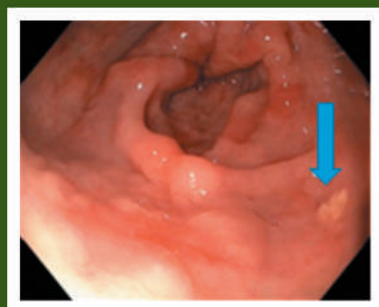
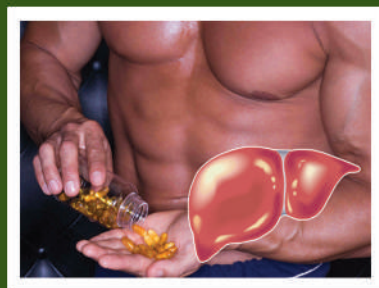


# ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

# GASTROENTEROLOGY



- Поеднання ксантом  
й передракових змін шлунка —  
важливий прогностичний  
ендоскопічний маркер



- Неконтрольований прийом  
анаболічних стероїдів —  
причина розвитку токсичного  
гепатиту

# Мезим<sup>®</sup>, відтепер ще і *в капсулах!*<sup>1</sup>



Мінітаблетки<sup>1</sup>

Мезим<sup>®</sup>капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлунккових залоз

**Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я.** Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією<sup>1</sup> для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020. РП № UA/6763/01/01 та UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** Порошок з підшлунккових залоз (свиней).

**МЕЗИМ<sup>®</sup> КАПСУЛИ 10000:** 1 капсула тверда містить порошок з підшлунккових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЕФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну аміполітичну активність 9000 ОД ЕФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЕФ; **МЕЗИМ<sup>®</sup> КАПСУЛИ 25000:** 1 капсула тверда містить порошок з підшлунккових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЕФ, мінімальну аміполітичну активність 22500 ОД ЕФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЕФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, мяса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі 2-4 капсули препарату МЕЗИМ<sup>®</sup> КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЕФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ<sup>®</sup> КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЕФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЕФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші.

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

**Виробник:** Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.  
**Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ" в Україні:** м. Київ, вул. Березняківська, 29.  
Тел.: +38 (044) 494-33-88  
UA\_MEZ\_13\_2022\_V1-print. Затв. 13/12/2022.

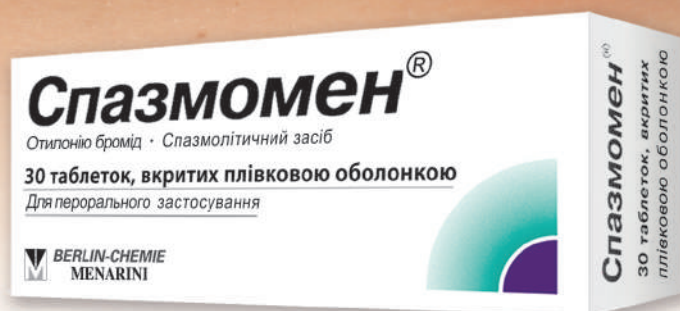


**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# Спазмомен®

Отилонію бромід

- ➔ Отилонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдомінальний біль та здуття в животі<sup>1</sup>
- ➔ Отилонію бромід попереджує загострення синдрому подразненого кишечника після відміни лікування<sup>2</sup>
- ➔ Отилонію бромід добре переноситься<sup>2</sup>



## Інформація<sup>3</sup> про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

Для докладнішої інформації обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією<sup>3</sup> для медичного застосування Спазмомен® (обов'язково розділи «Спосіб застосування», «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

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

**Протипоказання.** Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** При проведенні клінічних досліджень лікарський засіб Спазмомен® добре переносився; повідомлялося про незначну кількість побічних реакцій, що за характером були подібними до реакцій при застосуванні

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

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

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

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

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

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

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

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



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



«Аксімед»  
завжди  
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

# ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

# ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

## Гастроентерологія Gastroenterology

Gastroenterologia

**Збірник наукових статей**

**Заснований у 1969 році**

**Періодичність виходу: 4 рази на рік**

### Том 57, № 1, 2023

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 57, № 1, 2023

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:

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

[www.gastro.org.ua](http://www.gastro.org.ua) [www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

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

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

[gastro.journal.ukr@gmail.com](mailto:gastro.journal.ukr@gmail.com)

З питань передплати

[info@mif-ua.com](mailto:info@mif-ua.com)

Тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби

[v\\_iliyna@ukr.net](mailto:v_iliyna@ukr.net)

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу  
Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології НАМН  
України», протокол № 2 від 28.02.2023 р.

Зовнішні рецензенти:

проф. Абатуров О.Є., проф. Чухрієнко Н.Д.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,  
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт  
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.  
Наказ МОН України від 24.09.2020 р. № 1188. Категорія Б.

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 9,3.  
Тираж 3000 прим. Зам. 2023-gastro-87.

Видавець Заславський О.Ю.  
[zaslavsky@i.ua](mailto:zaslavsky@i.ua)

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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

## Головний редактор — Степанов Юрій Миронович,

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

### Редакційна колегія:

**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., професор, завідувачка кафедри сімейної  
медицини ФПО Дніпровського державного медичного  
університету (Дніпро, Україна)

**Гайдар Ю.А.**, д.м.н., с.н.с., керівник лабораторії патоморфології  
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

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

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

**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, Україна)

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

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

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

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

**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, Україна)

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

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

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

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

### Відповідальний секретар:

**Завгородня Н.Ю.**, к.м.н., старший дослідник, завідувачка відділу  
дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології  
НАМН України» (Дніпро, Україна)

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», 2023  
© Заславський О.Ю., 2023

# ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia

Collection of Scientific Articles

Volume 57, № 1, 2023

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, 49074, Ukraine  
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 2 dated 28.02.2023.

External reviewers:

prof. Abaturov O. Ye., prof. Chukhrіienko N. D.

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

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 20330-10130IIP.

Issued by State Registration Service of Ukraine 22.08.2013

Folio 60×84/8. Printer's sheet 9,3.

Circulation 3000 copies. Order 2023-gastro-87.

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

## Editor-in-Chief Yuriy Stepanov,

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

### Editorial board:

**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, Professor, Head of the Department of Family Medicine of PGE Faculty of Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

**Gaydar Yu.A.**, MD, PhD, Head of the laboratory of pathomorphology, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro, Ukraine)

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

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

**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, Ukraine)

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

**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, Ukraine)

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

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

**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, Ukraine)

**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, Ukraine)

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

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

**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, Ukraine)

### Executive secretary:

**Natalia Zavhorodnia**, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of pediatrics gastroenterology, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro, Ukraine)

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», 2023

© Zaslavsky O.Yu., 2023

## Зміст

## Contents

## Оригінальні дослідження

Патологія верхніх відділів  
травного каналу

- Сімонова О.В., Мосійчук Л.М., Петішко О.П.  
Ксантоми і передракові зміни шлунка:  
випадкове поєднання  
чи важливий прогностичний  
ендоскопічний маркер? ..... 13

- Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М.,  
Шевцова О.М., Кленіна І.А., Карачинова В.А.,  
Татарчук О.М., Петішко О.П.  
Взаємовплив маси тіла і розвитку  
порушень ліпідного та вуглеводного обміну  
в пацієнтів з гастроентерологічними  
захворюваннями ..... 23

Патологія печінки  
і жовчовивідної системи

- Бабінець Л.С., Хомин Г.О., Галабіцька І.М.  
Характеристики стану підшлункової  
залози й печінки при хронічному  
панкреатиті на тлі пролікованого  
хронічного вірусного гепатиту С  
залежно від результатів тестування  
за міжнародною анкетною CAGE ..... 29

- Степанов Ю.М., Діденко В.І., Кленіна І.А.,  
Татарчук О.М., Вішнарєвська Н.С., Петішко О.П.  
Оцінка стану мікрофлори товстого  
кишечника у хворих на неалкогольну  
жирову хворобу печінки з імунною  
відповіддю на SARS-CoV-2 ..... 35

## Патологія кишечника

- Степанов Ю.М., Стойкевич М.В.,  
Гайдар Ю.А., Тарасова Т.С., Сімонова О.В.,  
Татарчук О.М., Петішко О.П.  
Ендоскопічні особливості слизової оболонки  
кишечника у хворих на виразковий коліт  
залежно від рівня IgG4 ..... 42

## Original Researches

Pathology of Upper  
Gastrointestinal Tract

- O.V. Simonova, L.M. Mosiychuk, O.P. Petishko  
Xanthomas and precancerous  
changes of the stomach: an accidental  
combination or an important prognostic  
endoscopic marker? ..... 13

- Yu.M. Stepanov, L.M. Mosiychuk,  
O.M. Shevtsova, I.A. Klenina, V.A. Karachynova,  
O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko  
The relationship between body weight  
and the development of lipid  
and carbohydrate metabolism disorders  
in patients with gastrointestinal diseases ..... 23

Pathology of Liver  
and Biliary Excretion System

- L.S. Babinets, H.O. Khomyn, I.M. Halabitska  
Characteristics of the pancreas  
and liver state in chronic pancreatitis  
on the background of treated chronic  
viral hepatitis C depending  
on the international CAGE  
questionnaire testing results ..... 29

- Yu.M. Stepanov, V.I. Didenko, I.A. Klenina,  
O.M. Tatarchuk, N.S. Vishnarevska, O.P. Petishko  
Evaluation of the state  
of colonic microflora in patients  
with non-alcoholic fatty liver disease  
with immune response to SARS-CoV-2 ..... 35

## Bowel Pathology

- Yu.M. Stepanov, M.V. Stoykevich,  
Yu.A. Gaidar, T.S. Tarasova, O.V. Simonova,  
O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko  
Endoscopic features of the intestinal  
mucosa in patients with ulcerative colitis  
depending on the level of IgG4 ..... 42



# ПЕНТАСА

месалазин

FERRING  
PHARMACEUTICALS

## УНІКАЛЬНА ТЕХНОЛОГІЯ ДЛЯ БІЛЬШ НАДІЙНОГО ВИВІЛНЕННЯ



## ЗДОРОВ'Я КИШЕЧНИКА

### ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТАСА (PENTASA®)

Фармакотерапевтична група.

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

Діюча речовина: месалазин.

Лікарська форма.

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

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

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

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

Показання.

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

Виразковий проктосигмоїдит та лівобічний коліт (суспензія).

Виразковий проктосигмоїдит та лівобічний коліт (супозиторії).

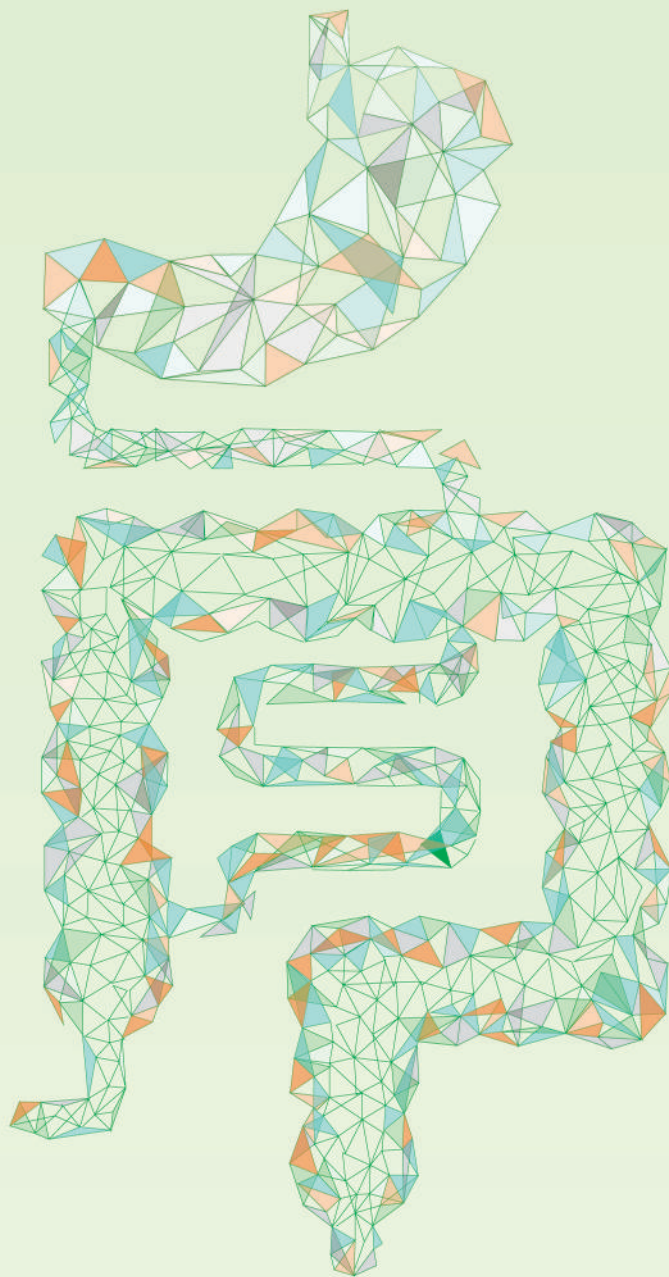
Противопозання. Гіперчутливість до месалазину, до будь-якого з компонентів препарату або до саліцилатів, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність, геморагічний діатез.

Спосіб застосування та дози.

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

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

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



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

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Феррінг Інтернешнл Сентер СА, Швейцарія / Ferring International SA, Switzerland,

Феррінг ГмбХ, Німеччина / Ferring GmbH, Germany,

Феррінг-Лечива, а.с., Чеська Республіка / Ferring-Leciva, a.s., Czech Republic.

З повним текстом інструкції можна ознайомитись на сайті Державного експертного центру МОЗ України за посиланням <http://www.drz.com.ua/>.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

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

UA/PEN/2021/02/001



## Весь спектр досліджень для діагностики целиакії

- Антитіла до гліадину (Anti-Gliadin), IgG
- Антитіла до гліадину (Anti-Gliadin), IgA
- Панель «Целиакія» (deam. Gliadin IgG, tTG IgG, intrinsic factor)
- Панель «Целиакія» (deam. Gliadin IgA, tTG IgA, загальний IgA)
- Ендомізіум, антитіла IgA
- Визначення схильності до целиакії. Детекція алелів DQ2, DQ8 великого комплексу гістосумісності (HLA II класу).

### МЕТОДОМ ELIA:

- Антитіла IgG до тканинної трансглютамінази (t-TG)
- Антитіла IgA до тканинної трансглютамінази (t-TG)



## Чому Phadia200?

- ✓ Імунотести ELIA для аналізатора Phadia кількісно вимірюють автоантитіла для діагностики аутоімунних захворювань, в тому числі целиакії.
- ✓ Повністю автоматизований тест ELIA Celikey (tTG) мінімізує кількість помилок, які можуть виникнути на аналітичному етапі досліджень.
- ✓ Високоточна діагностика целиакії за допомогою тесту ELIA Celikey (tTG) IgA дозволяє уникнути біопсії відповідно до рекомендацій ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Serological tests)



**Медична лабораторія «Ескулаб»** - високоточна лабораторна діагностика. Відмінний сервіс, технічні інновації та світові лабораторні стандарти дозволили українській компанії досягнути рівня найкращих міжнародних лабораторій.

### Допомога заради перемоги

У 2022 році кожен українець особливо відчув та зрозумів цінність здоров'я. Відтак лабораторія «Ескулаб» почала щомісяця проводити соціальні ініціативи у різних регіонах.

**Кожен охочий може безкоштовно здати аналізи на найважливіші показники**, щоб піклуватись про своє здоров'я вчасно.

**Лабораторія заснувала благодійний фонд «Ескулаб»**, який готує та передає супи швидкого приготування, енергетичні батончики, а також медикаменти українським захисникам. Кожного тижня фонд передає 3-4 тонни гуманітарної допомоги.

Перелік актуальних пропозицій - в розділі «Акції» на сайті [esculab.com](http://esculab.com)



30090  
DSTU EN ISO 15189

0 800 503 680

всі дзвінки безкоштовні

[esculab.com](http://esculab.com)



САМОЛКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

## Хірургічне лікування патології органів травлення

- Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В., Бабій О.М.,  
Тарабаров С.О., Сімонова О.В., Зелениук О.В.  
Причини невдач відомих способів  
антирефлюксних лапароскопічних  
втручань при грижах  
стравохідного отвору діафрагми ..... 47

## Surgical Treatment of Digestive Pathology

- B.F. Shevchenko, N.V. Prolom, O.M. Babii,  
S.O. Tarabarov, O.V. Simonova, O.V. Zeleniuk  
Causes of failures  
of known methods  
of antireflux laparoscopic  
interventions for hiatal hernias ..... 47

## Огляди та лекції

- Губська О.Ю., Денесюк О.Р.  
Номенклатура та діагностика  
серонегативної целіакії  
і хронічних ентеропатій, не пов'язаних  
із целіакією, у дорослих ..... 55
- Ткач С.М., Чеверда Т.Л.  
Перспективні терапевтичні мішені  
та препарати при лікуванні  
неалкогольного стеатогепатиту ..... 62

## Reviews and Lectures

- O.Yu. Gubska, O.R. Denesyuk  
Nomenclature and diagnosis  
of seronegative celiac disease  
and chronic non-celiac  
enteropathies in adults ..... 55
- S.M. Tkach, T.L. Cheverda  
Promising therapeutic targets  
and drugs in the treatment  
of nonalcoholic steatohepatitis ..... 62

## Клінічний випадок

- Демешкіна Л.В., Ягмур В.Б.,  
Меланіч С.Л., Попок Д.В.  
Клінічний випадок гострого  
токсичного гепатиту після прийому  
анаболічних стероїдів ..... 69

## Case Report

- L.V. Demeshkina, V.B. Yagmur,  
S.L. Melanich, D.V. Popok  
A clinical case of acute  
anabolic steroid-induced  
toxic hepatitis ..... 69

## Історія медицини

- Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В.  
Брати Езау: Яків — лікар,  
Іван — міський голова ..... 74

## History of Medicine

- M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov  
Esau brothers: Yakiv, a doctor,  
and Ivan, a head of the town ..... 74

# Колонзак™

Запорука легкої роботи кишківника



Масляна кислота

Bifidobacterium bifidum,  
Bifidobacterium lactis

Інулін

- Сприяє усуненню дискомфорту в животі<sup>1</sup>
- Допомагає нормалізувати стул<sup>1</sup>
- Сприяє покращенню психоемоційного стану людини<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Інформація з листка-вкладиша дієтичної добавки Колонзак™. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозиумах. Колонзак™. Дієтична добавка.

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

**Склад:** масляна кислота (бутират кальцію) 250 мг, фруктоолігосахариди (інулін) 100 мг, Bifidobacterium bifidum BB-06 SD6576 1,8 x 10<sup>9</sup> КУО, Bifidobacterium lactis BI-04 ATCC SD521 9 0,9 x 10<sup>9</sup> КУО. Не є лікарським засобом. **Спосіб споживання та рекомендована добова доза:** дорослим по 1-2 капсули на добу після прийому їжі. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально. Колонзак™ може використовуватись при: станах організму, що супроводжуються порушеннями роботи кишківника та розладами регуляції випорожнення; необхідності підтримки нормального мікробіоценозу кишківника після прийому антибіотиків, під час вікових змін, фізичних навантажень; впливу негативних екологічних, кліматичних, стресових та соціальних факторів.

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

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

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

UA-COLO-PIM-012021-020



**Науково-практична конференція з міжнародною участю**  
**«XI наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України.**  
**Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»**

**Україна, м. Дніпро, 14-15 червня 2023 р.**



**Шановні колеги!**

Державна установа «Інститут гастроентерології НАМН України» продовжує безперервний професійний розвиток лікарів України, використовуючи всі можливості для проведення традиційних науково-практичних конференцій, які вже багато років поспіль є дуже популярними в спільноті лікарів та науковців нашої країни.

**Теми, які будуть представлені до уваги шановної аудиторії, є дуже актуальними:**

1. Особливості ведення хворих із захворюваннями органів травлення в умовах воєнного часу.
2. Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення.
3. Етіологія та патогенез хвороб органів травлення (у тому числі експериментальні дослідження).
4. Новітні технології хірургічного лікування (у тому числі мініінвазивного) патології органів травлення.
5. Ключові питання діагностики та лікування хронічних запальних захворювань товстої кишки.
6. Передракові стани в гастроентерології та профілактика раку шлунково-кишкового тракту.
7. Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення у дітей.
8. Нутриціологія та лікувальне харчування при хворобах органів травлення.
9. Якість життя пацієнтів із захворюваннями органів травлення.

**Планується участь провідних вчених України та світу.**

**Науковий керівник:** член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології **Степанов Юрій Миронович.**

Конференція внесена до Реєстру заходів БПР, які проводимуться в Україні у 2023 році (за № 5501542).

Конференція буде проводитись у режимі пленарних і секційних засідань, сателітних симпозиумів, у формі дискусійної панелі в режимі онлайн (про правила реєстрації учасників буде повідомлено пізніше).

**Участь у конференції безкоштовна.**

Після закінчення роботи конференції учасники отримають сертифікати відповідно до наказу МОЗ України від 22.02.2019 № 446 (зі змінами від 19.01.2021 № 74), які враховуються при атестації лікарів (**сертифікат отримують тільки ті учасники, які будуть зареєстровані і пройдуть тестування після закінчення конференції**).

**З усіх питань звертатися до оргкомітету конференції:**

Заступник директора з наукової роботи,  
канд. мед. наук **Діденко В.І.**  
E-mail: [vladdidenko23@gmail.com](mailto:vladdidenko23@gmail.com)  
Тел.: (096) 727 90 60

Канд. мед. наук **Скирда І.Ю.**  
E-mail: [irinaskirda2@gmail.com](mailto:irinaskirda2@gmail.com)  
Тел.: (066) 464 69 57

# Інформаційний лист ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

**УВАГА!** 14–15 червня 2023 р. відбудеться науково-практична конференція з міжнародною участю «**XI наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології**».

До XI наукової сесії інституту буде приурочено випуск збірника «Гастроентерологія» № 2, у якому будуть опубліковані тези наукових доповідей.

**Публікація тез у збірнику безкоштовна.**

**Термін прийому тез: до 20 травня 2023 р.**

## Вимоги до оформлення тез:

1. Тези приймаються **тільки в редакторі MS Word з розширенням .doc або .rtf**, у форматі A4, з полями з усіх сторін 25 мм, без рисунків та графіків, українською або англійською мовами.
2. Усі скорочення (за винятком одиниць вимірювання) можуть бути використані лише після згадування повного терміна.
3. Обсяг тез — 1 сторінка, шрифт Times New Roman, 14 пт, інтервал — 1,0.

**Структура тез:** назва великими напівжирними літерами, прізвище та ініціали авторів напівжирними літерами, повна назва установи курсивом, далі текст роботи.

*Наприклад:*

## **ЗВ'ЯЗОК БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ В ТОВСТІЙ КИШЦІ З ІНДЕКСАМИ АКТИВНОСТІ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ**

**Петренко А.І., Сидоренко К.М.**

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

**Мета:** оцінити вплив...

**Матеріали та методи.** <...>

**Результати.** <...>

**Висновок.** <...>

**Кожний з авторів може бути першим не більше ніж у 2 тезах.**

Назва файлу складається із прізвища та ініціалів **першого** автора, порядкового номеру тез і через дефіс назви міста, де проживає автор, наприклад: СидоренкоКМ1-Київ, ПетренкоА.І.2-Київ тощо. **Назва файлу з тезами складається тією мовою, якою написано тези.**

**УВАГА!** До публікації приймаються тези, які відповідають тематиці, мають наукову новизну та містять власні наукові дослідження авторів. Оргкомітет залишає за собою право на відмову в публікації, якщо надіслана робота не відповідає вимогам.

**Редагування та коректорська правка тексту тез не передбачені.** За зміст матеріалів відповідальність несуть автори.

Тези учасників конференції надсилати на е-mail: [gastro.journal.ukr@gmail.com](mailto:gastro.journal.ukr@gmail.com) з позначкою «Конференція 14–15 червня 2023 р.».

УДК 616.33-072.1+616.33-002.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.1.2023.522>

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

## Ксантоми і передракові зміни шлунка: випадкове поєднання чи важливий прогностичний ендоскопічний маркер?

**Резюме. Актуальність.** Стаття присвячена вивченню ксантом шлунка — доброякісних випадкових утворень з невстановленим етіопатогенезом, які пов'язані, за даними літератури, з низкою патологічних станів (атрофічний гастрит, кишкова метаплазія, дисплазія, рак шлунка, дисліпідемія тощо). **Мета:** вивчити частоту ксантом шлунка в пацієнтів з атрофічним гастритом й проаналізувати взаємозв'язок з ендоскопічними, у тому числі передраковими, змінами в шлунку. **Матеріали та методи.** Проведено езофагогастроудоденоскопію з використанням відеоендоскопічної системи EVIS EXERA III з гастроскопом Olympus 190 (Японія) 120 пацієнтам з атрофічним гастритом, які проходили обстеження й лікування в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Оцінювали наявність дуоденогастрального рефлюксу, поширеність і вираженість атрофії слизової оболонки (СО), зміни рельєфу СО (у тому числі наявність вузлувато-бугристого рельєфу), наявність гіперплазій, поліпів, геморагій, ерозій, виразок, ксантом у шлунку. При застосуванні функції вузькосмугової візуалізації (NBI) і ближнього фокуса оцінювали наявність і поширеність кишкової метаплазії, наявність дисплазії СО. Проводили порівняльну характеристику ендоскопічних даних залежно від наявності ксантом у шлунку, виконували статистичний аналіз отриманих даних. **Результати.** Встановлено неоднорідність ендоскопічних змін при атрофічному гастриті (поширення і вираженість атрофії, кишкової метаплазії, зміни рельєфу СО, наявність гіперплазій, поліпів, виразок тощо). Ксантоми шлунка виявлено більше ніж у третини хворих на атрофічний гастрит (36,7 % випадків) з переважною локалізацією в антральному відділі (90,9 %). Утворення, як правило, були поодинокими (95,5 %). У пацієнтів з атрофічним гастритом, асоційованим із ксантомами, значно частіше відзначались дифузні атрофічні зміни СО шлунка, були значно більшими частота й поширеність вузлувато-бугристого рельєфу СО і кишкової метаплазії, частота гіперплазій і дисплазій СО, що підтверджено морфологічно ( $p < 0,05$ ). Поодинокі випадки виразок шлунка й раку шлунка діагностовано тільки в пацієнтів із ксантомами ( $p > 0,05$ ). **Висновки.** Отримані результати свідчать про те, що ксантоматоз шлунка виступає в ролі важливого діагностичного маркера передракових змін СО шлунка (поширеної атрофії, кишкової метаплазії, дисплазії) і може бути важливим прогностичним маркером розвитку раку шлунка. Пацієнти з атрофічним гастритом, асоційованим із ксантомами, потребують ретельного обстеження із застосуванням сучасного ендоскопічного обладнання і динамічного спостереження із зосередженням особливої уваги на змінах рельєфу шлунка за типом вузлувато-бугристого. **Ключові слова:** ендоскопічне дослідження шлунка; ксантоми шлунка; атрофічний гастрит; кишкова метаплазія; дисплазія

### Вступ

Атрофічний гастрит (АГ) і кишкова метаплазія (КМ), переважно спричинені інфекцією *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), є встановленими ендоскопічно показниками ризику розвитку раку шлунка [1]. Однак ендоскопічна оцінка атрофії та КМ іноді дає сумнівні результати й потребує морфологічного підтвердження, яким не може бути охоплена більшість пацієнтів. Ендо-

скопія зі збільшенням й віртуальною хромоскопією підвищує ефективність діагностики АГ і КМ, але вона доступна в обмеженій кількості закладів [2, 3]. Отже, для спостереження за пацієнтами з передраковими станами необхідний пошук ендоскопічних показників ризику розвитку раку шлунка, крім АГ і КМ [2, 3]. Одними з таких маркерів, на думку низки дослідників, є ксантоми шлунка [2].

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2023  
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Сімонова О.В., кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: olenasim@gmail.com; контактний телефон: +38 (067) 563 11 30  
For correspondence: Olena Simonova, PhD, senior researcher of the Department of mini-invasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: olenasim@gmail.com; contact phone: +38 (067) 563 11 30.

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

Ксантоми шлунка, також відомі як ксантелазми або ліпідні острівці, є випадковими доброякісними утвореннями, що рідко зустрічаються під час ендоскопії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту й найчастіше розташовані в шлунку [4, 5].

Клінічне значення й патогенез ксантом на сьогодні не визначені [6, 7]. Наукові роботи щодо ролі ксантоматозу при АГ нечисленні й свідчать, що ксантоми частіше виникають у слизовій оболонці (СО) шлунка, у якій є патологічні зміни, такі як атрофічний гастрит, кишкова метаплазія, виразка, рак шлунка, і зміни внаслідок надмірного рефлюксу жовчі [8, 9].

Отже, нечисленні й суперечливі дані щодо значення ксантоматозу шлунка обумовили вибір нами теми дослідження.

**Мета роботи** — вивчити частоту ксантом шлунка в пацієнтів з атрофічним гастритом й проаналізувати їх взаємозв'язок з ендоскопічними, у тому числі передраковими, змінами в шлунку.

### Матеріали та методи

Проведено езофагогастродуоденоскопію (з використанням відеоендоскопічної системи EVIS EXERA III з гастроскопом Olympus 190 (Японія)) 120 пацієнтам з атрофічним гастритом, які проходили обстеження

й лікування в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Під час ендоскопічного дослідження в шлунку оцінювали наявність дуоденогастрального рефлюксу (ДГР), поширеність і вираженість атрофії СО, характер рельєфу СО (наявність вузлуватого рельєфу), наявність гіперплазій, поліпів, геморагій, ерозій, виразок, ксантом. При застосуванні функції вузькосмугової візуалізації (NBI) і ближнього фокуса оцінювали наявність і поширеність кишкової метаплазії, наявність дисплазії СО. Діагностику інфекції *H. pylori* проводили за допомогою швидкого уреазного тесту.

Під час ендоскопічного дослідження виконували політопну біопсію з 5 точок шлунка за консенсусом MAPS [1]: мала, велика кривизна антрального відділу і тіла, кут (рандомна біопсія), і за необхідності (при виявленні ознак дисплазії СО, поліпоподібних утворень, виразок шлунка) проводили цільову (таргетовану) біопсію. Після отримання гістологічного висновку порівнювали дані морфологічного дослідження біоптатів СО шлунка з ендоскопічними даними і робили заключний висновок.

Далі проводили порівняльну характеристику ендоскопічних даних залежно від наявності ксантом у шлунку: I групу становили 76 пацієнтів з атрофічним гастритом без ксантом (45 (59,2 %) жінок, 31 (40,8 %) чоловік, середній вік (56,4 ± 1,5) року), II групу — 44 пацієнти

**Таблиця 1 — Ендоскопічні зміни шлунка хворих на атрофічний гастрит залежно від наявності ксантом**

Ендоскопічна ознака	I група (n = 76) (без ксантом)		II група (n = 44) (із ксантомами)		Усього (n = 120)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ДГР	21	27,6	9	20,5	30	25,0
Атрофія СО шлунка (всього)	76	100,0	44	100,0	120	100,0
Антральна	55	72,4	10	22,7*	65	54,2
Дифузна	21	27,6	34	77,3*	55	45,8
Вузлуватий рельєф (усього)	49	64,5	41	93,2*	90	75,0
Антральний відділ	18	23,7	4	9,1*	22	54,2
Тіло	3	4,0	3	6,8	6	5,0
Дифузно	28	36,8	34	77,3*	62	45,8
Геморагії СО шлунка	16	21,1	14	31,8	30	25,0
Ерозії СО шлунка	17	22,4	8	18,2	28	23,3
Антральний відділ	17	22,4	6	13,6	27	22,5
Тіло	0	0	2	4,6	1	0,8
Поліпи шлунка	10	13,2	8	18,2	18	15,0
Гіперплазії шлунка	12	15,8	16	36,4*	28	23,3
Виразка шлунка	0	0	2	4,5	2	1,7
Рак шлунка	0	0	1	1,3	1	0,8
Кишкова метаплазія (всього)	60	78,9	44	100,0*	104	86,7
Антральний відділ	19	25,0	4	9,1*	30	25,0
Тіло шлунка	6	7,9	1	2,3	2	1,7
Дифузне поширення	35	46,1	39	88,6*	72	60,0
Дисплазія	7	9,2	12	27,3*	19	15,8
<i>Helicobacter pylori</i>	19	25,0	13	29,6	32	26,7

Примітка. \* —  $p < 0,05$  — вірогідна різниця показників I і II груп.



з ксантомами (25 (56,8 %) жінок, 19 (43,2 %) чоловіків, середній вік (60,1 ± 1,4) року).

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики за допомогою прикладних програм Excel Microsoft Office 2010 і SPSS 16.0 for Windows. Результати подані у вигляді абсолютної кількості випадків і частоти ознаки (%). Вірогідність різниці показників оцінювали за критерієм  $\chi^2$ . Різниця вважалась вірогідною при  $p < 0,05$ . Для дослідження залежності між показниками застосовували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена ( $r$ ) і його значущості.

## Результати

За даними езофагогастродуоденоскопії з режимами збільшення і NBI, а також морфологічного дослідження в усіх хворих підтверджено наявність АГ.

*H.pylori* за результатами швидкого уреазного тесту виявлено в 32 пацієнтів (26,7 %) з АГ; при цьому слід зазначити, що частина з них у минулому отримували антихелікобактерну терапію.

Аналіз отриманих даних дозволив виявити значну неоднорідність ендоскопічної картини в шлунку при атрофічному гастриті. Зокрема, у 16 пацієнтів виявлено атрофію СО без КМ (13,3 %), у 28 — атрофію СО з КМ, обмеженою антральним відділом шлунка (23,3 %), у 57 хворих — атрофію СО з дифузною КМ (47,5 %), у 19 — наявність атрофії сполучалась з дисплазією епітелію СО шлунка (15,8 %).

У цілому в обстежених пацієнтів з атрофічним гастритом виявлено низку змін, які подано в табл. 1.

Як видно з наведених даних, ДГР був зафіксований у чверті обстежених хворих (25,0 %).

Ознаки атрофії СО шлунка, що були відзначені в усіх випадках, мали різну поширеність та інтенсивність (рис. 1). Атрофічні зміни СО, обмежені антральним відділом шлунка, були зафіксовані в 54,2 % випадків, дифузна атрофія СО шлунка (із залученням тіла й антрального відділу) виявлена в 45,8 %, що підтверджує відомий факт про поширення атрофічних процесів починаючи з антрального відділу проксимально вгору, у тіло й кардіальний відділ шлунка (так звана

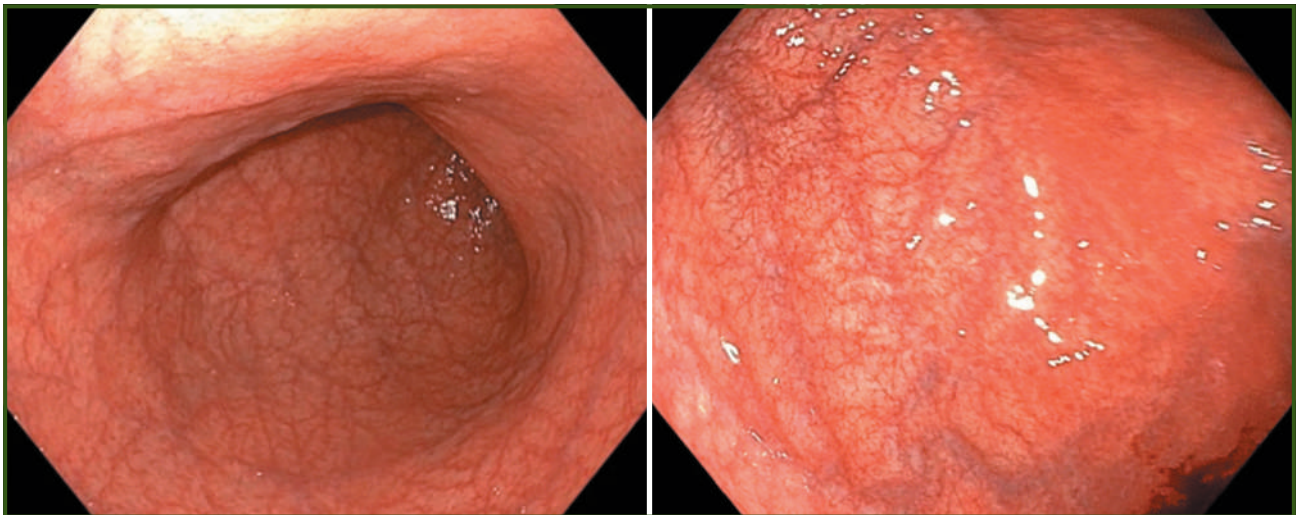


Рисунок 1 — Ендоскопія в білому світлі: виражена атрофія слизової тіла шлунка

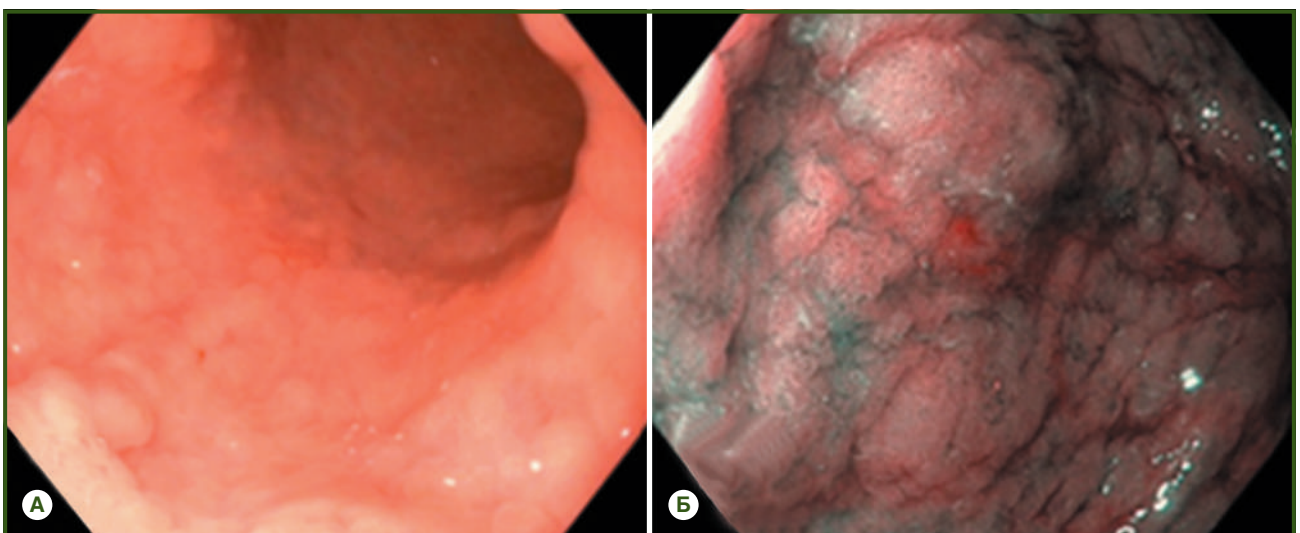


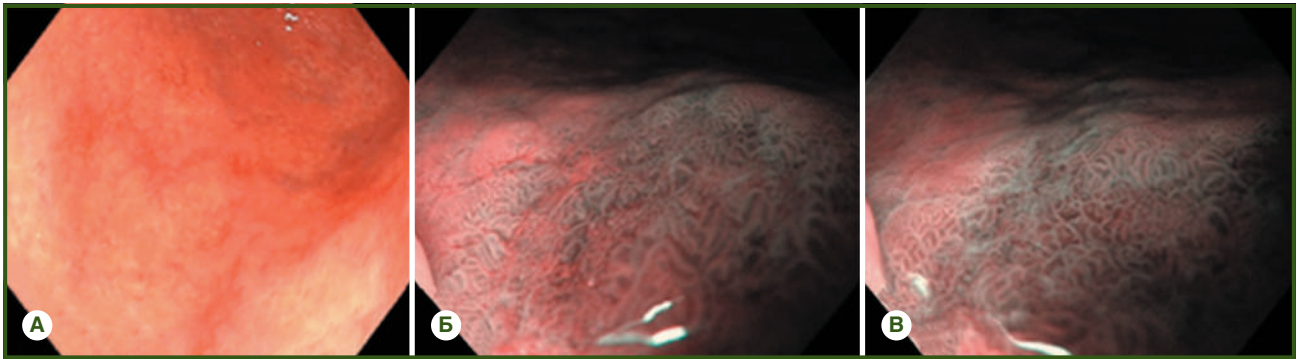
Рисунок 2 — Вузлувато-бугристий рельєф тіла шлунка: А) ендоскопія в білому світлі; Б) ендоскопія у вузькосмуговому режимі

експансія хронічного гастриту в антропокардіальному напрямку) [1].

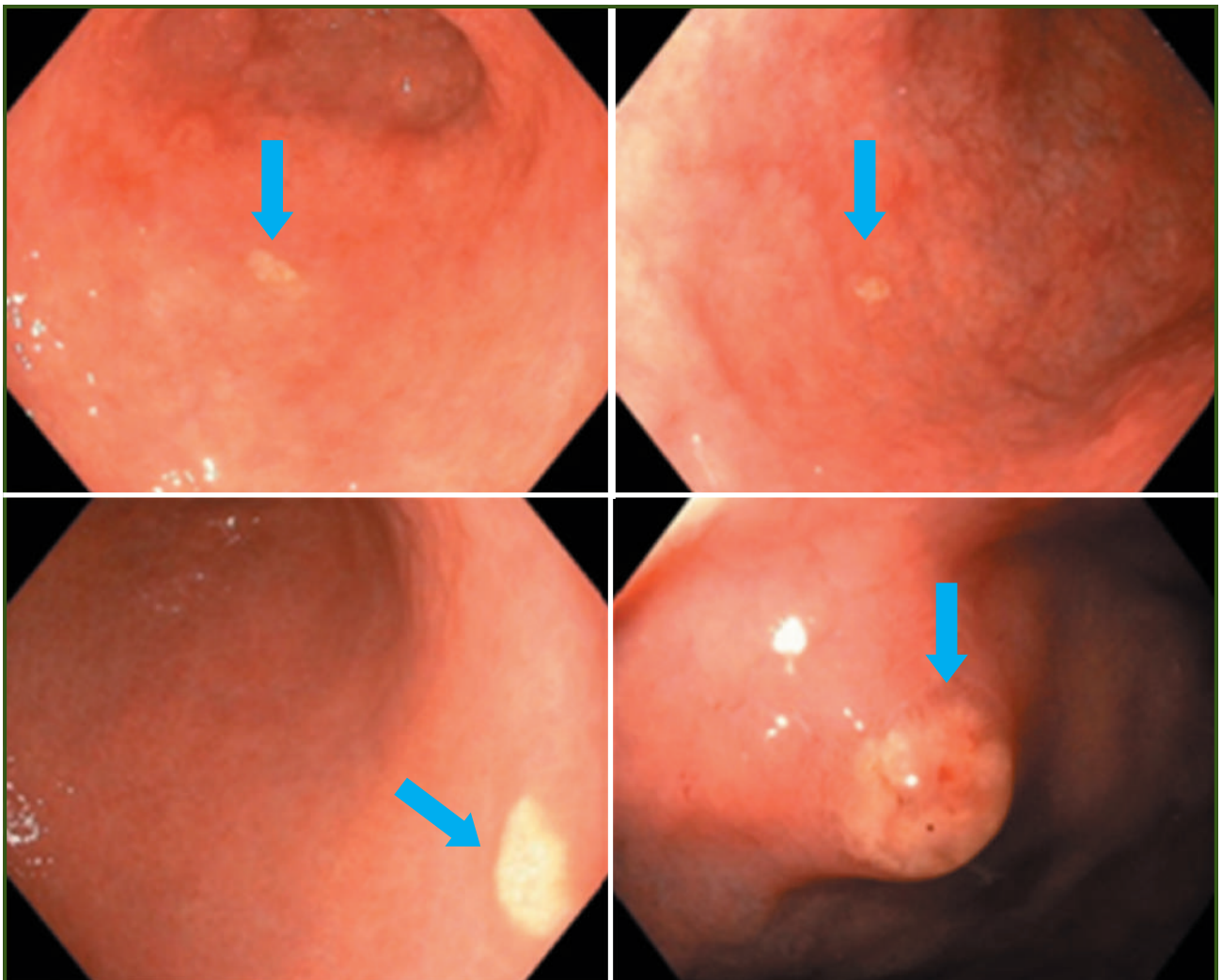
Зміни забарвлення СО шлунка (різний ступінь вогнищевої гіперемії, пістрявість) виявлено в усіх пацієнтів; у переважної більшості вони були поширені в шлунку дифузно (89,2 %), що свідчить про те, що атрофічні зміни СО шлунка, як правило, сполучаються із запаленням різного ступеня вираженості.

У досліджених хворих було виявлено зміни рельєфу СО за типом вузлуватості/бугристості. Вузлувано-бу-

гристий рельєф СО шлунка характеризувався наявністю невеликих випинань (протрузій) різного розміру, одиничних і множинних, що іноді створювало рельєф «бруківки» і зазвичай було проявом вогнищевої гіперплазії СО, що при поєднанні з атрофією СО шлунка морфологічно відповідало атрофічно-гіперпластичному гастриту (рис. 2) і в більшості випадків сполучалося з вогнищевою кишковою метаплазією. Вузлуватий/бугристий рельєф СО було виявлено в значній кількості обстежених хворих (75,0 %).



