повсякденним явищем.

Зі спогадів Кіри Гаєвської — племінниці Матвія Щоголева

Один з авторів цієї статті, журналіст Микола Чабан, був особисто знайомий із племінницею Матвія Щоголева — Кірою Гаєвською (1912—2007) і записав у 2005 році її спогади. Кіра Георгіївна передала до Дніпропетровського історичного музею квітковий горщик (КС-317), виготовлений у селі Опішня на Полтавщині й подарований їй у 1932 році Дмитром Яворницьким [3].

Кіра Гаєвська згадувала: «Щоголев зустрів мою тітку-красуню Євгенію на якихось громадських зборах у Катеринославі й закохався. Як вона опинилася тут? У Катеринославі в гірничому училищі вчився мій дядько і хрещений Костянтин Євгенович Дубравський. Правда, він не скінчив гірничого і вступив до Петровсько-Розумовської (Тимірязевської) академії поблизу



Директор адміністративно-політичного департаменту МВС УНР Юрій Гаєвський (свояк лікаря). Дореволюційне фото

Москви, став агрономом. А тітка тут залишилася, викладала французьку мову в гімназії Надії Миколаївни Тіблен на вулиці Козачій у будинку Клевцова. Вродлива, розумна і дуже ерудована Євгенія Василівна спочатку навчалася на юридичному факультеті, але перейшла потім на медичний, щоб виїхати на Далекий Схід. Тітка була дивовижна жінка. У 1918-му, під час перебування німецьких військ на Україні, вона домоглася виправдання мого батька Юрія (Георгія) Гаєвського на німецькому суді в Києві. Вона виступала німецькою мовою, й про це писалося в газетах. До речі, у книзі Володимира Винниченка «Відродження нації» значиться, що Юрко Гаєвський працював директором адміністративно-політичного департаменту МВС України перед гетьманським переворотом.

Мій дядько Матвій романтично залицявся до своєї майбутньої дружини, а моєї тітки Жені. Ось, приклад: юна Євгенія повертається з російсько-японської війни. Дядько дає своєму другові Мурзину гроші (*лікар Михайло Іванович Мурзін був на кілька років молодший за Матвія Щоголева і в 1899—1908 роках служив молодшим лікарем 134-го піхотного полку в Катеринославі. — Прим. авт.*). Коли тітка приїжджає ешеленом до Харкова, на вокзал приходить чоловік і питає Євгенію Василівну Дубравську. Вручає їй коробку цукерок і квіти. Вона дякує, не розуміючи спочатку від кого. Потім відкриває коробку, а там — візитна картка доктора Щоголева Матвія Олександровича. І так на кожній великій зупинці заходили люди. Це ж довгий був шлях через усю Росію! Ось бачить — полуниця за вікном. Тільки приїхали на якусь станцію, входить якийсь хлопчисько і вручає їй полуницю! Так Щоголев домагався руки і серця тітки Євгенії. Він її дуже любив. А вона, як жінка, його поважала — і тільки. Дядько Матвій мав лагідну і веселу вдачу, а тітка Євгенія була більш принципова та стримана.

Одружилися вони після шлюбу моїх батьків, тобто після 1910 року. Матвій Олександрович уже мав славу відомого лікаря. До нього приїздив лікуватися сам Михайло Родзянко (*голова Державної думи. — Прим. авт.*). Дядько Матвій очолював кафедру в медичному інституті. Сприяв відкриттю протитуберкульозного диспансеру, приділяючи особливу увагу хворим на сухоти.

Тітка Євгенія активно займалася громадською роботою. Подружжя мешкало у Струківському провулку, 14, на розі з Соборною площею. Зараз це двоповерховий будинок, а тоді був лише один поверх. Вони обоє працювали, могли дозволити собі оплачувати прислугу, майже ні в чому не мали потреби. До революції щороку їздили за кордон і привозили звідти меблі: то кабінет, то їдальню. Купували ці речі, тому що в них був достаток. Дядько любив дарувати своїй дружині каблучки та інші прикраси. Дітей у них не було, натомість мали багато друзів.