**Рисунок 3 — Пацієнт 3., 52 роки: А) огляд у білому світлі; множинні вогнища кишкової метаплазії у вигляді червоних западин; Б, В) огляд у режимі NBI; вогнища кишкової метаплазії**



**Рисунок 4 — Ксантоми шлунка. Огляд у білому світлі**

Вогнищеві гіперплазії СО були виявлені в середньому в 23,3 % випадків. Поліпи СО шлунка було виявлено в усіх групах хворих (у середньому 15,0 % випадків). Поліпи з однаковою частотою локалізувались у різних відділах шлунка (кардія, тіло, антральний відділ) і за структурою у 2/3 випадків були гіперплазіогенними, в 1/3 — аденоматозними.

У 23,3 % пацієнтів з атрофічним гастритом діагностовано ерозивні зміни СО, переважно антрального відділу шлунка. У 2 пацієнтів (1,7 %) було діагностовано активні виразки антрального відділу шлунка. В 1 випадку (0,8 %) виявлено ознаки раку верхньої третини тіла шлунка, що було підтверджено морфологічно (аденокарцинома).

Ендоскопічні ознаки кишкової метаплазії СО шлунка були виявлені у 86,7 % випадків і підтверджені морфологічно (рис. 3). У чверті хворих вогнищева КМ обмежувалася антральним відділом шлунка, у поодиноких випадках (1,7 %) — тілом шлунка, а в 60,0 % пацієнтів була дифузною, тобто виявлялась як в антральному відділі, так і в тілі шлунка.

Ендоскопічні ознаки дисплазії СО, підтверджені морфологічно, виявили в 19 (15,8 %) пацієнтів з атрофічним гастритом.

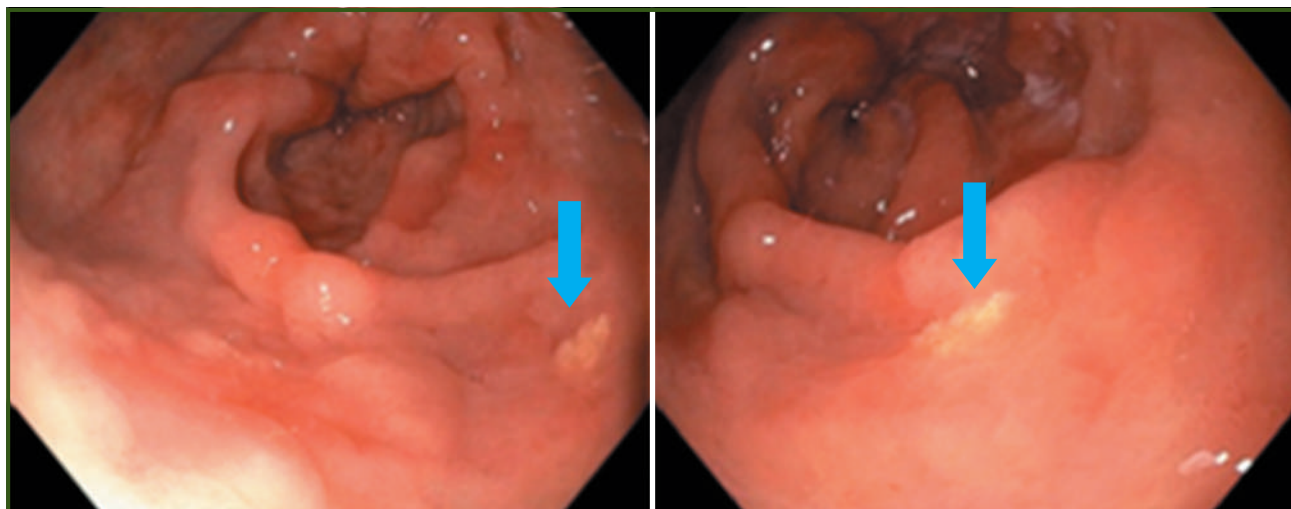
Ксантоми шлунка були зафіксовані в 47 пацієнтів (39,2 % випадків) з атрофічним гастритом. У переважній більшості випадків ксантоми мали пласку форму і тільки у 1 хворого — поліподібну (рис. 4), частіше були поодинокими, мали розмір 3–6 мм і переважно локалізувались в антральному відділі шлунка.

Нами було проведено порівняльну характеристику ендоскопічних змін шлунка залежно від наявності ксантом, результати якої подано в табл. 1. Отримані групи були репрезентативні за статтю і віком.

Частота *H.pylori* в групах практично не відрізнялась і становила 25,0 і 29,6 % відповідно.

Слід відзначити, що частота таких ознак, як ДГР, геморагії, ерозії, поліпи шлунка, суттєво не відрізнялась у групах досліджених хворих.

Натомість у пацієнтів із ксантомами шлунка відзначено суттєве переважання дифузної атрофії СО (77,3 %) — майже втричі більше, ніж у групі хворих без



**Рисунок 5** — Пацієнтка Д., 63 роки. Ксантома антрального відділу шлунка на фоні вузлувато-бугристого рельєфу за рахунок множинних вогнищ кишкової метаплазії та вогнищ гіперплазії епітелію



**Рисунок 6** — Пацієнт П., 69 років. Виразка антрального відділу шлунка. Гастропатія з вогнищевою атрофією слизової: А) огляд у білому світлі; Б) огляд у режимі NBI

ксантом, у яких атрофія в переважній більшості випадків (72,4 %) була обмежена антральним відділом ( $p < 0,05$ ). Вузлувато-бугристий рельєф СО шлунка також суттєво частіше (93,2 %) було зафіксовано в групі пацієнтів із ксантомами (рис. 5) і, що важливо, переважно при дифузних змінах рельєфу (77,3 %) ( $p < 0,05$ ).

Гіперплазії шлунка більше ніж удвічі частіше були виявлені у хворих із ксантомами (36,4 % проти 15,8 %,  $p < 0,05$ ). Виразки антрального відділу шлунка (2 випадки) діагностовано тільки в пацієнтів із супутніми ксантомами ( $p > 0,05$ ) (рис. 6).

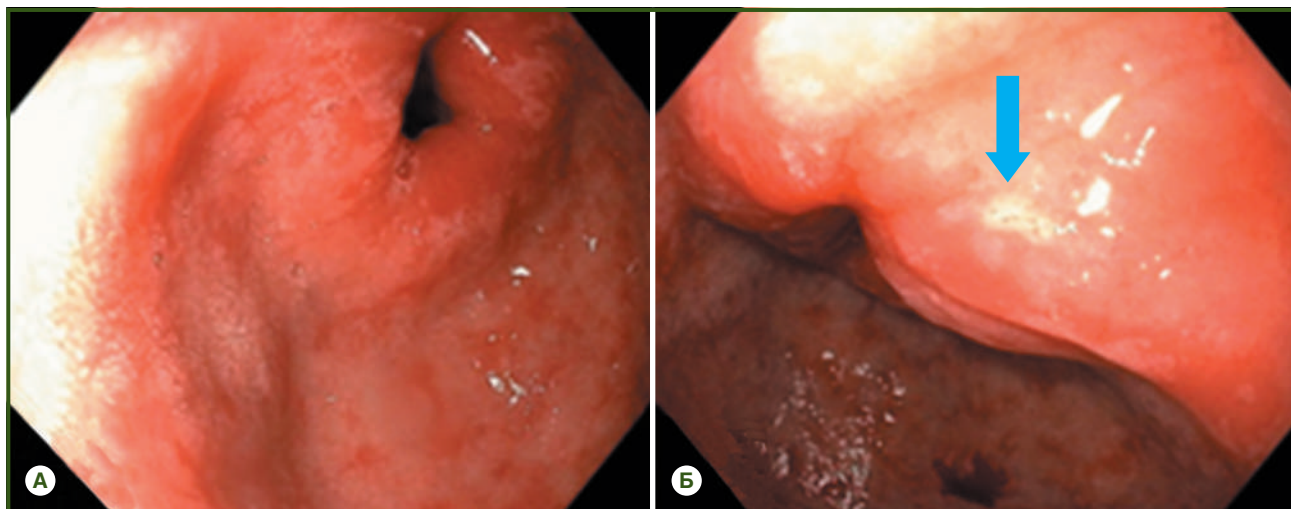
Аналіз кишкової метаплазії СО шлунка показав, що в пацієнтів із ксантомами мало місце суттєве збільшення частоти й поширеності кишкової метаплазії на відміну від хворих першої групи (рис. 7, 8). А саме: кожен пацієнт з ксантомами мав кишкову метаплазію ( $p < 0,05$ ), а переважна кількість мали дифузне її поширення (88,6 %,  $p < 0,05$ ) на відміну від I групи, у якій КМ виявлена в 78,9 % випадків, і менше від половини пацієнтів (46,1 %) мали дифузне поширення цієї ознаки.

Ендоскопічні ознаки дисплазії СО, підтверджені морфологічно, суттєво частіше зафіксовано серед пацієнтів із ксантомами (27,3 %) на відміну від I групи (9,2 %),  $p < 0,05$  (рис. 9).

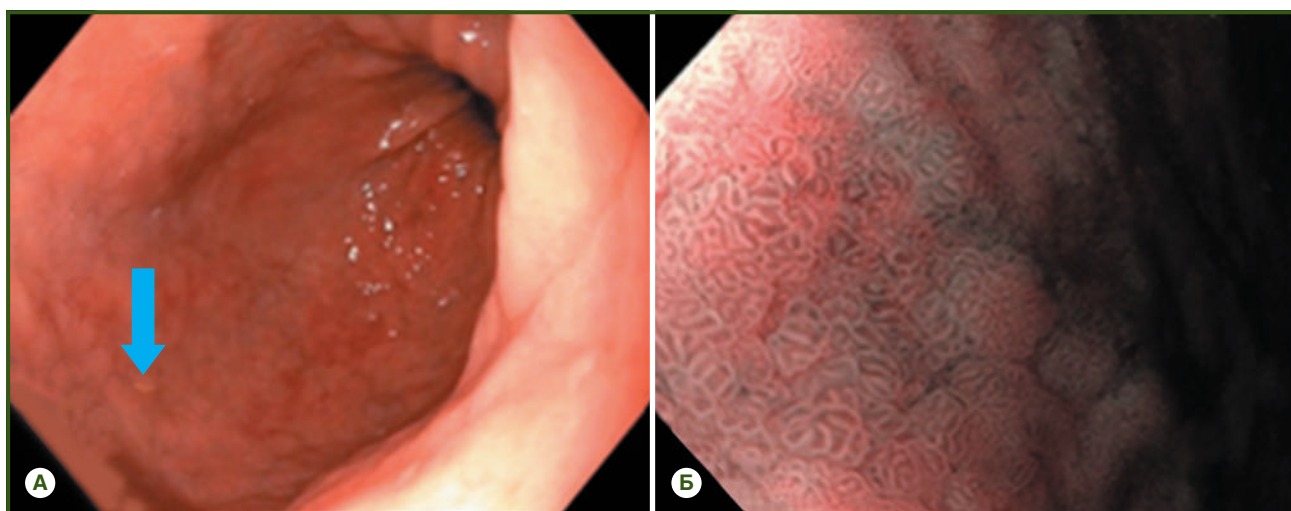
Випадок раку тіла шлунка при ендоскопічному дослідженні виявлено в одного пацієнта I групи й підтверджено морфологічно (аденокарцинома) (рис. 10).

Кореляційний аналіз дозволив виявити взаємозв'язки між наявністю ксантом шлунка і вираженістю атрофії СО тіла шлунка на макро- і мікрорівнях ( $r = 0,18$ ;  $p < 0,05$ , і  $r = 0,31$ ;  $p < 0,001$  відповідно), частотою гіперплазій ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,001$ ) і поліпів шлунка ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,001$ ), кишкової метаплазії ( $r = 0,24$ ;  $p < 0,009$ ) і дисплазії СО шлунка ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,001$ ), тобто збільшення структурних морфологічних змін СО шлунка супроводжувалось поширенням ксантоматозу шлунка.

Також нами було виконано аналіз попередніх ендоскопічних досліджень, що були проведені в 39 з 44 пацієнтів з атрофічним гастритом, асоційованим із ксантомами. Виявлено, що тільки в одного з них було



**Рисунок 7 — Пацієнт Г., 63 роки. Огляд у білому світлі: А) атрофічна гастропатія з множинними вогнищами кишкової метаплазії в антральному відділі; Б) ксантома антрального відділу шлунка**



**Рисунок 8 — Пацієнтка Є., 67 років. Антральний відділ шлунка: А) огляд у білому світлі, вогнища кишкової метаплазії, ксантома; Б) огляд у режимі NBI зі збільшенням: вогнища кишкової метаплазії**

встановлено їх наявність (дослідження проводилося в умовах нашої установи, інші пацієнти були обстежені в інших лікувальних закладах області та країни). Такі результати, на наш погляд, можуть бути обумовлені недооцінкою значення ксантоматозу шлунка.

## Обговорення

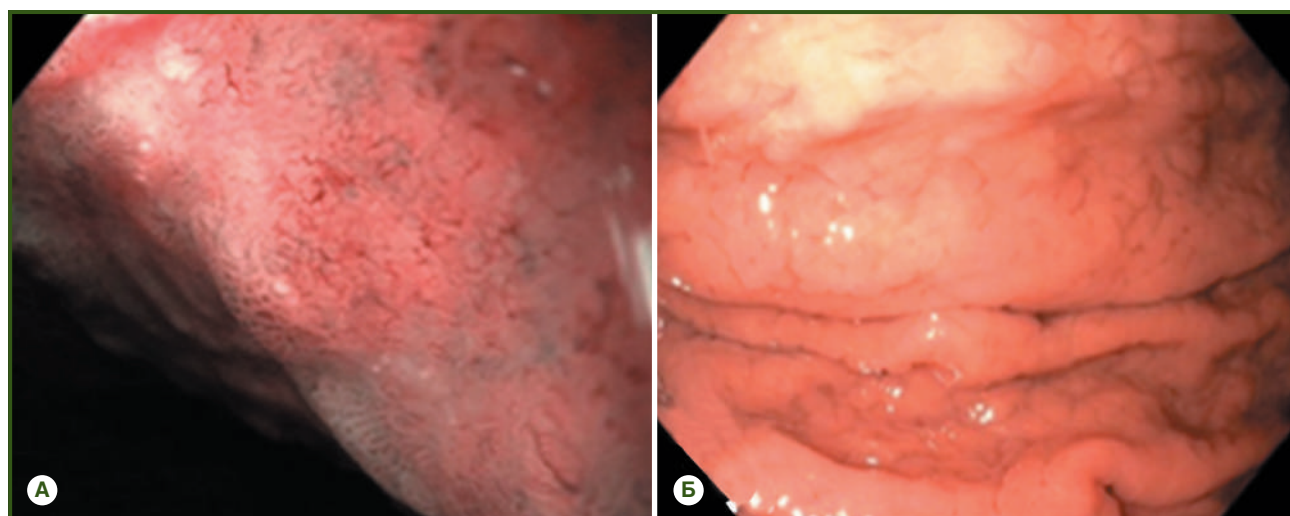
Уперше ксантоми шлунка описав Orth у 1887 році [10]. Ксантоми, за даними літератури, можуть зустрічатись у будь-якій частині шлунка, але переважно — в антральному відділі [6, 7, 10, 11]. При ендоскопічному дослідженні ці утворення мають типовий вигляд і визначаються як жовтуваті, добре відмежовані поодинокі або множинні ледь підвишені або пласкі вузлики або пляшки розміром від 1 до 15 мм у діаметрі [5, 7, 8, 12]. Гістологічно ксантоми являють собою накопичення пінистих макрофагів — гістіоцитів, що містять ліпіди, зазвичай розташованих у власному шарі слизової обо-

лонки, але іноді вони доходять до м'язової пластинки. Зазвичай перебігають безсимптомно [2, 5, 6, 8, 13].

Етіопатогенез ксантом на сьогодні чітко не визначений, а літературні дані щодо ролі ксантоматозу шлунка нечисленні й часто суперечливі [2, 6, 7]. Частота виявлення ксантом при ендоскопічних дослідженнях, за даними дослідників, становить 0,018–7 % випадків [4–6, 8–10, 13]. Частота їх вища в літніх пацієнтів, ніж у молодих [6, 8, 10]. Є думка, що ксантоми шлунка в осіб похилого віку в більшості випадків виникають у слизовій оболонці з атрофічними змінами, поєднаними з порушенням місцевого ліпідного обміну, тобто наявність ксантом шлунка може бути маркером патологічних змін старіння СО шлунка [14]. Дані щодо частоти ксантоматозу залежно від статі є суперечливими [5, 7, 14]. У нашому дослідженні суттєвих розбіжностей щодо статі й віку пацієнтів залежно від наявності ксантом не отримано. Середній вік становив  $(56,4 \pm 1,5)$  року в



**Рисунок 9** — Хворий Б., 75 років: А) ендоскопія в білому світлі: вогнища кишкової метаблазії в антральному відділі, ксантома; Б) ендоскопія зі збільшенням і NBI: препілоричний відділ; нерегулярна мікроструктура поверхні й мікросудинної мережі в неоплазії 0-1s, що свідчить про дисплазію. Гістологічно — дисплазія III ступеня



**Рисунок 10** — Пацієнт Г., 66 років: А) огляд в режимі NBI зі збільшенням: ознаки раку верхньої третини тіла шлунка по задній стінці (відсутність структури, деформація мікросудин); Б) огляд у білому світлі: бугристий рельєф тіла шлунка по великій кривизні

групі без ксантом й був незначно вищим ( $(60,1 \pm 1,4)$  року) у хворих із ксантомами ( $p > 0,05$ ).

У цілому етіопатогенез ксантом шлунка на сьогодні чітко не визначений, а літературні дані щодо цієї проблеми нечисленні [2, 6, 7]. Дослідження свідчать, що ксантоми частіше виникають у патологічно зміненої СО шлунка, у якій є хронічне запалення, атрофія СО, кишкова метаплазія, виразка або навіть рак шлунка [2, 4–9, 11, 15, 16]. Ці асоціації, зокрема, привели до появи гіпотези, що ксантоми шлунка є реакцією загоєння при місцевій травмі або запаленні [9, 11].

Є припущення, що розвитку ксантом може сприяти рефлюкс жовчі [8, 9], але отримані нами дані не виявили взаємозв'язку ксантом з рефлюксом жовчі: частота ДГР в обох групах пацієнтів практично не відрізнялась.

Також повідомляють про можливий взаємозв'язок ксантом із цукровим діабетом, дисліпідемією [4, 7, 9, 11, 13], що не підтверджують інші дослідники [5, 10, 17].

За результатами низки досліджень виявлено тісний взаємозв'язок між інфекцією *H.pylori* та ксантомами шлунка [2, 4, 6, 7, 17, 18]. Nogi і Tsutsumi (1996) припустили, що етіологічним чинником ксантом шлунка є інвазія *H.pylori* в lamina propria [18]. Isomoto et al. продемонстрували, що рівень інфікування *H.pylori* був суттєво вищим у пацієнтів з ксантомами, ніж у контрольній групі без ксантом (подібній за віком і статтю) [18]. Натомість отримані нами дані з цим не узгоджуються: частота *H.pylori*-інфекції суттєво не відрізнялась у пацієнтів з атрофічним гастритом з ксантомами і без них, про що також повідомляють O.S. Dizdar et al. (2015) [5].

Метою нашої роботи стало вивчення частоти ксантом шлунка в пацієнтів з атрофічним гастритом й аналіз взаємозв'язків з ендоскопічними, у тому числі передраковими, змінами в шлунку. Незважаючи на те, що низка робіт свідчить про часте поєднання наявності ксантом з передраковими змінами шлунка — атрофічним гастритом, кишковою метаплазією, дисплазією і навіть раком шлунка, питання залишається остаточно не вирішеним. Зокрема, літературних даних щодо вивчення частоти ксантом при атрофічному гастриті нами не знайдено. Результати нашого дослідження показали, що ксантоми шлунка виявлено більше ніж у третини хворих на атрофічний гастрит (36,7 % випадків), з переважною локалізацією в антральному відділі (90,9 %). Дані утворення, як правило, були поодинокими (95,5 %).

У нашому дослідженні в пацієнтів із ксантомами виявлене суттєве переважання дифузної атрофії СО шлунка (77,3 %), що майже втричі більше, ніж у групі хворих без ксантом, у яких атрофія в переважній більшості випадків (72,4 %) була обмежена антральним відділом шлунка. Це узгоджується з результатами Sekikawa et al. (2016) та інших дослідників, які свідчать про те, що пацієнти з ксантомами мали більш поширений атрофічний гастрит, ніж пацієнти без них [16]. У цілому авторами було виявлено кореляцію між вираженістю й поширеністю атрофії СО шлунка і наявністю ксантом [2, 5, 15, 17, 19].

Особливою відмінністю нашої роботи було висвітлення змін рельєфу СО шлунка в пацієнтів з АГ за типом вузлувато-бугристого, що морфологічно відповідає атрофічно-гіперпластичному типу й тісно корелює з наявніс-

тю кишкової метаплазії. Вузлувато-бугристий рельєф СО шлунка суттєво частіше зустрічався (93,2 %) у пацієнтів з ксантомами, і ці зміни рельєфу переважно були дифузними (77,3 %) ( $p < 0,05$ ) на відміну від пацієнтів без ксантом. Такі особливості рельєфу СО шлунка у зв'язку з ксантоматозом при атрофічному гастриті в літературі не описано.

Також у пацієнтів з атрофічним гастритом, асоційованим із ксантомами, нами виявлено суттєво більшу частоту й поширеність кишкової метаплазії й частоту дисплазій СО, що підтверджено морфологічно ( $p < 0,05$ ). Це узгоджується з даними A.S. Köksal et al. (2016), які свідчать про те, що ксантоми шлунка є застережною ознакою наявності вираженої кишкової метаплазії [19]. Також, за даними D. Xiao et al. (2020), ксантоми шлунка, незалежно від їх кількості і локалізації, можуть бути незалежною ендоскопічною ознакою наявності кишкової метаплазії [20].

У нашому дослідженні рак шлунка діагностовано тільки в одного пацієнта з ксантомами шлунка ( $p > 0,05$ ).

Існує низка робіт про взаємозв'язок між ксантомами й раком шлунка [4, 9, 13]. Sekikawa et al. (2013) серед пацієнтів з атрофічним гастритом діагностували рак шлунка суттєво частіше в осіб із ксантомами, ніж без них [5, 15, 16]. Ці результати підтверджено і в роботі K. Yamashita et al. (2019), автори припускають, що ксантоми можуть бути корисним ендоскопічним індикатором ризику раку шлунка [2]. Тісний зв'язок між ксантомами і раком шлунка в дослідженні Yamashita (2019) може вказувати, на думку авторів, на обширний атрофічний гастрит фонові слизової оболонки [2]. Sekikawa et al. (2018) наголошують, що поєднання «ксантома шлунка + вік пацієнта + виражена атрофія СО шлунка» є фактором ризику розвитку раку шлунка [5, 15, 16]. Нещодавно опубліковані ретроспективні й проспективні дослідження, які продемонстрували кореляцію між ксантомами і раннім раком шлунка [2, 15, 16], однак залишається невідомим, чи є ксантоми шлунка корисною застережною ознакою наявності раннього раку шлунка, що потребує подальшого дослідження.

Також є думка (Miura K. et al., 2021), що ксантоми шлунка можна віднести до факторів, що суттєво прискорюють розвиток раку шлунка [13]. Дослідники з Японії наголошують, що ксантоми шлунка є незалежним фактором ризику раннього раку шлунка [9, 11, 13, 16, 21]. Цікавими, на наш погляд, є також результати японських дослідників, які виявили, що ксантоми шлунка є новим прогностичним маркером розвитку раннього раку шлунка після ерадикації *H.pylori* [22]. Однак D. Xiao et al. (2020) не згодні з такими висновками і вважають ксантоми передусім маркером наявності кишкової метаплазії СО шлунка [20].

У літературі є повідомлення про те, що наявність ксантом у шлунку дозволяє сформувати групу ризику щодо розвитку змін передракової спрямованості: виявлений при ендоскопічному дослідженні ксантоматоз збільшує у 5 разів ризик визначення при морфологічному дослідженні дисплазії СО шлунка у хворих на атрофічний гастрит (чутливість становить 52,6 %, специфічність — 73,3 %) [3].

У цілому клінічне значення ксантом на сьогодні залишається остаточно не визначеним [5]. Більшість клініцистів вважають ксантоми доброякісними утвореннями з невизначеним клінічним значенням [14]. Оскільки ксантоми не мають злорякисного потенціалу як такого, ендоскопісти часто не описують їх наявність у звітах, що показано як у нашому дослідженні, так і в інших роботах [2, 13].

## Висновки

Отримані результати свідчать про те, що ксантоматоз шлунка, який сам по собі не є серйозним структурним ураженням, виступає в ролі важливого діагностичного й прогностичного маркера передракових змін слизової оболонки шлунка.

Ксантоми шлунка можна розглядати як важливий прогностичний маркер розвитку раку шлунка. Такі пацієнти потребують ретельного обстеження із застосуванням сучасного ендоскопічного обладнання і динамічного спостереження, особливо увагу слід зосередити на змінах рельєфу шлунка за типом вузлувато-бугристого в поєднанні з ксантомами.

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

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

**Внесок авторів.** Сімонова О.В. — концепція дослідження, аналіз ендоскопічних даних, оформлення статті; Мосійчук Л.М. — відбір хворих, редагування статті; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

## Список літератури

1. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Guideline / M. Dinis-Ribeiro et al. *Endoscopy*. 2012. Vol. 44. № 1. P. 74-94.
2. Gastric Xanthomas and Fundic Gland Polyps as Endoscopic Risk Indicators of Gastric Cancer / K. Yamashita et al. *Gut Liver*. 2019. Vol. 13. № 4. P. 409-414.
3. Степанов Ю.М., Сімонова О.В., Мосійчук Л.М., Петішко О.П. Сучасні ендоскопічні критерії стратифікації хворих на атрофічний гастрит при розвитку передракових змін шлунка. *Патологія*. 2018. Т. 15. № 3(44). С. 346-353.
4. Chen Y., He X.-J., Zhou M.-J., Li Y.-M. Gastric xanthelasma and metabolic disorders: A large retrospective study among Chinese population. *World J Gastroenterol*. 2017. Vol. 23(43). P. 7756-7764.
5. Gastric xanthelasma: Report of five cases and review of the literature / O.S. Dizdar et al. *J Exp Clin Med*. 2015. Vol. 32. № 2. P. 91-95.

6. Alzahrani M., Alqunaitir A., Alsohaibani M., Al-Rikabi A.C. Gastric xanthelasma associated with hyperplastic polyp and mucosal erosions: report of an unusual case and literature review. *Oxf Med Case Reports*. 2018. № 2018(8). omy051.
7. Dhakal M., Dhakal O.P., Bhandari D., Gupta A. Gastric xanthelasma: an unusual endoscopic finding. *BMJ case reports*. Vol. 2013. P. bcr2013201017.
8. Fukuda S., Akahoshi K., Fushimi F., Oya M. Gastric hyperplastic polyp with xanthoma observed by magnification narrow-band imaging endoscopy and endoscopic ultrasonography: report of a case. *Fukuoka Acta Med*. 2015. Vol. 106. № 4. P. 77-82.
9. Moumin F.A., Mohamed A.A., Osman A.O., Cai J. Gastric Xanthoma Associated with Gastric Cancer Development: An Updated Review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020. № 2020. P. 3578927.
10. Orth J. *Lehrbuch specielle pathologische anatomie und histology*, Berlin, 1887 (cited in Khachaturian T., Dinning J.P., Earnest D.L.). Gastric xanthelasma in patient after partial gastrectomy. *Am J Gastroenterol*. 1998. 93. 1588-1589.
11. Gencosmanoglu R., Sen-Oran E., Kurtkaya-Yapicier O., Tozun N. Xanthelasma of the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol*. 2004. Vol. 39. № 3. P. 215-219.
12. Greenberg M.R., Shah Sh. An Unusual Case of a Gastric Xanthoma: A Case Report *Cureus*. 2022. Vol. 14. № 5. P. e25026.
13. Ксантоми шлунка: випадкова знахідка чи важливий діагностичний маркер? / О.В. Сімонова та ін. *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії*. 2010. Т. 14. № 2. С. 45-46.
14. Wu J.-H. Gastric Xanthomatosis: A Rare Presentation of a Common Disorder. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016. Vol. 14. № 6. P. A18.
15. Gastric Xanthoma Is Related to the Rapid Growth of Gastric Cancer / K. Miura et al. *J Clin Med*. 2021. № 10. P. 5704.
16. Gastric xanthomas in the elderly / M. Naito et al. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1991. Vol. 28. № 5. P. 683-687.
17. Gastric xanthelasma may be a warning sign for the presence of early gastric cancer / A. Sekikawa et al. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014. Vol. 29. № 5. P. 951-956.
18. Gastric atrophy and xanthelasma are markers for predicting the development of early gastric cancer / A. Sekikawa et al. *J Gastroenterol*. 2016. Vol. 51. P. 35-42.
19. A close relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric xanthoma / H. Isomoto et al. *Scand J Gastroenterol*. 1999. Vol. 34. № 4. P. 346-352.
20. Hori S., Tsutsumi Y. *Helicobacter pylori* infection in gastric xanthomas: immunohistochemical analysis of 145 lesions. *Pathology International*. 1996. Vol. 46. № 8. P. 589-593.
21. Is Gastric Xanthelasma an Alarming Endoscopic Marker for Advanced Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia? / A.S. Köksal et al. *Dig Dis Sci*. 2016. Vol. 61. № 10. P. 2949-2955.
22. Gastric xanthelasma may be a warning sign of intestinal metaplasia: A cross sectional study / D. Xiao et al. *Oncol Rep*. 2020. Vol. 44. № 3. P. 1275-1281.
23. Type IIa early gastric cancer with proliferation of xanthoma cells / A. Muraoka et al. *J Gastroenterol*. 1998. Vol. 33. № 3. P. 326-329.
24. Gastric Xanthoma Is a Predictive Marker for Early Gastric Cancer Detected after *Helicobacter pylori* Eradication / N. Shibukawa et al. *Intern Med*. 2019. Vol. 58. № 6. P. 779-784.

Отримано/Received 02.02.2023

Рецензовано/Revised 19.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 23.02.2023 ■

**Information about the authors**

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

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

Petishko O.P., researcher of the department of scientific-organizational, methodical work and information technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko\_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

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

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

**Authors' contribution.** Simonova O.V. — concept of research, analysis of endoscopic data, writing an article; Mosyichuk L.M. — selection of patients, editing of the article; Petishko O.P. — statistical processing of material, editing of the article.

O.V. Simonova, L.M. Mosyichuk, O.P. Petishko

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

### Xanthomas and precancerous changes of the stomach: an accidental combination or an important prognostic endoscopic marker?

**Abstract. Background** The article deals with the study of gastric xanthomas, benign accidental formations with an unknown etiopathogenesis, which, according to the literature, are associated with a number of pathological conditions (atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia, gastric cancer, dyslipidemia, etc.). The purpose was to study the prevalence of gastric xanthomas in patients with atrophic gastritis and to analyze their relationship with endoscopic changes in the stomach, including precancerous conditions. **Materials and methods.** Esophagogastroduodenoscopy was performed using the EVIS EXERA III video endoscopy system with the Olympus 190 gastroscope (Japan) in 120 patients with atrophic gastritis undergoing examination and treatment at the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences of Ukraine. The presence of duodenogastric reflux, the prevalence and severity of mucosal atrophy, changes in the relief of the gastric mucosa (including nodules and bumps), the presence of hyperplasia, polyps, hemorrhages, erosions, ulcers, xanthomas in the stomach were assessed. When using the narrow-band imaging and close focus, the presence and prevalence of intestinal metaplasia, the presence of gastric dysplasia were evaluated. Comparative and statistical analysis of endoscopic data was conducted depending on the presence of gastric xanthomas. **Results.** The heterogeneity of

endoscopic changes in atrophic gastritis was revealed (prevalence and severity of atrophy, intestinal metaplasia, changes in the mucosal relief, presence of hyperplasia, polyps, ulcers, etc.). Gastric xanthomas were found in more than a third of patients with atrophic gastritis (36.7 % of cases), with predominant localization in the antral region (90.9 %). As a rule (95.5 %), they were single. In patients with atrophic gastritis associated with xanthomas, diffuse atrophic changes in gastric mucosa were detected significantly more often, as well as mucosal nodules and bumps, mucosal hyperplasia, intestinal metaplasia and the mucosal dysplasia, which was confirmed morphologically ( $p < 0.05$ ). Rare cases of gastric ulcers and gastric cancer were diagnosed only in patients with xanthomas ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** The obtained results indicate that gastric xanthoma is an important diagnostic marker of precancerous changes in the gastric mucosa: widespread atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia, and can be used as an important prognostic marker for the development of gastric cancer. Patients with xanthoma-associated atrophic gastritis require a thorough examination using modern endoscopic equipment and dynamic observation, with a focus on changes in the gastric relief by the type of nodules and bumps.

**Keywords:** upper endoscopy; gastric xanthomas; atrophic gastritis; intestinal metaplasia; dysplasia



УДК 616.3-092:616-056.5-06:616.153.915+612.015.32

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.1.2023.523>

Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М., Шевцова О.М., Кленіна І.А.,  
Карачинова В.А., Татарчук О.М., Петішко О.П.

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

## Взаємовплив маси тіла і розвитку порушень ліпідного та вуглеводного обміну в пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями

**Резюме. Мета дослідження** — вивчити особливості ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на гастроентерологічні захворювання залежно від індексу маси тіла (ІМТ). **Матеріали та методи.** Обстежено 40 пацієнтів із гастроентерологічними захворюваннями, медіана віку становила 37 (24; 51) років, серед обстежених було 13 жінок (32,5 %) і 27 чоловіків (67,5 %). Пацієнти були розподілені на 3 групи: I — 20 хворих з показником ІМТ, що перевищує норму; II — 11 хворих з показником ІМТ, що нижче за норму; III — 9 пацієнтів з нормальним показником ІМТ. Контрольну групу для оцінки результатів лабораторних досліджень становили 15 практично здорових осіб. У сироватці крові визначали вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), глюкози та інсуліну. Розраховували коефіцієнт атерогенності (КА) та індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР). Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1. **Результати.** У пацієнтів з хворобами органів травлення, які мали підвищений ІМТ, встановлено розвиток атерогенної дисліпідемії, на що вказувало вірогідне зниження сироваткового вмісту ХС ЛПВЩ в 1,7 раза ( $p = 0,003$ ) та підвищення ТГ в 1,9 раза ( $p = 0,002$ ), ХС ЛПДНЩ — в 1,4 раза ( $p = 0,05$ ) і КА — в 2 рази ( $p = 0,03$ ) порівняно з контролем. У пацієнтів зі зниженим та нормальним ІМТ значимих ознак розвитку атеросклеротичних процесів встановлено не було. Порушення вуглеводного обміну спостерігалось у 47,5 % гастроентерологічних хворих, причому значення показника НОМА-ІР у хворих з підвищеним ІМТ було вище в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно із пацієнтами зі зниженим ІМТ та в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) — з нормальним ІМТ. З'ясовано, що підвищення ІМТ асоційоване зі збільшенням у сироватці крові вмісту ТГ ( $r = 0,381$ ;  $p = 0,017$ ), ХС ЛПНЩ ( $r = 0,383$ ;  $p = 0,016$ ), КА ( $r = 0,566$ ;  $p < 0,001$ ), інсуліну ( $r = 0,651$ ;  $p = 0,0001$ ) та НОМА-ІР ( $r = 0,681$ ;  $p = 0,0001$ ), а також ІМТ негативно корелює з вмістом ХС ЛПВЩ ( $r = -0,448$ ;  $p = 0,004$ ). Одночасно встановлено зворотний кореляційний зв'язок між НОМА-ІР та рівнем ХС ЛПВЩ ( $r = -0,389$ ;  $p = 0,016$ ), а також прямий зв'язок індексу інсулінорезистентності з КА ( $r = 0,437$ ;  $p = 0,006$ ). **Висновки.** Встановлені кореляційні зв'язки підтверджують гіпотезу щодо впливу ІМТ на розвиток дисліпідемії та інсулінорезистентності у пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями, що обґрунтовує доцільність включення показників біоімпедансометрії в алгоритм прогнозування метаболічних порушень у цієї категорії хворих.

**Ключові слова:** гастроентерологія; діагностика; індекс маси тіла; ліпідний обмін; вуглеводний обмін

### Вступ

Гастроентерологічні захворювання на сьогодні заважають одним з найбільш поширених патологічних станів людини, на розвиток та прогресування яких впливають багато факторів [1, 2]. Медико-соціальна значущість хвороб шлунково-кишкового тракту зумов-

лена мільйонами випадків надання медичної допомоги та сотнями тисяч смертей [3].

На сьогодні в практиці сімейного лікаря особливе занепокоєння викликає невпинне зростання числа осіб з гастроентерологічною патологією, поєднаною з ожирінням. За останні 40 років поширення морбідного

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Кленіна Інна Анатоліївна, кандидат біологічних наук, завідувачка науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: inklenina@gmail.com; контактний тел.: +380 (66) 731 33 03

For correspondence: Inna Klenina, Head of the Research Sector, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Slobozhanskii avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; contact phone: +380 (66) 731 33 03

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

ожиріння у світі зросло майже удвічі [4, 5]. У Китаї надмірна маса тіла та ожиріння стрімко зросли за останні чотири десятиліття, і нещодавні національні оцінки поширеності за 2015–2019 роки, засновані на китайських критеріях, становили 6,8 % для надмірної маси та 3,6 % для ожиріння у дітей молодше від 6 років, 11,1 % для надмірної маси і 7,9 % для ожиріння у дітей і підлітків віком 6–17 років та 34,3 % для надмірної маси і 16,4 % для ожиріння у дорослих [6]. Прогресування метаболічних порушень, які асоційовані з ожирінням, сприяє розвитку кардіоваскулярних захворювань, цукрового діабету 2-го типу, жирової хвороби печінки, які значно скорочують тривалість життя та збільшують смертність у молодому віці [7–9]. Водночас пацієнти з недостатньою масою тіла мають більше шансів отримати післяопераційні побічні ефекти, ніж пацієнти з надмірною масою та ожирінням [10].

Індекс маси тіла (ІМТ) є зручним для практичного використання, рекомендований ВООЗ для діагностики надмірної маси тіла, ожиріння та дефіциту маси як у дорослих, так і у дітей різного віку. Проведені дослідження показали, що відхилення цього показника від нормальних значень пов'язане зі збільшенням ризику захворюваності та смертності [11, 12]. На сьогодні в клінічній практиці і скринінгових дослідженнях широко використовується біоімпедансний аналіз — контактний метод вимірювання електричної провідності біологічних тканин, що дає можливість оцінки широкого спектра морфологічних і фізіологічних параметрів організму [13–15]. Результати систематичного огляду 24 досліджень доводять, що зміни складу тіла при запальних захворюваннях кишечника пов'язані з гіршими прогнозами, а саме з високою частотою хірургічного втручання та післяопераційних ускладнень [16].

Останніми роками проведено чимало досліджень щодо зв'язку антропометричних показників з рівнем ліпідів та інсуліну як у дорослих, так і у дітей [17–19]. Проте залишається багато питань щодо доцільності оцінки ІМТ у пацієнтів з хворобами органів травлення та його ролі у прогнозуванні метаболічних порушень. Вищезазначене й зумовило проведення цього дослідження.

**Мета дослідження:** вивчити особливості ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на гастроентерологічні захворювання залежно від індексу маси тіла.

## Матеріали та методи

Обстежено 40 пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями, які знаходилися у відділенні захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Вік пацієнтів коливався від 18 до 66 років, медіана показника становила 37 (24; 51) років, серед обстежених було 13 жінок (32,5 %) і 27 чоловіків (67,5 %).

Дослідження проводилося з дотриманням біоетичних норм згідно з регламентом WMA, Helsinki Declaration of General Assembly of World Medical Association (2013) — «Ethical principles for medical research involving

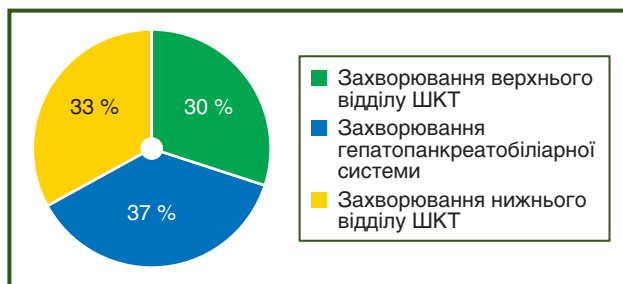


Рисунок 1 — Розподіл пацієнтів за нозологічними формами

human subjects», чинним законодавством України, схвалено комісією з питань біомедичної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

В обстежених пацієнтів майже з однаковою частотою діагностовано захворювання верхнього відділу ШКТ (ГЕРХ, хронічний гастрит та дуоденіт) — 30 %, гепатопанкреатобіліарної зони (хронічний панкреатит та неалкогольна жирова хвороба печінки) — 37 %, нижнього відділу ШКТ (синдром подразненого кишечника та запальні захворювання кишечника) — 33 % випадків (рис. 1).

За результатами дослідження складу тіла багатofункціональним монітором TANITA MC-780MA (Японія) пацієнти були розподілені на 3 групи: I — 20 хворих з показником ІМТ, що перевищує норму — 29,7 (27,1; 31,6) кг/м<sup>2</sup>; II — 11 хворих з показником ІМТ, що нижче за норму — 17,4 (16,5; 18,3) кг/м<sup>2</sup>; III — 9 пацієнтів з нормальним показником ІМТ — 22,6 (20,2; 24,1) кг/м<sup>2</sup>. Контрольну групу для оцінки результатів лабораторних досліджень становили 15 практично здорових осіб.

Медіана віку по групах становила: I група — 39 (27; 48) років, II група — 31 (24; 45) рік, III група — 41 (30; 51) рік. Гендерний склад наведений у табл. 1, згідно з якою в I та III групах кількість чоловіків була вищою (85,0 та 66,7 % відповідно). Натомість II групу переважно становили жінки — 63,6 %.

Таблиця 1 — Гендерний склад обстежених хворих по групах, n (%)

Стать	I група (n = 20)	II група (n = 11)	III група (n = 9)
Чоловіки	17 (85,0)	4 (36,4)	6 (66,7)
Жінки	3 (15,0)	7 (63,6)	3 (33,3)

Для біохімічного та імунологічного аналізу використовували венозну кров, забір якої здійснювали з ліктьової вени пацієнта в об'ємі 7 мл вранці натще-серце. У сироватці крові визначали вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з використанням наборів реактивів Cormay (Польща) за допомогою біохімічного аналізатора Stat Fax 4500 (Awareness Technology, США). За формулою W.T. Friedewald та співавторів розраховували холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і коефіцієнт атерогенності (КА).

**Таблиця 2 — Показники ліпідного обміну у сироватці крові обстежених пацієнтів з різним ІМТ, Ме (Q1; Q3)**

Показник	Контроль (n = 15)	I група (n = 20)	II група (n = 11)	III група (n = 9)
ХС, ммоль/л	4,28 (4,01; 4,56)	4,43 (3,76; 5,40)	3,96 (3,47; 4,38)	4,09 (3,10; 4,40)
ТГ, ммоль/л	0,54 (0,50; 0,62)	1,05 (0,73; 1,69)**	0,68 (0,60; 0,86) <sup>s</sup>	1,00 (0,68; 1,33)*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,64 (1,43; 1,69)	0,99 (0,79; 1,22)**	1,33 (1,21; 1,57) <sup>s</sup>	0,99 (0,84; 1,56)*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,63 (2,56; 2,97)	2,93 (2,23; 3,75)	2,38 (1,68; 2,77)	2,18 (1,81; 2,81)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,34 (0,17; 0,36)	0,48 (0,33; 0,78)*	0,31 (0,28; 0,39) <sup>s</sup>	0,46 (0,31; 0,61)
КА	1,89 (1,74; 2,61)	3,73 (2,64; 4,74)*	1,63 (1,44; 2,39) <sup>ss</sup>	2,05 (1,73; 3,49)

**Примітки:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  — вірогідна різниця порівняно з контролем; <sup>s</sup> —  $p < 0,05$ , <sup>ss</sup> —  $p < 0,01$  — вірогідна різниця показників I та II груп пацієнтів.

Рівень інсуліну у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) тест-системами фірми «Хема», Україна. Оцінку інсулінорезистентності проводили за допомогою індексу НОМА-ІR, що розраховували за формулою:  $\text{НОМА-ІR} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$ . ІФА виконували за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США), на якому проводили вимірювання оптичної щільності при довжині хвилі 450 нм.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1. Для опису даних розраховували медіану (Ме), нижній (Q1) та верхній (Q3) квартилі. Порівняння змінних здійснювали за допомогою U-критерію Манна — Уїтні. Різниця показників вважалася вірогідною при  $p < 0,05$ . Виразність взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

## Результати

Проведені біохімічні дослідження показали, що в обстежених пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням (підвищений ІМТ, I група), з недостатньою масою тіла (знижений ІМТ, II група) та нормальною масою тіла (нормальний ІМТ, III група) вміст ХС у сироватці крові не мав вірогідних відмінностей в жодній з трьох проаналізованих груп ( $p > 0,05$ ) порівняно зі здоровим контролем (табл. 2).

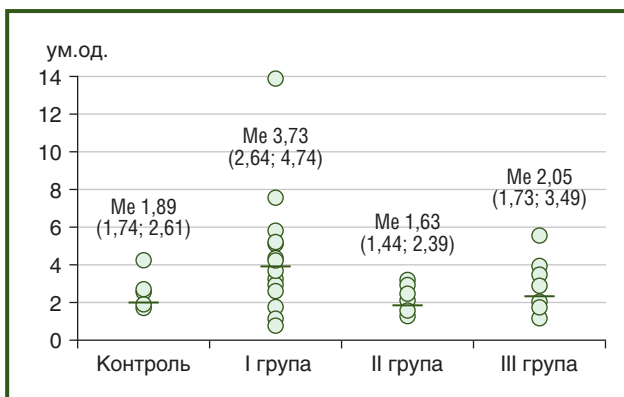
Інші сироваткові показники ліпідного обміну у I та III групі пацієнтів мали подібний характер змін та були пов'язані з підвищенням атерогенних параметрів (ТГ, ХС ЛПДНЩ) і зниженням антиатерогенних (ХС ЛПВЩ), тоді як у II групі вірогідних змін дослідних показників не виявлялося порівняно з контрольною групою.

Детальніше, спостерігалось статистично значуще підвищення у сироватці крові вмісту ТГ в 1,9 раза ( $p = 0,002$ ) та 1,9 раза ( $p = 0,018$ ) відповідно у I та III групі пацієнтів порівняно з контрольним значенням. У цих же двох групах пацієнтів сироватковий вміст ХС ЛПВЩ («хороший» ХС) відповідно вірогідно знижувався в 1,7 раза ( $p = 0,003$ ) та 1,7 раза ( $p = 0,034$ ) порівняно з контролем. Також слід відзначити вірогідне зниження цього показника в 1,3 раза ( $p = 0,01$ ) у проаналізованих зразках пацієнтів I групи порівняно з II групою. У сироватці крові пацієнтів усіх дослідних груп не встановлено статистично значущих змін вмісту ХС ЛПНЩ («поганий» ХС) порівняно з контролем. Визначено вірогідне зростання сироваткового вмісту ХС ЛПДНЩ в 1,4 раза ( $p = 0,05$ ) у I групі та тенденцію до підвищення цього показника в 1,4 раза ( $p > 0,05$ ) у III групі щодо контролю.

Міжгруповий аналіз показав, що у сироватці крові пацієнтів I групи вміст ТГ був вірогідно вищим в 1,5 раза ( $p = 0,033$ ), а вміст ХС ЛПДНЩ — в 1,4 раза ( $p = 0,033$ ) порівняно з II групою. Різниця між I та III групою пацієнтів полягала в незначній тенденції до підвищення вмісту загального ХС та ХС ЛПНЩ ( $p > 0,05$ ) у хворих з підвищеним ІМТ та в незначній тенденції до зниження цих же показників ( $p > 0,05$ ) у пацієнтів з нормальним ІМТ.

У пацієнтів I групи була визначена помірна атерогенність: значення КА становило 3,73 ум.од. (при нормі  $\leq 3$ ) та одночасно перевищувало контроль в 2 рази ( $p = 0,03$ ) і аналогічне значення в II групі в 2,3 рази ( $p = 0,002$ ). Характер розподілу абсолютних значень КА наведений на рис. 2.

Було встановлено, що у пацієнтів I групи вміст інсуліну в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) перевищував значення контрольної групи (табл. 3). У пацієнтів II та III групи медіана вмісту інсуліну знаходилася у межах норми. Водночас значення НОМА-ІR у 85,0 % пацієнтів I групи



**Рисунок 2 — Характер розподілу абсолютних значень КА у сироватці крові пацієнтів усіх дослідних груп; медіана значень**

**Таблиця 3 — Показники вуглеводного обміну у пацієнтів з різним ІМТ, Ме (Q1; Q3)**

Показники, од. вимірювання	Контроль (n = 15)	I група (n = 20)	II група (n = 11)	III група (n = 9)
Інсулін, мкОД/мл	11 (2,3; 19,4)	24,1 (15,9; 40,0)*	10,0 (4,5; 12,9) <sup>§</sup>	10,1 (6,4; 12,5) <sup>§</sup>
Глюкоза натще, ммоль/л	4,4 (4,1; 4,7)	4,9 (4,4; 5,2)	4,3 (4,2; 5,6)	4,1 (4,0; 4,5) <sup>§</sup>
НОМА-IR	2,1 (1,4; 2,8)	5,2 (3,1; 8,4)*	1,8 (0,8; 2,6) <sup>§</sup>	2,1 (1,2; 2,3) <sup>§</sup>

**Примітки:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  — вірогідна різниця порівняно з контролем; <sup>§</sup> —  $p < 0,05$  — вірогідна різниця показників порівняно з I групою пацієнтів.

та у 18,2 % — II групи було вище за норму. Встановлено підвищення медіани значення індексу НОМА-IR в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів I групи порівняно із контролем. Крім того, у пацієнтів I групи він був вищим в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з II групою та в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з III групою.

Проведений кореляційний аналіз показав, що підвищення ІМТ у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту асоційоване зі збільшенням у сироватці крові вмісту ТГ ( $r = 0,381$ ;  $p = 0,017$ ), ХС ЛПНЩ ( $r = 0,383$ ;  $p = 0,016$ ), КА ( $r = 0,566$ ;  $p < 0,001$ ), інсуліну ( $r = 0,651$ ;  $p = 0,0001$ ) та НОМА-IR ( $r = 0,681$ ;  $p = 0,0001$ ), а також ІМТ негативно корелює з вмістом ХС ЛПВЩ ( $r = -0,448$ ;  $p = 0,004$ ). Одночасно встановлено зворотний кореляційний зв'язок НОМА-IR із сироватковим умістом ХС ЛПВЩ ( $r = -0,389$ ;  $p = 0,016$ ) та прямий зв'язок — з КА ( $r = 0,437$ ;  $p = 0,006$ ).

## Обговорення

Метаболічні розлади, до яких відносять дисліпідемію та інсулінорезистентність, часто визначаються при різних патологічних станах людини [20, 21]. Визначення ІМТ дозволяє сформувати групу ризику метаболічних порушень вже на первинній ланці надання медичної допомоги [22], а впровадження біоімпедансометрії розширює можливості щодо застосування показників оцінки маси та складу тіла [15]. Водночас є дані щодо відсутності кореляції між ІМТ і ризиком метаболічних порушень, а смертність у хворих з ІМТ від 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> не вища, ніж у пацієнтів з нормальним ІМТ [23]. Тому залишається відкритим питання взаємодії цього показника та особливостей ліпідного і вуглеводного обміну, зокрема, при гастроентерологічній патології.

Р. Rajunen зі співавт. відзначають, що 10–16 % людей із ІМТ понад 30 кг/м<sup>2</sup> не мають метаболічних порушень за концентрацією глюкози в плазмі, інсуліну натщесерце та НОМА-IR [24]. Поряд з цим L.A. Tucker довів, що маса тіла опосередковує зв'язок між резистентністю до інсуліну та біологічним старінням [25]. У нашому дослідженні інсулінорезистентність спостерігалася у 47,5 % гастроентерологічних хворих взагалі та у 85,0 % випадків серед пацієнтів з надлишковою масою та ожирінням.

У роботі Y. Hong зі співавт. було встановлено, що дисліпідемія пов'язана з інсулінорезистентністю та ІМТ у китайських жінок [26]. За результатами нашого дослідження, у 67,5 % пацієнтів з хворобами органів травлення встановлено розвиток дисліпідемії, зокрема, серед

осіб з надлишковою масою та ожирінням — в 95,0 % випадків. Водночас у пацієнтів зі зниженим та нормальним ІМТ значимих ознак розвитку атеросклеротичних процесів встановлено не було. Встановлені кореляційні зв'язки показників ліпідограми, ІМТ та НОМА-IR підтверджують взаємодію маси тіла й розвитку порушень ліпідного та вуглеводного обміну у пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями.

## Висновки

1. У пацієнтів з хворобами органів травлення, які мали підвищений ІМТ, встановлено розвиток атерогенної дисліпідемії, на що вказувало вірогідне зниження сироваткового вмісту ХС ЛПВЩ в 1,7 раза ( $p = 0,003$ ) та підвищення ТГ в 1,9 раза ( $p = 0,002$ ), ХС ЛПДНЩ — в 1,4 раза ( $p = 0,05$ ) і КА — в 2 рази ( $p = 0,03$ ) порівняно з контролем. У пацієнтів зі зниженим та нормальним ІМТ значимих ознак розвитку атеросклеротичних процесів встановлено не було.

2. Порушення вуглеводного обміну спостерігалось у 47,5 % гастроентерологічних хворих, причому значення НОМА-IR у хворих з підвищеним ІМТ було вищим в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами зі зниженим ІМТ та в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) — з нормальним ІМТ.

3. Встановлені кореляційні зв'язки підтверджують гіпотезу щодо впливу ІМТ на розвиток дисліпідемії та інсулінорезистентності у пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями, що обґрунтовує доцільність включення показників біоімпедансометрії в алгоритм прогнозування метаболічних порушень у цієї категорії хворих.

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

**Інформація про фінансування.** Робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити нутритивний статус хворих на захворювання травної системи та розробити програму корекції виявлених порушень» (номер держреєстрації 0121U111550). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

**Внесок авторів.** Степанов Ю.М. — концепція дослідження; Мосійчук Л.М. — дизайн дослідження, оформлення статті; Шевцова О.М. — відбір хворих за результатами біоімпедансометрії; Кленіна І.А. — аналіз біохімічних досліджень; Карачинова В.А. — аналіз біохімічних досліджень; Татарчук О.М. — аналіз даних імуноферментного дослідження; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

## Список літератури

1. Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review / L. Roncoroni et al. *Nutrients*. 2022. Vol. 14. № 4. P. 751.
2. Guía Práctica ESPEN: nutrición clínica en las enfermedades del hígado [ESPEN Practical Guideline: clinical nutrition in liver disease] / S.C. Bischoff et al. *Nutr Hosp*. 2022. Vol. 39. № 2. P. 434-472.
3. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2021 / A.F. Peery et al. *Gastroenterology*. 2022. Vol. 162. № 2. P. 621-644.
4. Piché M.E., Tcherno A., Després J.P. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2020. Vol. 126. № 11. P. 1477-1500.
5. Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019. № 92. P. 6-10.
6. Pan X.F., Wang L., Pan A. Epidemiology and determinants of obesity in China. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021. Vol. 9. № 6. P. 373-392.
7. Hoeshe A., Tsur A.M., Bardugo A., Twig G. Adolescent and childhood obesity and excess morbidity and mortality in young adulthood. *Systematic Review. Curr Obes Rep*. 2021. Vol. 10. № 3. P. 301-310.
8. Wiebe N., Stenvinkel P., Tonelli M. Associations of Chronic Inflammation, Insulin Resistance, and Severe Obesity With Mortality, Myocardial Infarction, Cancer, and Chronic Pulmonary Disease. *JAMA Netw Open*. 2019. Vol. 2. № 8. P. e1910456.
9. Obesity II: Establishing causal links between chemical exposures and obesity / J.J. Heindel et al. *Biochem Pharmacol*. 2022. № 199. P. 115015.
10. Underweight patients are the highest risk body mass index group for perioperative adverse events following stand-alone anterior lumbar interbody fusion / T.D. Ottesen et al. *Spine J*. 2022. Vol. 22. № 7. P. 1139-1148.
11. Association Between Body Mass Index and Morbidity and Mortality During Hospitalization After Trauma / S.S. Soliman et al. *J Trauma Nurs*. 2022. Vol. 29. № 2. P. 80-85.
12. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk — a review of the literature / R. Huxley et al. *Eur J Clin Nutr*. 2010. Vol. 64. № 1. P. 16-22.
13. Evaluation of the Relationships between Simple Anthropometric Measures and Bioelectrical Impedance Assessment Variables with Multivariate Linear Regression Models to Estimate Body Composition and Fat Distribution in Adults: Preliminary Results / D. da Cunha de Sá-Caputo et al. *Biology (Basel)*. 2021. Vol. 10. № 11. P. 1209.
14. Ugras S. Evaluating of altered hydration status on effectiveness of body composition analysis using bioelectric impedance analysis. *Libyan J. Med*. 2020. № 15. P. 1741904.
15. Ward L.C. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardization. *Eur J Clin Nutr*. 2019. Vol. 73. № 2. P. 194-199.
16. Systematic Review: The Impact and Importance of Body Composition in Inflammatory Bowel Disease / N.S. Ding et al. *J Crohns Colitis*. 2022. Vol. 16. № 9. P. 1475-1492.
17. The Effect of BMI on Blood Lipids and Dyslipidemia in Lactating Women / L. Yu et al. *Nutrients*. 2022. Vol. 14. № 23. P. 5174.
18. Different Risk for Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Hyperuricemia According to Level of Body Mass Index in Japanese and American Subjects / M. Kuwabara et al. *Nutrients*. 2018. Vol. 10. № 8. P. 1011.
19. Metabolic Profiles in Obese Children and Adolescents with Insulin Resistance / M. Kostovski et al. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018. Vol. 6. № 3. P. 511-518.
20. Moszak M., Szulińska M., Bogdański P. You Are What You Eat — The Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders — A Review. *Nutrients*. 2020. Vol. 12. № 4. P. 1096.
21. Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem / V.I. Zozina et al. *Curr Cardiol Rev*. 2018. Vol. 14. № 3. P. 164-174.
22. Lunardi C.C., Petroski E.L. Body mass index as a marker of dyslipidemia in children. *Arq Bras Cardiol*. 2009. Vol. 93. № 1. P. 22-27.
23. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr*. 2019. Vol. 10. Suppl 1. P. S4-S9.
24. Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey / P. Pajunen et al. *BMC Public Health*. 2011. № 11. P. 754.
25. Tucker L.A. Insulin Resistance and Biological Aging: The Role of Body Mass, Waist Circumference, and Inflammation. *BioMed Research International*. 2022. Vol. 2022. P. 2146596.
26. Dyslipidemia in relation to body mass index and insulin resistance in Chinese women with polycystic ovary syndrome / Y. Hong et al. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011. Vol. 25. № 3. P. 365-374.

Отримано/Received 11.01.2023

Рецензовано/Revised 28.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.02.2023 ■

## 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>

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

Shevtsova O.M., junior researcher of the department of diseases of the stomach and duodenum, dietetics and medical nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: elene.shevtsova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9752-5983>

Klenina I.A., PhD, Head 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>

Karachynova V.A., MD, PhD, senior researcher, associate senior researcher of the research sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: viktoriam7@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2402-8991>

Tatarchuk O.M., MD, PhD, senior researcher, associate 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>

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@ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

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

**Information about funding.** The work was performed as part of research work "To study the nutritional status of patients with diseases of the digestive system and to develop a program for the correction of detected disorders" (state registration number 0121U111550). All patients signed an informed consent to participate in this study.

**Authors' contribution.** Stepanov Yu.M. — concept of research; Mosyichuk L.M. — design of research, writing an article; Shevtsova O.M. — selection of patients based on the results of bioimpedance measurement; Klenina I.A. — analysis of biochemical research; Karachynova V.A. — analysis of biochemical research; Tatarchuk O.M. — analysis of enzyme immunoassay data; Petishko O.P. — statistical processing of material, editing of the article.

Yu.M. Stepanov, L.M. Mosiychuk, O.M. Shevtsova, I.A. Klenina, V.A. Karachynova, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko  
State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### The relationship between body weight and the development of lipid and carbohydrate metabolism disorders in patients with gastrointestinal diseases

**Abstract. Background.** The purpose of the study is to investigate the peculiarities of lipid and carbohydrate metabolism in patients with gastrointestinal diseases depending on the body mass index (BMI). **Materials and methods.** Forty patients with digestive disorders were examined, 13 women (32.5 %) and 27 men (67.5 %) whose median age was 37 (24; 51) years. The patients were divided into 3 groups: I — 20 people with BMI exceeding the norm; II — 11 patients with a BMI below the norm; III — 9 patients with normal BMI. The control group for evaluating the results of laboratory tests consisted of 15 practically healthy people. Total cholesterol, triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), glucose and insulin serum levels were evaluated. The atherogenic index (AI) and Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) were calculated. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 6.1 software package. **Results.** In patients with digestive diseases who had an increased BMI, the development of atherogenic dyslipidemia was detected, as indicated by a probable decrease in serum content of HDL-C by 1.7 times ( $p = 0.003$ ) and an increase in TG by 1.9 times ( $p = 0.002$ ), VLDL-C by 1.4 times ( $p = 0.05$ ), AI by 2 times ( $p = 0.03$ ) compared to the controls. No

significant signs of the development of atherosclerotic processes were found in patients with reduced and normal BMI. Carbohydrate metabolism disorders were observed in 47.5 % of patients with gastrointestinal diseases, and HOMA-IR in patients with increased BMI was 2.9 times higher ( $p < 0.05$ ) compared to those with reduced BMI and 2.5 times ( $p < 0.05$ ) higher — with normal BMI. It was found that an increase in BMI is associated with an increase in serum TG ( $r = 0.381$ ;  $p = 0.017$ ), LDL-C ( $r = 0.383$ ;  $p = 0.016$ ), AI ( $r = 0.566$ ;  $p < 0.001$ ), insulin ( $r = 0.651$ ;  $p = 0.0001$ ) and HOMA-IR ( $r = 0.681$ ;  $p = 0.0001$ ), as well as that BMI is negatively correlated with the content of HDL-C ( $r = -0.448$ ;  $p = 0.004$ ). At the same time, an inverse correlation was found between HOMA-IR and the level of HDL-C ( $r = -0.389$ ;  $p = 0.016$ ), and a direct relationship between the index of insulin resistance and AI ( $r = 0.437$ ;  $p = 0.006$ ). **Conclusions.** The revealed correlations confirm the hypothesis of the BMI influence on the development of dyslipidemia and insulin resistance in patients with gastrointestinal diseases. This substantiates the expediency of including bioimpedance measurements into the algorithm for predicting metabolic disorders in this category of patients.

**Keywords:** gastroenterology; diagnosis; body mass index; lipid metabolism; carbohydrate metabolism

УДК 616.37-002-07-085:616.36-002

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.1.2023.524>

Бабінець Л.С., Хомин Г.О., Галабіцька І.М.

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

## Характеристики стану підшлункової залози й печінки при хронічному панкреатиті на тлі пролікованого хронічного вірусного гепатиту С залежно від результатів тестування за міжнародною анкетой CAGE

**Резюме. Актуальність.** Встановлено, що в 35–56 % пацієнтів захворювання гепатобіліарної системи вважають фактором, що зумовлює формування або загострення хронічного панкреатиту. Також встановлено зменшення частки панкреатиту алкогольної етіології. Роль алкогольного фактора і його врахування при формуванні лікувальної тактики при ХП і коморбідності з хронічним вірусним гепатитом С (ХВГС) також потребує уточнення, адже відомо, що надмірне вживання алкоголю і куріння підвищує ризик розвитку панкреатиту у 8–17 разів. **Мета дослідження:** провести порівняльний аналіз параметрів структурного і функціонального стану печінки й підшлункової залози в пацієнтів із хронічним панкреатитом у коморбідності з пролікованим етіотропно хронічним вірусним гепатитом С залежно від результатів тестування за міжнародною анкетой CAGE. **Матеріали та методи.** Було обстежено 100 амбулаторних пацієнтів із ХП і супутнім ХВГС, пролікованим етіотропно. Усі хворі були обстежені за загальноприйнятими алгоритмами. Для встановлення впливу алкоголю на формування ХП і стан пацієнтів із пролікованим ХВГС верифікували прихований потяг до алкоголю, використовуючи міжнародну анкету CAGE. Вивчення щільності паренхіми печінки і ПЗ у пацієнтів проводили не тільки за даними ультразвукового дослідження у В-режимі, одночасно виконували вимірювання методом зсувнхвильової еластографії на скануючому ультразвуковому апараті Ultima PA з подальшим визначенням медіани параметрів у кілопаскалях (кПа). Визначення наявності й глибини зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗСНПЗ) проводили за вмістом фекальної еластази 1, який встановлювали імуноферментним методом. **Результати.** Скринінг-тестування пацієнтів із ХП на тлі пролікованого етіотропно ХВГС за шкалою CAGE дозволило констатувати, що прихований потяг до алкоголю мали 65,0 % таких хворих, причому 21,0 % цієї когорти становили жінки, що потребує урахування у веденні таких пацієнтів. Доведено, що в групі пацієнтів із CAGE  $\geq 2,0$  рівень функціональних і структурних змін печінки та ПЗ був вірогідно вищим (поглиблення ЗСНПЗ за зниженням фекальної  $\alpha$ -еластази на 13,01 %, збільшення сумарного показника копрограми на 15,11 % і сумарного ультразвукового показника структури ПЗ — на 28,06 %, а сумарного ультразвукового показника структури печінки — на 40,68 % ( $p < 0,05$ )) і відповідав середньому ступеню тяжкості процесу в ПЗ за критеріями Марсельсько-Кембриджської класифікації, а у групі із CAGE  $< 2,0$  — лише легкому ступеню. **Висновки.** Було доведено негативний вплив фактора посилення вживання алкоголю за CAGE за збільшенням щільності ехоструктури ПЗ на 5,73 % ( $p < 0,05$ ), а печінки — на 5,16 % ( $p < 0,05$ ). За результатами кореляційного аналізу залежності структурного стану печінки і ПЗ досліджуваних пацієнтів від значення шкали CAGE, які становили відповідно  $R = 0,713$ ;  $p < 0,05$ ,  $R = 0,686$ ;  $p < 0,05$ , констатували наявність сильних прямих залежностей структурного стану печінки і ПЗ від значення анкети CAGE, що довело самостійну вірогідно значиму роль вживання алкоголю для пацієнтів з коморбідним перебігом ХП і ХВГС.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит; хронічний вірусний гепатит С; прихований потяг до алкоголю за анкетой CAGE; еластометрія хвилі зсуву; зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

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

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

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

## Вступ

Хронічний панкреатит (ХП) — поліетіологічне захворювання. Л.С. Бабінець та співавт. (2007, 2021) при аналізі значимих етіологічних чинників формування захворювання серед 218 пацієнтів із ХП встановили таку частку впливу цих чинників: алкогольний — 8,26 %, гепатобілярний — 44,50 %, гастродуоденогенний — 51,37 %, інфекційний — 6,88 %, ішемічний — 20,18 %, алергічний — 8,33 %, посттравматичний — 16,67 %, після гострого панкреатиту — 7,80 % [1–5]. При аналізі було визначено, що більшість хворих мали змішаний генез ХП, тому чинники часто нашаровувались [6–9]. Такий стан речей привернув увагу до значимості інфекційного й гепатобілярного факторів [10–14]. Саме тому коморбідність ХП і хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) після етіотропного лікування, що дуже часто зустрічається в клінічній практиці, привернула увагу й мотивувала до проведення даного дослідження [15–17].

Встановлено, що в 35–56 % пацієнтів захворювання гепатобілярної системи вважають фактором, що зумовлює формування або загострення ХП. Також встановлено зменшення частки панкреатиту алкогольної етіології [18, 19]. Однак роль алкогольного фактора і його врахування при формуванні лікувальної тактики при ХП і коморбідності із ХВГС також потребує уточнення, адже відомо, що надмірне вживання алкоголю й куріння підвищує ризик розвитку панкреатиту у 8–17 разів. Алкоголь впливає на прогресування ХП і ХВГС, а також на ускладнення обох нозологій [20, 21]. Для виявлення впливу алкогольного фактора на формування ХП і стан пацієнтів із пролікованим ХВГС є простий загальноприйнятний інструмент — визначення прихованого потягу до алкоголю з використанням міжнародної анкети CAGE.

Виявлення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ) є необхідним для визначення тяжкості ХП за сучасною класифікацією, а визначення фекальної еластази 1 (ФЕ-1) є найкращим методом з огляду на простоту й чутливість для визначення екзокринної функції ПЗ. Для вивчення щільності паренхіми печінки і ПЗ пацієнтам не тільки виконували рутинне ультразвукове дослідження (УЗД) у В-режимі, але й одночасно проводили вимірювання методом еластографії хвилі зсуву (ЕХЗ) [22–31]. Усі наведені дослідницькі опції вважали за доцільне використати для визначення впливу вживання алкоголю на структурний і функціональний стан ПЗ при ХП на тлі пролікованого ХВГС.

**Мета дослідження:** провести порівняльний аналіз параметрів структурного і функціонального стану печінки й підшлункової залози в пацієнтів із хронічним панкреатитом у коморбідності з пролікованим етіологічно хронічним вірусним гепатитом С залежно від результатів тестування за міжнародною анкетною CAGE.

**Матеріали та методи дослідження.** Було обстежено 100 амбулаторних пацієнтів із ХП із супутнім ХВГС, пролікованим етіотропно. Усі хворі були обстежені за загальноприйнятими алгоритмами. Групу контролю становили 25 практично здорових людей, порівнянних за віком і статтю.

Критерії включення: досліджувану групу пацієнтів із ХП у поєднанні із ХВГС становили хворі на ХП, яким було встановлено ХВГС у зв'язку із загостренням або як випадкову знахідку. Період після констатованого й пролікованого ХВГС до проведення обстеження становив у середньому  $(2,35 \pm 0,61)$  року.

Критерії виключення: цукровий діабет, гепатити, крім ХВГС, і цирози у фазі декомпенсації, у тому числі вірусної етіології, жовчнокам'яна хвороба з наявним калькульозом, гострі й хронічні захворювання життєво важливих органів і систем, онкологічні захворювання, відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Діагноз ХП верифікували за клініко-статистичною класифікацією, запропонованою ДУ «НДІ гастроентерології НАМН України» (2003), а також відповідно до Наказу МОЗ України від 10.09.2014 № 638. Діагноз ХВГС встановлювали за критеріями Клінічної настанови, заснованої на доказах, «Вірусний гепатит С», створеної робочою групою за наказом МОЗ України від 18.08.2020 № 1908 на основі рекомендацій BOO3 Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection (2018) і EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C (2020).

Для встановлення впливу алкоголю на формування ХП і стан пацієнтів із пролікованим ХВГС верифікували прихований потяг до алкоголю, використовуючи міжнародну анкету CAGE, яка складається з чотирьох питань:

1. Чи відчували Ви коли-небудь необхідність скоротити вживання спиртних напоїв?
2. Чи дратує Вас, коли інші критикують Ваше зловживання спиртними напоями?
3. Чи маєте Ви почуття провини після прийому алкоголю?
4. Чи важко Вам прокинутися наступного дня після прийому алкоголю?

Аналізуючи результати тестування пацієнтів, кожен позитивну відповідь оцінювали в один бал. Отримання двох і більше балів за CAGE свідчило про значимий прихований потяг до алкоголю, що впливає на формування і клінічну тяжкість ХП і хронічного гепатиту.

Зловживання алкоголем виявляли також за наявності однієї з таких ознак: вживання алкоголю попри знання пацієнта про те, що його постійні чи повторювані соціальні, побутові, фізичні, психологічні, професійні проблеми спричинені цим чи посилені через це; повторне використання алкоголю в ситуації, коли він може бути небезпечним для життя. Це також впливало на констатацію значимості впливу алкогольного фактора і врахування його при формуванні лікувальної комплексної програми.

Бальний показник копрограми визначали за 5-бальною шкалою, 1 бал нараховували за кожен з таких ознак: наявність у фекаліях неперетравлених залишків м'ясної їжі (креаторея) у вигляді м'язових волокон у великій кількості; наявність неперетравлених жирів (стеаторея) у вигляді нейтральних жирів; наявність неперетравленої клітковини й крохмалю у випорожненнях (амілорея); значна кількість слизу й лейкоцитів як свідчення запального процесу в кишечнику; наявність грибків, найпростіших і гельмінтів і їх продуктів.



Оцінку структурного стану ПЗ і печінки проводили за даними УЗД цих органів з визначенням ступеня тяжкості процесу за параметрами Марсельсько-Кембриджської класифікації ХП, оцінюючи в один бал такі патологічні ознаки: розширення вірсунгової протоки понад 3 мм, внутрішньопотокові ехогенні утворення (камені, кальцинати); зони зниженої ехогенності з дрібними (1–3 мм) включеннями (запальний тканинний набряк); гіперехогенні включення (кальцифікація залози); лінійні тяжисті включення (фіброз); нерівний контур залози (фіброз і атрофія залози); анехогенні порожнини (розмірами понад 5 мм) — наявність псевдокіст [32–34].

При УЗД печінки оцінювали її розміри, контури (рівність, чіткість), структуру (однорідність, ехогенність), наявність кіст, фіброзу, жирового гепатозу, форму нижнього кута печінки (гострий, заокруглений), діаметр ворітної вени. Також досліджували жовчний міхур, його наявність (відсутність), розміри, товщину стінки, наявність перегинів, конкрементів (їх кількість і розміри), поліпів, холестерозу, діаметр загальної жовчної протоки, що визначалися за міжнародними стандартами ультразвукової діагностики. Оцінку проводили бально, оцінюючи в один бал кожен патологічну ознаку [35].

Вивчення щільності паренхіми печінки і ПЗ пацієнтам виконували не тільки за даними УЗД у В-режимі, але й з одночасним вимірюванням методом ЕХЗ натще на скануючому ультразвуковому апараті Ultima PA («Радмир» ДП АТ НДІРІ, м. Харків, Україна) контактним датчиком конвексного формату з частотою 2–5 МГц на глибині 10–50 мм. Кількість успішних вимірювань повинна була становити не менше за 10 з подальшим визначенням медіани, що характеризує жорсткість у кілопаскалях (кПа).

Визначення наявності й глибини ЗСНПЗ проводили за золотим стандартом оцінки — за вмістом ФЕ-1, протеолітичного ферменту ПЗ, який встановлювали методом імуноферментного аналізу із застосуванням стандартних наборів Elastase 1 ELISA фірми BIOSERV.

Рівень глюкози в крові натще визначали глюкозооксидазним методом (норма — 4,44–5,55 ммоль/л). Основним критерієм діагностики й динаміки цукрового діабету вважали HbA1c (норма — 4–6 % від усієї кількості

гемоглобіну). Уміст HbA1c визначали методом іонообмінної хроматографії на біохімічному напівавтоматі Humalyzer 2000 із проточною водою з використанням набору для швидкого визначення HbA1c; дані порівнювали з результатами визначення стандарту HbA1. Для встановлення інсулінорезистентності використовували індекс НОМА-ІR (мала модель гомеостазу), запропонований D.R. Matthews і співавт. у 1985 р. Індекс НОМА-ІR розраховується за формулою:

$$\text{НОМА-ІR} = (\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкМО/л)}) / 22,5.$$

Чим вищий індекс НОМА-ІR, тим нижча чутливість до інсуліну і вища інсулінорезистентність (норма — індекс понад 2,7).

Для статистичної обробки результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу, який здійснювали на персональному комп'ютері Intel® Celeron® CPU 2.60 GHz за прикладною програмою для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel 2007 у Windows XP Professional (США, 2010). Використовували метод варіаційної статистики Fisher-Student із визначенням середнього арифметичного (M), похибки середньоарифметичного (m). Аналіз взаємозв'язку двох ознак за наявності нормального розподілу даних проводили за даними коефіцієнта кореляції Пірсона (r), при розподілі, відмінному від нормального, розраховували непараметричний коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (R). Оцінку коефіцієнта кореляції проводили за загальноприйнятими в статистиці критеріями:  $r < 0,3$  — слабкий зв'язок;  $r = 0,3-0,49$  — помірний;  $r = 0,5-0,69$  — значний;  $r = 0,7-0,89$  — сильний;  $r > 0,9$  — дуже сильний, близький до функціонального зв'язку.

## Результати та обговорення

У зв'язку з коморбідним ураженням печінки ретельно поставилися до аналізу наявності алкогольного фактора в анамнезі пацієнтів, які брали участь у дослідженні. На обліку в нарколога офіційно ніхто з хворих не стояв, однак скринінг за шкалою CAGE показав, що прихований потяг до алкоголю мали 65 хворих (65,0 %) у групі коморбідного перебігу ХП із ХВГС, причому жінок серед цієї

**Таблиця 1 — Порівняльний аналіз функціонального і структурного стану ПЗ пацієнтів із ХП із супутнім ХВГС залежно від параметра CAGE**

Показник функціонального і структурного стану ПЗ	Група порівняння залежно від параметра CAGE		
	Група контролю (n = 25)	Пацієнти з ХП і ХВГС, CAGE ≤ 2,0 (n = 35)	Пацієнти з ХП і ХВГС, CAGE ≥ 2,0 (n = 65)
α-еластаза, мкг/г	242,58 ± 6,24	132,64 ± 3,13*	115,39 ± 1,98**
Глюкоза в крові, ммоль/л	4,70 ± 0,10	5,83 ± 0,29*	5,68 ± 0,33*
HbA1c, %	4,55 ± 0,11	5,88 ± 0,19*	6,01 ± 0,15*
Індекс НОМА-ІR	1,47 ± 0,08	2,44 ± 0,10	2,59 ± 0,09*
Сумарний показник, бали	0,08 ± 0,02	5,69 ± 0,21*	6,55 ± 0,13**
Сумарний УЗ-показник структури ПЗ, бали	1,05 ± 0,03	4,99 ± 0,57*	6,39 ± 0,35**
Сумарний УЗ-показник структури печінки, бали	0,07 ± 0,01	2,63 ± 0,11*	3,70 ± 0,23**

**Примітки:** \* — вірогідність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС стосовно таких у групі контролю ( $p_{1-2} < 0,05$ ); \*\* — вірогідність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС із CAGE ≥ 2,0 стосовно таких у групі з CAGE ≤ 2,0 ( $p_{2-3} < 0,05$ ).

**Таблиця 2 — Порівняльний аналіз параметрів ЕХЗ (жорсткості) печінки і ПЗ пацієнтів із ХП із супутнім ХВГС у групах за шкалою CAGE**

Параметр ЕХЗ	Група порівняння залежно від параметра CAGE		
	Група контролю (n = 25)	Пацієнти з ХП і ХВГС (n = 35), CAGE ≤ 2,0	Пацієнти з ХП і ХВГС (n = 65), CAGE ≥ 2,0
Показник жорсткості печінки, кПа	4,85 ± 0,31	7,68 ± 0,18*	7,93 ± 0,11**
Показник жорсткості ПЗ, кПа	4,71 ± 0,29	6,98 ± 0,16*	7,25 ± 0,09**

**Примітки:** \* — вірогідність різниці показників пацієнтів з коморбідністю ХП і ХВГС стосовно таких у групі контролю ( $p_{1-2} < 0,05$ ); \*\* — вірогідність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС із CAGE ≥ 2,0 стосовно таких у групі з CAGE ≤ 2,0 ( $p_{2-3} < 0,05$ ).

когорти було 21 (21,0 %). Показник за шкалою CAGE становив (3,09 ± 0,18) бала. Самі пацієнти не вважали цей фактор значимим, однак міжнародна шкала CAGE констатує встановлені показники як такі, що свідчать про значний потяг до зловживання алкоголем.

Вважали за доцільне проаналізувати функціональний і структурний стан ПЗ і печінки залежно від параметра шкали CAGE, оскільки алкогольний фактор вважається найбільш етіологічно значимим як для формування ХП, так і для хронічного гепатиту незалежно від інших важливих чинників.

Середнім значенням CAGE було (3,09 ± 0,18) бала. Пацієнти були розподілені на тих, у кого параметр CAGE ≤ 2,0 (n = 35), і тих, у кого CAGE ≥ 2,0 (n = 65). У табл. 1 наведено дані порівняльного аналізу функціонального й структурного стану ПЗ пацієнтів із ХП із супутнім ХВГС залежно від параметра CAGE.

Встановили, що в групі пацієнтів із значенням CAGE ≥ 2,0 відбувалось поглиблення ЗСНПЗ за зниженням фекальної α-еластази на 13,01 %, збільшення сумарного показника копрограми на 15,11 % і сумарного УЗ-показника структури ПЗ — на 28,06 %, а сумарного УЗ-показника структури печінки — на 40,68 % ( $p < 0,05$ ). Було зроблено висновок, що в групі пацієнтів з CAGE ≥ 2,0 наявні найбільш глибокі структурні зміни печінки й ПЗ, що відповідають середньому ступеню тяжкості процесу, а в групі із CAGE < 2,0 — легкому ступеню згідно з критеріями Марсельсько-Кембриджської класифікації.

Отже, оцінка прихованого потягу до алкоголю є надзвичайно важливою, оскільки дозволяє виділити пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС, які потребують більш значимого впливу для корекції більш глибокого порушення структурно-функціонального стану ПЗ і печінки.

Проаналізували також параметри жорсткості печінки і ПЗ у групах хворих на ХП у поєднанні з ХВГС за шкалою CAGE (табл. 2).

Констатовано вищий рівень щільності ехоструктури печінки пацієнтів із ХП у коморбідності із ХВГС групи із CAGE < 2,0 стосовно такої в здорових людей на 58,35 %, а при CAGE ≥ 2,0 — на 63,51 %, що довело негативний вплив фактора посилення вживання алкоголю за CAGE за збільшенням щільності печінки на 5,16 % ( $p < 0,05$ ). Аналогічну закономірність було встановлено щодо ехоструктури ПЗ: встановлено вищий рівень щільності ехоструктури ПЗ пацієнтів із ХП у коморбідності із ХВГС групи з CAGE < 2,0 стосовно такої в здорових людей на 48,20 %, а при CAGE ≥ 2,0 — на 53,93 %, що



**Рисунки 1 — Взаємозалежність структурного стану печінки і стану ПЗ пацієнтів із ХП + ХВГС**

довело негативний вплив фактора посилення вживання алкоголю за CAGE за збільшенням щільності тканини ПЗ на 5,73 % ( $p < 0,05$ ).

Наводимо також результати кореляційного аналізу залежності структурного стану печінки і ПЗ досліджуваних пацієнтів від значення шкали CAGE, які становили відповідно:  $R = 0,713$ ;  $p < 0,05$  (печінка), і  $R = 0,686$ ;  $p < 0,05$  (ПЗ). Було встановлено наявність сильних прямих залежностей структурного стану печінки і ПЗ досліджуваних пацієнтів від значення шкали CAGE, що мотивує при формуванні комплексного лікування таких пацієнтів додатково включати до загальноприйнятого комплексу засоби гепато- і панкреатотрофного спрямування із коригувальним впливом на алкогольний чинник.

Також встановили наявність сильного прямого кореляційного взаємозв'язку між структурним станом печінки і станом ПЗ досліджених пацієнтів із ХП на тлі ХВГС ( $R = 0,858$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Це дозволяє констатувати наявність взаємозалежності стану печінки і стану ПЗ при коморбідності ХП і пролікованого ХВГС, і, безумовно, це мотивувало нас у подальшому враховувати встановлений факт при формуванні програми комплексного відновного лікування пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ХВГС.

## Висновки

1. Скринінг-тестування пацієнтів із ХП на тлі пролікованого етіотропно ХВГС за шкалою CAGE дозволило констатувати, що прихований потяг до алкоголю мали 65,0 % таких хворих, причому 21,0 % цієї когорти становили жінки, що потребує урахування у веденні таких пацієнтів.

2. Доведено, що в групі пацієнтів із CAGE ≥ 2,0 рівень функціональних і структурних змін печінки та ПЗ

був вірогідно вищим (поглиблення ЗСНПЗ за зниженням фекальної  $\alpha$ -еластази на 13,01 %, збільшення сумарного показника копрограми на 15,11 % і сумарного УЗ-показника структури ПЗ — на 28,06 %, а сумарного УЗ-показника структури печінки — на 40,68 % ( $p < 0,05$ )) і відповідав середньому ступеню тяжкості процесу в ПЗ за критеріями Марсельсько-Кембриджської класифікації, а в групі з CAGE  $< 2,0$  — лише легкому ступеню.

3. Було доведено негативний вплив фактора посилення вживання алкоголю за CAGE за збільшенням щільності ехоструктури ПЗ на 5,73 % ( $p < 0,05$ ), а печінки — на 5,16 % ( $p < 0,05$ ).

4. За результатами кореляційного аналізу залежності структурного стану печінки і ПЗ досліджуваних пацієнтів від значення шкали CAGE, які становили відповідно  $R = 0,713$ ;  $p < 0,05$ , і  $R = 0,686$ ;  $p < 0,05$ , констатували наявність сильних прямих залежностей структурного стану печінки і ПЗ від значення анкети CAGE, що довело самостійну вірогідно значиму роль вживання алкоголю для пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС.

**У перспективі подальших досліджень** — запропонувати й обґрунтувати комплексне лікування таких пацієнтів з додатковим включенням до загальноприйнятого комплексу засобів гепато- і панкреатотрофного спрямування з коригувальним впливом на алкогольний чинник.

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

**Інформація про фінансування.** Дослідження не мало фінансової підтримки.

**Внесок авторів в підготовку статті.** Бабінець Л.С. — концепція і дизайн дослідження; Хомин Г.О. — збирання й обробка матеріалів; Галабіцька І.М. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

## Список літератури

- Babinets L.S. et al. *The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis.* *Wiadomosci lekarskie.* 2020. P. 2238-2240.
- Babinets L.S., Sasyk H.M., Halabitska I.M., Mykuliak V.R. *Possibilities of complex rehabilitation of patients with type 2 diabetes and concomitant chronic pancreatitis in ambulatory practice.* *Balneologia.* 2021. Vol. 1. P. 12-15.
- Babinets L.S., Shevchenko N.A., Sasyk H.M., Zemlyak O.S. *Research of lipid exchange diffusion of medium-age patients with chronic pancreatitis with diabetes mellitus.* *Journal of Education, Health and Sport formerly journal of Health Sciences.* 2017. Vol. 7. 11. P. 309-318.
- Barr R.G., Ferraioli G., Palmeri M.L. *Elastography assessment of liver fibrosis: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement.* *Radiology.* 2015. Vol. 276. P. 845-861. doi: 10.1148/radiol.2015150619.
- Bitton S., Pettei M.J. *Exocrine pancreatic insufficiency.* *Pediatr Rev.* 2016. Vol. 37(2). P. 85-7. doi: 10.1542/pir.2015-0084.
- Capurso G., Traini M., Picicchi M., Signoretti M. *Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management.* *Archiadaco. Clin Exp Gastroenterol.* 2019. Vol. 21(12). P. 129-139. doi: 10.2147/CEG.S168266.
- Conwell D.L., Wu B.U. *Chronic Pancreatitis: making the diagnosis.* *Gastroenterol Hepatol.* 2012. Vol. 10(10). P. 1088-95. doi: 10.1016/j.cgh.2012.05.015.
- Cote G.A. *Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis.* *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011. Vol. 9. P. 266-73. doi: 10.1016/j.cgh.2010.10.015.
- De la Iglesia D. et al. *Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study.* *J Gastroenterol Hepatol.* 2019. Vol. 34(1). P. 277-283. doi: 10.1111/jgh.14460.
- Dominguez-Munoz J.E. et al. *Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis.* *Pancreatol.* 2018. Vol. 18(8). P. 847-54. doi: 10.1016/j.pan.2018.09.016.
- Kothari D., Ketwaroo G., Freedman S.D., Sheth S.G. *The Impact of risk factors of chronic pancreatitis on secretin pancreatic function testing: results of a 20-year study.* *Pancreas.* 2017. Vol. 6(7). P. 887-90. doi: 10.1097/MPA.0000000000000871.
- Lindkvist B. et al. *Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis.* *Pancreatol.* 2012. Vol. 12. P. 305-10. doi: 10.1016/j.pan.2012.04.006.
- Lohr J.M., Oliver M.R., Frulloni L. *Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency.* *United European Gastroenterol J.* 2013. Vol. 1(2). P. 79-83. doi: 10.1177/2050640613476500.
- Mitra S., De A., Chowdhury A. *Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases.* *Chowdhury. Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020. Vol. 5. P. 16. doi: 10.21037/tgh.2019.09.08.
- Pham A., Forsmark C. *Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management.* *FIOORes.* 2018. Vol. 17. P. 7. doi: 10.12688/flresearch.12852.1.
- Rodrigues-Pinto E. et al. *Clube Portugues do Pancreas Recommendations for Chronic Pancreatitis: Etiology, Natural History, and Diagnosis (Part 1).* *GE Port J Gastroenterol.* 2019. Vol. 26(5). P. 346-55. doi: 10.1159/000497388.
- Samokhvalov A.V., Rehm J., Roerecke M. *Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses.* *EBioMedicine.* 2015 Nov 14. 2(12). 1996-2002. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.023.
- Singhvi A., Yadav D. *Myths and realities about alcohol and smoking in chronic pancreatitis.* *Curr Opin Gastroenterol.* 2018. Vol. 34(5). P. 355-361. doi: 10.1097/MOG.0000000000000466.
- Westbrook R.H., Dusheiko G. *Natural history of hepatitis C.* *J Hepatol.* 2014. Vol. 61. S. 58-S68. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012.
- Witt H., Apte M.V., Keim V., Wilson J.S. *Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy.* *Gastroenterology.* 2017. Vol. 132. P. 1557-73. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.001.
- Whitcomb D.C. *Primer on precision medicine for complex chronic disorders.* *Clin Trans Gastroenterol.* 2019. Vol. 10(7). e00067. doi: 10.14309/ctg.0000000000000067.
- Redkva O.V., Halabitska I.M. *Evaluation of parameters of actual typical pathogenetic syndromes in comorbidity of type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis.* *Wiad Lek.* 2021. Vol. 74(10 cz 2). P. 2557-2559.
- Yang D., Forsmark C.E. *Chronic pancreatitis.* *Curr Opin Gastroenterol.* 2017. Vol. 33(5). P. 396-403. doi: 10.1097/MOG.0000000000000377.
- Ferraioli G. *Review of liver elastography guidelines.* *J Ultrasound Med.* 2019. Vol. 38. P. 9-14. doi: 10.1002/jum.14856.
- Ferraioli G., Wong V.W., Castera L. *Liver ultrasound elastography: an update to the world federation for ultrasound in medicine*

and biology guidelines and recommendations. *Ultrasound Med Biol.* 2018. Vol. 44. P. 2419-2440. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.008.