Вечорами дядько спілкувався з Яворницьким, бо жили неподалік. У 1930-х учений любив гуляти з Матвієм Олександровичем, який теж захоплювався археологією, в парку культури і відпочинку імені Тараса Шевченка (до 1925 року — *Потьомкінський сад. — Прим. авт.*). Щороку Яворницький приходив до Щоголевих

на Різдво, любив покуштувати кутю. Одного разу навіть привів друзів із кобзою й козою, а ще — вертеп. То була незабутня вистава. Матвій Олександрович, навпаки, не визнавав релігійних свят. У професора Яворницького була приголомшлива картотека історії України в народних звичаях. Цю колекцію колись купив поет М. Рильський — майбутній директор Інституту етнографії.

У 1933 році Щоголеви стали мешкати за новою адресою: вулиця Ворошилова, 17 (колишня Потьомкіна, нині Сергія Єфремова. — Прим. авт.). Під час окупації німці їх виселили й самі зайняли квартиру. Родина Щоголевих переїхала на вулицю Дзержинського. Будинки ділили дві сім'ї: Щоголеви і родина професора будівельного інституту Гармаша. Це був будинок Рубанова. Його власницею в дореволюційний час виявилася сестра друга Щоголева ще по гімназії.

Матвій Олександрович тривалий час працював у медичному інституті. Коли стали вимагати читати лекції українською мовою, то з навчального закладу пішов. А ще у нього було дуже хворе серце: він не міг уже підніматися навіть на другий поверх. Ми весь час жили в таких будинках, де було всього дві-три сходинки. Але, будучи тяжко хворим, він продовжував надавати медичну допомогу людям. Під час окупації його викликало гестапо для допиту. Повернувшись додому, дядько поскаржився на біль у серці. Через деякий час він помер від розриву серця. Могила не збереглася.

Ось такі зворушливі спогади залишила Кіра Гаєвська, яка покинула цей світ у 94-річному віці. Вони дають нам уявлення про оточення Матвія Щоголева як лікаря-фахівця, а також про нього як непересічну особистість.

У жовтні 2020 року авторам статті вдалося ще раз побувати в оселі Гаєвських-Чернецьких. Нас радо зустріли нащадки Кіри Георгіївни: дочка Євгенія Миколаївна, зять Анатолій Миколайович та онук Євген Чернецький. Мати і син свого часу закінчили металургійний інститут (нині академія). Цікаво, що представники чотирьох поколінь носять давньогрецьке ім'я Євгеній, що означає «шляхетний». Дійсно, сучасні члени цього роду зробили багато благородних вчинків упро-



Вулиця Сергія Єфремова (колишня Потьомкінська, Ворошилова). Елітний будинок за номером 17, де в довоєнний час жили Щоголеви



Три покоління жінок родини Дубравських: мати Євгенія Яківна (сидить у центрі) з чотирма дочками Лідією, Єлизаветою, Євгенією, Олександрою та онукою Кірою (стоїть у центрі)

довж життя. Наймолодший з Гаєвських, Євген, виявився завзятим колекціонером. Ми побачили особисті речі Матвія Щоголева (печатку, ніж для розрізання паперу) і його дружини Євгенії (у дівочтві Дубравської) — монограму з літерами Є і Д. Нас зацікавили старовинні світлини, які зберігаються в численних альбомах. Євген уточнив інформацію про свій рід. Василь і Євгенія Дубравські мали шістьох дітей (ще троє померли немовлятами): чотирьох дочок (Євгенію, Лідію, Єлизавету, Олександру) та двох синів (Костянтина і Леоніда). Доля кожного представника цієї розгалуженої родини виявилася наповнена цікавими історичними фактами й достойні окремої розповіді. Ми побажали Євгену неодмінно створити книгу про свою сім'ю і цим шанувати пам'ять.

Автори цієї статті висловлюють вдячність родині Гаєвських-Чернецьких за надану інформацію та старовинні світлини.