26. Foncea C.G. et al. The role of elastography for liver fibrosis screening in alcoholic liver disease. *Med Ultrason.* 2022. Vol. 24(4). P. 406-413. doi: 10.11152/mu-3784.

27. Gianni E., Forte P., Galli V. Prospective evaluation of liver stiffness using transient elastography in alcoholic patients following abstinence. *Alcohol.* 2017. Vol. 52. P. 42-47. doi: 10.1093/alcalc/aww053.

28. Mózes F.E., Lee J.A., Selvaraj E.A. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut.* 2022. Vol. 71. P. 1006-1019. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324243.

29. Barr R.G., Wilson S.R., Rubens D. Update to the society of radiologists in ultrasound liver elastography consensus statement. *Radiology.* 2020. Vol. 296. P. 263-274. doi: 10.1148/radiol.2020192437.

30. Pose E., Ginès P. Transient elastography for alcoholic liver disease: a step forward. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018. Vol. 3. P. 589-591. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30212-7.

31. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis — 2021 update. *J Hepatol.* 2021. Vol. 75. P. 659-689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.

32. Singer M.V. Classification of pancreatitis — comparison of the revised 1984 Marseille Classification and the 1983 Cambridge classification. *Comparative Study Z Gastroenterol Verh.* 1991. Vol. 26. P. 39-42.

33. Kahl M., Keller J., Lauer P. Diagnosis: Functional testing, radiological work-up of chronic pancreatitis. *Diseases of the Pancreas: Current Surgical Therapy.* 2008. P. 319-330.

34. Sarner M., Cotton P.B. Classification of pancreatitis. *Gut.* 1984. Vol. 25(7). P. 756-759.

35. Rumack C.M., Levine D. *Diagnostic Ultrasound, 2-Volume Set. 5th Edition.* Elsevier. 2017.

Отримано/Received 28.01.2023

Рецензовано/Revised 04.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 19.02.2023 ■

#### Information about authors

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>

H.O. Khomyn, PhD-student of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National University, Ternopil, Ukraine; e-mail: khomyn@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1058-7904>

I.M. Halabitska, MD, PhD, doctorant of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National University, Ternopil, Ukraine; e-mail: irynkagal@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9028-7230>

**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 study did not have financial support.

**Authors' contribution.** Babinets L.S. — research concept and design; Khomyn H.O. — collection and processing of materials; Galabitska I.M. — analysis of the received data, writing the text.

L.S. Babinets, H.O. Khomyn, I.M. Halabitska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

### Characteristics of the pancreas and liver state in chronic pancreatitis on the background of treated chronic viral hepatitis C depending on the international CAGE questionnaire testing results

**Abstract. Background.** It was found that in 35–56 % of patients, hepatobiliary diseases are considered to be a factor causing the formation or exacerbation of chronic pancreatitis (CP) while reducing the share of pancreatitis of alcoholic etiology, as it was previously believed. However, the role of the alcohol factor and its consideration in the treatment strategy for CP and comorbidity with chronic viral hepatitis C (HCV) also needs to be clarified, because it is known that excessive alcohol consumption and smoking increases the risk of developing pancreatitis by 8–17 times. The purpose is to conduct a comparative analysis of parameters of the structural and functional state of the liver and pancreas in patients with chronic pancreatitis associated with chronic viral hepatitis C treated etiologically, depending on the results of testing according to the international CAGE questionnaire. **Materials and methods.** We have examined 100 ambulatory patients with CP and concomitant HCV, treated etiologically. All patients were examined according to generally accepted algorithms. To clarify the effect of alcohol on the formation of CP and the state of patients with treated HCV, latent craving for alcohol was verified using the international CAGE questionnaire. The study on the density of the liver parenchyma and the pancreas was carried out not only according to the ultrasound data in the B-mode, but also with the simultaneous shear wave elastography on the Ultima PA scanning ultrasound device with the further measurement of the median of the parameters in kilopascals. Determination of the presence and depth of exocrine pancreatic insufficiency was carried out by the content of fecal elastase-1 evaluated using the enzyme immunoassay method. **Results.** Screening-testing of patients with CP on

the background of HCV treated etiologically using the CAGE scale made it possible to state that 65.0 % of them had a latent craving for alcohol, and 21.0 % of this cohort were women, which needs to be taken into account in the management of such patients. It has been proven that in the group with CAGE  $\geq 2.0$ , functional and structural changes in the liver and pancreas were significantly more severe (deepening of the exocrine pancreatic insufficiency with a decrease in fecal  $\alpha$ -elastase by 13.01 %, an increase in the total index of the coprogram by 15.11 % and the total ultrasound indicator of the pancreatic structure by 28.06 %, and the total ultrasound indicator of the liver structure by 40.68 % ( $p < 0.05$ )) and corresponded to the average degree of severity of the process in the pancreas according to the criteria of the Marseille-Cambridge classification, and in the group with CAGE  $< 2.0$  — only to a mild degree. **Conclusions.** The negative effect of the factor of increased alcohol use according to the CAGE was proven by increased density of pancreatic echotexture by 5.73 % ( $p < 0.05$ ), and of the hepatic echotexture by 5.16 % ( $p < 0.05$ ). According to the results of the correlation analysis on the dependence of the structural state of the liver and pancreas on the CAGE score, which were  $R = 0.713$ ,  $p < 0.05$ , and  $R = 0.686$ ,  $p < 0.05$ , respectively, there was found a strong direct dependence of the structural state of the liver and pancreas on the CAGE score, which proved an independent, reliably significant role of alcohol consumption for patients with a comorbid course of CP and HCV.

**Keywords:** chronic pancreatitis; chronic viral hepatitis C; latent craving for alcohol according to the CAGE questionnaire; shear wave elastography; exocrine pancreatic insufficiency

УДК 616.36-003.826+578.834.1+579.61

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.1.2023.525>

Степанов Ю.М., Діденко В.І., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Вішнарєвська Н.С., Петішко О.П.  
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

## Оцінка стану мікрофлори товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з імунною відповіддю на SARS-CoV-2

**Резюме. Актуальність.** Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) на сьогодні зростає в усьому світі та становить серйозну проблему, що обумовлює цікавість до її вивчення, особливо у хворих з імунною відповіддю на SARS-CoV-2. Дослідження останніх років присвячені вивченню впливу мікрофлори на розвиток та прогресування НАЖХП. **Мета:** визначити рівень дисбіотичних порушень мікробіоценозу товстої кишки у хворих на НАЖХП з імунною відповіддю на SARS-CoV-2. **Матеріали та методи.** Обстежено 34 хворі на НАЖХП, у яких виявлено IgG до SARS-CoV-2. Усі обстежені хворі були розподілені на дві групи: I групу становили 17 пацієнтів, у яких в анамнезі не виявлений SARS-CoV-2 за даними ПЛР; II — 17 хворих, у яких в анамнезі був виявлений SARS-CoV-2 за даними ПЛР. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб. Проводили хроматографічне визначення вмісту коротколанцюгових жирних кислот, видового та кількісного складу мікрофлори товстої кишки. **Результати.** Проведені мікробіологічні дослідження виявили наявність змін якісного та кількісного складу мікрофлори товстої кишки у 88,2 % хворих на НАЖХП, з переважанням дисбіозу II у 41,2 % хворих I групи та дисбіозу I у 70,6 % хворих II групи. Ці зміни були обумовлені зменшенням кількості біфідо- та лактофлори, підвищенням концентрації умовно-патогенних мікроорганізмів, грибів роду *Candida spp.* Мікробіом кишечника пацієнтів з НАЖХП, які перенесли SARS-CoV-2, показав порушення біосинтезу КЛЖК у копрофільтраті, що проявлялося у підвищенні медіани оцтової та пропіонової кислот та зниженні медіани масляної кислоти у пацієнтів I групи. Медіана анаеробного індексу (AI) мала статистично вірогідне зниження у пацієнтів I групи в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) та тенденцію до зниження у пацієнтів II групи. Виявлено вірогідні міжгрупові відмінності AI, медіана якого в 1,4 раза була вищою в II групі ( $p < 0,05$ ) порівняно з I групою. **Висновки.** Встановлено зниження рівня представників нормофлори, підвищення умовно-патогенних мікроорганізмів, тенденцію до зниження концентрації масляної кислоти, підвищення оцтової та пропіонової кислот в калі пацієнтів з НАЖХП, які перенесли SARS-CoV-2.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, COVID-19, мікробіота товстої кишки, коротколанцюгові жирні кислоти.

### Вступ

Хронічні дифузні захворювання печінки набувають усе більшого поширення у світі, серед них перше місце посідає неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яку діагностують у майже половини дорослого населення, 25–30 % хворих мають небезпеку прогресування до тяжкої форми — неалкогольного стеатогепатиту [1–4]. Жирова інфільтрація панкреатобіліарного

тракту асоційована з порушенням процесів травлення, що супроводжується розвитком дисбіотичних змін та інтестинальних розладів. Зміни кишкової мікробіоти, зі свого боку, можуть індукувати системну запальну реакцію та сприяти прогресуванню НАЖХП [5, 6].

У шлунково-кишковому тракті (ШКТ) людини в нормі живуть від 300 до 500 різних видів бактерій. Мікробний пейзаж проксимальних і дистальних відділів

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Кленіна Інна Анатоліївна, кандидат біологічних наук, завідувачка науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: inklenina@gmail.com; контактний тел.: +380 (66) 731 33 03

For correspondence: Inna Klenina, Head of the Research Sector, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Slobozhanskii avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; contact phone: +380 (66) 731 33 03

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

тонкої кишки значно різниться. Так, якщо у верхніх відділах тонкої кишки кількість мікроорганізмів становить приблизно  $10^2$  колонієутворюючих одиниць/мл (КУО/мл), то ближче до товстої кишки (ТК) їх вже налічується  $10^9$  КУО/мл. Крім того, в проксимальних відділах тонкої кишки найбільш поширеними є грам-позитивні аеробні види бактерій, водночас грамнегативні анаеробні бактерії, такі як бактероїди, еубактерії, біфідобактерії, пептострептококи, румінококи, кластридії, лактобактерії, частіше локалізуються в дистальних відділах.

Видовий і кількісний склад мікрофлори кожного біотопу ШКТ досить сталий унаслідок впливу численних захисних факторів з боку як організму хазяїна, так і власне мікробіоти: генетична схильність; кисле шлункове середовище; антеградна перистальтика (третя фаза інтердигестивного мігруючого моторного комплексу), що перешкоджає адгезії мікроорганізмів, що проникають з їжею [5]; анатомічні сфінктери ШКТ; постійний рівень рН у різних біотопах; стан імунної системи слизових оболонок; бактерицидні речовини, що виробляються слизовими оболонками (лізоцим, лактоферин тощо); фагоцитарна активність макрофагів слизової оболонки; секреторний IgA; бактеріальні коліцини і мікроцини (ендогенні пептидні антибіотики мікробного походження).

Встановлено, що у пацієнтів з НАЖХП значно підвищена проникність кишкового бар'єра через порушення міжклітинних щільних з'єднань. Зростання абсолютної кількості мікроорганізмів або зміни у якісному складі, що спостерігаються при синдромі надмірного бактеріального росту, можуть призвести до збільшення кишкової проникності, бактеріальної транслокації, активації прозапальних шляхів та прогресування структурних змін печінки [7, 8]. Продукти кишкової мікробіоти активують шляхи запалення в печінці, викликаючи пошкодження печінки і погіршення НАЖХП. Порушення кишкового бар'єра разом з дисбіозом мікробіоти кишечника корелює з тяжкістю стеатозу і стану фіброзу [9].

Коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) включають оцтову, пропіонову та масляну кислоти, які утворюються в результаті ферментації кишковими мікробами неперетравлених вуглеводів, таких як некрохмальні полісахариди, резистентний крохмаль і різні сахариди, що погано засвоюються. КЛЖК не тільки забезпечують важливі джерела поживних речовин та енергії з кишкового епітелію, але також є попередниками для ліпогенезу та глюконеогенезу (метаболічний шлях, який призводить до утворення глюкози з неуглеводних вуглецевих субстратів, таких як лактат, гліцерин та глюкогенні амінокислоти). Глюконеогенез бере участь у розвитку НАЖХП після всмоктування та доставки поживних речовин до печінки через ворітну вену. Деякі клінічні дослідження показують, що зразки фекалій пацієнтів з несприятливим перебігом НАЖХП збагачені оцтовою, масляною та пропіоновою кислотами, а рівень КЛЖК корелює з тяжкістю НАЖХП [10, 11].

Нещодавно світ зіткнувся із новим небезпечним для життя вірусом SARS-CoV-2, збудником COVID-19. Цей вірус може викликати шлунково-кишкові та гепатобі-

ліарні прояви на додаток до тяжкої респіраторної патології. ШКТ і гепатобіліарна дисемінація, ймовірно, є відображенням як реплікації SARS-CoV-2, так і імуннопатологічних наслідків COVID-19 [12]. Зараз COVID-19 можна розглядати як системне інфекційно-запальне захворювання. Багато досліджень припускають тісний зв'язок між COVID-19 і травною системою [13]. Ураження печінки при COVID-19 може корелювати із загальною тяжкістю захворювання [14].

Досить мало даних, як саме змінюється склад мікрофлори кишечника у пацієнтів з НАЖХП, які перенесли COVID-19. Нещодавні дослідження показали, що пацієнти з інфекцією SARS-CoV-2 мають значно меншу бактеріальну різноманітність, меншу чисельність *Bifidobacterium* і *Faecalibacterium* і підвищену кількість *Bacteroides* на рівні роду порівняно з контрольною групою, яка зазнала SARS-CoV-2. Існують зворотні зв'язки між тяжкістю захворювання та чисельністю *Bifidobacterium* і *Faecalibacterium*, прямий зв'язок між тяжкістю та чисельністю *Bacteroides* [15]. Важливо, що дисбактеріоз кишечника, який характеризується зменшенням корисних бактеріальних спільнот і збільшенням умовно-патогенних мікроорганізмів, корелює з гіршими наслідками інфекції COVID-19, особливо у госпіталізованих пацієнтів із серйозними наявними захворюваннями ШКТ і печінки [12]. Що стосується інфекції SARS-CoV-2, існує імунологічна координація між кишечником і легенями [16, 17]. Численні дослідження показали, що здоровий мікробіом кишечника може бути пов'язаний зі зниженням смертності від SARS-CoV-2 [18] і що пробіотики слід розглядати для профілактики [19].

Інфекція SARS-CoV-2 змінює мікробіоту кишечника, спричиняючи зменшення різноманітності мікробіоти, збільшення кількості умовно-патогенних мікроорганізмів, таких як *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus*, *Streptococcus* та *Veillonella*, поряд зі зменшенням кількості корисних бактерій, включно з *Faecalibacterium prausnitzii*, яка є однією із бактерій, що продукують масляну кислоту. Надлишок *Corrobacillus*, *Clostridium ramosum* і *Clostridium hathewayi* позитивно корелював з тяжкістю COVID-19, тоді як кількість *Faecalibacterium prausnitzii*, що продукує КЛЖК, зворотно корелювала з тяжкістю захворювання [20–22].

У дослідженні за участю 66 пацієнтів із COVID-19 концентрації КЛЖК у калі були значно нижчими у пацієнтів із COVID-19 із тяжким перебігом, ніж у контрольній групі без COVID-19, і спостережуване одночасне виснаження *F. prausnitzii*, вочевидь, сприяє зниженню здатності до біосинтезу КЛЖК у пацієнтів із COVID-19. У тому ж дослідженні рівні КЛЖК у калі залишалися зниженими навіть при останньому огляді, через 30 днів після захворювання, що вказує на те, що інфекція SARS-CoV-2 може чинити тривалий вплив на склад мікробіому кишечника [20–22]. Деякими дослідниками було показано, що коронавірусне захворювання SARS-CoV-2 пов'язане зі зміненим складом мікробіоти кишечника. Філогенетичні групи кишкових бактерій, які беруть участь у метаболізмі КЛЖК, були виснажені (встановлено зниження їх концентрації) у пацієнтів з НАЖХП, інфікованих SARS-CoV-2 [11].

**Метою** дослідження було визначення рівня дисбіотичних порушень мікробіоценозу товстої кишки у хворих на НАЖХП з імунною відповіддю на SARS-CoV-2.

## Матеріали та методи

Під спостереженням знаходились 34 хворі на НАЖХП, у яких виявлено IgG до SARS-CoV-2. Рівень IgG до SARS-CoV-2 визначали імуноферментним методом тест-системою фірми Vitrotest. Серед обстежених було 28 (82,4 %) чоловіків та 6 (17,6 %) жінок, середній вік становив  $(42,6 \pm 2,1)$  року. Усі обстежені хворі були розподілені на дві групи: I групу становили 17 пацієнтів, у яких в анамнезі не виявлений SARS-CoV-2 за даними ПЛР; II — 17 хворих, у яких в анамнезі був виявлений SARS-CoV-2 за даними ПЛР. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Подані для публікації матеріали не заперечують положенням біоетики, дослідження проводилося з дотриманням біоетичних WMA, Helsinki Declaration of General Assembly of World Medical Association (2013) — «Ethical principles for medical research involving human subjects», згідно з чинним законодавством України, схвалене комісією з питань медичної та біологічної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Дослідження видового та кількісного складу мікрофлори ТК проводили методом посіву десятикратних розведень ( $10^{-1}$ – $10^{-9}$ ) на стандартний набір селективних та диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Для визначення популяційного рівня мікроорганізмів підраховували кількість однотипних колоній. Глибину дисбіотичних порушень оцінювали, використовуючи градацію за ступенями, яка свідчить про амплітуду відхилень мікробіоценозу ТК: відсутність відхилень — еубіоз; наявність відхилень — дисбіоз. Дисбіоз I ступеня — компенсований, легкий, який характеризується незначними змінами в аеробній частині мікробіоценозу (зниження або збільшення популяції кишкової палички), відсутність змін з боку біфідо- та лактофлори; II ступеня — субкомпенсований, середній, характеризується незначним зменшенням вмісту біфідо- і лактобактерій та появою кількісних змін з боку кишкової

палички та інших умовно-патогенних мікроорганізмів (протея, клебсіел, стафілококів тощо); III ступеня — декомпенсований, тяжкий, для якого характерне значне зниження вмісту біфідо- та лактофлори, суттєве зменшення кількості кишкової палички, значне зростання кількості умовно-патогенних і патогенних бактерій та грибів роду *Candida* spp.

Визначення КЛЖК у копрофільтраті пацієнтів проводили на хроматографі Chromatek-Crystal 5000, який обладнаний капілярною колонкою, наповненою нерухомою фазою: HP-FFAP (опис: 30 м довжина  $\times$  0,320 мм діаметр  $\times$  0,25 мкм плівка), та полум'яно-іонізаційним детектором при 220 °С, з азотом як газом-носієм зі швидкістю потоку 1,2 мл/хв, за методикою Guohua Zhao (2006). Площі під піками були розраховані за допомогою програми-інтегратора Chromatek 652281, підключеної до газового хроматографа. Ідентифікацію кожної коротколанцюгової жирної кислоти проводили шляхом порівняння її часу утримування з часом її відповідного стандарту. Використовували стандарти коротколанцюгових жирних кислот — оцтової, пропіонової та масляної фірми Sigma-Aldrich, США.

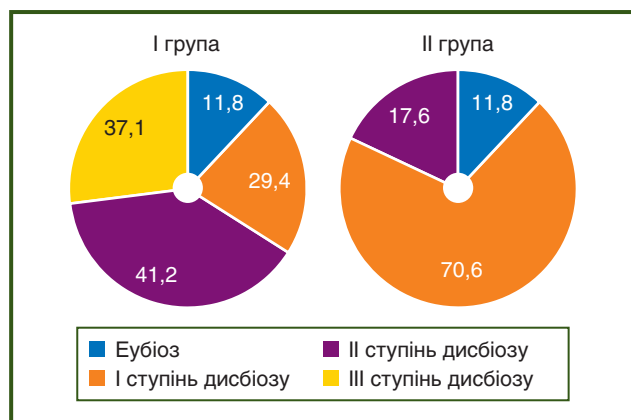
Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програми Statistica 6.0. Кількісні дані подані у вигляді медіани (Me), нижнього та верхнього квантилів (Q1; Q3). Порівняння кількісних показників здійснювали за допомогою U-критерію Манна — Уїтні. Якісні показники подані у вигляді абсолютних та відносних частот, їх порівняння проводили за допомогою критерію  $\chi^2$ . Відмінності показників вважались вірогідними при рівні значущості, не нижчому за 95 %.

## Результати

Проведені мікробіологічні дослідження вмісту ТК у хворих з імунною відповіддю на SARS-CoV-2 при НАЖХП показали наявність глибоких змін якісного та кількісного складу мікрофлори у 88,2 % (у 30 із 34) хворих (рис. 1).

Серед досліджених осіб субкомпенсована форма дисбіозу переважала у хворих I групи (41,2 %), компенсована — у хворих II групи (70,6 %). Дисбіотичні порушення головним чином були обумовлені різким зниженням чисельності основних симбіонтів товстокишкового мікробіоценозу та зростанням концентрації умовно-патогенної мікрофлори. Так, зниження рівня біфідобактерій (менше ніж  $10^9$  КУО/г) спостерігалось у 5 (29,4 %) хворих I групи та у 6 (35,3 %) хворих II групи, знижена концентрація лактобактерій (менше ніж  $10^7$  КУО/г) виявлена у 16 (94,1 %) хворих I групи та у 16 (94,1 %) хворих II групи (рис. 2, 3). У процесі дослідження лише у хворих I групи були виділені умовно-патогенні ентеробактерії: у 5,9 % хворих *Enterobacter* spp., у 17,6 % хворих — *Klebsiella* spp.

*Staphylococcus aureus* було визначено у 17,6 % пацієнтів I групи та у 11,8 % хворих II групи. Крім того, лише у хворих I групи було виділено *Proteus* spp. (5,9 %). У 35,3 % обстежених I групи та у 23,5 % — II групи був підвищений рівень дріжджоподібних грибів роду *Candida* spp. ( $\geq 10^2$  КУО/г). Крім того, у 11,8 % хворих як I, так і II групи висівали гемолітичні біовари кишкової



**Рисунок 1 — Розподіл обстежених хворих за частотою виявлення різних ступенів дисбіозу**

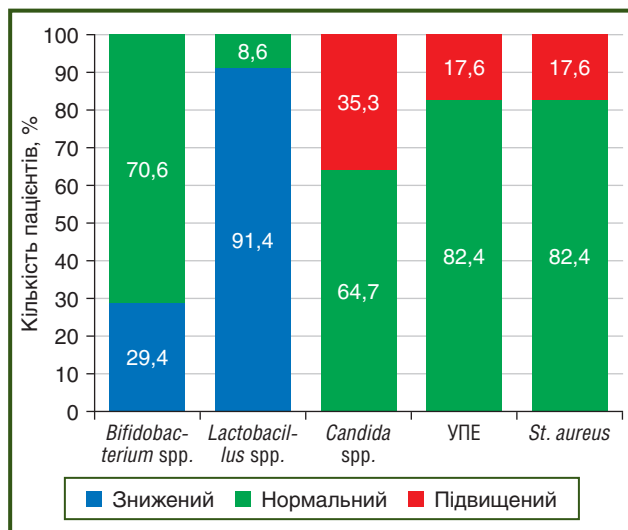


Рисунок 2 — Частота змін складу мікрофлори товстої кишки у пацієнтів I групи

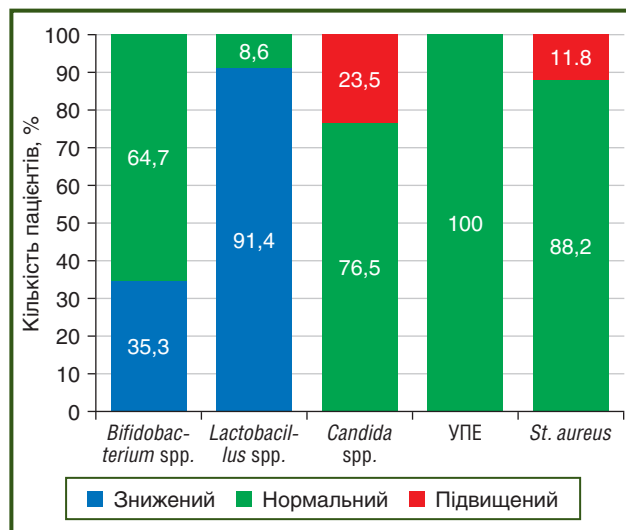


Рисунок 3 — Частота змін складу мікрофлори товстої кишки у пацієнтів II групи

палички, яких у нормі не повинно бути у вмісті ТК, при цьому у половині випадків спостерігалось їх домінування над кишковою паличкою з нормальною ферментативною активністю.

Характеристика вмісту КЛЖК у копрофільтраті пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки з імунною відповіддю на SARS-CoV-2 наведена в табл. 1.

Порівняно з контрольною групою у пацієнтів з НАЖХП, які перенесли SARS-CoV-2, спостерігалися значні зміни у функціональності кишкового мікріоіому, що характеризувалися посиленням здатності до біо-синтезу оцтової та пропіонової кислот у копрофільтраті. Так, медіана вмісту оцтової кислоти у копрофільтраті пацієнтів I групи підвищувалася в 1,3 раза ( $p > 0,05$ ), а медіана вмісту пропіонової кислоти в 2,4 раза ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів II групи медіана вмісту оцтової кислоти мала тенденцію до підвищення в 1,1 раза, а медіана вмісту пропіонової була вірогідно підвищеною в 2 рази ( $p < 0,05$ ).

Медіана вмісту масляної кислоти у пацієнтів II групи мала тенденцію до зниження в 1,2 раза порівняно з групою контролю.

З урахуванням дисбалансу у синтезі КЛЖК медіана анаеробного індексу (AI) мала статистично вірогідне зниження у пацієнтів I групи в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) та

тенденцію до зниження в 1,1 раза у пацієнтів II групи. Виявлено вірогідні міжгрупові відмінності AI, медіана якого в 1,4 раза була вищою в II групі ( $p < 0,05$ ) порівняно з I групою.

## Обговорення

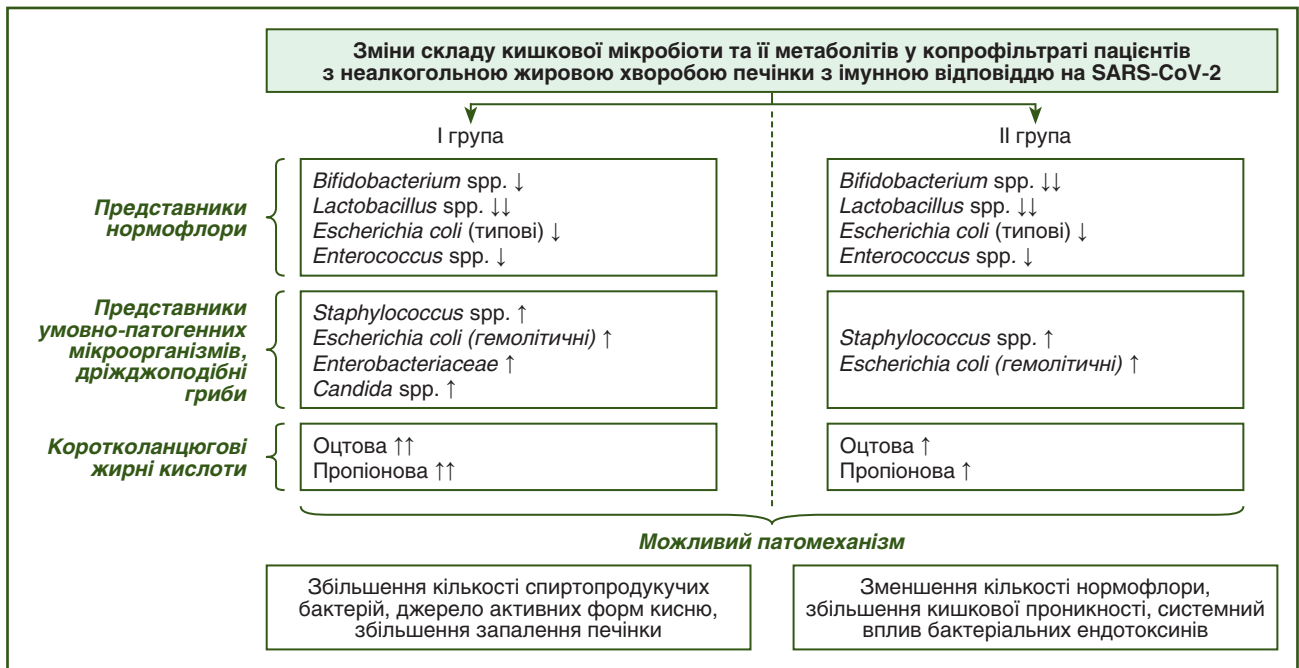
Останніми роками активно вивчається роль кишкової мікріоти у розвитку НАЖХП. Було показано, що кишкова мікріота відіграє важливу роль у підтримці метаболічних змін при НАЖХП [5, 7, 8]. Результати останніх досліджень вказують на те, що розвиток НАЖХП пов'язаний із значними змінами у складі мікріоти кишечника, а також підвищенням рівня бактеріальних ендотоксинів [23]. У дослідженні Z. Safari встановлено, що у хворих на НАЖХП частіше виявляються *Enterobacteriaceae* та рід *Escherichia*, *Ruminococcus* [24]. У нашому дослідженні встановлено наявність глибоких змін якісного та кількісного складу мікрофлори товстої кишки у 88,2 % хворих. У хворих I групи (41,2 %) домінуючою була субкомпенсована форма дисбіозу, II групи (70,6 %) — компенсована. Зміни кількісного та якісного складу мікріоіоену ТК були обумовлені дисбалансом аеробної та анаеробної мікрофлори. Спостерігалось зменшення кількості біфідо- і лактофлори, підвищення — кишкової палички, її гемолітичних біо-

Таблиця 1 — Спектр коротколанцюгових жирних кислот у копрофільтраті пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки з імунною відповіддю на SARS-CoV-2, Me (Q1; Q3)

Показник, мг/г	Контрольний показник (n = 10)	I група (n = 17)	II група (n = 17)
Оцтова кислота (C2)	3,8 (3,6; 4,3)	4,8 (3,6; 7,0)	3,9 (2,9; 4,4)
Пропіонова кислота (C3)	1,0 (0,4; 1,9)	2,4 (1,8; 2,8)**	2,0 (1,7; 3,2)*
Масляна кислота (C4)	14,6 (13,1; 17,1)	13,0 (9,4; 18,8)	12,2 (7,15; 17,9)
Σ (C2–C4)	20,0 (19,2; 21,8)	20,6 (15,4; 25,6)	18,5 (12,2; 24,5)
Анаеробний індекс	4,2 (3,5; 4,6)	2,7 (2,0; 3,9)*	3,8 (2,9; 4,84)#

Примітки: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  — вірогідність відмінностей між показниками хворих порівняно з контрольною групою; # —  $p < 0,05$  — вірогідність відмінностей між I та II групами.





**Рисунок 4 — Склад кишкової мікробіоти та коротколанцюгових жирних кислот у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки з імунною відповіддю на SARS-CoV-2**

варів, умовно-патогенних мікроорганізмів та дріжджоподібних грибів. Лише у хворих I групи було виділено *Proteus* spp. Частота виділення дріжджоподібних грибів роду *Candida* spp. була вищою у хворих I групи (35,3 % хворих).

Деякими дослідниками повідомляється, що мікробіом кишечника у пацієнтів з НАЖХП, які перенесли SARS-CoV-2, показав порушення здатності до біосинтезу КЛЖК у копрофільтраті. У нашому дослідженні аналіз фекальних метаболітів показав тенденцію до зниження концентрації масляної кислоти, підвищення оцтової та пропіонової кислот у калі пацієнтів з НАЖХП, які перенесли SARS-CoV-2, порівняно з контрольною групою. Збільшення концентрації КЛЖК у калі сприяє зменшенню рН кишкового середовища, що сприяє стримуванню зростання патогенних мікроорганізмів. Крім зниження рН, оцтова і молочна КЛЖК сприяють регуляції моторної і секреторної активності кишечника, мають послаблюючий і антимікробний ефекти. Пропіонова кислота транспортується в печінку і включається в процес глюконеогенезу, синтезу біогенних амінів, поліпшує мікроциркуляцію в слизовій оболонці кишечника і підтримує в ньому метаболічні процеси, блокує адгезію до колоноцитів умовно-патогенної мікрофлори. Цілком ймовірно, що підвищення концентрації КЛЖК у калі свідчить про їхню протекторну дію на фоні зниження продукуючих їх мікроорганізмів [11].

Таким чином, питання про те, чи впливає змінена продукція КЛЖК кишковою мікробіотою на перебіг захворювання у пацієнтів з НАЖХП, які перенесли SARS-CoV-2, заслуговує на продовження дослідження, щоб продемонструвати, чи постійно змінюється склад мікробіоти кишечника та фекальні рівні КЛЖК.

## Висновки

1. У 88,2 % хворих на НАЖХП з імунною відповіддю на SARS-CoV-2 виявили наявність глибоких змін якісного та кількісного складу мікрофлори товстої кишки з переважанням дисбіозу II ступеня (41,2 %) в I групі та дисбіозу I ступеня (70,6 %) в II групі.

2. У пацієнтів, у яких в анамнезі не виявлений SARS-CoV-2 за даними ПЛР, у 17,6 % випадків визначенні умовно-патогенні мікроорганізми, в 35,3 % — гриби роду *Candida* spp.

3. Мікробіом кишечника пацієнтів з НАЖХП, які перенесли SARS-CoV-2, показав порушення біосинтезу КЛЖК у копрофільтраті, що проявлялося у підвищенні медіани оцтової та пропіонової кислот та зниженні медіани масляної кислоти у пацієнтів I групи.

4. Медіана АІ мала статистично вірогідне зниження у пацієнтів I групи в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) та тенденцію до зниження у пацієнтів II групи. Виявлено вірогідні міжгрупові відмінності АІ, медіана якого в 1,4 раза була вищою в II групі ( $p < 0,05$ ) порівняно з I групою.

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

**Інформація про фінансування.** Робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV2 та обґрунтувати нові підходи до діагностично-лікувальної тактики» (номер держреєстрації 0121U111551). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

**Внесок авторів.** Степанов Ю.М. — концепція дослідження; Діденко В.І. — дизайн дослідження; Кленіна І.А. — аналіз даних хроматографії, оформлення статті;

Татарчук О.М. — аналіз даних мікробіологічного дослідження, оформлення статті; Вішнарєвська Н.С. — проведення мікробіологічного дослідження; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

## Список літератури

1. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease / A. Srivastava et al. *Hepatology*. 2019. Vol. 71. № 2. P. 371-378.
2. Younossi Z.M. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease — A Global Public Health Perspective. *J Hepatol*. 2019. Vol. 70. № 3. P. 531-544.
3. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study / L. Caballeria et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 16. № 7. P. 1138-1145.e5.
4. Assay Validation and Clinical Performance of Chronic Inflammatory and Chemokine Biomarkers of NASH Fibrosis / S. Kar et al. *PLoS One*. 2019. Vol. 14. № 7. P. 1-14.
5. Assessment of the intestinal microbiota and fecal short-chain fatty acids content in children with non-alcoholic fatty liver disease / N.Yu. Zavorodnia et al. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 54. № 1. P. 68-74.
6. Завгородня Н.Ю., Лук'яненко О.Ю., Коненко І.С. Стан панкреатобіліарної системи та інтестинальної мікрофлори в дітей із неалкогольною жировою хворобою печінки. *Гастроентерологія*. 2016. Т. 62. № 4. С. 37-42.
7. Сірчак Є.С., Грига В.І., Петричко О.І., Пічкач Й.І. Ефективність використання *Bifidobacterium infantis* 35624 для лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Гастроентерологія*. 2020. Т. 54. № 1. С. 8-17.
8. Фадеєнко Г.Д., Соломенцева Т.А. Возможности немедикаментозной коррекции кишечной микрофлоры у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2020. № 5. С. 71-78.
9. The role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: Pathways of mechanisms / C. Jasirwan et al. *Biosci Microbiota Food Health*. 2019. Vol. 38. № 3. P. 81-88.
10. Chu H., Duan Y., Yang L., Schnabl B. Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2019. Vol. 68. № 2. P. 359-370.
11. Prolonged Impairment of Short-Chain Fatty Acid and L-Isoleucine Biosynthesis in Gut Microbiome in Patients With COVID-19 / F. Zhang et al. *Gastroenterology*. 2022. Vol. 162. № 2. P. 548-561.e4.
12. Critical appraisal of the mechanisms of gastrointestinal and hepatobiliary infection by COVID-19 / E. Levy et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021. Vol. 321. № 2. P. G99-G112.
13. Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver / H.Y. Lei et al. *Biomed Pharmacother*. 2021. № 133. P. 111064.
14. COVID-19: A Multidisciplinary Review / N. Chams et al. *Front Public Health*. 2020. № 8. P. 383.
15. Lost microbes of COVID-19: *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* depletion and decreased microbiome diversity associated with SARS-CoV-2 infection severity / S. Hazan et al. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022. Vol. 9. № 1. P. e000871.
16. Ahlawat S., Asha, Sharma K.K. Immunological coordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Res*. 2020. № 286. P. 198103.
17. Follmer C. Viral Infection-Induced Gut Dysbiosis, Neuroinflammation, and  $\alpha$ -Synuclein Aggregation: Updates and Perspectives on COVID-19 and Neurodegenerative Disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2020. Vol. 24. № 11. P. 4012-4016.
18. Janda L., Mihalčín M., Štátná M. Is a healthy microbiome responsible for lower mortality in COVID-19? *Biologia (Bratisl)*. 2021. Vol. 76. № 2. P. 819-829.
19. Probiotics at War Against Viruses: What Is Missing From the Picture? / S.K. Tiwari et al. *Front Microbiol*. 2020. № 11. P. 1877.
20. Sajdel-Sulkowska E.M. Neuropsychiatric Ramifications of COVID-19: Short-Chain Fatty Acid Deficiency and Disturbance of Microbiota-Gut-Brain Axis Signaling. *Biomed Res Int*. 2021. № 2021. P. 7880448.
21. Włodarczyk J., Czerwiński B., Fichna J. Short-chain fatty acids-microbiota crosstalk in the coronavirus disease (COVID-19). *Pharmacol. Rep*. 2022. Vol. 74. № 6. P. 1198-1207.
22. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020. Vol. 5. № 5. P. 428-430.
23. Патогенетичні аспекти впливу надлишкового бактеріального росту на метаболізм жирних кислот у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки / Ю.М. Степанов та ін. *Сучасна гастроентерологія*. 2019. № 6(110). С. 21-27.
24. Safari Z., Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell. Mol. Life Sci*. 2019. № 76. P. 1541-1558.

Отримано/Received 21.01.2023

Рецензовано/Revised 03.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.02.2023 ■

### 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>

Didenko V.I., MD, PhD, Senior Researcher, Deputy Director for Research, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8953-396X>

Klenina I.A., PhD, Head 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., MD, PhD, senior researcher, associate 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>

Vishnarevskaya N.S., bacteriologist of the research sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: natalia12345239@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3300-6930>

Petishko O.P., researcher of the department of scientific-organizational, methodical work and information technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko\_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

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

**Funding information.** The work was performed as part of research work "To study the features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with an immune response to SARS-CoV-2 and to substantiate new approaches to diagnostic and therapeutic tactics" (state registration number 0121U111551). All patients signed an informed consent to participate in this study.

**Contribution of the authors.** Stepanov Yu.M. — concept of research; Didenko V.I. — design of research; Klenina I.A. — chromatography data analysis, writing an article; Tatarchuk O.M. — microbiological research data analysis, writing an article; Vishnarevskaya N.S. — conducting a microbiological study; Petishko O.P. — statistical processing of material, editing of the article.

Yu.M. Stepanov, V.I. Didenko, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, N.S. Vishnarevska, O.P. Petishko  
State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### Evaluation of the state of colonic microflora in patients with non-alcoholic fatty liver disease with immune response to SARS-CoV-2

**Abstract. Background.** The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently increasing worldwide and is a serious problem that causes interest in its study, especially in patients with an immune response to severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In recent years, studies have been investigating the influence of microflora on the development and progression of NAFLD. The purpose of the study was to determine the level of dysbiotic disorders of the colonic microbiocenosis in patients with NAFLD with an immune response to SARS-CoV-2.

**Materials and methods.** We examined 34 patients with NAFLD who were found to have IgG to SARS-CoV-2. All examined patients were divided into two groups: group I consisted of 17 patients with no history of SARS-CoV-2 according to the polymerase chain reaction (PCR) data; group II — 17 patients with a history of SARS-CoV-2 by PCR. The control group consisted of 10 practically healthy individuals. Chromatographic determination of the content of short-chain fatty acids, species and quantitative composition of the colonic microflora was performed. **Results.** The microbiological studies revealed changes in the qualitative and quantitative composition of the colonic microflora in 88.2 % of patients with NAFLD,

with a predominance of dysbiosis II in 41.2 % of patients in group I and dysbiosis I in 70.6 % of patients in group II. These changes were due to a decrease in the number of bifidobacteria and lactobacilli, an increase in the concentration of opportunistic pathogens, fungi of the genus *Candida* spp. The intestinal microbiome of patients with NAFLD who had SARS-CoV-2 showed impaired biosynthesis of short-chain fatty acids in the coprofiltrate, which was manifested by an increase in the median acetic and propionic acids and a decrease in the median butyric acid in patients of group I. The median anaerobic index had a statistically significant decrease in patients of group I by 1.5 times ( $p < 0.05$ ) and a tendency to a decrease in patients of group II. Significant intergroup differences were found for anaerobic index, its median was 1.4 times higher in group II ( $p < 0.05$ ) compared with group I. **Conclusions.** A decrease in the level of normoflora representatives, an increase in opportunistic pathogens, a tendency to a decrease in the concentration of butyric acid, an increase in acetic and propionic acids in the feces were found in patients with NAFLD who had SARS-CoV-2.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease; COVID-19; colonic microbiota; short-chain fatty acids

Степанов Ю.М., Стойкевич М.В., Гайдар Ю.А., Тарасова Т.С.,  
Сімонова О.В., Татарчук О.М., Петішко О.П.

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

## Ендоскопічні особливості слизової оболонки кишечника у хворих на виразковий коліт залежно від рівня IgG4

**Резюме. Актуальність.** Виразковий коліт має тривалі тяжкі місцеві та системні наслідки, часто рецидивує, що обумовлює актуальність розробки нових діагностичних маркерів скринінгу цієї патології. **Мета дослідження:** дослідити ендоскопічну картину слизової оболонки товстої кишки при виразковому коліті залежно від вмісту IgG4 у сироватці крові і наявності тканинного IgG4. **Матеріали та методи.** Обстежено 75 хворих на виразковий коліт, які знаходилися на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». З них 42 жінки та 33 чоловіки віком від 18 до 69 років, середній вік становив  $(40,1 \pm 1,4)$  року. Переважна більшість обстежених мали виразковий коліт з перебігом середнього ступеня тяжкості — 54 пацієнти, у 14 хворих було діагностовано тяжкий перебіг і у 7 осіб — легкий перебіг виразкового коліту. Ендоскопічні дослідження товстої кишки проводилися за загальноприйнятими методиками з використанням відеоколоноскопа Olympus EVIS EXERA III (Японія). Усім пацієнтам за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США) визначено рівень IgG4 у сироватці крові згідно з інструкціями для тест-набору реактивів фірми «Хема» (Україна). Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб. Наявність IgG4-позитивних плазматичних клітин визначали імуногістохімічним методом, використовували моноклональний кролячий антилюдський IgG4 (Abcam, США). **Результати.** Підвищення рівня IgG4 понад 1,2 г/л відзначено у 45 пацієнтів. Загалом у хворих на виразковий коліт концентрація IgG4 у сироватці крові була вищою в 2 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою: 1,50 (0,55; 2,25) г/л проти 0,65 (0,45; 0,80) г/л. У хворих на виразковий коліт підвищення рівня як сироваткового, так і тканинного IgG4 супроводжується збільшенням частоти виявлення ендоскопічних ознак захворювання, у зв'язку з чим ендоскопічна активність 3 ступеня відзначалася в 2 ( $p < 0,05$ ) та 2,9 рази ( $p < 0,001$ ) частіше, ніж у хворих з нормальним вмістом IgG4. **Висновки.** Встановлені кореляційні зв'язки між рівнями сироваткового IgG4 й тканинного IgG4, а також з вираженістю ендоскопічних проявів виразкового коліту обґрунтовують доцільність оцінки рівня IgG4 у крові як неінвазивного маркера прогнозування перебігу цього захворювання.

**Ключові слова:** виразковий коліт; діагностика; ендоскопічне дослідження товстої кишки; гуморальний імунітет; IgG4

### Вступ

Виразковий коліт (ВК) — це хронічне захворювання, що вражає слизову оболонку товстої кишки та характеризується висхідним поширенням запалення від ануса по всій товстій кишці. ВК — це одна з нозологічних форм запальних захворювань кишечника [1–3]. Останнім часом захворюваність на ВК зростає у всьому світі і становить 0,5–31,5 випадку на 100 000 людей [4]. Захворювання має тривалі тяжкі місцеві і системні наслідки і часто рецидивує, що обумовлює

актуальність подальшого вивчення патогенезу ВК та розробки нових діагностичних маркерів скринінгу цієї патології [2, 5].

Патофізіологія ВК досить складна і включає порушення таких компонентів, як імунна система, функція епітеліального бар'єра та кишкова флора. Все більше даних вказує, що рівень імунної інфільтрації тісно пов'язаний з клінічними наслідками, і ці інфільтровані імунні клітини залучені до надмірного запалення тканин слизової оболонки товстої кишки [2, 3].

Найбільш типовими ознаками ВК у фазі загострення є дифузна еритема, рихлість слизової оболонки (СО; має оксамитоподібний вигляд), петехії (геморагії), стертість нормального судинного рисунка, поверхневі дефекти різної протяжності і форми на великій площі аж до десквамації СО (зливні виразки), контактна або довільна кровоточивість різного ступеня вираженості, гнійні і фібринозні відкладення. Характерно, що ерозії і виразки при виразковому коліті розташовані тільки в ділянках запально зміненої СО, ніколи не зустрічаються афтоїдні виразки. Зернистість СО може спостерігатися у фазі загоєння виразок і ерозій і в неактивній фазі ВК [3, 5–7].

IgG4 є визнаним маркером для діагностики IgG4-пов'язаної хвороби [8, 9]. Незважаючи на наявність, за даними нечисленних досліджень, у СО кишечника підвищеного рівня IgG4-позитивних плазматичних клітин, запальні захворювання кишечника не є IgG4-пов'язаними хворобами, бо не мають ні гістологічних, ні клінічних ознак сторіформного фіброзу і флєбіту [8, 10, 11]. Дослідники не виключають роль IgG4 в патогенезі запальних захворювань кишечника [10, 12–14]. Цікавим є той факт, що IgG4 може виступати як патогенне антитіло, але також мати захисну активність і може бути маркером запальної відповіді [8, 15]. Проте відкритим залишається питання зіставлення ендоскопічних ознак при ВК зі ступенем інфільтрації СО кишечника позитивними IgG4 плазматичними клітинами і концентрацією IgG4 у крові.

**Мета:** дослідити ендоскопічну картину СО товстої кишки при ВК залежно від вмісту IgG4 в сироватці крові і наявності тканинного IgG4.

## Матеріали та методи

Обстежено 75 хворих на ВК, які перебували на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». З них 42 жінки та 33 чоловіки віком від 18 до 69 років, середній вік становив  $(40,1 \pm 1,4)$  року. Переважна більшість обстежених мали ВК з перебігом середнього ступеня тяжкості — 54 пацієнти, у 14 хворих було діагностовано тяжкий перебіг і у 7 осіб — легкий перебіг ВК.

Ендоскопічні дослідження товстої кишки проводилися за загальноприйнятими методиками з використанням відеоколоноскопа Olympus EVIS EXERA III (Японія). 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 та вираженість макроскопічних ознак, характерних для ВК: стертість (втрата) судинного рисунка, наявність кровоточивості та дефектів СО товстої кишки [7].

Усім пацієнтам визначено імуноферментним методом рівень IgG4 у сироватці крові. Дослідження проводили відповідно до інструкцій для тест-набору реактивів фірми «Хема» (Україна). ІФА виконували за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США), на якому проводили вимірювання оптичної щільності при довжині хвилі 450 та 630 нм. Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб.

Наявність IgG4-позитивних плазматичних клітин визначали імуногістохімічним методом. Для дослідження використовували моноклональний кролячий антилюдський IgG4 (Abcam, США). Визначали кількість інфільтрованих плазматичних клітин IgG4 під мікроскопом високої роздільної здатності. Присутність  $\geq 10$  клітин IgG4 у полі зору при високому збільшенні (HPF; поле  $\times 40$ ) вважалася значущою.

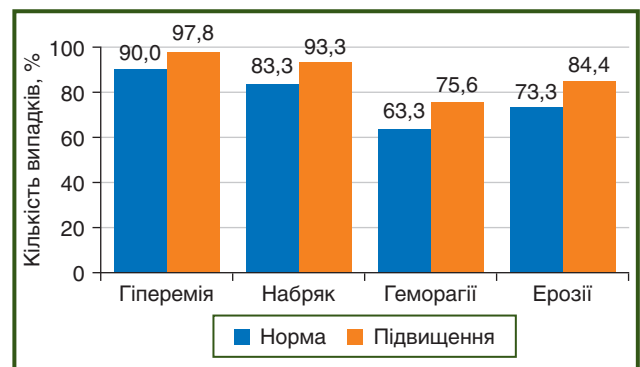
Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0. Дані подані у вигляді абсолютного числа випадків виявлення ознаки (n) та її відносної частоти (%). Порівняння якісних показників здійснювали за допомогою тесту  $\chi^2$ . Різниця середніх значень показників вважалася вірогідною при  $p < 0,05$ .

## Результати

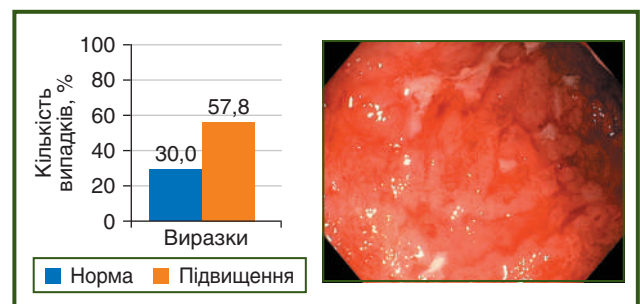
Підвищення рівня IgG4 понад 1,2 г/л відзначено у 45 пацієнтів. Загалом у хворих на ВК концентрація IgG4 у сироватці крові була вищою в 2 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою: 1,50 (0,55; 2,25) г/л проти 0,65 (0,45; 0,80) г/л.

Аналіз даних ендоскопічного дослідження у хворих на ВК залежно від рівня IgG4 у сироватці крові дозволив виявити, що гіперемія, набряк, геморагії та наявність ерозій СО були діагностовані в 1,2 рази ( $p > 0,05$ ) частіше в групі з підвищеним рівнем IgG4 (рис. 1).

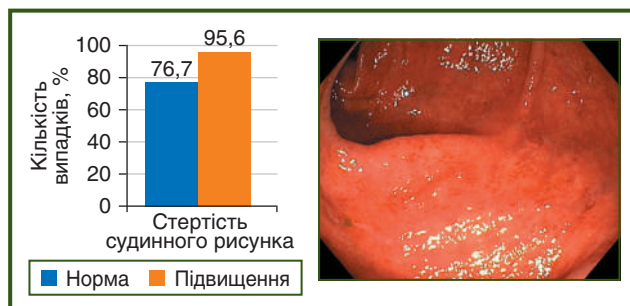
Як при підвищеному, так і при нормальному рівні IgG4 в крові частота виявлених при ендоскопічному обстеженні псевдополіпів СО була майже однаковою в



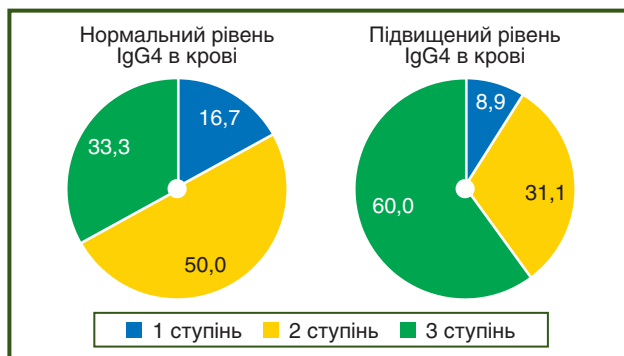
**Рисунок 1** — Розподіл хворих на ВК за ендоскопічними ознаками з боку СО товстої кишки залежно від рівня IgG4 у сироватці крові



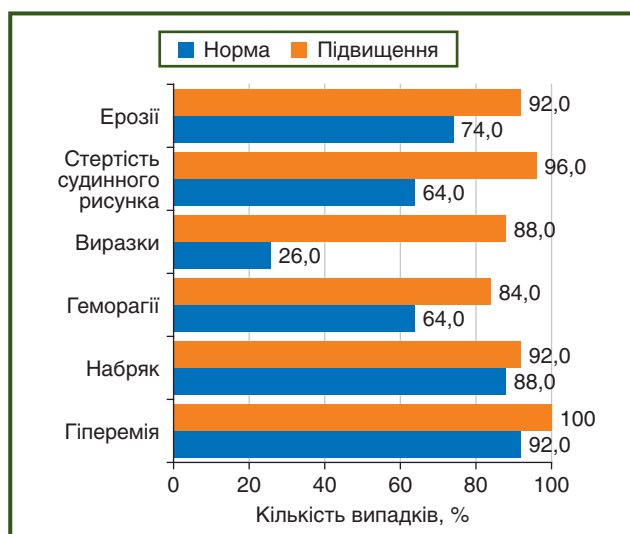
**Рисунок 2** — Розподіл хворих за частотою виявлення виразки СО товстої кишки залежно від рівня IgG4 у сироватці крові



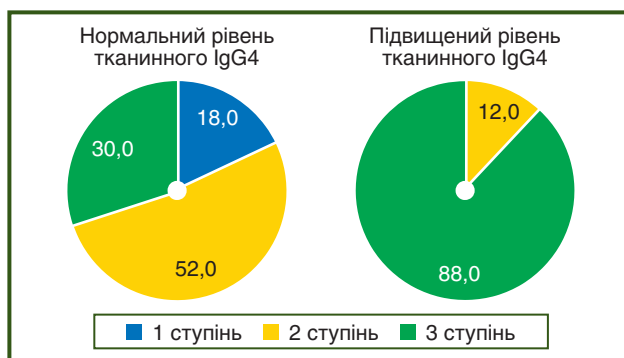
**Рисунок 3 — Частота виявлення стертість судинного рисунка серед обстежених хворих залежно від рівня IgG4 у сироватці крові**



**Рисунок 4 — Розподіл хворих на ВК за ендоскопічною активністю СО товстої кишки залежно від рівня IgG4 у сироватці крові, %**



**Рисунок 5 — Розподіл хворих на ВК за ендоскопічними ознаками з боку СО товстої кишки залежно від рівня тканинного IgG4**



**Рисунок 6 — Розподіл хворих на ВК за ендоскопічною активністю товстої кишки залежно від рівня IgG4 в СО товстої кишки, %**

групах, що порівнювалися, і становила відповідно 12 з 45 (26,7 %) та 7 з 30 (23,3 %) випадків. Водночас виразки СО товстої кишки були діагностовані в 2 рази ( $\chi^2 = 4,52$ ;  $p = 0,033$ ) частіше у хворих з підвищеним вмістом IgG4 у крові (рис. 2).

Така ендоскопічна ознака ВК, як стертість судинного рисунка, відзначена у більшості хворих на ВК з переважанням частоти виявлення в групі з підвищеним рівнем IgG4 у крові ( $\chi^2 = 4,42$ ;  $p = 0,035$ ) (рис. 3).

Кровоточивість СО товстої кишки 2 і 3 ступеня було виявлено відповідно частіше в 1,6 та 5 разів ( $> 0,05$ ) в групі з підвищеним IgG4, тоді як кровоточивість 1 ступеня в 2 рази частіше діагностована в групі з нормальним рівнем IgG4 ( $p = 0,049$ ).

Отже, ендоскопічну активність 3 ступеня встановлено в 2 рази частіше ( $\chi^2 = 4,11$ ;  $p = 0,043$ ) при підвищеному рівні IgG4, ніж при нормальній кількості IgG4 у сироватці крові пацієнтів з ВК (рис. 4).

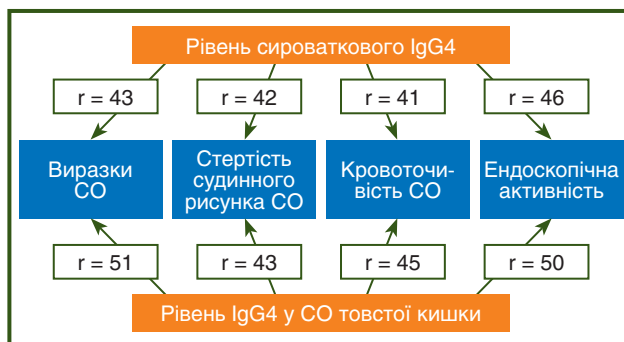
Позитивний тканинний IgG4 (понад 10 клітин IgG4 у полі зору) встановлено у 33,3 % хворих на ВК. У них частіше, ніж у групі з негативним тканинним IgG4, виявлені основні ендоскопічні ознаки ВК: стертість судинного рисунка — в 1,5 рази ( $\chi^2 = 7,41$ ;  $p < 0,01$ ), геморагії — в 1,3 рази ( $> 0,05$ ), наявність ерозій — в 1,2 рази ( $> 0,05$ ) (рис. 5). Виразки СО товстої кишки діагносто-

вані в 3,4 рази ( $\chi^2 = 23,31$ ;  $p < 0,001$ ) частіше у хворих з підвищеним вмістом IgG4 у біоптатах товстої кишки.

При аналізі вираженості кровоточивості СО ТК при ендоскопічному дослідженні встановлено, що 2 і 3 ступінь кровоточивості виявлявся в групі з позитивним тканинним IgG4 відповідно в 2 рази ( $p = 0,035$ ) та 4 рази ( $p = 0,028$ ) частіше, ніж у групі з негативним тканинним IgG4.

Загалом у пацієнтів з позитивним тканинним IgG4 у слизовій оболонці товстої кишки виражена ендоскопічна активність ВК (3 ступеня) встановлена в 2,9 рази частіше ( $\chi^2 = 20,17$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 6).

За результатами кореляційного аналізу були визначені кореляційні зв'язки між рівнями сироваткового



**Рисунок 7 — Кореляційні зв'язки рівня IgG4 з ендоскопічними ознаками з боку СО товстої кишки (усі  $p < 0,05$ )**

IgG4 і тканинного IgG4 ( $r = 0,594$ ;  $p = 0,0001$ ), а також з ендоскопічними ознаками з боку СО товстої кишки (рис. 7).

## Обговорення

Виразковий коліт — актуальна медико-соціальна проблема сучасної гастроентерології, оскільки останнім часом спостерігається збільшення числа хворих з тяжкими формами захворювання, що характеризуються частими рецидивами, безперервно прогресуючим перебігом, розвитком ускладнень і часто призводять до стійкої втрати працездатності та інвалідизації хворих [3, 16]. ВК характеризується послідовним і дифузним ураженням слизової оболонки кишечника від прямої до сліпої кишки [17, 18]. Діагностика ВК базується на клінічних, ендоскопічних, рентгенологічних, гістологічних дослідженнях. Ступінь активності і тяжкості патологічних процесів при ВК залежить від поєднання клінічних і ендоскопічних факторів. Проте суттєвим недоліком ендоскопічного дослідження є інвазивність і травматичність: при тяжкому перебігу в період вираженого загострення використання цього способу може бути обмежене [9, 19]. Тому дослідження ролі гуморального імунітету в патогенезі запальних захворювань кишечника і можливості використання імуноглобулінів як біомаркерів запалення — це один з перспективних напрямків. Таким біомаркером може виступати IgG4, особливістю цього імуноглобуліну є те, що він може як мати захисну активність, так і бути маркером запальної відповіді, що у своїх дослідженнях довели Peerani et al. та Martínez-Botas et al. [15, 20]. Останніми роками проведено численні дослідження, у яких вивчалися як стан IgG4-позитивних клітин, так і концентрація сироваткового IgG4 у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника [9, 12–14]. У своїх дослідженнях Chen et al. і Fabian et al. підтвердили зв'язок між вмістом IgG4 і патологією кишечника, також визначили перевагу сироваткового IgG4 при виразковому коліті [13, 21]. Єдиним недоліком цих досліджень є їх ретроспективний характер, а проспективних досліджень, які б оцінювали можливість використання IgG4 як маркера ендоскопічної активності при ВК, недостатньо. У нашому проспективному дослідженні ми з'ясували, що у хворих на ВК з підвищеним сироватковим і тканинним IgG4 збільшується частота ендоскопічних ознак, характерних для вираженої ендоскопічної активності, проти хворих з нормальним вмістом IgG4. Виявлено кореляційні зв'язки між рівнями сироваткового IgG4 й тканинного IgG4, а також між рівнем сироваткового IgG4 та вираженістю макроскопічних ознак СО товстої кишки, що дає підстави для використання IgG4 як неінвазивного критерію оцінки вираженості ендоскопічної активності при ВК.

## Висновки

1. У хворих на ВК підвищення рівня як сироваткового, так і тканинного IgG4 супроводжується збільшенням частоти виявлення ендоскопічних ознак захворювання, у зв'язку з чим ендоскопічна активність 3 ступеня встановлена в 2 рази ( $\chi^2 = 4,11$ ;  $p = 0,043$ ) та

2,9 рази ( $\chi^2 = 20,17$ ;  $p < 0,001$ ) частіше, ніж у хворих з нормальним вмістом IgG4.

2. Встановлені кореляційні зв'язки рівня сироваткового і тканинного IgG4 між собою, а також з ендоскопічними проявами ВК обґрунтовують доцільність оцінки рівня IgG4 у крові як неінвазивного маркера прогнозування перебігу ВК.

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

**Інформація про фінансування.** Робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити значення факторів гуморального імунітету та розробити комплекс критеріїв для прогнозування перебігу хронічних запальних захворювань кишечника» (номер держреєстрації 0119U102695). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

**Внесок авторів.** Степанов Ю.М. — концепція дослідження; Стойкевич М.В. — дизайн дослідження; Гайдар Ю.А. — аналіз даних імуногістохімічного дослідження; Тарасова Т.С. — відбір пацієнтів, написання статті; Сімонова О.В. — аналіз даних ендоскопічного дослідження; Татарчук О.М. — оцінка даних імуноферментного аналізу; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

## Список літератури

1. *Ulcerative colitis is characterized by a plasmablast-skewed humoral response associated with disease activity* / M. Uzzan et al. *Nat Med.* 2022. Vol. 28. № 4. P. 766-779.
2. *Integrative computational approach identifies immune-relevant biomarkers in ulcerative colitis* / T. He et al. *FEBS Open Bio.* 2022. Vol. 12. № 2. P. 500-515.
3. Lee J.M., Lee K.M. *Endoscopic Diagnosis and Differentiation of Inflammatory Bowel Disease.* *Clin Endosc.* 2016. Vol. 49. № 4. P. 370-375.
4. da Silva B.C., Lyra A.C., Rocha R., Santana G.O. *Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis.* *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 20(28). P. 9458-9467.
5. Tripathi K., Feuerstein J.D. *New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance.* *Drugs Context.* 2019. № 8. P. 212572.
6. *ECCO-ESGAR Guideline for diagnostic assessment in IBD. Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects* / A. Sturm et al. *J Crohn's Colitis.* 2019. Vol. 13. Issue 3. P. 273-284.
7. Vashist M.N., Samaan M., Mosli M.H., Parker C.E. *Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. 44 p.
8. Martín-Nares E., Hernández-Molina G., Baenas D.F., Paire S. *IgG4-Related Disease: Mimickers and Diagnostic Pitfalls.* *J Clin Rheumatol.* 2022. Vol. 28. № 2. P. e596-e604.
9. *Serum IgG4 Subclass Deficiency Defines a Distinct, Commonly Encountered, Severe Inflammatory Bowel Disease Subtype* / F. Koutroumpakis et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2021. Vol. 27. № 6. P. 855-863.
10. *Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan* / A. Tanaka et al. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014. Vol. 21. № 1. P. 43-50.
11. *Clinicopathological differential diagnosis of IgG4-related disease: A historical overview and a proposal of the criteria for excluding*

mimickers of IgG4-related disease / A. Satou et al. *Pathology International*. 2020. Vol. 70. № 7. P. 391-402.

12. Comparing the type and severity of inflammatory bowel disease in relation to IgG4 immunohistochemical staining / H.D. Şimşek et al. *Acta Gastroenterol Belg*. 2016. Vol. 79. № 2. P. 216-221.

13. IgG4+ plasma cell infiltration is correlated with the development of inflammatory bowel disease and can be regulated by TLR-4 / X. Chen et al. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018. Vol. 11. № 9. P. 4537-4544.

14. High level of IgG4 as a biomarker for a new subset of inflammatory bowel disease / Z. Wang et al. *Sci Rep*. 2018. Vol. 8. № 1. P. 10018.

15. Serum IgG4 cut-off of 70 mg/dL is associated with a shorter time to cirrhosis decompensation and liver transplantation in primary sclerosing cholangitis patients / F. Peerani et al. *Can Liver J*. 2022. Vol. 5. № 1. P. 31-42.

16. Berberine in the treatment of ulcerative colitis: A possible pathway through Tuft cells / X. Xiong et al. *Biomed Pharmacother*. 2021. Vol. 134. P. 111129.

17. Novel Fecal Biomarkers That Precede Clinical Diagnosis of Ulcerative Colitis / H.J. Galipeau et al. *Gastroenterology*. 2021. Vol. 160. № 5. P. 1532-1545.

18. Rath T., Atreya R., Neurath M.F. Is histological healing a feasible endpoint in ulcerative colitis? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021. Vol. 15. № 6. P. 665-674.

19. Fiorino G., Danese S., Giacobazzi G., Spinelli A. Medical therapy versus surgery in moderate-to-severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2021. Vol. 53. № 4. P. 403-408.

20. Martínez-Botas J., de la Hoz B. IgE and IgG4 Epitope Mapping of Food Allergens with a Peptide Microarray Immunoassay. *Methods Mol Biol*. 2016. Vol. 1352. P. 235-249.

21. Fabián O., Kamaradová K. Morphology of inflammatory bowel diseases (IBD). *Cesk Patol*. 2022. Vol. 58. № 1. P. 27-37.

Отримано/Received 21.01.2023

Рецензовано/Revised 08.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 15.02.2023 ■

#### 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>

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

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

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

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

Tatarchuk O.M., MD, PhD, senior researcher, associate 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>

Petishko O.P., researcher of the department of scientific-organizational, methodical work and information technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko\_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

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

**Information about funding.** The work was performed as part of research work "To study the importance of the factors of humoral immunity and to develop a set of criteria for forecasting the course of chronic inflammatory bowel disease" (state registration number 0119U102695). All patients signed an informed consent to participate in this study.

**Authors' contribution.** Stepanov Yu.M. — concept of research; Stoikevych M.V. — design of research; Gaidar Yu.A. — analysis of immunohistochemical research data; Tarasova T.S. — patient selection, article writing; Simonova O.V. — analysis of endoscopic examination data; Tatarchuk O.M. — assessment of enzyme immunoassay data; Petishko O.P. — statistical processing of material, editing of the article.

Yu.M. Stepanov, M.V. Stoikevych, Yu.A. Gaidar, T.S. Tarasova, O.V. Simonova, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko  
State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### Endoscopic features of the intestinal mucosa in patients with ulcerative colitis depending on the level of IgG4

**Abstract. Background.** Ulcerative colitis has long-term severe local and systemic consequences, often recurs which determines the urgency of developing new diagnostic markers for screening this pathology. The purpose of the study: to investigate the endoscopic picture of the colonic mucosa in ulcerative colitis depending on the content of IgG4 in the blood serum and the presence of tissue IgG4.

**Materials and methods.** Seventy-five patients with ulcerative colitis were examined, they were treated at the department of intestinal diseases of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". Of them, 42 were women and 33 were men aged 18 to 69 years, the average age was (40.1 ± 1.4) years. Most patients (n = 54) had a moderate ulcerative colitis, in 14 patients, the course was severe and 7 people had a mild ulcerative colitis. Endoscopic studies of the colon were performed according to generally accepted methods using the video colonoscope Olympus EVIS EXERA III (Japan). The level of IgG4 in blood serum was evaluated in all patients using the Stat Fax 303 Plus immunoassay analyzer (USA) according to the instructions for the test kit of reagents manufactured by the Xema company

(Ukraine). The control group consisted of 15 practically healthy people. The presence of IgG4-positive plasma cells was determined by the immunohistochemical method, using monoclonal rabbit anti-human IgG4 (Abcam, USA). **Results.** An increase in the level of IgG4 over 1.2 g/l was detected in 45 patients. In general, in patients with ulcerative colitis the concentration of IgG4 in blood serum was 2 times higher (p < 0.05) compared to the control group: 1.50 (0.55; 2.25) g/l versus 0.65 (0.45; 0.80) g/l. Patients with ulcerative colitis had an increase in the level of both serum and tissue IgG4 accompanied by an increase in the frequency of detecting the endoscopic signs of the disease; therefore, endoscopic activity of degree 3 is detected 2 times (p < 0.05) and 2.9 times (p < 0.001) more often than in patients with normal concentration of IgG4. **Conclusions.** Correlations found between the levels of serum and tissue IgG4, as well as with the severity of endoscopic manifestations of ulcerative colitis substantiate the feasibility of assessing the level of IgG4 in the blood as a non-invasive marker for predicting the course of this disease.

**Keywords:** ulcerative colitis; diagnosis; colon endoscopic examination; humoral immunity; IgG4



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

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.1.2023.527>

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

## Причини невдач відомих способів антирефлюксних лапароскопічних втручань при грижах стравохідного отвору діафрагми

**Резюме. Мета дослідження:** порівняти ефективність та безпеку відомих лапароскопічних антирефлюксних втручань при лікуванні грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) та встановити причини їх невдач при ретроспективному дослідженні. **Матеріали та методи.** У ретроспективному порівняльному дослідженні проаналізовані віддалені результати основних способів лапароскопічної пластики ГСОД різних типів та ступенів. Пацієнти, яким виконано фундоплікацію за Nissen, увійшли до групи 1 — це 74 особи (56,5 %). До групи 2 увійшли 37 (28,2 %) пацієнтів, яким виконано фундоплікацію за Touret, а до групи 3 увійшли 20 (15,3 %) пацієнтів, яким виконано фундоплікацію за Dor. Дослідження включає пацієнтів, прооперованих у клініці інституту за 7-річний період, з можливістю клінічної оцінки віддалених результатів і виключенням факторів, що впливають на результати пластики. Усім пацієнтам проводили рентгенологічне та ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки, манометрію. **Результати.** При аналізі скарг обстежених хворих 1, 2, 3 груп у післяопераційному періоді можна зазначити, що найбільш статистично вагомими показниками були дисфагія, регургітація, кашель, печія, здуття живота, тяжкість у животі після їжі, біль за грудиною, ( $p < 0,05$ , точний критерій F). Під час ендоскопічного дослідження рефлюкс-езофагіт був виявлений у 16 (21,6 %) пацієнтів 1 групи, у 7 (18,9 %) пацієнтів 2 групи та у 2 (10,0 %) пацієнтів 3 групи. Ерозії нижньої третини стравоходу виявлено у 14 (18,9 %) пацієнтів 1 групи, у 6 (16,2 %) пацієнтів 2 групи та у 2 (10,0 %) пацієнтів 3 групи. В 1 (1,4 %) пацієнта 1 групи в післяопераційному періоді під час ендоскопічного дослідження було виявлено стриктуру стравоходу. Ознаки наявності «другого входу» в шлунок виявлено у 16 (13,5 %) пацієнтів 1 групи, у 5 (13,5 %) пацієнтів 2 групи та у 2 (10,0 %) пацієнтів 3 групи. В 1 (1,3 %) пацієнта 1 групи відмічено дислокацію фундоплікаційної манжетки, як наслідок — деформація стравохідно-шлункового переходу та больовий синдром. Спазм воротаря виявлено у 8 (8,8 %) пацієнтів 1 групи, у 3 (2,9 %) пацієнтів 2 групи та в 1 (5,0 %) пацієнта 3 групи. Під час рентгенологічного дослідження було виявлено рецидивну ГСОД: в 1 групі — у 10 (13,5 %), у 2 групі — у 5 (13,5 %) пацієнтів, у 3 групі — у 2 (10,0 %) пацієнтів. При оцінці якості життя (ЯЖ) пацієнтів після оперативних втручань виявлено, що у 1 групі середній бал ЯЖ за опитувальником GERD-HRQL становив ( $11,0 \pm 5,5$  (3–35)) бала, у 2 групі — ( $19,0 \pm 8,0$  (3–35)) бала, у 3 групі — ( $16,0 \pm 7,3$  (3–35)) бала, тобто був досить високим у всіх групах. Розподіл за задоволеністю станом у 1 групі був таким: задоволені — 34 пацієнти (45,9 %), частково задоволені — 24 пацієнти (32,4 %), незадоволені — 16 пацієнтів (21,6 %). Розподіл за задоволеністю станом у 2 групі був таким: задоволені — 16 пацієнтів (43,2 %), частково задоволені — 14 пацієнтів (37,8 %), незадоволені — 7 пацієнтів (19,0 %). Розподіл за задоволеністю станом у 3 групі був таким: задоволені — 9 пацієнтів (45,0 %), частково задоволені — 8 пацієнтів (40,0 %), незадоволені — 3 пацієнти (15,0 %). У віддаленому післяопераційному періоді ускладнення мали місце у 40 (54,1 %) пацієнтів 1 групи (пілороспазм, дисфагія, диспептичні розлади, рефлюкс-езофагіт, стриктури стравоходу), у 14 (37,8 %) пацієнтів 2 групи та у 6 (30,0 %) пацієнтів 3 групи.

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Пролом Наталія Вікторівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу хірургії органів травлення, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: [gastro@amnu.gov.ua](mailto:gastro@amnu.gov.ua)

For correspondence: Nataliya Prolom, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Surgery of digestive organs, 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](mailto:gastro@amnu.gov.ua)

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

Вірогідних відмінностей за частотою післяопераційних ускладнень між групами не було (54,1 проти 37,8 %,  $p > 0,05$ , точний критерій F; 54,1 проти 30,0 %,  $p > 0,05$ , точний критерій F; 37,8 проти 30,0 %,  $p > 0,05$ , точний критерій F). **Висновки.** 1. Частка пацієнтів, які незадоволені результатами оперативного втручання за даними GERD-HRQL, після фундоплікації за Nissen становила 21,6 % ( $11,0 \pm 5,5$  бала), після фундоплікації за Toupet — 19,0 % ( $19,0 \pm 8,0$  бала), після фундоплікації за Dor — 15,0 % ( $16,0 \pm 7,3$  бала). 2. Невдачі відомих способів антирефлюксних лапароскопічних втручань при ГСОД пов'язані з руйнуванням складових фізіологічної кардії і мали місце у 40 (54,1 %) пацієнтів 1 групи (пілороспазм, дисфагія, диспептичні розлади, рефлюкс-езофагіт, стриктури стравоходу), у 14 (37,8 %) пацієнтів 2 групи та у 6 (30,0 %) пацієнтів 3 групи. 3. Фундоплікація за Nissen в післяопераційному періоді значно частіше супроводжувалася дисфагією та пілороспазмом порівняно з фундоплікаціями за Toupet та Dor ( $p < 0,05$ ).

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

## Вступ

Грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) посідають одне з перших місць за поширеністю в сучасній гастроентерології. Вважається, що ГСОД трапляються в 2,5–5 % дітей, у 10–15 % людей, молодших за 30 років, та в 50–60 % у пацієнтів, яким за 50 років. Нерідко ГСОД не мають клінічних проявів та виявляються при загальному обстеженні пацієнта, тому це є актуальною проблемою [1, 2].

Антирефлюксна консервативна терапія (блокатори протонної помпи, прокінегетики, антациди) має симптоматичний характер та поліпшує якість життя (ЯЖ) пацієнтів, але не усуває основні причини захворювання. Оскільки одна з причин цього захворювання — неспроможність нижнього сфінктера стравоходу (НСС) з пролабуванням слизової оболонки (СО) через стравохідний отвір діафрагми, іноді — дна і тіла шлунка, єдиним радикальним способом лікування є оперативне втручання. Запропоновано багато способів виконання таких оперативних втручань і лапароскопічним, і відкритим доступом [2, 3].

На сьогодні у світі розроблено й запроваджено низку хірургічних лікувальних стратегій при ГСОД, що направлені на корекцію анатомічних і фізіологічних порушень: усунення грижі, корекцію антирефлюксної функції кардії завдяки фундоплікації і крурорафії, забезпечення вільного пасажу їжі [4, 5]. Враховуючи, що лапароскопічні втручання значно зменшують операційну травму, тривалість оперативних втручань і частоту операційних ускладнень, операції з приводу ГСОД проводять цим способом [6, 7].

Оперативні втручання з приводу ГСОД включають наступні етапи: виконання доступу; мобілізація езофагокардіального переходу; корекція розмірів стравохідного отвору діафрагми; збільшення протяжності і тиску НСС; фіксація НСС у черевній порожнині. Існує велика кількість оперативних втручань, що застосовують при хірургічному лікуванні ГСОД та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), які можна розподілити на групи: лапароскопічна фундоплікація за Nissen; лапароскопічна фундоплікація за Toupet; лапароскопічна фундоплікація за Dor [8]. Методика Nissen, при якій дно шлунка на 360° обертається навколо внутрішньочеревного відділу стравоходу у вигляді манжети, є найбільш надійною, на думку багатьох авторів, і тому найчастіше

використовується [2, 8]. Рідше виконується фундоплікація за Toupet, дно шлунка при цьому на 180 або 270° обертається навколо внутрішньочеревного відділу стравоходу та по задній поверхні. Ще рідше проводиться операція за Dor, при якій передню стінку фундального відділу шлунка укладають попереду абдомінального відділу стравоходу і фіксують до його правої стінки, при цьому в перший шов обов'язково захоплюється стравохідно-діафрагмальна зв'язка [2, 8]. С. Andolfi та співавт. (2017) було проведено огляд досліджень, який доводить, що найбільш часто використовували фундоплікацію за Nissen або Nissen-Rossetti, тоді як часткова фундоплікація (Toupet частіше, ніж Dor) виконувалася у пацієнтів із порушенням моторики стравоходу або не виконувалася зовсім [5].

Ефективність хірургічного лікування хворих із ГСОД та ГЕРХ становить 62–97 %, причому в довгостроковій перспективі (строки спостереження понад 5 років) цей показник збільшується до 80–96 %. Традиційно критеріями ефективності лікування в клінічних дослідженнях є фізикальні та лабораторно-інструментальні показники. Однак вони не здатні охарактеризувати самопочуття пацієнта і його функціонування в повсякденному житті, тобто його ЯЖ.

ЯЖ вірогідно поліпшується після антирефлюксних лапароскопічних операцій за результатами як коротко-, так і довготермінових досліджень, включно із загальними і специфічними оглядами [2, 8, 9].

Незважаючи на багаторічний досвід лапароскопічних втручань у хірургії ГСОД, розробка способів малоінвазивної корекції патологічних змін при ГСОД дотепер 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 гастроезофагеального рефлюкса — 1,8–8,0 %, рецидив ГСОД — 1,0–2,0 %, gas-bloat-синдром — 2,0–23,0 %, біль в епігастрії — 1,0–2,8 %). До 3,6 % пацієнтів можуть потребувати повторного хірургічного втручання, а 59,9 % пацієнтів можуть знадобитися антирефлюксні препарати через 6 місяців і більше після операції. За даними різних авторів, у 4–18 % хворих виконуються повторні операції у терміні спостереження до 10 років [10, 11]. Найвища частота повторних операцій реєстру-

ється протягом 1 року після операції (1,7 % на рік) та неухильно зменшується протягом наступних 4 років, досягаючи 0,5 % на рік [4].

Отже, незважаючи на досягнення в хірургії стравоходу, в галузі лапароскопічного лікування ГСОД залишається безліч дискусабельних питань, які вимагають практичного вирішення.

**Мета дослідження:** порівняти ефективність та якість життя після відомих лапароскопічних антирефлюксних втручань при лікуванні грижі стравохідного отвору діафрагми та встановити причини їх невдач при ретроспективному дослідженні.

## Матеріали та методи

Було проведено вивчення наслідків відомих способів лікування ГСОД при ретроспективному дослідженні у 131 хворого з ГСОД, який був прооперований за період з 2015 по 2021 р. у відділі хірургії органів травлення Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України»: аксіальні ГСОД виявлено у 102 (77,9 %) — I тип; параезофагеальні ГСОД — у 18 (13,7 %) — II тип; змішані ГСОД — в 11 (4,3 %) пацієнтів — III тип (код за МКХ-10 — К 44.). У ретроспективному порівняльному дослідженні проаналізовані віддалені результати основних способів лапароскопічної пластики ГСОД різних типів та ступенів. Пацієнти, яким виконано фундоплікацію за Nissen, увійшли до групи 1 — це 74 особи (56,5 %). До групи 2 увійшли 37 (28,2 %) пацієнтів, яким виконано фундоплікацію за Toupet, а до 3 групи увійшли 20 (15,3 %) пацієнтів, яким виконано фундоплікацію за Doj. Дослідження включає пацієнтів, прооперованих у клініці інституту за 7-річний період, з можливістю клінічної оцінки віддалених результатів і виключенням факторів, що впливають на результати пластики.

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

Для оцінки ЯЖ у всіх пацієнтів до та після хірургічного лікування проводили опитування за допомогою загального опитувальника GERD-HRQL та SF-36. GERD-HRQL складається з двох частин, що дозволяє розрахувати кількісний показник ЯЖ у балах — від 0 до 50 [8, 10]. Також використовували якісний показник задоволеності станом: задоволений, частково задоволений, незадоволений [8].

Для оцінки анатомо-функціонального стану стравохідно-шлункового переходу після операції пацієнтам проводили рентгенологічне дослідження стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК). Рентгенологічне дослідження полягало в оглядовій рентгеноскопії і рентгенографії стравоходу, шлунка, ДПК із застосуванням барію сульфату (код АТС V08BF02) на апараті OPERA T90 CEX. Рентгеноскопія проводилася до повного спорожнення стравоходу та/або шлунка з рентгенограмами під час дослідження. Застосовувалися спеціальні методики і прийоми для виявлення недостатності стравохідно-шлункового пе-

реходу та рецидиву ГСОД. Поліпозиційна рентгеноскопія проводилася у вертикальному, горизонтальному положенні пацієнта, у положенні Тренделенбурга, в момент підйому апарату, при форсованому диханні. Також усім пацієнтам проводили ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка та ДПК, що виконували у відділенні мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики інституту за допомогою апарату EVIS EXERA III OLYMPUS 190 (з режимом NBI, високою роздільною здатністю — HD) та SonoScape UR-500 з режимом VIST, що дозволяє візуально оцінити стан СО стравоходу, шлунка, ДПК, з проведенням забору біоптатів для гістологічних досліджень. Під час ендоскопічного огляду ретельно вивчали діаметр стравоходу, його вміст, поверхню СО на предмет запалення та ерозій, оцінювали ділянку езофагокардіального переходу, НСС та ступінь зімкнення кардіальної складки. Після огляду стравоходу вивчали форму шлунка, оцінювали його розміри та вміст. Слизову оболонку шлунка оглядали у всіх відділах на предмет деформації, запалення, наявності геморагій, ерозій або виразок.

Дослідження проводилося з дотриманням біоетичних норм згідно з регламентом WMA, Helsinki Declaration of General Assembly of World Medical Association (2013) — «Ethical principles for medical research involving human subjects», чинним законодавством України, затверджено комісією з біоетики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Статистична обробка даних дослідження здійснювалася за допомогою програм MS Excel, IBM SPSS Statistics 17. Результати наведені у вигляді абсолютних та відносних частот. Порівняння даних, поданих у вигляді таблиці спряженості ознак, здійснювали за допомогою точного критерію F Фішера.

## Результати

При аналізі скарг у віддаленому післяопераційному періоді можна зазначити, що найчастіше в 1 групі пацієнти скаржилися на здуття живота, дисфагію, тяжкість у животі та біль за грудиною, з вірогідною різницею порівняно з 2 та 3 групами ( $p < 0,05$ ). Водночас регургітацію, печію, кашель частіше відзначали хворі, яким було виконано оперативні втручання за Doj ( $p < 0,05$ ). У 3 групі найчастіше пацієнти скаржилися на відрижку без суттєвої різниці порівняно з іншими групами ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Під час ендоскопічного дослідження у віддаленому післяопераційному періоді рефлюкс-езофагіт був виявлений у 16 (21,6 %) пацієнтів 1 групи, у 7 (18,9 %) пацієнтів 2 групи та у 2 (10,0 %) пацієнтів 3 групи. Ерозії нижньої третини стравоходу виявлено у 14 (18,9 %) пацієнтів 1 групи, у 6 (16,2 %) пацієнтів 2 групи та у 2 (10,0 %) пацієнтів 3 групи, в 1 (1,4 %) пацієнта 1 групи було виявлено стриктуру стравоходу. Ознаки наявності «другого входу» в шлунок виявлено у 16 (13,5 %) пацієнтів 1 групи, у 5 (13,5 %) пацієнтів 2 групи та у 2 (10,0 %) пацієнтів 3 групи. В 1 (1,3 %) пацієнта 1 групи відмічено дислокацію фундоплікаційної манжетки, як наслідок — деформація стравохідно-шлункового переходу та бо-

львий синдром (рис. 1). Спазм воротаря виявлено у 8 (8,8 %) пацієнтів 1 групи, у 3 (2,9 %) пацієнтів 2 групи та в 1 (5,0 %) пацієнта 3 групи.

При проведенні рентгенологічного дослідження у віддаленому післяопераційному періоді вивчали такі ознаки: переміщення частини шлунка в грудну порожнину, пролапс СО шлунка в дистальну частину стравоходу, газовий міхур шлунка, випрямлення кута Гіса, антиперистальтичні рухи стравоходу (рис. 2). Під час рентгенологічного дослідження було виявлено рецидивну ГСОД: у 1 групі — у 10 (13,5 %), у 2 групі — у 5 (13,5 %) пацієнтів, у 3 групі — у 2 (10,0 %) пацієнтів.

При оцінці ЯЖ пацієнтів після оперативних втручань виявлено, що у 1 групі середній показник ЯЖ за опитувальником GERD-HRQL становив ( $11,0 \pm 5,5$  (3–35)) бала, у 2 групі — ( $19,0 \pm 8,0$  (3–35)) бала, у 3 групі — ( $16,0 \pm 7,3$  (3–35)) бала, тобто був досить високим у всіх групах. Розподіл за задоволеністю станом у 1 групі був таким: задоволені — 34 пацієнти (45,9 %), частково задоволені — 24 пацієнти (32,4 %), незадоволені — 16 пацієнтів (21,6 %). Розподіл за задоволеністю станом у 2 групі був таким: задоволені — 16 пацієнтів (43,2 %), частково задоволені — 14 пацієнтів (37,8 %), незадоволені — 7 пацієнтів (19,0 %). Розподіл за задоволеністю

станом у 3 групі був таким: задоволені — 9 пацієнтів (45,0 %), частково задоволені — 8 пацієнтів (40,0 %), незадоволені — 3 пацієнти (15,0 %).

У термін від 2 до 4 років після операцій ускладнення мали місце у 40 (54,1 %) пацієнтів 1 групи, у 14 (37,8 %) — 2 групи та у 6 (30,0 %) — 3 групи, без вірогідної різниці між групами ( $p > 0,05$ ).

Водночас при оцінці окремих видів ускладнень встановлено, що дисфагія та пілороспазм в 7 та 5 разів частіше виявлялися в 1 групі порівняно як з 2, так і з 3 групою відповідно ( $p < 0,05$ ). Диспептичні розлади найчастіше спостерігали також в 1 групі — 33,8 % випадків, що переважало частоту виявлення в 2 та 3 групах в 6,7 та 4,1 раза відповідно ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

У віддаленому періоді після виконання операцій анатомічний рецидив ГСОД діагностовано з однаковою частотою при застосуванні методик Nissen та Toupet — 13,5 % випадків (табл. 3). Анатомічний рецидив ГСОД найчастіше встановлено після виконання оперативних втручань за методикою Dor — 20,0 % випадків, тоді як поєднання анатомічного та функціонального рецидивів частіше спостерігали після виконання операцій за методикою Toupet — 13,5 % випадків. За частотою анатомічних рецидивів вірогідної різниці між групами не виявлено ( $p > 0,05$ ).