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



Особисті речі Матвія Щоголева (печатка, ніж для розрізання паперу)



Монограма Євгенії Щоголевої (у дівочтві Дубравської)

Список літератури

1. Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В. Учений-дослідник Дмитро Яворницький у колі медиків. *Гастроентерологія*. 2017. Т. 51. № 2. С. 73–84.
2. Отчет по Екатеринославской губернской земской больнице за 1902 год. *Екатеринослав: Типография губернского земства, 1903. С. 101–127.*
3. Тимошенко Я.П. До історії формування колекції меморіальних речей академіка Д.І. Яворницького. *Дніпро*. URL: <http://ru.museum.dp.ua/article0457.html>.

Отримано/Received 25.10.2022

Рецензовано/Revised 05.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 10.11.2022 ■

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

Matvii Shchoholiev: at the origins of the Katerynoslav Medical Institute

Abstract. The article presents the life and professional activity of zemstvo doctor Matvii Oleksandrovych Shchoholiev. An important part of his life was communication with the historian Dmytro Yavornytskyi. Information about the tragic fate of the doctor's wife, Yevheniia Dubravska, and her family has been provided. Touching

memories of niece Kira Haievska give an idea of the doctor and people around him.

Keywords: Matvii Shchoholiev; zemstvo doctor; Fedir Openkovskyi; Dmytro Yavornytskyi; Yevheniia Dubravska; Kira Haievska; Katerynoslav Medical Institute



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Гепта-Мерц

L-орнітин-L-аспарат

ОЧІКУВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ТА ЗАХИСТ МОЗКУ^{1,4}



- Відновлює синтетичну та детоксикаційну функції печінки²⁻⁴
- Швидко зменшує показники цитолізу клітин печінки^{1,4}
- Зменшує ступінь енцефалопатії²
- Оригінальний німецький L-орнітин-L-аспарат



1. Ермолова Т.В. і соавт., 2009. 2. Корсунская И.М. і соавт., 2008. 3. De Bandt J.P., Cynober L.A., 1998; цит. по: Зингеренко Б.В., 2007; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2008. 4. Мається на увазі зменшення печінкових показників протягом першого тижня застосування згідно з Бурков С.Г. і соавт., 2010

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ГЕПА-МЕРЦ. **Склад:** ампл.: 10 мл концентрату містять L-орнітину-L-аспарату 5 г; **саше:** 1 пакет містить L-орнітину-L-аспарату 3,00 г. Фармакотерапевтична група. Гепатотропні препарати. Код АТС А 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-аспарату становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування визначає лікар залежно від клінічного стану хворого.

Саше: вміст 1–2 пакетиків розчинити у достатній кількості рідини (склянки води, чаю або соку). Розчин приймати всередину, 2–3 рази на день. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку у крові та станом хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2–3 місяці. Немає клінічних даних щодо застосування Гепта-Мерц гранулят у дітей. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспарат діє на два основні шляхи детоксикації амонію — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амінокислотам орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється в навіоловенозних гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину карбамойлтрансфери та карбамойлфосфатсинтети, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається у навіоловенозних гепатоцитах. При патологічних станах аспарат та дикарбоксилати містяться у навіоловенозних клітинах печінки, де відіграють роль субстрату або стимулятора активації синтезу глутаміна, рівень якого при цирозі печінки зменшується на 20 % порівняно з нормальним. Це призводить до збільшення зв'язування аміаку у формі глутаміну. Глутамін фізіологічно та патофізіологічно не тільки нетоксична форма для виведення аміаку, але ще й важливий активатор синтезу сечовини (міжклітинний

обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітин та аспарат не пригнічують синтез сечовини. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що посилення глутамінового синтезу є механізмом, що знижує вміст аміаку. В деяких клінічних дослідженнях спостерігалось покращення співвідношення розгалужених амінокислот до ароматичних. **Побічна дія.** При дотриманні рекомендованих доз Гепта-Мерц звичайно добре переноситься. Можливі алергічні реакції до компонентів препарату, нудота, блювання. **Протипоказання.** Надчутливість до L-орнітину-L-аспарату чи будь-якого компонента препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень креатиніну в сироватці вище 3 мг/100 мл). **Категорія відпуску:** ампл.: за рецептом; саше: без рецепта. РЛ. МОЗ України: UA/0039/02/01. **Виробник:** Мерц Фарма ГмбХ і Ко. 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 симпозіумах.**

UA-HEME-IMI-092021-003