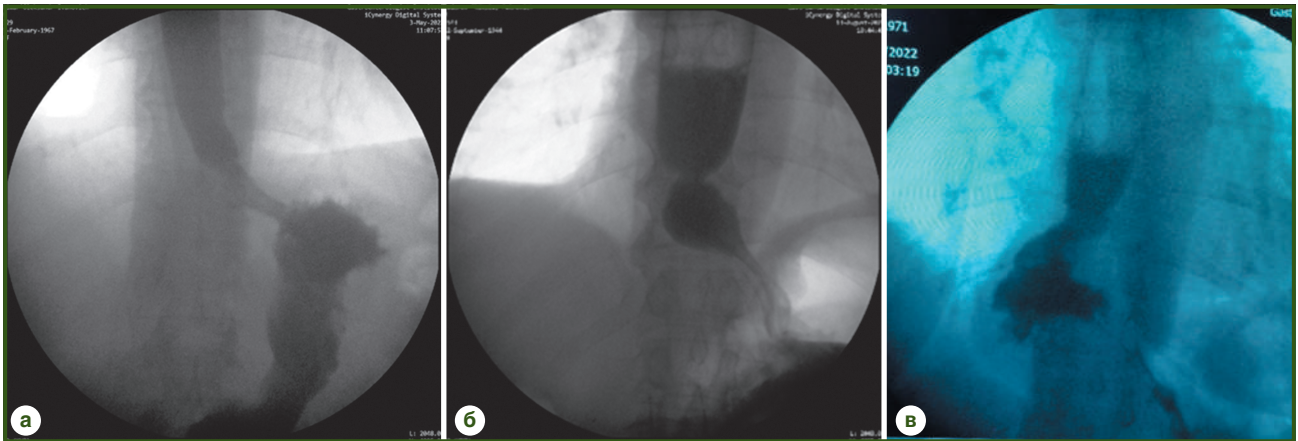
**Таблиця 1 — Порівняння клінічних проявів у віддаленому післяопераційному періоді в обстежених пацієнтів**

Показник	1 група Nissen (n = 74)		2 група Toupet (n = 37)		3 група Dor (n = 20)	
	n	%	n	%	n	%
Дисфагія	28	37,8	0	0	1	5,0**
Регургітація	3	4,1	5	13,5	5	25,0**
Кашель	2	2,7	3	8,1	4	20,0**
Нудота	5	6,8	4	10,8	1	5,0
Відрижка	14	18,9	8	21,6	4	20,0
Печія	2	2,7	6	16,2*	4	20,0**
Здуття	30	40,5	7	18,9*	1	5,0**
Тяжкість у животі після їжі	25	33,8	3	8,1*	1	5,0**
Біль (загальний показник)	21	28,3	1	2,7*	1	5,0**

**Примітки:** \* —  $p < 0,05$  — вірогідність різниці показників 1 та 2 груп; \*\* —  $p < 0,05$  — вірогідність різниці показників 1 та 3 груп.



**Рисунок 1 — Ендоскопічні ознаки зміщення фундоплікаційної манжетки: а), б) огляд стравохідно-шлункового переходу з боку стравоходу; в) огляд стравохідно-шлункового переходу з боку шлунка**



**Рисунок 2** — Рентгенологічне дослідження пацієнтів: а) відсутній газовий міхур у шлунку та тупий кут Гіса; б) рентгенологічні ознаки стриктури стравоходу; в) рецидивна ГСОД після лапароскопії, фундоплекції за Nissen — розширення стравоходу у верхній та середній третині та звуження в дистальному відділі, переміщення фундального відділу шлунка в грудну порожнину

## Обговорення

Основною причиною виникнення ГСОД є порушення функціонування антирефлюксного бар'єра, який забезпечує фізіологічна кардія. Під поняттям фізіологічної кардії розуміють анатомічні утворення ділянки стравохідно-шлункового переходу, які забезпечують його клапанну функцію, а саме дещо підвищений тонус черевного відділу стравоходу (зона нижнього сфінктера стравоходу); більш високий (на 10 мм вод.ст.) тиск у цій частині стравоходу, ніж у шлунку; гострий кут Гіса (кут між стінкою стравоходу і дном шлунка) — чим він гостріше, тим потужніше клапанний ефект кардії; клапан Губарева, що являє собою складку слизової, утворену в

місці переходу медіальної стінки стравоходу в медіальну стінку дна шлунка; газовий міхур шлунка, який підтримує функцію клапана Губарева; ніжки стравохідного отвору діафрагми (частіше медіальна), що утворюють м'язове кільце навколо стравоходу; ліва шлункова артерія, яка частково фіксує абдомінальний і грудний відділи стравоходу; діафрагмально-стравохідна мембрана Лаймера — Бертеллі — серозна оболонка, що покриває і фіксує абдомінальний відділ стравоходу.

Неспроможністю фізіологічної кардії супроводжуються такі захворювання, як ГЕРХ та ГСОД [1, 3]. Діагностика ГСОД ґрунтується на клінічній картині та інструментальних методах дослідження.

**Таблиця 2** — Післяопераційні ускладнення в обстежених пацієнтів

Післяопераційні ускладнення	1 група Nissen (n = 74)		2 група Toupet (n = 37)		3 група Dor (n = 20)	
	n	%	n	%	n	%
Пілороспазм	19	25,6	2	5,4*	1	5,0**
Дисфагія	28	37,8	2	5,4*	1	5,0**
Диспептичні розлади	25	33,8	3	8,1*	1	5,0**
Рефлюкс-езофагіт	11	14,8	5	13,5	1	5,0
Gas-bloat-синдром	3	4,1	0	0	0	0
Стриктури стравоходу	2	2,6	0	0	0	0
Повторні операції	7	9,5	2	5,4	1	5,0

**Примітки:** \* —  $p < 0,05$  — вірогідність різниці показників 1 та 2 групи; \*\* —  $p < 0,05$  — вірогідність різниці показників 1 та 3 групи.

**Таблиця 3** — Рецидиви ГСОД у післяопераційному періоді в обстежених пацієнтів

Показник	1 група Nissen (n = 74)		2 група Toupet (n = 37)		3 група Dor (n = 20)	
	n	%	n	%	n	%
Анатомічний рецидив	10	13,5	5	13,5	2	10,0
Функціональний рецидив	11	14,8	4	10,8	4	20,0
Анатомічний і функціональний рецидив	5	6,8	5	13,5	1	5,0

Єдиний радикальний спосіб ліквідувати ГСОД й усунути гастроєзофагеальний рефлюкс — оперативне втручання, що направлене на відновлення насамперед антирефлюксної функції фізіологічної кардії шлунка. Сьогодні найпоширенішими серед більшості хірургічних методів лікування ГСОД є операції за Nissen, Toupet та Dog, метою яких є відновлення фізіологічного кута Гіса і створення штучного шлунково-стравохідного клапана [8, 9, 12, 13]. Збільшення протяжності і тиску НСС досягається за допомогою однієї з методик фундоплікації. Спосіб Nissen: дно шлунка на 360° обертається навколо внутрішньочеревного відділу стравоходу у вигляді манжети. При виконанні фундоплікації за Toupet дно шлунка обертають на 180 або 270° навколо внутрішньочеревного відділу стравоходу по задній поверхні. При фундоплікації за Dog дно шлунка на 180° обертається навколо стравоходу по передній поверхні і рідко виконуються кардіопексії з використанням круглої зв'язки печінки і калібруванням кардії із задньою гастропексією [14, 15].

За даними нашого дослідження, питома вага пацієнтів, незадоволених станом свого здоров'я, була досить високою та становила 21,6 % пацієнтів після фундоплікації за Nissen, 19,0 % пацієнтів після фундоплікації за Toupet та 15,0 % пацієнтів після фундоплікації за Dog. Середня бальна оцінка ЯЖ в післяопераційному періоді, за даними опитувальника GERD-HRQL, була досить високою та істотно не відрізнялася між групами: у 1 групі становила (11,0 ± 5,5) бала, у 2 групі — (19,0 ± 8,0) бала, у 3 групі — (16,0 ± 7,3) бала.

За наших даними, післяопераційні ускладнення у віддаленому періоді мали місце у 40 (54,1 %) пацієнтів 1 групи (пілороспазм, дисфагія, диспептичні розлади, рефлюкс-езофагіт, стриктури стравоходу), у 14 (37,8 %) пацієнтів 2 групи та у 6 (30,0 %) пацієнтів 3 групи. За частотою пілороспазму вірогідна різниця була виявлена між показниками 1 та 2 групи і показниками 1 та 3 групи ( $p < 0,05$ ), за частотою дисфагії вірогідна різниця була виявлена між показниками 1 та 2 групи і показниками 1 та 3 групи ( $p > 0,05$ ). Було встановлено, що дисфагія та пілороспазм в 7 та 5 разів частіше виявлялися в 1 групі порівняно як з 2, так і з 3 групою відповідно ( $p < 0,05$ ). Диспептичні розлади найчастіше спостерігали також в 1 групі — 33,8 % випадків, що переважало частоту виявлення в 2 та 3 групах в 6,7 та 4,1 раза відповідно ( $p < 0,05$ ).

У віддаленому періоді після виконання операцій анатомічний рецидив ГСОД діагностовано з однаковою частотою при застосуванні методик Nissen та Toupet — 13,5 % випадків. Анатомічний рецидив ГСОД найчастіше встановлено після виконання оперативних втручань за методикою Dog — 20,0 % випадків, тоді як поєднання анатомічного та функціонального рецидивів частіше спостерігали після виконання операцій за методикою Toupet — 13,5 % випадків.

На нашу думку, причини невдач застосованих антирефлюксних втручань пов'язані з недоліками їх виконання, а саме з руйнуванням складових фізіологічної кардії: при мобілізації фундального відділу шлунка руйнуються діафрагмально-фундальна, діафрагмально-

селезінкова, шлунково-селезінкова та шлунково-підшлункова зв'язки; новоутворена манжета, яка обгортає стравохід, розташовується нефізіологічно і може призводити до дисфагії; руйнується газовий міхур шлунка, кут Гіса, клапан Губарева, діафрагмальний компонент механізму замикання фізіологічної кардії; руйнується відмежування середостіння та абдомінального відділу стравоходу від черевної порожнини, що призводить до gas-bloat-синдрому [2, 16–18].

Лапароскопічна пластика ГСОД залишається складним завданням, яке повинно бути спрямоване на збереження та відновлення анатомо-функціональних властивостей фізіологічної кардії при хірургічному лікуванні ГСОД та поліпшення якості життя пацієнтів у післяопераційному періоді [19, 20].

## Висновки

1. Частка пацієнтів, які незадоволені результатами оперативного втручання за даними GERD-HRQL, після фундоплікації за Nissen становила 21,6 % хворих (11,0 ± 5,5 бала), після фундоплікації за Toupet — 19,0 % (19,0 ± 8,0 бала), після фундоплікації за Dog — 15,0 % (16,0 ± 7,3 бала).

2. Невдачі відомих способів антирефлюксних лапароскопічних втручань при ГСОД пов'язані з руйнуванням складових фізіологічної кардії і мали місце у 40 (54,1 %) пацієнтів 1 групи (пілороспазм, дисфагія, диспептичні розлади, рефлюкс-езофагіт, стриктури стравоходу), у 14 (37,8 %) пацієнтів 2 групи та у 6 (30,0 %) пацієнтів 3 групи.

3. Фундоплікація за Nissen у післяопераційному періоді значно частіше супроводжувалася дисфагією та пілороспазмом порівняно з фундоплікаціями за Toupet та Dog ( $p < 0,05$ ).

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

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

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

## Список літератури

1. Матвійчук Б.О., Гурасівський А.А., Стасишин А.Р. Досвід виконання лапароскопічних операцій у хворих із грижами стравохідного отвору діафрагми та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Клінічна хірургія*. 2018. Т. 85. № 12. С. 23–25. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIKh\\_2018\\_85\\_12\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIKh_2018_85_12_8).
2. Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В., Бабій О.М., Зеленюк О.В., Тарабаров С.О., Галінський О.О. *Діагностика та хірургічна корекція неспроможності фізіологічної кардії при грижах*

стравохідного отвору діафрагми. *Гастроентерологія*. 2022. Т. 56. № 1. С. 48-53. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.1.2022.487>.

3. Grubnyk V.V., Grubnyk V.V., Tkachenko O.I. Використання сітчастих імплантів при лапароскопічному лікуванні великих гриж стравохідного отвору діафрагми. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. 2020. № 3. С. 17-23. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.3.11123>.

4. 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](http://nbuv.gov.ua/UJRN/shpkhir_2015_4_12).

5. Andolfi C., Plana A., Furno S., Fisichella P.M. Paraesophageal Hernia and Reflux Prevention: Is One Fundoplication Better than the Other? *World J Surg*. 2017. Vol. 10. № 4. P. 2573-2582. doi: [10.1007/s00268-017-4062-z](https://doi.org/10.1007/s00268-017-4062-z).

6. Ghisa M., Della Coletta M., Barbuscio I., Marabotto E., Barberio B., Frazzoni M. et al. Updates in the field of non-esophageal gastroesophageal reflux disorder. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019. № 13. P. 827-838. DOI: [10.1080/17474124.2019.1645593](https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1645593).

7. Nurczyk K., Corpo M.D., Patti M.G. Hiatal hernia. *Benign Esophageal Disease: Modern Surgical approaches and Techniques*. Springer. 2021. Vol. 3 P. 59-71. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-51489-1>.

8. Степанов Ю.М., Пролом Н.В. Диагностика і хірургічне лікування гриж стравохідного отвору діафрагми. Київ: Видавництво Заславський О.Ю., 2021. 254 с.

9. Kanani Z., Gould J.C. Laparoscopic fundoplication for refractory GERD: a procedure worth repeating if needed. *Surg Endosc*. 2021. № 35. P. 298-302. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07396-9>.

10. Su F., Zhang C., Ke L., Wang Z., Li Y., Li H., Du Z. Efficacy comparison of laparoscopic Nissen, Toupet and Dor fundoplication in the treatment of hiatal hernia complicated with gastroesophageal reflux disease. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2016. Vol. 19. № 9. P. 1014-1020. Chinese. PMID: 27680070.

11. Guidozi N., Wiggins T., Ahmed R., George B.H., Shehraz R.M., Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and pooled analysis. *Diseases of the Esophagus*. 2019. Vol. 32. № 9. doi: [10.1093/dote/doz031](https://doi.org/10.1093/dote/doz031), <https://doi.org/10.1093/dote/doz031>.

12. Rajkomar K., Berney C.R. Large hiatus hernia: time for a paradigm shift? *BMC Surg*. 2022. № 264. 22 p. <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01705-w>.

13. Trepanier M., Dumitra T., Sorial R., Sibli A., Vassiliou M., Fried G.M., Feldman L.S., Ferri L.E., Lee L., Mueller C.L. Comparison of Dor and Nissen fundoplication after laparoscopic paraesophageal hernia repair. *Surgery*. 2019. Vol. 166. № 4. P. 540-546. doi: [10.1016/j.surg.2019.06.031](https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.06.031).

14. Shukri M.J., Watson D.I., Lally C.J., Devitt P.G., Jamieson G.G. Laparoscopic anterior 90 degree fundoplication for reflux or large hiatus hernia. *ANZ J Surg*. 2008. Vol. 78. № 3. P. 123-7. doi: [10.1111/j.1445-2197.2007.04385.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2007.04385.x).

15. Du X., Hu Z., Yan C., Zhang C., Wang Z., Wu J. A meta-analysis of long follow-up outcomes of laparoscopic Nissen (total) versus Toupet (270°) fundoplication for gastro-esophageal reflux disease based on randomized controlled trials in adults. *BMC Gastroenterol*. 2016. Vol. 16. № 1. P. 88. doi: [10.1186/s12876-016-0502-8](https://doi.org/10.1186/s12876-016-0502-8).

16. Tan G., Yang Z., Wang Z. Meta-analysis of laparoscopic total (Nissen) versus posterior (Toupet) fundoplication for gastroesophageal reflux disease based on randomized clinical trials. *ANZ J Surg*. 2011. Vol. 81. № 4. P. 246-52. doi: [10.1111/j.1445-2197.2010.05481.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2010.05481.x).

17. Cai W., Watson D.I., Lally C.J., Devitt P.G., Game P.A., Jamieson G.G. Ten-year clinical outcome of a prospective randomized clinical trial of laparoscopic Nissen versus anterior 180(degrees) partial fundoplication. *Br J Surg*. 2008. Vol. 95. № 12. P. 1501-5. doi: [10.1002/bjs.6318](https://doi.org/10.1002/bjs.6318).

18. Clapp B., Hamdan M., Mandania R. et al. Is fundoplication necessary after paraesophageal hernia repair? A meta-analysis and systematic review. *Surg Endosc*. 2022. № 36. P. 6300-6311. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09024-0>.

19. Turner B., Helm M., Hetzel E., Schumm M., Gould J.C. The relationship between gastroesophageal junction integrity and symptomatic fundoplication outcomes. *Surg Endosc*. 2020. Vol. 34. № 3. P. 1387-1392. doi: [10.1007/s00464-019-06921-9](https://doi.org/10.1007/s00464-019-06921-9). Epub 2019 Jun 18. PMID: 31214803.

20. Zhang X., He S., Xu Z., Liu Y., Feng C., Tang S., Wu L., Liu T. The prevalence of coronary atherosclerosis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease ready for antireflux surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2022. Vol. 101. № 45. e31430. doi: [10.1097/MD.00000000000031430](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031430). PMID: 36397394; PMCID: PMC9666116.

Отримано/Received 22.01.2023

Рецензовано/Revised 07.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 13.02.2023 ■

#### Information about authors

Nataliya Prolom, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Surgery of digestive organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: [gastro@amnu.gov.ua](mailto:gastro@amnu.gov.ua); <https://orcid.org/0000-0001-8134-8735>

Oleksandr Babiy, MD, PhD, Head of the Department of Surgery of digestive organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: [Aleksandr\\_babiy@ukr.net](mailto:Aleksandr_babiy@ukr.net); <https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

Boris Shevchenko, MD, PhD, Professor, Chief Researcher of the Department of Surgery of Digestive organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medicine Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: [shebef1945@gmail.com](mailto:shebef1945@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-9253-4883>

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

Simonova O.V., PhD, senior researcher of the department of mini-invasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: [olenasim@gmail.com](mailto:olenasim@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-7954-1333>

Oleksandr Zelenyuk, PhD, Chief of the Department of Surgery of digestive organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: [zeleniuk.a.v@gmail.com](mailto:zeleniuk.a.v@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-3703-7064>

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

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

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

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

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

### Causes of failures of known methods of antireflux laparoscopic interventions for hiatal hernias

**Abstract. Background.** The objective: to compare the effectiveness and safety of known laparoscopic antireflux interventions in the treatment of hiatal hernia and to detect the causes for their failure in a retrospective study. **Materials and methods.** In a retrospective comparative study, the long-term results of using the main methods of laparoscopic plastic surgery for hiatal hernias of various types and degrees were analyzed. Seventy-four (56.5 %) patients who underwent Nissen fundoplication were included in group 1. Group 2 consisted of 37 (28.2 %) people who underwent Toupet fundoplication and group 3 included 20 (15.3 %) patients who underwent Dor fundoplication. The study includes patients operated in the clinic of the institute over a 7-year period, with the possibility of clinical evaluation of long-term results and the exclusion of factors affecting the results of plastic surgery. All patients underwent X-ray and endoscopic examinations of the esophagus, stomach, duodenum, as well as manometry. **Results.** When analyzing the complaints of patients from groups 1–3 in the postoperative period, it can be noted that the most statistically significant indicators were dysphagia, regurgitation, cough, heartburn, bloating, stomach heaviness, pain behind the sternum ( $p < 0.05$ , exact F test). During endoscopic examination, reflux esophagitis was detected in 16 (21.6 %) patients of group 1, in 7 (18.9 %) of group 2, and in 2 (10.0 %) patients of group 3. Erosions of the lower third of the esophagus were found in 14 (18.9 %) patients from group 1, in 6 (16.2 %) from group 2, and in 2 (10.0 %) patients from group 3. Esophageal stricture was detected in 1 (1.4 %) patient from group 1 in the postoperative period during endoscopic examination. Signs of a "second entrance" to the stomach were found in 16 (13.5 %) patients of group 1, in 5 (13.5 %) of group 2, and in 2 (10.0 %) of group 3. Dislocation of the fundoplication cuff was noted in 1 (1.3 %) patient of group 1, resulting in deformation of the esophagogastric junction and pain syndrome. Pylorospasm was found in 8 (8.8 %) patients from group 1, in 3 (2.9 %) from group 2 and in 1 (5.0 %) patient from group 3. During the X-ray examination, recurrent hiatal hernia was detected: in group 1 — in 10 (13.5 %) cases, in group 2 — in 5 (13.5 %), in group 3 — in

2 (10.0 %). When assessing the quality of life of patients after surgical interventions, it was found that in group 1, the average score on the Gastroesophageal Reflux Disease — Health-Related Quality of Life (GERD-HRQL) questionnaire was ( $11.0 \pm 5.5$  (3–35) points, in group 2 — ( $19.0 \pm 8.0$  (3–35)), in group 3 — ( $16.0 \pm 7.3$  (3–35)) points, which was quite high in all groups. The distribution of satisfaction with the condition in group 1 was as follows: satisfied — 34 (45.9 %) patients, partially satisfied — 24 (32.4 %), unsatisfied — 16 (21.6 %). The distribution of satisfaction with the condition in group 2 was as follows: satisfied — 16 (43.2 %) patients, partially satisfied — 14 (37.8 %), unsatisfied — 7 (19.0 %). The distribution of satisfaction with the condition in group 3 was as follows: satisfied — 9 (45.0 %) patients, partially satisfied — 8 (40.0 %), unsatisfied — 3 (15.0 %). In the distant postoperative period, complications (pylorospasm, dysphagia, dyspeptic disorders, reflux esophagitis, esophageal strictures) occurred in 40 (54.1 %) patients of group 1, in 14 (37.8 %) of group 2, and in 6 (30.0 %) of group 3. There were no significant differences in the frequency of postoperative complications between groups (54.1 vs. 37.8 %,  $p > 0.05$ , exact F test; 54.1 vs. 30.0 %,  $p > 0.05$ , exact F test; 37.8 vs. 30.0 %,  $p > 0.05$ , exact F test). **Conclusions.** 1. The number of patients who are unsatisfied with the results of surgery according to GERD-HRQL questionnaire, was 21.6 % ( $11.0 \pm 5.5$ ) points) after Nissen fundoplication, 19.0 % ( $19.0 \pm 8.0$ ) points) after Toupet fundoplication, and 15.0 % ( $16.0 \pm 7.3$ ) points) after Dor fundoplication. 2. Failures of the known methods of antireflux laparoscopic interventions for hiatal hernia are associated with the destruction of the components of the physiological cardia and occurred in 40 (54.1 %) patients of group 1 (pylorospasm, dysphagia, dyspeptic disorders, reflux esophagitis, esophageal strictures), in 14 (37.8 %) in group 2 and in 6 (30.0 %) in the third group. 3. Nissen fundoplication in the postoperative period was significantly more often accompanied by dysphagia and pylorospasm compared to Toupet and Dor fundoplications ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** incompetence of the gastric cardia; hiatal hernia; laparoscopic fundoplication; cruroraphy



## Номенклатура та діагностика серонегативної целиакії і хронічних ентеропатій, не пов'язаних із целиакією, у дорослих

**Резюме.** Атрофія ворсинок тонкої кишки — це один з головних гістопатологічних проявів хронічної ентеропатії. У більшості випадків цей стан обумовлений целиакією. Целиакія — це аутоімунне захворювання, що виникає в генетично схильних осіб, характеризується ураженням слизової оболонки тонкої кишки (Т-клітинно-опосередкована ентеропатія) на тлі впливу глютену і лікується за допомогою довічної безглютенової дієти. Діагностика класичної целиакії не викликає труднощів. Діагностичні алгоритми відпрацьовані роками. Проблеми з встановленням діагнозу виникають тоді, коли атрофія ворсинок тонкої кишки виникає в пацієнтів із симптомами з боку шлунково-кишкового тракту, у яких специфічні для целиакії антитіла негативні. Диференціальна діагностика атрофії ворсинок тонкої кишки без серологічних маркерів целиакії в дорослих виконується між серонегативною целиакією і хронічними ентеропатіями, не пов'язаними із целиакією. Довгий час існувала діагностична й клінічна невизначеність щодо цих станів. Ця невизначеність призводила до помилкових діагнозів, а також збільшувала кількість людей, які дотримувались безглютенової дієти без нагальної потреби. У період з вересня 2019 р. по липень 2021 р. міжнародна робоча група з 13 гастроентерологів із шести країн провела роботу над створенням консенсусу щодо номенклатури й діагностики серонегативної целиакії та хронічних ентеропатій, не пов'язаних із целиакією, у дорослих.

**Ключові слова:** атрофія ворсинок слизової оболонки тонкої кишки; целиакія; серонегативна целиакія; хронічні ентеропатії, не пов'язані із целиакією; безглютенова дієта

### Вступ

Атрофія ворсинок (АВ) тонкої кишки — це один з головних гістопатологічних проявів хронічної ентеропатії [1]. У більшості випадків це обумовлено целиакією. За даними експертів ВООЗ, целиакія — аутоімунне захворювання в генетично схильних осіб, що перебігає з ураженням слизової оболонки тонкої кишки (Т-клітинно-опосередкована ентеропатія) при безпосередньому впливі глютену (білок злакових, що міститься в пшениці, житі, ячмені) [2].

Діагностика класичної целиакії не викликає труднощів і має чотири етапи: клінічний — відбір пацієнтів з класичною симптоматикою або з груп ризику; лабораторний — серологічна діагностика з визначенням титрів специфічних для целиакії антитіл; інструментальний (виконання езофагогастродуоденоскопії з біопсією сли-

зової оболонки дванадцятипалої кишки (ДПК)); морфологічний. Лабораторна діагностика целиакії полягає в проведенні серологічного аналізу крові з визначенням титрів антитіл до тканинної трансглютамінази IgA (ТТГ IgA) (чутливість 90–98 %, специфічність 95–97 %), ендомізіуму (ЕМА IgA) (чутливість 85–98 %, специфічність 97–100 %) і/або пептидів гліадину [3].

Діагностичні проблеми з'являються, коли АВ виникає в пацієнтів, які мають симптоми з боку шлунково-кишкового тракту при виключенні діагнозу целиакії. У даному випадку в першу чергу необхідно виключити фактор діагностичної помилки: переконатися, що обробка й аналіз зразків сироватки та біоптату проводилися правильно. У разі відсутності помилки пошуки необхідно проводити за двома напрямками: серонегативна целиакія (СЦ) і хронічні ентеропатії, не пов'язані

з целиакією (ХЕНЦ). Диференціальна діагностика між СЦ і ХЕНЦ є непростим завданням. Найчастіша помилка: пацієнтам з ентеропатіями, не пов'язаними із целиакією, встановлюють діагноз СЦ, що призводить до необґрунтованого призначення безглютенової дієти (БГД). Причини цих помилок різні: рідкість ХЕНЦ, схожість клінічних і гістопатологічних даних, відсутність специфічних біомаркерів для деяких із цих станів. Крім того, досі відсутні загальноприйняті визначення й діагностичні критерії для більшості ентеропатій, не пов'язаних із целиакією [4].

З усього цього випливає очевидна необхідність знайти консенсус щодо номенклатури й діагностичних критеріїв. Необхідні чіткі й зрозумілі критерії діагностики, щоб уникнути помилкових діагнозів.

Міждисциплінарна робоча група зі спеціальними знаннями щодо діагностики й лікування целиації та ХЕНЦ була створена на 16 міжнародному симпозіумі із целиації в Парижі 5–7 вересня 2019 р., щоб дати відповіді на ці питання. Остаточні діагностичні критерії називаються Паризьким консенсусом. Ця робоча група зосередилася на захворюваннях, які виникають у дорослих, і не розглядає педіатричні аспекти.

### Робота над Паризьким консенсусом

Тринадцять гастроентерологів із шести країн (Італії, США, Великої Британії, Фінляндії, Франції та Нової Зеландії) були запрошені до роботи над консенсусом під час Паризького симпозіуму гастроентерологів у 2019 році. Члени робочої групи мали визнаний міжнародний досвід у діагностиці, клінічному веденні й наданні допомоги дорослим пацієнтам із целиакією та ХЕНЦ [5]. Після набору експертної групи з вересня 2019 року по липень 2021 року було проведено трьохетапний процес «Дельфі», щоб перетворити думки експертів у груповий консенсус. Метод «Дельфі», або метод експертних оцінок — це один з основних методів науково-технічного прогнозування, який ґрунтується на припущенні, що на основі думок експертів можна збудувати адекватну модель майбутнього розвитку об'єкта прогнозування [6].

Робота проводилася за двома основними напрямками: прояснити й окреслити умови, які слід враховувати при диференціальній діагностиці АВ з негативною серологією щодо целиації, і класифікувати їх за діагностичними категоріями; надати визначення й діагностичні критерії для ХЕНЦ і СЦ.

### Перша фаза: ідентифікація та класифікація

Підхід до диференціальної діагностики ентеропатій з АВ із негативною серологією щодо целиації викликає труднощі, оскільки причини їх виникнення неоднорідні [7]. Членів комісії попросили надати список ентеропатій, що викликають АВ, а також попросили проголосувати за класифікацію їх у такі групи: (I) ХЕНЦ, які створюють проблему диференціальної діагностики із СЦ; (II) ХЕНЦ, які не створюють проблеми диференціальної діагностики із СЦ через схожу клінічну і/або гістопатологічну картину; і (III) стани, роль яких у виникненні АВ не визначена, тому їх не слід

брати до уваги. Поріг досягнення згоди на цьому етапі був встановлений на рівні  $\geq 70\%$  усіх членів комісії, які голосували. ХЕНЦ, що не досягли необхідного порогу, додатково не оцінювалися.

### Друга фаза: номенклатура і діагностичні критерії ХЕНЦ

ХЕНЦ, що входили до I групи, на першому етапі голосування обговорювалися індивідуально за допомогою опитування електронною поштою для досягнення згоди щодо визначень і діагностичних критеріїв. Для кожної ХЕНЦ було організовано окремий раунд голосування. Відповіді в кожному раунді голосування надсилалися електронною поштою всім учасникам дискусії, щоб підтримувати неупереджений та анонімний підхід. Діагностичні критерії враховувалися лише тоді, коли принаймні 70 % учасників дискусії проголосували за них.

### Третя фаза: номенклатура і діагностичні критерії СЦ

Хоча вже відомо, що целиація може мати негативну серологію, термін «СЦ» був прийнятий протягом багатьох років для позначення відмінних і гетерогенних клінічних діагнозів [8]. Це спричинило плутанину: чи визначає термін «СЦ» одну патологію, чи покриває спектр різних станів, що мають спільні клінічні прояви й патогенез. Тому було проведено перший тур голосування, щоб визначити наявність різних форм СЦ. За результатами першого туру було проведено другий тур голосування для визначення діагностичних критеріїв.

### Результати

Табл. 1 демонструє результати проведеного відбору.

### Діагностичні критерії ХЕНЦ, що створюють проблеми в диференціальній діагностиці із СЦ

Ці ентеропатії характеризуються різним ступенем АВ тонкої кишки, що не відповідає на призначену БГД, і негативною серологією щодо целиації. Також для цих станів характерна мальабсорбція різного ступеня вираженості. До цієї групи входить: автоімунна ентеропатія, загальний варіабельний імунодефіцит (ЗВІД), тропічний спру, лямбліоз, індолентний Т-клітинний лімфопроліферативний розлад шлунково-кишкового тракту, ідіопатична атрофія ворсинок.

### Автоімунна ентеропатія

Автоімунна ентеропатія (АЕ) — це рідкісне захворювання імунної системи, що частіше виникає в немовлят, маленьких дітей і (рідше) в дорослих, викликаючи діарею, блювання та інші симптоми з боку шлунково-кишкового тракту [9]. На основі голосів учасників робочої групи розробили діагностичні критерії АЕ:

1. Тяжкі симптоми мальабсорбції (хронічна діарея, втрата ваги, дефіцит харчування й порушення електrolітного балансу), що не відповідають на будь-які дієтичні обмеження [10].

**Таблиця 1 — Список ентеропатій з атрофією ворсинок тонкої кишки та негативною серологією щодо целіакії, оцінених консенсусною групою і розподілених на діагностичні категорії**

Спектр СЦ	ХЕНЦ, що створюють проблеми в диференціальній діагностиці з формами СЦ	ХЕНЦ, що не створюють проблем у диференціальній діагностиці з формами СЦ	Не слід розглядати як причину АВ
<ul style="list-style-type: none"> <li>— СЦ</li> <li>— СЦ, пов'язана з дефіцитом IgA</li> <li>— СЦ, пов'язана із загальним варіабельним імунodefіцитом</li> <li>— Герпетичформний дерматит</li> <li>— Особа на БГД</li> <li>— Імуносупресивна терапія</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Автоімунна ентеропатія</li> <li>— Загальний варіабельний імунodefіцит</li> <li>— Тропічний спру</li> <li>— Лямбліоз</li> <li>— Індолентний Т-клітинний лімфопроліферативний розлад шлунково-кишкового тракту</li> <li>— Ідіопатична атрофія ворсинок</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Т-клітинна лімфома, асоційована з ентеропатією I типу</li> <li>— Т-клітинна лімфома, асоційована з ентеропатією II типу</li> <li>— Хвороба Крона</li> <li>— ВІЛ-асоційована ентеропатія</li> <li>— Ятрогенні ентеропатії</li> <li>— Еозинофільний ентерит</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Виразка дванадцятипалої кишки</li> <li>— НПЗП-індуковані ентеропатії</li> <li>— Хелікобактерна інфекція</li> </ul>

2. IgA/IgG-позитивні антиентероцитарні антитіла.
3. Негативні серологічні дослідження на целіакію.
4. Виключення інших причин АВ.

Інші важливі аспекти, які слід враховувати:

1. Наявність супутніх автоімунних станів.
2. Клінічна відповідь на імуносупресивну терапію.
3. Лімфоцитоз глибоких крипт і/або інфільтрація їх плазматичними клітинами, нейтрофільний криптит, відсутність/зменшення клітин Панета при гістологічному дослідженні слизової дванадцятипалої кишки.

4. Позитивні сироваткові антитіла до AIE 75KD (імуоферментний аналіз) або неорганоспецифічні автоантитіла. Типування HLA не має значення для діагностики автоімунної ентеропатії [11].

Не було знайдено консенсусу щодо наступних пунктів:

- відсутність тяжких імунodefіцитів;
- діагностична роль сироваткових антитіл до антибактеріальних клітин;
- ураження інших ділянок шлунково-кишкового тракту.

### **Ентеропатія, пов'язана із загальним варіабельним імунodefіцитом**

Загальний варіабельний імунodefіцит — первинний імунodefіцит, який об'єднує групу синдромів з різними фенотипами, що характеризуються дефектом синтезу антитіл і клітинного імунітету. Це одна з найпоширеніших форм первинного імунodefіциту [12]. Клінічними проявами ЗВІД є бактеріальні інфекції дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту, синдром мальабсорбції, вірусні інфекції (рецидивуючі герпетичні інфекції, гепатити, тяжкі ентеровірусні енцефаліти або поліомієлітоподібні захворювання), автоімунні захворювання у вигляді цитопеній, ревматоїдного артриту. Відомо, що ЗВІД може бути пов'язаний з АВ, але поширеність і причини залишаються недостатньо вивченими. Для діагностики ентеропатії, асоційованої із ЗВІД, необхідна відповідність наступним критеріям:

1. Наявність шлунково-кишкових симптомів незалежно від їх вираженості (від спорадичної діареї до синдрому вираженої мальабсорбції).

2. Діагностика ЗВІД за критеріями Європейського й Американського товариства імунологів [13].

3. АВ.

4. Виключення інших причин АВ.

Інші важливі аспекти, які слід враховувати:

1. Дуоденальний внутрішньоepітelialний лімфоцитоз.
2. Запалення в lamina propria.
3. Криптовий апоптоз у кишкового epітelialі.
4. Симптоми, схожі на хворобу «трансплантат проти хазяїна».

Не було знайдено консенсусу щодо наступних пунктів:

1. Зв'язок з мікроскопічним колітом і запальними захворюваннями кишечника.
2. Зв'язок з лімфоцитарним і атрофічним гастритом.
3. Зменшення плазматичних клітин у слизовій оболонці, олікулярна/вузлова лімфоїдна гіперплазія, ушкодження/гранульоми, подібні до хвороби Крона.

### **Тропічний спру**

Тропічний спру — це хронічне захворювання, що супроводжується синдромом мальабсорбції, АВ (найчастіше легкого ступеня) з внутрішньоepітelialним лімфоцитозом слизової оболонки тонкої кишки. Захворювання виникає в тропічних країнах. Особливо часто — у регіонах Південної Азії, Південно-Східної Азії, Африки та Південної Америки. Важливо, щоб з моменту відвідування минуло щонайменше 2 місяці. Ще однією умовою виникнення хвороби є перебування в неналежних гігієнічних умовах [14]. Обов'язковим елементом діагностики є виключення інших причин АВ, а також швидка клінічна й гістологічна відповідь на курс антибіотикотерапії. Біохімічні відхилення у вигляді дефіциту вітаміну B<sub>12</sub>: розвиток мегалобластної анемії та дефіциту жиророзчинних вітамінів, що може бути допоміжним елементом для встановлення діагнозу. HLA-типування не відіграє діагностичної ролі. Не було знайдено консенсусу щодо твердження, що при тропічному спру ураження клубової кишки є більш вираженим, ніж ураження дванадцятипалої кишки.

### Лямбліоз

Лямбліоз — це паразитарне захворювання, що викликається *Giardia duodenalis* (також відомою як *G.lambliа* і *G.intestinalis*). Клінічна картина дуже варіабельна: від вираженого синдрому мальабсорбції до безсимптомного перебігу [15]. Для підтвердження діагнозу необхідно отримати хоча б один позитивний результат в одному з наступних обстежень:

- серологічна діагностика для виявлення IgM, IgA та IgG лямблій;
- ідентифікація трофозоїтів на фіксованих у формаліні парафінових зразках з дванадцятипалої кишки і/або в дуоденальному аспіраті;
- пряма ідентифікація цист/трофозоїтів у свіжих фекаліях;
- якісне визначення ДНК методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Клінічна відповідь на курс антибіотиків додатково підтверджує діагноз.

### Індолентний Т-клітинний лімфопроліферативний розлад шлунково-кишкового тракту

Індолентний Т-клітинний лімфопроліферативний розлад шлунково-кишкового тракту — це рідкісна не-

ходжкінська лімфома, що вражає переважно тонкий кишечник. Цей тип лімфоми часто помилково ідентифікують як рефрактерну целиакію 2 типу, посиляючись на персистенцію АВ і мальабсорбцію, що не відповідає на БГД [16]. Тривалий синдром мальабсорбції з втратою апетиту — скарги, що змушують запідозрити індолентний Т-клітинний лімфопроліферативний розлад шлунково-кишкового тракту. АВ слизової оболонки тонкої кишки є обов'язковим елементом діагностики після виключення всіх інших причин АВ.

Діагноз ґрунтується на імуногістохімічному аналізі, який показує дифузну інфільтрацію епітелію CD3+ і CD4+ Т-клітинами й наявність моноклональної перебудови для бета-TCR і/або гамма-TCR на біоптатах дванадцятипалої кишки [17].

Не було знайдено консенсусу щодо необхідності проведення біопсії кісткового мозку і подальших ендоскопічних/рентгенологічних досліджень.

### Ідіопатична атрофія ворсинок

Ідіопатична атрофія ворсинок (ІАВ) — новий і малодосліджений хронічний стан, що характеризується вираженою АВ, яка не реагує на БГД і має негативну серологію щодо целиації при виключенні всіх інших відомих причин АВ [18]. Інші аспекти ІАВ все ще потре-

Таблиця 2 — ХЕНЦ, що не створюють проблем у диференціальній діагностиці із СЦ

Вид ентеропатії	Клініко-лабораторні особливості	Гістологічні особливості	Методи діагностики
Т-клітинна лімфома, асоційована з ентеропатією I–II типу [20]	Тяжка мальабсорбція, біль у животі, лихоманка, кровотеча, обструкція і/або перфорація. Тип I найчастіше асоціюється з целиакією на відміну від II типу	Аберантна популяція Т-клітин за допомогою імуногістохімії або проточної цитометрії. Моноклональність TCR на ПЛР	Маркери запалення, комп'ютерна/позитронно-емісійна томографія черевної порожнини, капсульна ендоскопія, аспірат кісткового мозку і консультація гематолога
Медикаментозний вплив [21]	Тяжка мальабсорбція та вживання ліків в анамнезі	АВ не можна відрізнити від целиації, підвищена еозинофільна інфільтрація. Поліпшення після відміни препарату	Біопсія дванадцятипалої кишки
Хіміотерапія [22]	Тяжка мальабсорбція та онкологічний анамнез	АВ не можна відрізнити від целиації	Біопсія дванадцятипалої кишки, пункція кісткового мозку в анамнезі
Радіотерапія [23]	Тяжка мальабсорбція і променева терапія в анамнезі	Фіброз lamina propria	Біопсія дванадцятипалої кишки
Хронічна кишкова хвороба «трансплантат проти хазяїна» [24]	Тяжка мальабсорбція і пересадка кісткового мозку	Некроз крипт і втрата епітелію	Біопсія дванадцятипалої кишки
ВІЛ-асоційована ентеропатія [25]	Наявність хвороби в анамнезі, наявність опортуністичних інфекцій	Зниження кількості CD4+ Т-лімфоцитів і підвищення рівня CD8+, позитивний тест на ВІЛ	Біопсія дванадцятипалої кишки
Еозинофільний гастроентерит [26]	Атопія та алергія в анамнезі після виключення паразитів	Масивна еозинофільна інфільтрація при біопсії дванадцятипалої кишки	Біопсія дванадцятипалої кишки й периферична гіпереозинофілія
Хвороба Крона [27]	Кривавий пронос, біль у животі, лихоманка, підвищення рівня С-реактивного білка, швидкості осідання еритроцитів і фекального кальпротектину	Афтозні виразки та гранульоми	Колоноскопія + біопсія, біопсія дванадцятипалої кишки, магнітно-резонансна ентерографія

бують з'ясування, оскільки не було знайдено консенсусу щодо діагностичної значущості наступних клінічних і гістопатологічних елементів:

- ступінь синдрому мальабсорбції;
- зв'язок із целиацією;
- наявність автоімунних захворювань (включно з герпетиформним дерматитом);
- можливість ураження інших відділів шлунково-кишкового тракту;
- роль відкладення IgA TTG на слизовій оболонці та терміни гістологічної переоцінки гістології дванадцятипалої кишки.

Нещодавно була запропонована класифікація різних форм ІАВ. Це включало ІАВ 1 типу, що характеризується тимчасовою АВ, яка спонтанно зникає протягом 6–12 місяців; ІАВ 2 типу, що характеризується стійкою АВ з позитивним довгостроковим прогнозом; нарешті, ІАВ 3 типу, що характеризується стійкою АВ, виявленням аберантних популяцій Т-клітин, або стійкою моноклональністю гамма-ТСР, або лімфопроліферативними розладами в анамнезі [19]. Однак у цій роботі було досягнуто консенсусу лише щодо ІАВ 1 типу, хронічної ентеропатії.

### Діагностичні критерії ХЕНЦ, що не створюють проблем у диференціальній діагностиці із СЦ

Ці ентеропатії характеризуються різним ступенем АВ дванадцятипалої кишки та синдромом мальабсорбції різного ступеня тяжкості. На особливу увагу заслуговують медикаментозно-індуковані ентеропатії, що є другою за поширеністю причиною ХЕНЦ у дорослих.

### Клінічний спектр СЦ

Досі існує невизначеність щодо того, що має позначати цей термін — одну клінічну сутність чи спектр різних форм целиакії. Експертна група дійшла згоди щодо існування різних форм СЦ. Насамперед СЦ слід розглядати окремо від целиакії, що пов'язана з дефіцитом IgA. По-друге, СЦ відмічали в 30 % пацієнтів із герпетиформним дерматитом і в меншій кількості пацієнтів зі ЗВІД [28]. Також існують дві гетерогенні групи пацієнтів, у яких під час серологічного тестування може виявитися негативна серологія щодо целиакії. До них належать: 1) пацієнти з негативними серологічними показниками, якщо вони вже дотримуються БГД або знаходяться на імуносупресивній терапії на момент серологічного дослідження; 2) пацієнти з АВ, у яких є розбіжності між результатами tTA та ЕтА (тобто низький титр позитивного tTA з негативним ЕтА або навпаки) [29].

### СЦ і целиакія, пов'язана з дефіцитом IgA

Для встановлення діагнозу СЦ і целиакії, пов'язаної з дефіцитом IgA, необхідна відповідність наступним критеріям:

1. Ідентифікація АВ, гіперплазії крипт і підвищення кількості внутрішньоепітеліальних лімфоцитів при дослідженні біоптату тонкого кишечника та їх відновлення при дотриманні БГД.

2. Діагностику необхідно проводити до початку БГД або імуносупресивної терапії, оскільки вони можуть призвести до хибнонегативної серології.

3. Виключення всіх інших причин АВ, що означає оцінку нормального рівня.

4. Генетичний аналіз, що підтверджує конкретні гаплотипи целиакії, тобто DQ2.5 (DQA1\*0501, DQB1\*0201), HLA-DQ8 (DQA1\*03, DQB1\*0302), HLA-DQ2.2 (DQA1\*0201, DQB1\*0202) або HLA-DQ7.5 (DQA1\*05, DQB1\*0301).

У незрозумілих випадках для підтвердження діагнозу може знадобитися провокація (повторне введення глютену в раціон). HLA-типівання завжди слід виконувати в сумнівних випадках ХЕНЦ, оскільки воно відіграє значну роль у розрізненні СЦ і ХЕНЦ.

Клінічна картина захворювання з тяжкою мальабсорбцією, супутніми автоімунними розладами, обтяженим сімейним анамнезом і герпетиформним дерматитом може підтверджувати діагноз, але цього недостатньо для встановлення діагнозу СЦ за відсутності необхідних діагностичних критеріїв. Аналогічна ситуація, якщо верифікуються IgA до тканинної трансглутаїнази тонкої кишки. Вони допомагають підтвердити діагноз СЦ і можуть бути корисними для її відокремлення від інших ХЕНЦ у пацієнтів із нормальним рівнем IgA у сироватці крові [30].

Якщо в пацієнта з негативними IgA антитілами до целиакії наявні симптоми целиакії, можна запідозрити селективний дефіцит IgA (загальний рівень IgA у сироватці < 5–7 мг/дл). Позитивна серологія IgG-специфічних біомаркерів до целиакії дозволить диференціювати СЦ із целиацією з дефіцитом IgA. Доведено що в пацієнтів з дефіцитом IgA чутливість антитіл до IgG до tTg, IgG до дезамідованих пептидів гліадину та IgG ЕМА дорівнює 91, 82 і 76 % відповідно [31].

### Захворювання, не пов'язані з АВ

Відомо декілька станів, які можуть вважатися причинами АВ: НПЗП-асоційовані ентеропатії, *H.pylori*-інфекція і пептична виразка ДПК. Паризький консенсус мав на меті визначити, чи потрібно враховувати ці стани в клінічній практиці при діагностиці ХЕНЦ. Група експертів дійшла висновку, що нестероїдні протизапальні препарати, *H.pylori*-інфекцію та пептичну виразку ДПК не слід враховувати при диференціальній діагностиці ХЕНЦ.

### Висновки

ХЕНЦ є групою гетерогенних станів, що часто мають негативний клінічний прогноз і створюють суттєві діагностичні проблеми для лікарів. Труднощі диференціальної діагностики ХЕНЦ полягають у їх екзотичності й відсутності єдиних стандартних діагностичних критеріїв. Найавторитетніші лікарі цієї галузі під час роботи над Паризьким консенсусом створили перший консенсус щодо цієї проблеми. У цій роботі визначено умови, які не слід враховувати при диференціальній діагностиці ХЕНЦ. Було запропоновано термінологію для гетерогенного клінічного спек-

тра целиакії з негативною серологією, а також прийнято рішення розглядати целиакію, пов'язану з дефіцитом IgA, і СЦ як дві окремі одиниці.

Ми сподіваємося, що номенклатура й діагностичні критерії, запропоновані в цій роботі, допоможуть клініцистам у їх щоденній праці, а також спростять роботу над новими клінічними дослідженнями цих розладів.

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

**Інформація про фінансування.** Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

**Внесок авторів у роботу над статтею.** Губська О.Ю. — концепція і дизайн статті, редагування тексту; Денсюк О.Р. — пошук і аналіз наукових джерел, написання статті.

## Список літератури

- Leonard M.M., Lebowl B., Rubio-Tapia A., Biagi F. *Aga clinical practice update on the evaluation and management of Seronegative Enteropathies: Expert Review. Gastroenterology.* 2021. 160(1). 437-44. doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.061.
- Ludvigsson J.F., Bai J.C., Biagi F., Card T.R., Ciacci C., Ciclitira P.J. et al. *Diagnosis and management of Adult Coeliac Disease: Guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut.* 2014. 63(8). 1210-28. doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306578.
- Lebowl B., Sanders D.S., Green P.H. *Coeliac disease. The Lancet.* 2018. 391(10115). 70-81. doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31796-8.
- Schiepatti A., Sanders D.S., Zuffada M., Luinetti O., Iraqi A., Biagi F. *Overview in the clinical management of patients with seronegative villous atrophy. European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2019. 31(4). 409-17. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001340.
- Ludvigsson J.F., Leffler D.A., Bai J.C., Biagi F., Fasano A., Green P.H. et al. *The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut.* 2012. 62(1). 43-52. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
- Jones J., Hunter D. *Qualitative research: Consensus Methods for Medical and Health Services Research. BMJ.* 1995. 311(7001). 376-80. DOI: 10.1136/bmj.311.7001.376.
- Schiepatti A., Biagi F., Fraternali G., Vattiato C., Balduzzi D., Agazzi S. et al. *Short article. European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2017. 29(5). 572-6. DOI: 10.1097/meg.0000000000000836.
- Salmi T.T., Collin P., Korponay-Szabo I.R., Laurila K., Partanen J., Huhtala H. et al. *Endomysial antibody-negative coeliac disease: Clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. Gut.* 2006. 55(12). 1746-53. DOI: 10.1136/gut.2005.071514.
- Corazza G.R., Biagi F., Volta U., Andreani M.L., De Franceschi L., Gasbarrini G. *Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults. The Lancet.* 1997. 350(9071). 106-9. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)01042-8.
- Akram S., Murray J.A., Pardi D.S., Alexander G.L., Schaffner J.A., Russo P.A. et al. *Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic rochester experience. Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2007. 5(11). 1282-90. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.013.
- Sharma A., Choung R.S., Wang X.J., Russo P.A., Wu T.-T., Nehra V. et al. *Features of adult autoimmune enteropathy compared with refractory celiac disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2018. 16(6). DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.044.
- Jørgensen S.F., Reims H.M., Frydenlund D., Holm K., Paulsen V., Michelsen A.E. et al. *A cross-sectional study of the prevalence of gastrointestinal symptoms and pathology in patients with common variable immunodeficiency. American Journal of Gastroenterology.* 2016. 111(10). 1467-75. DOI: 10.1038/ajg.2016.329.
- Conley M.E., Notarangelo L.D., Etzioni A. *Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Clinical Immunology.* 1999. 93(3). 190-7. DOI: 10.1006/clim.1999.4799.
- Sharma P., Baloda V., Gahlot G.P.S., Singh A., Mehta R., Vishnubathla S. et al. *Clinical, endoscopic, and histological differentiation between celiac disease and tropical sprue: A systematic review. Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2018. 34(1). 74-83. DOI: 10.1111/jgh.14403.
- Leung A.K.C., Leung A.A.M., Wong A.H.C., Sergi C.M., Kam J.K.M. *Giardiasis: An overview. Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery.* 2019. 13(2). 134-43. DOI: 10.2174/1872213x13666190618124901.
- Malamut G., Meresse B., Kaltenbach S., Derriex C., Verkarre V., Macintyre E. et al. *Small intestinal CD4+ T-cell lymphoma is a heterogenous entity with common pathology features. Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2014. 12(4). DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.028.
- Sharma A., Oishi N., Boddicker R.L., Hu G., Benson H.K., Ketterling R.P. et al. *Recurrent STAT3-JAK2 fusions in indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract. Blood.* 2018. 131(20). 2262-6. DOI: 10.1182/blood-2018-01-830968.
- Schiepatti A., Sanders D.S., Aziz I., De Silvestri A., Goodwin J., Key T. et al. *Clinical phenotype and mortality in patients with idiopathic small bowel villous atrophy: A dual-centre international study. European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2020. 32(8). 938-49. DOI: 10.1097/meg.0000000000001726.
- Goldstein N.S. *Non-gluten sensitivity-related small bowel villous flattening with increased intraepithelial lymphocytes. American Journal of Clinical Pathology.* 2004. 121(4). 546-50. DOI: 10.1309/10fncnctc56nmn0ye.
- Rubio-Tapia A., Herman M.L., Ludvigsson J.F., Kelly D.G., Mangan T.F., Wu T.-T. et al. *Severe spruelike enteropathy associated with Olmesartan. Mayo Clinic Proceedings.* 2012. 87(8). 732-8. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.06.003.
- Costetti M., Schiepatti A., Fraticelli S., Costa S., Maimaris S., Lenti M.V. et al. *Clinical and gastro-duodenal histopathological features of enteropathy due to angiotensin II receptor blockers. Digestive and Liver Disease.* 2021. 53(10). 1262-7. DOI: 10.1016/j.dld.2021.07.002.
- Toucheffeu Y., Montassier E., Nieman K., Gastinne T., Potel G., Bruley des Varannes S. et al. *Systematic review: The role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis — current evidence and potential clinical applications. Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2014. DOI: 10.1111/apt.12878.
- Stacey R., Green J.T. *Radiation-induced small bowel disease: Latest developments and clinical guidance. Therapeutic Advances in Chronic Disease.* 2013. 5(1). 15-29. DOI: 10.1177/2040622313510730.
- Patey-Mariaud de Serre N., Reijasse D., Verkarre V., Canioni D., Colomb V., Haddad E. et al. *Chronic intestinal graft-versus-host*

disease: Clinical, histological and immunohistochemical analysis of 17 children. *Bone Marrow Transplantation*. 2002. 29(3). 223-30. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703329.

25. Kapembwa M. HIV Enteropathy. *The Lancet*. 1989. 334 (8678-8679). 1521-2. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)92961-9.

26. Walker M.M., Potter M., Talley N.J. Eosinophilic gastroenteritis and other eosinophilic gut diseases distal to the oesophagus. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2018. 3(4). 271-80. DOI: 10.1016/s2468-1253(18)30005-0.

27. Culliford A., Markowitz D., Rotterdam H., Green P.H. Scalloping of duodenal mucosa in crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2004. 10(3). 270-3. DOI: 10.1097/00054725-200405000-00015.

28. Reunala T., Hervonen K., Salmi T. Dermatitis herpetiformis: An update on diagnosis and management. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2021. 22(3). 329-38. DOI: 10.1007/s40257-020-00584-2.

29. Schieppatti A., Sanders D.S., Biagi F. Seronegative coeliac disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2018. 34(3). 154-8. DOI: 10.1097/mog.0000000000000436.

30. Salmi T.T., Collin P., Korponay-Szabo I.R., Laurila K., Partanen J., Huhtala H. et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: Clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut*. 2006. 55(12). 1746-53. DOI: 10.1136/gut.2005.071514.

31. Villalta D., Tonutti E., Prause C., Koletzko S., Uhlig H.H., Vermeersch P. et al. IGG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IGA deficiency. *Clinical Chemistry*. 2010. 56(3). 464-8. DOI:10.1373/clinchem.2009.128132.

Отримано/Received 02.02.2023

Рецензовано/Revised 18.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2023 ■

#### Information about authors

O.Y. Gubska, MD, PhD, Professor, Head of Department of therapy, infectious diseases and dermatology of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: gubskao@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1083-2903>

O.R. Denesiuk, postgraduate student of the Department of therapy, infectious diseases and dermatology of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: oleg.denesiuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1193-8531>

**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 Bogomolets National Medical University.

**Authors' contribution.** Gubska O.Y. — concept and design of the article; Denesiuk O.R. — the search and analysis of the scientific articles, article writing.

O.Yu. Gubska, O.R. Denesyuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Nomenclature and diagnosis of seronegative celiac disease and chronic non-celiac enteropathies in adults

**Abstract.** Small bowel villous atrophy is one of the main histopathological manifestations of chronic enteropathy. In most cases, this condition is caused by celiac disease. Celiac disease is an autoimmune disease that occurs in genetically predisposed individuals and is characterized by damage to the mucous membrane of the small intestine (T-cell-mediated enteropathy) due to the influence of gluten and is treated with the help of a lifelong gluten-free diet. Diagnosis of classic celiac disease does not cause difficulties. Diagnostic algorithms have been developed for years. Diagnostic problems arise when small bowel villous atrophy occurs in patients who have gastrointestinal symptoms but are negative for celiac disease-specific antibodies. Differential diagnosis of

small bowel villous atrophy without serological markers for celiac disease in adults includes seronegative celiac disease and chronic non-celiac enteropathies. There has long been diagnostic and clinical uncertainty about these conditions. This uncertainty has led to misdiagnoses and increased the number of people following a gluten-free diet unnecessarily. Between September 2019 and July 2021, an international working group of 13 gastroenterologists from six countries worked to create a consensus on the nomenclature and diagnosis of seronegative celiac disease and non-celiac enteropathies in adults.

**Keywords:** small bowel villous atrophy; celiac disease; seronegative celiac disease; non-celiac enteropathies disease; gluten-free diet

УДК 616.36-003.826-09

Ткач С.М.<sup>1</sup>, Чеверда Т.Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупіка, м. Київ, Україна

## Перспективні терапевтичні мішені та препарати при лікуванні неалкогольного стеатогепатиту

**Резюме.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) у даний час визначається як накопичення надлишкового жиру в печінці за відсутності вторинних причин або захворювань печінки іншої етіології. Це найпоширеніша причина захворювань печінки в усьому світі (охоплює близько 25 % популяції), що тісно пов'язана з цукровим діабетом II типу й ожирінням. З огляду на тісний зв'язок з метаболічним ризиком останнім часом пропонується новий термін — «метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки» (МАЖХП), що визначається як наявність стеатозу печінки плюс один з наступних станів: надмірна вага/ожиріння, цукровий діабет II типу або наявність двох або більше ознак метаболічної дисфункції. Патолофізіологія НАЖХП є складною і багатофакторною, з безліччю системних змін. Останнім часом як важливий патогенетичний фактор розвитку й прогресування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) розглядають гіперамоніємію, що здатна активувати зірчасті клітини печінки і сприяти розвитку фіброзу. Відомий аміакознижувальний препарат, такий як LOLA, здатний знижувати активацію цих клітин, видається обнадійливим ефективним препаратом не тільки для лікування печінкової енцефалопатії при цирозах печінки, але й для запобігання прогресуванню НАСГ і розвитку фіброзу на доциротичних стадіях, хоча для підтвердження цього факту потрібні подальші клінічні дослідження. Поки що наріжним каменем лікування НАЖХП залишається зміна способу життя й поведінки, зокрема, втрата ваги за допомогою комбінації дієти та фізичних вправ. У даний час ліцензованих препаратів для лікування НАСГ немає, але деякі клініцисти застосовують поки що незатверджені для лікування препарати, такі як вітамін Е або піоглітазон. Значна кількість випробувань не показали ефективності при НАСГ елафібринору, ценікрівіроку, симтузумабу, селонсертибу, воліксибату і альдаферміну. Обнадійливі дані отримані при вивченні ефективності при НАСГ обетихолевої кислоти, ресметирому, ланіфібранору, ліраглутиду, семаглутиду, тирзепатиду й емплагіфлозину. Баріатрична хірургія призводить до значного зниження ваги, поліпшення метаболічних показників і також може розглядатись як метод лікування НАСГ при ожирінні.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит; патогенез; гіперамоніємія; лікування; L-орнітин-L-аспартат

### Поширеність, термінологія і перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) у даний час визначається як накопичення надлишкового жиру в печінці за відсутності вторинних причин або захворювань печінки іншої етіології. Це найпоширеніша причина захворювань печінки в усьому світі, що тісно пов'язана з ожирінням і діабетом II типу (ЦД2).

Згідно з останнім метааналізом, поширеність НАЖХП на Заході оцінюють приблизно на рівні 25 % від усієї дорослої популяції [1]. НАЖХП є широким спектром хворобливих станів, а більшість людей з НАЖХП мають простий стеатоз з низьким ризиком прогресування та смерті, пов'язаної з печінкою. Наявність ЦД2 і деяких інших факторів може прискорити прогресування захворювання, приблизно в 10–20 % пацієнтів розвивається прогресуюча запальна форма, така як неалко-

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Ткач Сергій Михайлович, доктор медичних наук, професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: Serhii Tkach, MD, PhD, Professor, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

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



гольний стеатогепатит (НАСГ), що характеризується лобулярним запаленням і балонуванням гепатоцитів і тісно пов'язаний з розвитком фіброзу, цирозу і його ускладнень, у тому числі печінкової недостатності й гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [2]. Незважаючи на цей великий клінічний тягар, більшість людей живуть з недіагностованою НАЖХП, прогнозування перебігу захворювання є неточним, а ліцензованих методів лікування цієї хвороби з доведеною ефективністю немає [2].

Поточне визначення НАЖХП вимагає виключення інших причин захворювання печінки, хоча етіологічних чинників, що вражають печінку одночасно, пацієнти можуть мати більше ніж один. Тому все частіше не враховується описаний синергічний ефект множинного впливу на прогресування захворювання, велика кількість пацієнтів виключається з клінічних досліджень у цій галузі, у тому числі з терапевтичних випробувань, а метаболічний ризик пацієнтів може залишатися нерозпізнаним. З огляду на тісний зв'язок з метаболічним ризиком міжнародний консенсус запропонував новий термін — «метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки» (МАЖХП), що визначається як наявність стеатозу печінки плюс один з наступних станів: надмірна вага/ожиріння, ЦД2 або наявність двох або більше ознак метаболічної дисфункції [3–5]. Цей термін також передбачає, що наявна метаболічна дисфункція може погіршити перебіг печінкової патології за наявності інших етіологічних факторів ризику, таких, наприклад, як зловживання алкоголем або вірус гепатиту С. Тобто дефініція МАЖХП вимагає обов'язкової наявності метаболічних факторів ризику, допускає включення пацієнтів із супутньою печінковою патологією (алкогольна хвороба печінки і хронічний вірусний гепатит С), проте потребує виключення пацієнтів зі стеатозом печінки, які не відповідають метаболічним критеріям [6, 7]. Нове визначення відображає реальну поширеність хвороби у світі, а також ідентифікує пацієнтів з метаболічними факторами ризику прогресування захворювання печінки, які мають гірший прогноз порівняно з пацієнтами з НАЖХП.

НАСГ тісно пов'язаний з розвитком фіброзу, але, що важливо, це стадія фіброзу, а не ступінь балонування гепатоцитів або запалення, які передбачають прогресування захворювання і пов'язане з цим погіршення наслідків, включно з підвищенням смертності, пов'язаної з печінкою [8, 9]. Тому клінічне завдання полягає в ідентифікації пацієнтів з фіброзом, спричиненим НАСГ, які мають вищий ризик розвитку прогресування захворювання. На жаль, НАСГ є гістологічним діагнозом, і на сьогодні немає клінічно і практично корисних інструментів для того, щоб упевнено відрізнити НАСГ від простого стеатозу.

## Класичні та нові фактори патогенезу НАСГ і фіброзу печінки

Патофізіологія НАЖХП є складною і багатфакторною, з безліччю системних змін [10]. Традиційна гіпотеза «двох ударів» полягає у виникненні спочатку першого «удару» з внутрішньопечінковим накопиченням жирних кислот, а потім — другого «удару», що включає інші

фактори, такі як окиснювальний стрес або дисфункція мітохондрій. Однак ця теорія вважається занадто спрощеною для того, щоб адекватно уявити патогенез НАЖХП. Тому вона була замінена на модель «паралельних множинних ударів», що видається більш точною для подання процесу розвитку й прогресування НАЖХП, коли різні фактори в суб'єктах з генетичною схильністю діють паралельно й синергічно [3, 10]. Ця гіпотеза ґрунтується на концепції, що генетичні й екологічні фактори, а також пов'язані з дієтою звички призводять до ожиріння, розвитку резистентності до інсуліну і змін мікробіому кишечника. Інсулінорезистентність сприяє печінковому ліпогенезу *de novo* і ліполізу жирової тканини, що призводить до збільшення надходження жирних кислот у печінку. Інсулінорезистентність також може призводити до дисфункції жирової тканини, що викликає секрецію запальних цитокінів [2].

Внутрішньопечінкове накопичення жирних кислот індукує розвиток кількох шкідливих явищ, таких як дисфункція мітохондрій, стрес ендоплазматичного ретикулуму, окиснювальний стрес і вироблення активних форм кисню [10, 11]. Крім того, змінюється мікробіом кишечника, що індукує підвищене вироблення кишкових жирних кислот, підвищену проникність кишечника й активує продукцію цитокінів, як-от TNF- $\alpha$  та IL-6 [10]. Ці елементи згодом приводять до хронічного запального стану печінки, що сприяє розвитку й прогресуванню НАЖХП до НАСГ, фіброзу й цирозу печінки.

Фіброз печінки — це динамічний процес, що характеризується чистим накопиченням позаклітинного матриксу в результаті хронічного ураження печінки будь-якої етіології, включно з вірусною інфекцією, алкогольною хворобою печінки і НАСГ [12]. Активація зірчастих клітин печінки (ЗКП) — трансдиференціація спокійних клітин, що зберігають вітамін А, у проліферативні фіброгенні міофіброласти — зараз добре відома як центральний рушійний фактор фіброзу при ураженні печінки експериментально та в людини. Однак триває відкриття нових шляхів і медіаторів, що включають автофагію, стрес ендоплазматичного ретикулуму, окиснювальний стрес, метаболізм ретинолу й холестерину, епігенетику й опосередковані рецепторами сигнали, розкриває складність активації ЗКП [13, 14]. Позаклітинні сигнали від резидентних і запальних клітин, як-от макрофаги, гепатоцити, синусоїдні ендотеліальні клітини печінки, природні клітини-кілери, природні Т-клітини-кілери, тромбоцити і В-клітини, додатково модулюють активацію ЗКП. Нарешті, шляхи очищення ЗКП були значною мірою з'ясовані, вони включають апоптоз, старіння й повернення до інактивованого стану. У сукупності ці висновки підкріплюють надзвичайну складність і пластичність активації ЗКП і підкреслюють цінність уточнення її регуляції в надії на просування в розробці нової діагностики і терапії захворювань печінки [13–15].

Отже, ЗКП є ключовим фактором для підтримки архітектури цілісності й розвитку фіброзу, портальної гіпертензії і ГЦК, а зниження їх активації є метою терапії [16].

## Патогенетичне значення гіперамоніємії при НАСГ

Останніми роками набуває розвитку гіпотеза, що при НАСГ виникає оборотне зниження експресії та функції ферментів циклу сечовини, що призводить до зниження виведення аміаку і, зрештою, до гіперамоніємії ще на нециротичній стадії. Продукція аміаку сприяє морфологічним змінам і подальшій активації ЗКП, що в контексті НАСГ, завдяки їх профіброзному й прозапальному потенціалу, може сприяти прогресуванню НАСГ [17, 18]. Із цього випливає, що поглинання аміаку може бути терапевтичною мішенню при НАСГ.

Цикл сечовини, як повний процес, що відбувається виключно в печінці, розвинувся в ссавців для остаточного видалення аміаку шляхом перетворення надлишку амінокислотного азоту в сечовину. Цей цикл складається з 5 ферментів, перший і останній з яких знаходяться в мітохондріях — карбамоїлфосфатсинтетаза (КФС) і орнітинтранскарбамоїлаза (ОТК) [19]. У пацієнтів з печінковою недостатністю аміак накопичується через зниження функції циклу сечовини внаслідок зменшення маси клітин печінки, викликаючи численні шкідливі ефекти, що варіюються від печінкової енцефалопатії до дисфункції нейтрофілів і втрати маси м'язів [20–22]. Генетичний дефіцит ОТК є найпоширенішим типом успадкованої ферментативної недостатності циклу сечовини і проявляється катастрофічною гіперамоніємією і печінковою енцефалопатією. При дорослій формі дефіциту ОТК спостерігаються більш легкі ступені гіперамоніємії.

Багато експериментальних досліджень вказують на дисфункцію мітохондрій при НАСГ, і, отже, можливо, що отримане мітохондріальне пошкодження може вплинути на функції КФС і ОТК, що, у свою чергу, призводить до порушення здатності синтезу сечовини і, в кінцевому підсумку, до гіперамоніємії [11, 23]. Оскільки мітохондрії необхідні для вироблення клітинної енергії через  $\beta$ -окиснення жирних кислот, порушення їх функції часто супроводжується посиленням виробленням активних форм кисню, які опосередковують прозапальне мікрооточення, сприяючи подальшому пошкодженню печінки.

Нові дані свідчать про зв'язок між НАСГ, зниженням експресії та функції генів ферментів циклу сечовини, що призводить до гіперамоніємії і прогресування ураження печінки й фіброзу. Це підтверджує обґрунтування гіперамоніємії як потенційної мішені при лікуванні НАСГ. Механізм, імовірно, є специфічним для захворювання печінки, при якому тригліцериди накопичуються в гепатоцитах і печінка стає стеатотичною, тим самим знижуючи функцію синтезу сечовини, що призводить до гіперамоніємії на передциротичній стадії. Довголанцюгові жирні кислоти сприяють порушенням експресії генів ферменту циклу сечовини, що призводить до гіперамоніємії, тоді як накопичення тригліцеридів у печінці (як у випадку з НАСГ), як відомо, пригнічує уреазу і підвищує концентрацію аміаку навколо перивенозних гепатоцитів. Гіперамоніємія пов'язана зі зміною кількох генів, включно зі шляхом Toll-подібного рецептора і посиленням апоптозом гепатоцитів. У ферментативному

циклі сечовини в нокаутних мишей індукція хронічного ураження печінки призводить до збільшення окиснювального стресу, порушення  $\beta$ -окиснення жирних кислот і посилення ураження печінки порівняно з диким типом мишей, а також печінкою пацієнтів із порушеннями циклу сечовини, включно з дефіцитом ОТК, що демонструє поширений фіброз печінки і цироз [24, 25].

Відомо, що патологічні рівні аміаку викликають метаболічні ефекти і набряк астроцитів у головному мозку, що посідає центральне місце в патогенезі печінкової енцефалопатії [21]. Декілька досліджень показали, що астроцити і ЗКП мають схоже мезодермальне походження та експресують схожі клітинні маркери активації [20, 21]. Нещодавно продемонстровано, що патологічні концентрації аміаку (50–300 мкМ) викликають зміни в ЗКП людини, що включають значні зміни в клітинній морфології (цитоплазматична вакуолізація, збільшення ендоплазматичного ретикулулу), сприяючи утворенню та індукції активних форм кисню і подальшій активації ЗКП. Видалення аміаку з культур відновлювало морфологію ЗКП і їх функціонування до нормального стану, що вказує на те, що зміни в ЗКП, викликані амонієм, є оборотними.

У недавніх дослідженнях *in vivo* показано, що L-орнітин-L-аспартат (LOLA), який є препаратом для поглинання аміаку, зміг запобігти активації ЗКП. Чотири тижні щурів із прогресуючим фіброзом і гіперамоніємією після перев'язки жовчних проток лікували LOLA, при цьому спостерігали зниження рівня аміаку в плазмі, тканинних маркерів активації ЗКП і значне зниження портального тиску, що вказує на те, що гіперамоніємія є перспективною мішенню при НАСГ, а амонієзнижувальний препарат здатний знижувати активацію ЗКП, прогресування захворювання і також може бути корисним для лікування портальної гіпертензії [26].

## Ведення хворих на НАЖХП

**Модифікація способу життя.** Зміна способу життя і поведінки залишається наріжним каменем лікування НАЖХП. Міжнародні рекомендації пропонують втрату ваги за допомогою комбінації дієти і фізичних вправ [8, 9]. Втрата ваги  $\geq 5\%$  пов'язана з поліпшенням жирового обміну в печінці та нормалізацією печінкових ферментів, а втрата ваги  $\geq 7\%$  і особливо  $\geq 10\%$  пов'язана з усуненням НАСГ і поліпшенням фіброзу [8].

Нещодавній систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) визначив вплив різних дієт на вміст жиру в печінці, фіброз і печінкову функцію і показав, що дієтичні втручання без фізичних вправ, зокрема середземноморська дієта, зменшують вміст жиру в печінці пацієнтів з НАЖХП навіть без обмеження калорій [27]. Гіпокалорійна дієта, що надає перевагу ненасиченим жирним кислотам, знижує рівень печінкових трансаміназ. Нещодавнє РКД порівнювало дієту з періодичним обмеженням калорій (дієта 5 : 2) і дієту з низьким вмістом вуглеводів і високим вмістом жиру (LCHF) і модифікацію способу життя. Було встановлено, що обидві дієти перевершували лише одну модифікацію способу життя щодо змен-

шення стеатозу (абсолютне зниження:  $-6,1$  і  $-7,2$  % відповідно проти  $-3,6$  %) і маси тіла ( $-7,4$  і  $-7,3$  кг відповідно проти  $-2,5$  кг) [28]. У той час, поки не було різниці між двома дієтами щодо зменшення стеатозу або ваги тіла, при дієті 5 : 2 відмічалось більш значне поліпшення жорсткості печінки порівняно з дієтою LCHF, а також зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), при цьому вона переносилась набагато краще [28].

Настанова EASL для пацієнтів з НАЖХП рекомендує їм займатись фізичними вправами середньої інтенсивності щонайменше 150 хв на тиждень, включно з аеробікою та силовими тренуваннями [8]. Дані метааналізу демонструють, що фізична активність знижує вміст внутрішньопечінкових ліпідів і маркерів гепатоцелюлярного ураження навіть за відсутності втрати ваги. Загалом дослідження не показали різниці в користі між аеробікою та силовими вправами.

Застосування бариатричної або метаболічної хірургії приводить до значного зниження ваги й поліпшення метаболічних показників. У великій когорті з 2057 пацієнтів, які перенесли бариатричну хірургію, була нижче частота нових випадків НАСГ (6 % проти 10 %) і ГЦК (0,05 % проти 0,34 %) при медіані спостереження протягом 7,1 року порівняно з морбідним ожирінням у пацієнтів, які не перенесли операції [29]. У 180 пацієнтів з НАСГ, що спостерігалися протягом 5 років після бариатричної операції, НАСГ зник без погіршення фіброзу у 84 % випадків, фіброз зменшився у 70 % пацієнтів, причому це скорочення було прогресивним, починаючи з першого року після операції, і тривало протягом наступних 5 років [30]. Хоча дані РКД, що підтримують використання хірургії як методу лікування НАСГ, на сьогодні недоступні (хоча дослідження тривають), але є частка пацієнтів, у яких слід розглядати можливість хірургічного втручання за цими встановленими показаннями. Однак перед операцією з метою посилення безпеки необхідно точно оцінити стадію захворювання печінки, і якщо фіброз прогресує або цього не можна виключити, слід шукати ознаки цирозу печінки, такі як портальна гіпертензія і декомпенсація, коли користь операції сумнівна, а ризик великий.

## Медикаментозне лікування

У даний час немає ліцензованих препаратів для лікування НАСГ, але деякі клініцисти розглядають поки що незатверджені для лікування препарати, такі як вітамін Е або піоглітазон (за результатами випробування PIVENS65 і керівництва NICE) [31]. Проте багато ліків перебуває в стадії розробки, і пацієнти можуть забажати взяти участь у клінічних випробуваннях. Значна кількість випробувань у резонансних дослідженнях пізньої фази не показала ефективності елафібринору, ценікрівіроку, симтузумабу, селонсертибу, воліксібату і нещодавно — альдаферміну. За даними нещодавнього метааналізу, можливі пояснення включають вибір препарату, неоднорідність НАСГ, дизайн дослідження і високий рівень відповіді на плацебо (до 25 % зниження активності НАЖХП на 2 або більше пункти) [31]. Часові рамки для гістологічного дослідження також можуть бути занадто

короткими, щоб встановити регресію фіброзу, особливо на клінічно значущих пізніх стадіях (F3-F4).

Кілька препаратів на сьогодні проходять III фазу випробувань. Обетихолева кислота, агоніст фарнезоїдних X-рецепторів, залучена в регуляцію жовчних кислот і метаболізм, показала ефективність у дослідженні II фази, а проміжний аналіз у дослідженні III фази ( $n = 931$ ) продемонстрував значне поліпшення фіброзу при її прийомі у дозі 25 мг на добу в пацієнтів з НАСГ і значним фіброзом [32]. Хоча вторинна кінцева точка гістологічного поліпшення особливостей НАСГ не була досягнута, ретроспективний аналіз показав значно вищу швидкість завершення НАСГ за оцінкою патолога при прийомі тільки 25 мг обетихолевої кислоти порівняно з плацебо. Однак при прийомі обетихолевої кислоти в дозі 25 мг 51 % пацієнтів повідомили про свербіж, із великою інтенсивністю — у 28 %, а холестерин ЛПНЩ підвищувався при її прийомі у дозах 10 і 25 мг.

PPAR (рецептори, що активуються проліфератором пероксисом) є ядерними рецепторами з ключовими регуляторними функціями стосовно метаболізму, запалення й фіброгенезу. У IIb фазі дослідження у 247 пацієнтів, які отримували пан-PPAR-агоніст ланіфібранор, було зафіксовано поліпшення НАСГ, виміряне за зниженням принаймні на 2 бали при оцінці за системою SAF-A (частина системи оцінки стеатозу, активності, фіброзу) без погіршення фіброзу порівняно з плацебо (55 % проти 33 %) [33].

Ресметиром є селективним агоністом  $\beta$ -рецептора гормонів щитоподібної залози, який посилює метаболізм жиру в печінці і зменшує ліпотоксичність [34]. Дослідження II фази ( $n = 125$ ) продемонстрували зменшення жиру в печінці через 12 тижнів його прийому ( $-32,9$  % проти  $-10,4$  %) і 36 тижнів ( $-37,3$  % проти  $-8,5$  %) у пацієнтів з НАСГ. На сьогодні тривають випробування III фази.

Фаза II дослідження LEAN ( $n = 52$ ) оцінювала використання ліраглутиду порівняно з плацебо при НАСГ і продемонструвала більшу втрату ваги (5,5 % проти 0,7 %) і поліпшення НАСГ (39 % проти 9 %) у тих, хто його отримував [35]. Проте учасники відновили значну вагу через 3 місяці після припинення лікування. Нещодавно семаглутид, інший агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) із більшими метаболічними ефектами, був оцінений у 320 осіб з НАСГ і продемонстрував 12,5 % втрати ваги при найвищій дозі порівняно з втратою ваги на  $< 1$  % у групі плацебо, а також завершенням НАСГ у 59 і 17 % пацієнтів відповідно, але без будь-якого значного поліпшення фіброзу [36].

Низка препаратів, які поліпшують метаболізм, розробляються або вже застосовуються в клініці в осіб із ЦД II типу. Так, у II фазі дослідження в осіб із ЦД II типу ( $n = 316$ ) подвійний глюкозозалежний інсуліно-тропний поліпептид (GIP) і агоніст рецепторів GLP-1 тирзепатид у високій дозі (15 мг один раз на тиждень) протягом 28 тижнів приводили до значного зниження пов'язаних з НАСГ біомаркерів (АлАТ, АсАТ, К-18 і Про-С3) [37]. Емпагліфлозин, інгібітор натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), зменшував вміст жиру в печінці [38].

Нарешті, отримані дані щодо важливої патогенетичної ролі гіперамоніємії в розвитку й прогресуванні НАСГ повертають нас до добре знайомого гепатопротектора-детоксиканта з плейотропними ефектами, яким є оригінальний LOLA, в Україні відомий під торговою маркою Гепа-Мерц®. Цей препарат має природний метаболізм у печінці, виражену детоксикуючу активність, є гепатопротектором з високим профілем безпеки, а також дає інші необхідні позитивні ефекти, виявлені останнім часом [39]. Оригінальний LOLA (Гепа-Мерц®) складається з 2 амінокислот — орнітину й аспартату, які мають як загальні, так і специфічні для кожної амінокислоти метаболічні шляхи, що й визначає терапевтичні властивості препарату. Молекула орнітину є ключовим субстратом у циклі послідовних ферментативних реакцій орнітинового циклу синтезу сечовини (цикл Кребса — Гензелейта), що перебігає в перипортальних гепатоцитах, у результаті якого токсичні азотовмісні продукти розпаду, у першу чергу амоній, перетворюються на нетоксичну водорозчинну сечовину — головний кінцевий продукт білкового обміну, який, у свою чергу, виділяється нирками. Орнітин підвищує активність і продукцію ферменту КФС, під дією якого в присутності N-ацетилглутамінової кислоти амоній перетворюється на карбамоїлфосфат, з якого, у свою чергу, під дією ОТК утворюється амінокислота цитрулін, що взаємодіє з аспартатом і трансформується в аргінін — амінокислоту, яка далі в присутності аргінази знову утворює орнітин. У результаті орнітиновий цикл замикається, а його продуктом є утворення молекули сечовини, що здатна ефективно виводитися з організму. При цьому одна з амідних груп сечовини формується з неорганічного амонію, а друга приймається аспартатом. Додаткове введення оригінального LOLA призводить до посилення метаболізму в орнітиновому циклі й супроводжується вираженим збільшенням детоксикації амонію.

Крім того, LOLA включається і в інші, неорнітинові шляхи метаболізму. Так, орнітин підвищує продукцію поліамінів — сперміну й спермідину, здатних регулювати біосинтез РНК, ДНК і білка, а також підвищує ступінь агрегації полісом, що в цілому дає стимулюючий ефект на білково-синтетичну функцію печінки. Орнітин бере участь у біосинтезі глутамату,  $\alpha$ -кетоглутарату й проліну, які також відіграють істотну роль у біосинтезі білка. Аспартат, у свою чергу, під дією трансаміназ здатний метаболізуватися в оксалоацетат, який втягується в цикл трикарбонових кислот Кребса і, крім того, піддається послідовній трансформації в глюкозу, яка у вигляді глікогену здатна депонуватися в печінці (процес глікогеногенезу). Важливо й те, що аспартат виконує роль нейромедіатора в центральній нервовій системі й бере участь в реакції переамінування з глутаміном, у результаті чого підвищує його концентрацію і трансформується в аспарагін — амінокислоту, здатну до низки важливих біохімічних перетворень. Як аспарагін, так і глутамін є важливими амінокислотами, що беруть участь у біосинтезі білка. Ці реакції перебігають як у перивенозних гепатоцитах, так і в м'язовій тканині, що відіграє важливу роль при хронічних захворюваннях печінки, в умовах зниження її функціонального резерву.

Отже, давно відомі й нещодавно отримані дослідницькі дані свідчать про те, що LOLA має багатогранні плейотропні ефекти, які знаходять своє клінічне застосування. Безумовно, найбільш частим, найбільш вивченим і найвідповіднішим показанням для призначення LOLA є печінкова енцефалопатія, що ускладнює багато захворювань печінки (у першу чергу цирози) будь-якої етіології та значною мірою визначає прогноз [20, 21]. Основною причиною розвитку енцефалопатії є підвищення концентрації амонію в крові: амоній на пряму діє на центральну нервову систему й потенціює інші фактори, що викликають даний стан. Як відомо, гіперамоніємія при цирозах печінки пов'язана як зі зниженням синтезу в ній сечовини й глутаміну, так і з портосистемним шунтуванням крові внаслідок портальної гіпертензії. Ефективність оригінального LOLA в цьому стані пов'язана перш за все з його здатністю різко знижувати підвищену концентрацію аміаку шляхом включення в орнітиновий цикл і підвищувати виділення утвореної нетоксичної сечовини через нирки. Крім того, що LOLA має вазодилатуючий ефект унаслідок підвищення продукції оксиду азоту, він здатний зменшувати вираженість портальної гіпертензії будь-якої етіології. Такий двоякий ефект призводить до того, що в пацієнтів, які страждають від хронічних дифузних захворювань печінки, застосування LOLA дозволяє знизити амонієву інтоксикацію в середньому на 80 % і зменшити портальну гіпертензію.

Отже, оригінальний LOLA чинить на організм багатогранну фармакологічну дію: поліпшує утилізацію та подальше виведення нейротоксичного амонію, підвищує стійкість гепатоцитів до різного роду ушкоджуючих і руйнівних факторів, інтенсифікує білковий обмін і має анаболічну дію, поліпшує кровотік у різних органах, надає антиоксичну, мембраностабілізуючу й антиоксидантну дію, посилює продукцію інсуліну та соматотропного гормону, підвищує енергетичний потенціал клітин, посилює утилізацію молочної кислоти. Завдяки плейотропності своїх ефектів оригінальний LOLA виявляється ефективним відразу при кількох клініко-біохімічних синдромах пошкодження печінки — гіперамоніємії (гіперамоніємії), цитолізі, синдромі портальної гіпертензії та печінковій енцефалопатії, що дозволяє розглядати його як один з універсальних гепатопротекторів-детоксикантів. Нещодавно отримані дані щодо нових екстрацеребральних ефектів гіперамоніємії та її здатності активувати ЗКП, що спостерігається ще на доциротичних стадіях НАЖХП, дозволяють застосовувати оригінальний LOLA для лікування НАСГ і запобігання його прогресуванню до фіброзу й цирозу печінки.

## Висновки

НАЖХП є поширеною патологією, пов'язаною зі значним ураженням печінки й підвищенням ризиком розвитку серцево-судинних захворювань і раку. Останні досягнення зосереджені на вдосконаленні нашого розуміння щодо епідеміології, діагностики й лікування НАЖХП. З розвитком нашого розуміння з'являються нові біомаркери і стратегії лікування цього захворювання. Залишається актуальним продовження вивчення різних

нових терапевтичних мішеней та ефективності сучасних препаратів для лікування НАСГ. Однією з перспективних мішеней терапії при НАСГ є гіперамоніємія, патогенетично обґрунтованим є застосування гепатопротектора-детоксиканта амонію оригінального L-орнітину-L-аспартату Гепа-Мерц®. Важливо відмітити, що саме Гепа-Мерц® здатний знижувати активацію ЗКП і є не тільки доведено ефективним препаратом для лікування печінкової енцефалопатії при цирозах, але й обнадійливим засобом для запобігання прогресуванню НАСГ і розвитку фіброзу на доциротичних стадіях. Для остаточного висновку щодо цього факту тривають клінічні дослідження.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018. 15. 11-20.
2. Spiers J., Brindley J., Li W., Alazawi W. What's new in non-alcoholic fatty liver disease? *Frontline Gastroenterology.* 2022. 13. 102-108. doi:10.1136/flgastro-2022-102122.
3. Geier A., Tiniakos D., Denk H., Trauner M. From the origin of NASH to the future of metabolic fatty liver disease. *Gut.* 2021. 70. 1570-1579. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323202.
4. Wong V.W., Kanwal F. On the Proposed Definition of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021. 19. 5. P. 865-870.
5. Eslam M., Sanyal A.J., George J. et al. MAFLD: a Consensus Driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020. 158. 1999-2014.
6. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020. 73. 202-9.
7. Kim D., Konyn P., Sandhu K.K. et al. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease is associated with increased all cause mortality in the United States. *J Hepatol.* 2021. 75. 1284-91.
8. 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). EASLEASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016. 64. 1388-402.
9. Francque S.M., Marchesini G., Kautz A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a patient guideline. *JHEP Rep.* 2021. 3. 100322.
10. Tilg H., Adolph T.E., Moschen A.R. Multiple parallel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: revisited after a decade. *Hepatology.* 2021. 73. 833-42.
11. Koliaki C., Szendroedi J., Kaul K. et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab.* 2015. 21. 739-46.
12. Rombouts K., Marra F. Molecular mechanisms of hepatic fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. *DigDis.* 2010. 28. 229-235.
13. Tsuchida T., Friedman S. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017. 14(7). 397-411. doi: 10.1038/nrgastro.2017.38.
14. Tsuchida T. Mechanisms of hepatic stellate cell activation as a therapeutic target for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2019. 154(4). 203-209. doi: 10.1254/fpj.154.203.PMID: 31597900 Japanese.
15. Bourebaba N., Marycz K. Hepatic stellate cells role in the course of metabolic disorders development — A molecular overview. *Pharmacol Res.* 2021 Aug. 170. 105739. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105739.
16. Ezhilarasan D., Sokal E., Najimi M. Hepatic fibrosis: It is time to go with hepatic stellate cell-specific therapeutic targets. *Hepatobiliary Pancreat Dis. Int.* 2018 Jun. 17(3). 192-197. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.04.003. Epub 2018 Apr 21. PMID: 29709350 Review.
17. Jia B., Yu Z.J., Duan Z.F. et al. Hyperammonaemia induces hepatic injury with alteration of gene expression profiles. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2014. 34. 748-758.
18. Yapfite-Lee J., Chow C.W., Boneh A. Histopathological findings in livers of patients with urea cycle disorders. *Molecular genetics and metabolism.* 2013. 108. 161-165.
19. Batshaw M.L., Tuchman M., Summar M., Seminara J., Members of the Urea Cycle Disorders C. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2014. 113. 127-130.
20. Dasarathy S., Mookerjee R.P., Rackayova V. et al. Ammonia toxicity: from head to toe? *Metab Brain Dis.* 2017. 32. 529-538.
21. Rose C.F. Ammonia: more than a neurotoxin? *Liver Int.* 2014. 34. 649-651.
22. Jalan R., De Chiara F., Balasubramanian V. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J Hepatol.* 2016. 64. 823-833.
23. Begriche K., Massart J., Robin M.A., Bonnet F., Fromenty B. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2013. 58. 1497-1507.
24. Wright G., Vairappan B., Stadlbauer V., Mookerjee R.P., Davies N.A., Jalan R. Reduction in hyperammonaemia by ornithine phenylacetate prevents lipopolysaccharide-induced brain edema and coma in cirrhotic rats. *Liver Int.* 2012. 32. 410-419.
25. Thomsen K.L., De Chiara F., Andreola F. et al. Ornithine transcarbamylase gene expression and hepatic urea nitrogen handling are reduced in models of NAFLD and recovers with dietary modulation and reducing bacterial translocation: Rationale for ammonia lowering therapy in NASH patients. Abstract, Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2015.
26. De Chiara F., Habtensson A., Davies N. et al. Early increase in ammonia is a feature of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the ammonia lowering drug, Ornithine Phenylacetate (OCR-002) prevents progression of fibrosis in a rodent model. Abstract. The International Liver Congress. 2017.
27. Houltu V., Csader S., Nieuwdorp M. et al. Dietary interventions in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2021. 8. 716783.
28. Holmer M., Lindqvist C., Petersson S. et al. Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet — a randomised controlled trial. *JHEP Rep.* 2021. 3. 100256.
29. Kwak M., Mehaffey J.H., Hawkins R.B. et al. Bariatric surgery is associated with reduction in non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: a propensity matched analysis. *Am J Surg.* 2020. 219. 504-7.
30. Lassailly G., Caiazzo R., Ntandja-Wandji L.-C. et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology.* 2020. 159. 1290-301.
31. Han M.A.T., Altayar O., Hamdeh S. et al. Rates of and Factors Associated With Placebo Response in Trials of Pharmacotherapies for Nonalcoholic Steatohepatitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019. 17. 616-29.

32. Younossi Z.M., Ratziu V., Loomba R. et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019. 394. 2184-96.

33. Francque S.M., Bedossa P., Ratziu V. et al. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med*. 2021. 385. 1547-58.

34. Harrison S.A., Bashir M.R., Guy C.D. et al. Resmetirom (MGL3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2019. 394. 2012-24.

35. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P. et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (lean): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016. 387. 679-90.

36. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K. et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous Semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021. 384. 1113-24.

37. Hartman M.L., Sanyal A.J., Loomba R. et al. Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist Tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020. 43. 1352-5.

38. Kahl S., Gancheva S., Straßburger K. et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 4, placebocontrolled trial. *Diabetes Care*. 2020. 43. 298-305.

39. Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M.J.W. Efficacy of L-ornithine L-aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018. 8. 301-3. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.05.004>.

Отримано/Received 24.02.2023

Рецензовано/Revised 10.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 14.02.2023

UA-HEME-PUB-042023-039 ■

#### Information about authors

Serhii Tkach, MD, PhD, Professor, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine  
T. Cheverda, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**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.

S.M. Tkach<sup>1</sup>, T.L. Cheverda<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Promising therapeutic targets and drugs in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis

**Abstract.** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently defined as the accumulation of excess fat in the liver in the absence of secondary causes or liver diseases of other etiology. It is the most common cause of liver disease worldwide (affecting about 25 % of the population), closely related to type 2 diabetes and obesity. Given the close relationship with metabolic risk, a new term has recently been proposed, “metabolic-associated fatty liver disease”, which is defined as the presence of hepatic steatosis plus one of the following conditions: overweight/obesity, to type 2 diabetes, or the presence of two or more signs of metabolic dysfunction. The pathophysiology of NAFLD is complex and multifactorial with multiple systemic changes involved. Recently, hyperammonemia, which can activate hepatic stellate cells and contribute to the development of fibrosis, has been considered as an important pathogenetic factor in the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). A well-known ammonia-lowering drug, such as L-ornithine-L-aspartate, able to reduce the activation of these cells, seems to be a promising effective drug not only

for the treatment of hepatic encephalopathy in liver cirrhosis, but also for preventing the progression of NASH and the development of fibrosis in precirrhotic stages, although further clinical studies are needed to confirm this fact. Lifestyle and behavioral changes, including weight loss through a combination of diet and exercise, remain the cornerstone of treatment for NAFLD. There are currently no licensed drugs for the treatment of NASH, but some clinicians use drugs that are not yet approved such as vitamin E or pioglitazone. A significant number of trials failed to show the efficacy of elafibranor, cenicriviroc, simtuzumab, selonsertib, volixibat and aldafermin. Encouraging data have been obtained when studying the efficacy of obeticholic acid, resmetirom, lanifibranor, liraglutide, semaglutide, tirzepatide, and empagliflozin in NASH. Bariatric surgery leads to significant weight loss, improvement of metabolic parameters and can also be considered as a method of treatment of NASH in obesity.

**Keywords:** nonalcoholic steatohepatitis; pathogenesis; hyperammonemia; treatment; L-ornithine-L-aspartate

Демешкіна Л.В., Ягмур В.Б., Меланіч С.Л., Попок Д.В.  
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

## Клінічний випадок гострого токсичного гепатиту після прийому анаболічних стероїдів

**Резюме.** Медикаментозне походження патології печінки має розглядатись у випадках гострого гепатиту, коли всі інші чинники виключені. Уже декілька десятиріч анаболічні стероїди розглядаються не тільки як засіб лікування хвороб на кшталт гіпогонадізму, саркопенії, гіпотрофії в онкологічних пацієнтів, апластичної анемії тощо, але і як чинник гострої печінкової недостатності, небезпеки розвитку новоутворень печінки і навіть раптової смерті. Становище ускладнюється тим, що анаболічні стероїди все частіше використовуються не за медичними показаннями, а як засіб досягти ідеальної форми тіла відповідно до нав'язаних ззовні уявлень. У статті наведений клінічний випадок раніше здорового 25-річного чоловіка, у якого через 2 місяці вживання синтетичного похідного тестостерону — станозололу — розвинувся гострий медикаментозний гепатит. Ретельний клінічний пошук дозволив виключити інші чинники гострої печінкової недостатності. Пацієнт був пролікований у стаціонарі й виписаний з поліпшенням, але поступова нормалізація показників цитолітичного й холестатичного синдромів зайняла декілька місяців. Клініцисти мають бути обізнані щодо можливості розвитку токсичного медикаментозного гепатиту в чоловіків, які займаються культуризмом, і проводити ретельний збір анамнезу щодо приймання пацієнтами харчових добавок, які можуть містити похідні андрогенів.

**Ключові слова:** анаболічні стероїди; станозолол; ураження печінки, спричинене лікарськими препаратами; токсичний гепатит

Медикаментозне ураження печінки є рідкісною, але потенційно небезпечною для життя побічною реакцією на лікарський засіб, що нерідко маніфестує як гостра печінкова недостатність [1]. Захворюваність на медикаментозний гепатит становить приблизно 10,15 на 100 тис. осіб, на дану патологію припадає кожний десятий випадок гострого гепатиту [2]. Вразливість печінки обумовлена її участю у трансформації, знешкодженні й виведенні різних речовин, а ураження може здійснюватись як самими препаратами, так і їх метаболітами.

Анаболічні стероїди — група препаратів природного й синтетичного походження, що використовуються при багатьох захворюваннях. Унаслідок своєї анаболічної дії при безконтрольному включенні в різні дієтичні добавки вони можуть стати чинником токсичного ураження печінки [3], навіть з фатальними наслідками [4, 5]. Використання анаболічних андрогенних стероїдів є значно поширеним серед спортсменів-люби-

телів, за різними оцінками, їх поширеність становить 4–6 % [6]. У даній роботі ми наводимо клінічний випадок раніше здорової людини, у якої розвинувся гострий гепатит після курсу синтетичного аналога тестостерону — станозололу.

Хворий Г., 25 років, був госпіталізований у відділення захворювань печінки й підшлункової залози зі скаргами на жовтяницю шкіри, склер, періодичне знебарвлення калу, слабкість, свербіж.

З анамнезу: вважав себе хворим біля місяця, коли з'явилась жовтяниця шкіри і склер, наростали слабкість, свербіж шкіри, нудота. Обстежувався в інфекційній лікарні, де були виключені вірусні гепатити. У той період початкові показники печінкових проб становили: білірубін — 178 мкмоль/л, лужна фосфатаза — 368 од/л, АЛТ — 1430 од/л, АСТ — 760 од/л. Звернувся в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» для подальшого обстеження й лікування. Хронічних захворювань не мав, вживання алкоголю заперечував,

спадковість щодо патології органів травлення і системних хвороб не була обтяженою. Останні два місяці з метою «збільшення м'язової маси» приймав станозолол (Stanozolol) п'ять разів на тиждень.

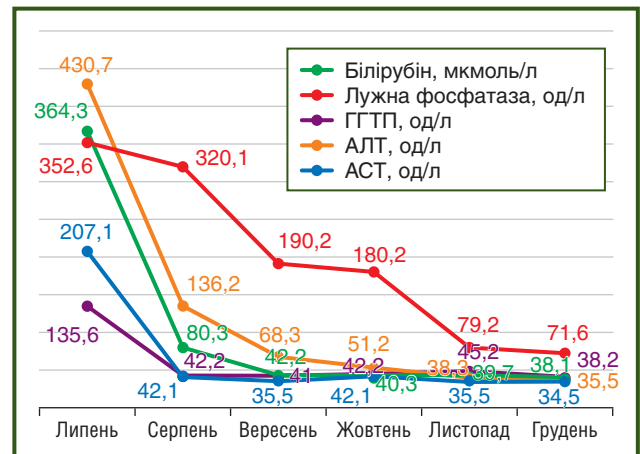
Об'єктивно: загальний стан тяжкий, виражена слабкість, запаморочення. Артеріальний тиск 100/65 мм рт.ст., тони серця глухі, частота серцевих скорочень 56 уд/хв, частота дихання 18/хв, температура 36,6 °С. Шкіра і склери жовтушні. Язик сухуватий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, болісний у підребер'ях. Пальпувався щільний болісний край печінки — виступав на 5 см з-під краю правої ребрової дуги по *linea medioclavicularis dextra*, селезінка не пальпувалася. Периферичних набряків не було, але відмічалася пастозність гомілок. У загальному аналізі крові: рівень гемоглобіну — 178 г/л, еритроцитів —  $5,7 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоцити —  $4,7 \cdot 10^5$ /л, лейкоцити й лейкоцитарна формула були без змін. Підвищення сироваткового заліза до 41 мкмоль/л і феритину до 400 нг/мл. Печінкова недостатність проявлялась зменшенням рівня альбуміну — 29 г/л, збільшенням міжнародного нормалізованого співвідношення — 1,8 од. і активованого часткового тромбопластинового часу — 40 с, підвищенням білірубину — до 364,3 мкмоль/л за рахунок прямої фракції — 201 мкмоль/л, АЛТ — 430 од/л, АСТ — 207,1 од/л (рис. 1).

При додатковому обстеженні: ДНК вірусу гепатиту В, цитомегаловірусу, вірусу герпесу 1, 2, 6 типу, РНК вірусу гепатиту С, антитіла до вірусу Епштейна — Барр і гепатиту А не були виявлені. Маркери патології щитоподібної залози — тиреотропний гормон,  $T_3$ ,  $T_4$  — не виходили за межі норми. Антитіла до мікросом печінки й нирок (LKM), перший підтип антитіл (кількісне значення), антитіла до гладких м'язів (ASMA) (метод імуоферментного аналізу) < 1 : 100 (негативний), антимітохондріальні антитіла < 1 : 100 (негативний), антинуклеарні антитіла — < 1 : 100 (негативний), загальні антитіла IgA, IgG та IgM були в нормі. Рівень церулоплазміну в нормі, але вміст міді в крові підвищений у два рази (до 44 ммоль/л), у добовій сечі — в нормі. Спостерігалось збільшення загального холестерину до 6,89 ммоль/л за рахунок підвищення ліпопротеїдів низької щільності (5,09 ммоль/л), збільшення рівня триглицеридів до 4,03 ммоль/л і коефіцієнта атерогенності — до 15,8.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини — ознаки гепатомегалії, дифузні зміни печінки за типом стеатогепатиту, збільшення лімфовузлів у воротах печінки.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) органів черевної порожнини із холангіопанкреатографією: гепатомегалія, об'ємних утворень черевного й підчеревного простору не виявлено. МРТ-ознаки біліарної, протокової, панкреатичної гіпертензії не виявлено. Езофагогастроудоденоскопія — ознаки гастропатії антрального відділу шлунка, папіліту.

Для виключення хвороби Вільсона як чинника гепатиту і печінкової недостатності (у пацієнта було підвищення рівня загальної міді в крові) проведена консультація окуліста і МРТ головного мозку. За даними



Примітка. ГГТП — гамма-глутамілтранспептидаза.

Рисунок 1 — Динаміка біохімічних показників у пацієнта Г.

огляду рогівки щільною лампою кільця Кайзера — Флейшнера відсутні. МРТ: ознак церебролентикулярної дегенерації не виявлено.

Була застосована лічильна система RUCAM [7] для оцінки вірогідності медикаментозного ураження печінки. Причому вона була застосована двічі — у випадку гепатоцелюлярного ураження і при холестатичному й змішаному ураженні. Причиною цього подвійного застосування був факт того, що місяць тому біохімічні показники пацієнта були характерними для гепатоцелюлярного ураження, а через певний час — для змішаного. В обох випадках вірогідність медикаментозного ураження була високою. Тому заключний діагноз пацієнта був «гострий токсичний гепатит, індукований анаболічними стероїдами».

Проводилось лікування глюкозо-сольовими розчинами, препаратами глутатіону, L-орнітину-L-аспартату, лактулозою, урсодезоксихолевою кислотою.

Пацієнт був виписаний через 3 тижні з поліпшенням суб'єктивного й об'єктивного стану — слабкість, жовтушність шкіри та склер зменшились, активність показників цитолітичного й холестатичного синдромів знизилася, але зберігались мінімальне підвищення трансаміназ і маркерів холестатичного ураження печінки до рівнів середньої активності. Було рекомендовано продовжити прийом препаратів урсодезоксихолевої кислоти. При подальшому амбулаторному спостереженні відзначалася поступова нормалізація печінкових показників протягом 6 місяців (рис. 1).

## Обговорення

Медикаментозне ураження печінки є рідкісною несприятливою подією, пов'язаною з використанням медичних препаратів, дієтичних добавок або рослин. Ступінь ураження може варіювати від легкого підвищення рівня печінкових ферментів до печінкової недостатності, що потребує трансплантації або призведе до смерті пацієнта [8]. Діагноз медикаментозного ураження печінки встановлюється тільки після виключення інших чинників, що можуть призводити до аналогічної клінічної презентації. У нашому ви-



падку пацієнт був ретельно обстежений для виключення маркерів вірусного, алкогольного ураження і спадкових хвороб накопичення. Підвищення рівня сироваткової міді майже у два рази на фоні нормального рівня добової екскреції і за відсутності інших маркерів хвороби Вільсона було оцінено як наслідок холестатичного синдрому.

Станозолол як синтетичне похідне тестостерону був синтезований ще в 1959 році з метою використання в лікувальній практиці [9–13]. Завдяки переважанню анаболічної дії над андрогенною та прискоренню засвоєння білка він є досить популярним як серед професійних спортсменів, так і серед бодибілдерів. Споживається він і в складі так званих дизайнерських анаболічних стероїдів, що можуть вільно продаватись і поширюватись без обмежень [4, 14, 15].

Зазвичай з андрогенними стероїдами пов'язують декілька різних форм ураження печінки — гострий холестатичний синдром, так званий blind cholestasis, васкулярне ураження — пеліозний гепатит і печінкові новоутворення — аденоми й карциноми (рис. 2) [16–20].

Також може спостерігатись більш доброякісне транзиторне підвищення печінкових ензимів, що іноді навіть не потребує відміни препарату і зниження його дози. До того ж є дані, що використання станозололу поряд з фізичними вправами може приводити до зменшення теломеразної активності, яка, можливо пов'язана зі «старінням» печінки (liver aging) [21]. У нашого пацієнта були ознаки на користь гострої холестатичної форми. Перші прояви з'явилися через 2 місяці прийому станозололу (зазвичай виникають протягом 1–4 місяців після початку вживання стероїдів). У даному випадку,

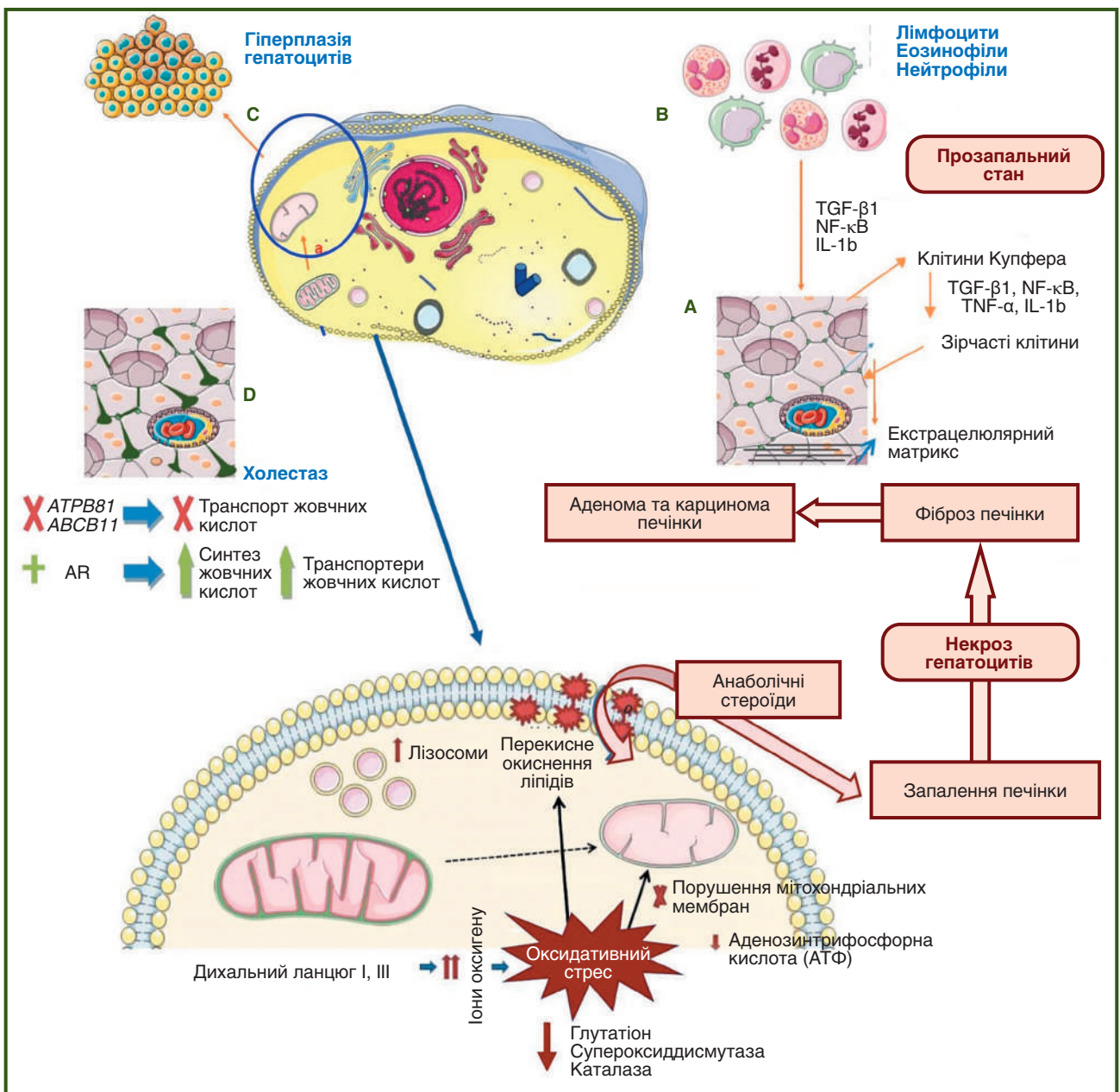


Рисунок 2 — Можливі механізми гепатотоксичного впливу анаболічних стероїдів (модифікація рисунка А. Petrovic et al. [25])

що типово для такого ураження, клінічними проявами були слабкість, свербіж і нудота з поступовим наростанням жовтяниці. Типовим для такого ураження є спочатку значне підвищення рівня АЛТ, що потім знизився і демонстрував (згідно з патернами печінкових тестів) так звану змішану форму. За даними літератури, у цих випадках біопсія демонструє м'який холестаза з мінімальним запаленням і гепатоцелюлярним некрозом. Ураження жовчних проток мінімальне, синдром їх зникнення виникає рідко. Вважається, що цей клінічний фенотип м'якого холестаза настільки типовий для анаболічних стероїдів, що їх прийом можна запідозрити в пацієнта, який заперечує прийом анаболічних стероїдів або приймає трав'яну суміш, що містить анаболічний стероїд, навіть без його позначення [22, 23]. Одним з пояснень холестатичного ураження печінки є той факт, що анаболічні стероїди призводять до підсилення ключових генів синтезу й транспорту жовчних кислот [24].

Вживання анаболічних стероїдів, як правило, непрофесійними спортсменами стає явищем, що становить серйозну проблему в усьому світі. При виникненні клінічних проявів ураження печінки важливо не тільки проводити всебічне обстеження хворого на предмет виключення інфекційних або спадкових чинників, але й ретельно збирати анамнез, щоб уникнути подальшого прогресування гепатиту, спричиненого медикаментами. Важливість ранньої діагностики й лікування підкреслює той факт, що медикаментозний гепатит може прогресувати до тяжкої печінкової недостатності та бути показанням до трансплантації печінки. Даний клінічний випадок становить інтерес через те, що спочатку ураження печінки було оцінене як гепатоцелюлярне, а надалі прогресувало як холестатичне. Була двічі використана діагностична шкала RUCAM. В обох випадках встановлена висока ймовірність ураження анаболічними стероїдами. Стан нашого пацієнта, незважаючи на початкову тяжкість, поступово відновився, для підтримуючої гепатопротекції застосовувалась урсодезоксихолева кислота, але остаточне відновлення зайняло кілька місяців. Необхідно підкреслити важливість підвищення обізнаності про небезпеку використання анаболічних стероїдів як у складі медичних препаратів, так і в складі харчових добавок.

## Висновки

Наведений клінічний випадок демонструє, що вільний доступ до придбання й використання анаболічних стероїдів може спричинити випадки значного ураження печінки, що диктує необхідність не тільки негайного лікування виявлених змін, але й, головне, посилення контролю за розповсюдженням даних засобів і проведення профілактично-роз'яснювальної роботи з метою запобігання подібним випадкам, особливо серед молоді.

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

**Інформація про фінансування.** Для написання даної роботи не надавалися спеціальні гранти від будь-яких організацій.

**Внесок авторів.** Демешкіна Л.В. — концепція та дизайн статті, написання й корегування статті, резюме, рисунки, підбір літературних джерел, участь у лікуванні пацієнта; Ягмур В.Б. — концепція та дизайн статті, написання й корегування статті, резюме, підбір літературних джерел, участь у лікуванні пацієнта; Меланіч С.Л. — лікування пацієнта, написання резюме, розділу «Обговорення»; Понюк Д.В. — участь у лікуванні пацієнта, написання розділу «Обговорення».

## Список літератури

- Weber S., Gerbes A.L. Challenges and Future of Drug-Induced Liver Injury Research-Laboratory Tests. *Int J Mol Sci.* 2022. № 23(11). С. 6049. doi: 10.3390/ijms23116049. PMID: 35682731; PMCID: PMC9181520.
- Alves A.S., Perdigão S., Morais S., Sousa C., Salvador F. Androgenic-Anabolic Steroids: From the Gym to Drug-Induced Liver Injury. *Cureus.* 2022. № 14(9). С. e28798. doi: 10.7759/cureus.28798. PMID: 36105900; PMCID: PMC9444045.
- Magee C.D., Witte S., Kwok R.M., Deuster P.A. Mission Compromised? Drug-Induced Liver Injury From Prohormone Supplements Containing Anabolic-Androgenic Steroids in Two Deployed U.S. Service Members. *Mil Med.* 2016. № 181(9). С. e1169-71. doi: 10.7205/MILMED-D-15-00502. PMID: 27612377.
- Li C., Adhikari B.K., Gao L., Zhang S. et al. Performance-Enhancing Drugs Abuse Caused Cardiomyopathy and Acute Hepatic Injury in a Young Bodybuilder. *Am J Mens Health.* 2018. № 12(5). С. 1700-1704. doi: 10.1177/1557988318783504. Epub 2018. PMID: 29926766; PMCID: PMC6142118.
- Hansma P., Diaz F.J., Njiwaji C. Fatal Liver Cyst Rupture Due to Anabolic Steroid Use: A Case Presentation. *Am J Forensic Med Pathol.* 2016. № 37(1). С. 21-22. doi: 10.1097/PAF.000000000000218. PMID: 26704022.
- Sagoe D., Molde H., Andreassen C.S., Torsheim T., Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol.* 2014. № 24(5). С. 383-398. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.01.009. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24582699.
- Danan G., Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci.* 2015. № 17(1). С. 14. doi: 10.3390/ijms17010014. PMID: 26712744; PMCID: PMC4730261.
- Björnsson H.K., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med.* 2022. № 97. С. 26-31. doi: 10.1016/j.ejim.2021.10.035. Epub 2021. PMID: 34772600.
- Qu W.Y., Zhao L., Tan X.C., Zhao Y.H. Stanozolol for the treatment of anemic lower-risk myelodysplastic syndromes without del(5q) after failure of epoetin alfa: findings from a retrospective study. *Ann Hematol.* 2021. № 100(6). С. 1451-1457. doi: 10.1007/s00277-021-04508-w. Epub 2021 Apr 10. PMID: 33837816.
- Liu Y., Yang C., Xue H. et al. Stanozolol improves the progression-free survival of patients with high-risk myelodysplastic syndrome after decitabine treatment. *Int J Hematol.* 2021. № 113(6). С. 807-814. doi: 10.1007/s12185-021-03115-9. Epub 2021. PMID: 33646527.
- Zhu S., Long L., Hu Y., Tuo Y., Li Y., Yu Z. GnRHa/Stanozolol Combined Therapy Maintains Normal Bone Growth in Central Precocious Puberty. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021. № 12. С. 678797. doi: 10.3389/fendo.2021.678797. PMID: 34177807; PMCID: PMC8221533.

12. Duan M., Zhou D. Improvement of the hematologic toxicities of ruxolitinib in patients with MPN-associated myelofibrosis using a combination of thalidomide, stanozolol and prednisone. *Hematology*. 2019. № 24(1). C. 516–520. doi: 10.1080/16078454.2019.1631509. PMID: 31242816.
13. Helfman T., Falanga V. Stanozolol as a novel therapeutic agent in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1995. № 33(2 Pt 1). C. 254–258. doi: 10.1016/0190-9622(95)90244-9. PMID: 7622653.
14. Basaria S. Androgen abuse in athletes: detection and consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010. № 95(4). C. 1533–1543. doi: 10.1210/jc.2009-1579. Epub 2010 Feb 5. PMID: 20139230.
15. Rahnema C.D., Crosnoe L.E., Kim E.D. Designer steroids — over-the-counter supplements and their androgenic component: review of an increasing problem. *Andrology*. 2015. № 3(2). C. 150–155. doi: 10.1111/andr.307. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25684733.
16. Díaz-García J.D., Córdova-Gallardo J., Torres-Viloria A., Estrada-Hernández R., Torre-Delgadillo A. Drug-induced liver injury secondary to anabolic steroid use. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2020. № 85(1). C. 92–94. doi: 10.1016/j.rgm.2019.01.003. Epub 2019. PMID: 31103375.
17. Sępień P.M., Reczko K., Wieczorek A. et al. Severe intrahepatic cholestasis and liver failure after stanozolol usage — case report and review of the literature. *Clin Exp Hepatol*. 2015. № 1(1). C. 30–33. doi: 10.5114/ceh.2015.51376. Epub 2015. PMID: 28856252; PMCID: PMC5421162.
18. Wang L., Wang C., Li W. et al. Multiple hepatocellular adenomas associated with long-term administration of androgenic steroids for aplastic anemia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2020. № 99(28). C. e20829. doi: 10.1097/MD.00000000000020829. PMID: 32664077; PMCID: PMC7360229.
19. Smit D.L., Nuijens J.H., de Ronde W. Spontaneous haemorrhage of hepatic adenoma in a patient addicted to anabolic steroids. *Neth J Med*. 2019. № 77(7). C. 261–263. PMID: 31582578.
20. Patil V., Jothimani D., Harika K. et al. Versatility of Anabolic Androgenic Steroid-Induced Hepatotoxicity. *J Clin Exp Hepatol*. 2022. № 12(1). C. 216–221. doi: 10.1016/j.jceh.2021.03.003. Epub 2021. PMID: 35068803; PMCID: PMC8766528.
21. Ozcagli E., Kara M., Kotil T., Fragkiadaki P. et al. Stanozolol administration combined with exercise leads to decreased telomerase activity possibly associated with liver aging. *Int J Mol Med*. 2018. № 42(1). C. 405–413. doi: 10.3892/ijmm.2018.3644. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29717770; PMCID: PMC5979936.
22. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012—. PMID: 31643176.
23. David S., Hamilton J.P. Drug-induced Liver Injury. *US Gastroenterol Hepatol Rev*. 2010. № 6. C. 73–80. PMID: 21874146; PMCID: PMC3160634. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176>.
24. Petrov P.D., Fernández-Murga L., Conde I. et al. Epistane, an anabolic steroid used for recreational purposes, causes cholestasis with elevated levels of cholic acid conjugates, by upregulating bile acid synthesis (CYP8B1) and cross-talking with nuclear receptors in human hepatocytes. *Arch Toxicol*. 2020. № 94(2). C. 589–607. doi: 10.1007/s00204-019-02643-y. Epub 2020. PMID: 31894354.
25. Petrovic A., Vukadin S., Sikora R. et al. Anabolic androgenic steroid-induced liver injury: An update. *World J Gastroenterol*. 2022. № 28(26). C. 3071–3080. doi: 10.3748/wjg.v28.i26.3071. PMID: 36051334; PMCID: PMC9331524.

Отримано/Received 10.02.2023

Рецензовано/Revised 22.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 27.02.2023 ■

**Information about authors**L.V. Demeshkina, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7301-1857>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; <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>.D.V. Popok MD, the Head of Liver and Pancreas Diseases Department, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5152-9893>**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.** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.**Authors' contribution.** L.V. Demeshkina — concept and design of the article; article writing and editing, discussion, reference, resume, pictures, the gastroenterologist, who took part in patient's treatment; V.B. Yahmur — concept and design of the article; article writing and editing, discussion, reference, resume, the gastroenterologist, who took part in patient's treatment; S.L. Melanich — the gastroenterologist, who treated this patient, resume, discussion; D.V. Popok — the gastroenterologist, who took part in patient's treatment, discussion.

L.V. Demeshkina, V.B. Yahmur, S.L. Melanich, D.V. Popok

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

**A clinical case of acute anabolic steroid-induced toxic hepatitis**

**Abstract.** Drug-induced liver injury (DILI) can be considered in cases of acute hepatitis by the exclusion of any disease-related causes. For several decades, anabolic steroids have been considered not only as drugs for treatment of diseases such as hypogonadism, sarcopenia, hypotrophy in cancer patients, aplastic anemia, etc., but also as risk factor for acute liver failure, that can lead to liver cancer, and even sudden death. Anabolic steroids are known to be increasingly used not only for legitimate medical uses, but also for enhance physical performance and promote muscle growth for ideal body shape. The article presents a clinical case of acute drug-induced hepatitis after 2 months

of using stanozolol, a synthetic testosterone derivative, in a 25-year-old previously healthy man. Thorough etiological investigations ruled out other causes of DILI. The man was treated at the in-patient department and discharged with improvement, but it took several months for the disappearance of hepatic cytolytic and cholestatic changes. Clinicians should be aware of the risk for toxic drug-induced hepatitis in male bodybuilders and collect a thorough history of the patient's intake of nutritional supplements that may contain androgen derivatives.

**Keywords:** anabolic steroids; stanozolol; drug-induced liver injury; toxic hepatitis

УДК 614.253.2:929

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.1.2023.530>

Чабан М.П.<sup>1</sup>, Шевцова З.І.<sup>2</sup>, Гапонов В.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Дніпропетровська обласна універсальна наукова бібліотека ім. Первочителів слов'янських Кирила і Мефодія, м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup> ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

<sup>3</sup> Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

## Брати Езау: Яків — лікар, Іван — міський голова

**Резюме.** У статті йдеться про тернистий життєвий і професійний шлях німців-менонітів братів Езау. Яків став лікарем, його брат Іван — головою міста Катеринослава. Подано їхній внесок у розвиток медицини й промисловості на Придніпров'ї. З'ясована доля їхніх нащадків.

**Ключові слова:** брати Езау — Яків та Іван; німці-меноніти; земська медицина; Катеринославщина

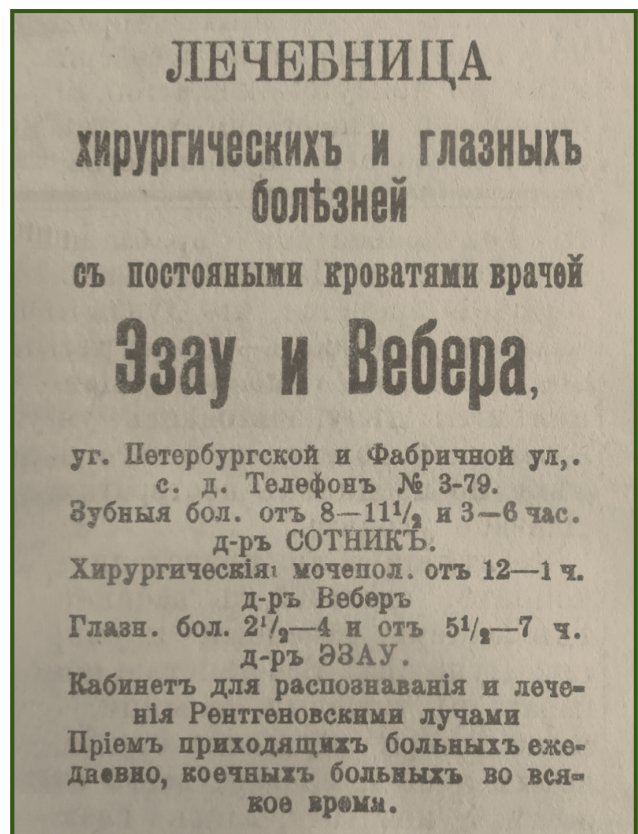
### Брати Езау — перші з менонітів

Серед відомих постатей німецького походження на Катеринославщині вирізняється родина братів Езау — Якова (1856–1927) та Івана (1859–1940). Можна по-вчитись у німців їхньому вмінню цінувати історію свого роду, незважаючи на всі жорстокі випробування, перипетії та мінливості долі. Упродовж майже двох століть у родині Езау зберігається поживкла від часу книга в старовинній палітурці. Вона називається «Родовідною книгою Езау» й нараховує понад сто сторінок! Погортаємо її і ми.

### Походження

Перший запис у «Родовідній книзі Езау» діловито зроблений німецькою мовою 19-річним Якобом: «Куплена 16 грудня 1833 року за 2 карбованці 70 копійок».

Ось що відомо про батька наших героїв. Якоб Езау народився 17 грудня 1814 року в менонітській сім'ї в Гальбштадті. Поселення Гальбштадт (у перекладі з німецької означає «напівмісто») було засновано в 1803 році на межі Мелітопольського й Бердянського повітів Таврійської губернії німецькими колоністами-менонітами, яких запросив із Пруссії в ці місця уряд Російської імперії на постійне проживання. Коли почалася війна з Німеччиною, у 1915 році поселення перейменували на Молочанськ (нині місто Токмацького району Запорізької області). Хрестив Якоба в 1836 році Бернхард Фаст. У менонітів хрестять не новонародженого, а людину в цілком свідомому віці. 10 жовтня 1846 року Якоб був за-



Газетна реклама хірургічної та очної клініки лікарів Я.Я. Езау і Р.Ю. Вебера. 1912 рік

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Гапонов В.В., Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: v\_gaponov@ukr.net

For correspondence: Volodymyr Gaponov, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: v\_gaponov@ukr.net

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

ручений з Катериною Нейфельд, народженою 4 червня 1825 року. У їхній родині народжувалося багато дітей. Ось запис: «1847, 16 травня моя дружина народила маленького сина занадто рано, він прожив лише кілька хвилин...» А далі: «1848, 17 червня мені народила дочку Катерину, яка померла через 14 днів». І так далі... При високій народжуваності в Російській імперії мала місце і значна дитяча смертність. Відсутність лікарів, своєчасної та кваліфікованої медичної допомоги позначалася повсюдно.

«1856, 19 грудня народився наш син Яків Езау.

Луїза народилася 27 жовтня 1857.

1859, 12 липня народився син Іван Езау.

1861, 2 жовтня народився о 9 годині ранку Корнеліус Езау.

1863, 9 листопада о 7 годині ранку народилася Маргарита.

1866, 7 липня о пів на восьму народилася дочка Юлія.

1881, 4 серпня померла наша мама, Катерина Езау, уроджена Нейфельд, яка страждає останні 15 років від хвороби печінки».

А цей запис зробив уже хтось із дітей Якова Езау: «1889 року, 21 жовтня помер наш дорогий батько, Яков Езау, на 75 році життя, прохворівши 6 днів запаленням легенів».

Далі зі сторінок родової книги Езау постають віхи біографії старших синів Якова Езау — Якова та Івана. Як же хлопчикам із глухого Гальбштадта пощастило здобути середню та вищу освіту? У 1869 році їхній батько, німець-меноніт Яков Езау, зіткнувся з проблемою: як дати своїм підростаючим синам гарну освіту? У Івана було ще двоє братів — Яків і Корнеліус. Для їх навчання потрібні були кошти, а батько хлопчиків походив із бідної сім'ї.

Допоміг випадок. У рідному Івану Гальбштадті меноніти проводили сільськогосподарську виставку з нагоди візиту майбутнього імператора Олександра III, який повертався через їхні землі з Криму. Депутація менонітів вручила майбутньому царю меморандум, у якому обіцяла послати двох менонітських юнаків у російську школу, щоб довести свій патріотизм. Проблема полягала в тому, щоб знайти таких двох хлопців. Повідомлення розіслали в усі менонітські колонії. Але більшість боялася, що молоді люди незабаром цілком обрусіють, тому ніхто не бажав віддавати своїх синів. Однак Яков Езау негайно заявив про готовність послати вчитися двох своїх нащадків — Йоганна та Якова [1].

Німці завжди визнавали, що освіта — це важливий елемент у розвитку людини. Знаєте, з чого завжди німці починали облаштовуватися на новому місці? З будівництва школи. Тому в них була суцільна грамотність населення! Найдавніша школа на території міста Дніпра в його сучасних межах була теж німецькою (йдеться про сучасне селище Самарівку поблизу місця, де ріка Самара впадає в Дніпро).

У серпні 1870 року родина Езау вирушила в далеку подорож до Катеринослава в критому візку, оскільки залізничного сполучення на той час не було. Тоді ж, у 1870 році обох братів Езау взяли до Катеринославської



**Родина Якова Езау. Сидять: Сусанна (на руках тримає онука Петра) і Яків; стоять (справа наліво): син Олександр, невістка Ольга і доньки Катеринослава. Фото 1916–1917 років**

класичної чоловічої гімназії. Нині це двоповерховий корпус медичного університету на Соборній площі в місті Дніпрі.

## Лікар Яків Езау

Яків Езау, народжений 19 грудня 1856 року, був охрещений у 22-річному віці (1878 р.) у Кронгартені старійшиною Петром Классеном. Після закінчення гімназії в 1879 році Яків вирішив здобути медичну освіту. У 1879–1885 роках юнак навчався на медичному фа-



**Олена Давидівна Езау (невістка лікаря) із сином Петром. 1917 рік**



**Диплом, виданий Олександр Езау про закінчення Гірничого інституту в Катеринославі. 25 жовтня 1915 року**



**Почесна грамота інституту «Гіпроавіа», якою був нагороджений Олександр Езау (син лікаря). Москва. 22 березня 1937 року**

культеті університету Святого Володимира в Києві. Почав шлях лікаря з очних хвороб на Хортиці, серед своїх одноплемінників. 12 липня 1886 року старійшина Г. Епп обручив тридцятирічного Якова із Сусанною Ђозе, яка народилася 7 березня 1862 року. Майже через рік, а саме 6 квітня 1887 року, у молодого подружжя народилася перша дочка Луїза, але, не доживши до трьох років, вона померла. З часом у них народилися ще п'ятеро дітей: Олександр, Петро, Марія, Микола і Михайло.

За документами, у 1899 році Яків Езау ще трудився на Хортиці, а вже в 1901 році — у Катеринославі як «однорічний лікар». Отже, на рубежі XIX і XX століть він влаштувався з родиною в губернському центрі. У рекламних повідомленнях 1902–1905 років зазначається, що лікар Я.Я. Езау має очну лікарню у власному будинку під номером 23 на розі Петербурзької (Петроградської, за радянських часів Ленінградська, нині — Ярослава Мудрого) і Фабричної вулиць (колишні назви — Федорова, Фестивальна, нині — Столярова). З рекламних оголошень за 1912–1913 роки відомо, що на цьому місці Яків Езау тримав зі своїм колегою Робертом Вебером спільну лікарню хірургічних і очних хвороб. З реклами за 1913 рік видно, що доктор Яків Езау разом зі своїм колегою лікарем Робертом Юлійовичем Вебером на розі Петербурзької і Фабричної мали лікарню хірургічних та очних хвороб, а не стоматологічну, як писали Б.Я. Бріккерт, А.Ф. Стародубов та інші: «У їхній лікарні був стоматологічний кабінет». Місцевий житель Анатолій Стародубов згадував у своєму щоденнику про лікування в Езау: «...Снимал д-р Езау», тобто робив рентгенівський знімок [2].

Відомо, що в 1908 році Яків Езау працював думським і заводським лікарем [3]. Будівля Катеринославської міської думи — нині коледж культури. Лікар Яків Езау помер у Дніпропетровську 7 березня 1927 року. Могила не збереглася.

### «Син за батька не відповідає...»

Син катеринославського лікаря і племінник міського голови Олександр Якович Езау народився 31 серпня 1888 року на Хортиці. У 1909 році скінчив Катеринославське реальне училище, а через шість років — Кате-

ринославський гірничий інститут. Диплом гірничого інженера йому підписали 20 жовтня 1915 року виконуючий обов'язки ректора навчального закладу професор Микола Лебедев і виконуючий обов'язки декана професор Ярослав Грдіна.

12 липня того ж 1915 року дружиною Олександра Езау стала 22-річна Олена Давидівна Классен. 2 листопада 1916 року в них у Катеринославі народився син Петро. У 1915–1917 роках інженер Олександр Езау працював на заводі Мантеля (у радянський час — «Дніпроважпапірмаш ім. Артема») під Катеринославом. Після Громадянської війни в 1921–1929 роках — у майстернях водного транспорту на дніпровському острові Казенному, потім на заводі ім. Комінтерну.

У 1929 році, у рік «великого перелому», Олександр Езау вирішив, що йому краще з України виїхати. І через це зі своїми рідними опинився на Середньому Уралі — в Нижній Салді Єкатеринбурзької губернії (сучасна Свердловська область). На початку 1931 року переїхав до Москви й упродовж трьох років був на посаді головного інженера Першого автогенного заводу. До літа 1940 року працював на підприємствах Москви і Підмосков'я.

За рік до початку війни Олександр Езау повернувся в Україну й до вересня 1941 року працював на Орджонікідзевському металургійному заводі Сталінської (Донецької) області. Із початком війни розпочалися репресії щодо німців. Олександра Езау із сім'єю переселили до Сибіру, у місто Куйбишев Новосибірської області. У 1944 році 56-річного Олександра Яковича заарештували й кинули до Новосибірської в'язниці. На запитання: «За що арештовано?» родичам відповіли: «Він знає...» У в'язниці Олександр Езау невдовзі й помер після перенесеного інфаркту. Його вдова-педагог скінчила свої дні в 1970 році в Бакалі, на Уралі.

Онук лікаря Якова — Петро Олександрович Езау (1916–1993), син Олександра й Олени, народився в Катеринославі. Навчався в Московському авіаційному інституті, але в 1939 році через національність його перевели до інженерно-економічного інституту в Москві. Після закінчення вишу в червні 1941 року Петра направили працювати на Південний Урал. Тут у березні

1942 року його призвали в трудармію, де в найтяжчих умовах йому довелося будувати Бакальський (Челябінський) металургійний завод. У травні 1943 року П. Езау був заарештований і засуджений неправим судом на десять років ув'язнення і п'ять років позбавлення в правах. Перебуваючи в ГУЛАГу, балансував на межі життя і смерті й лише дивом залишився живий. У 1953 році, після своєї «десятирічки», звільнився і працював на Уралі, в Абакані (столиця Автономної Республіки Хакасії). Співробітник Є. Трофимов, який близько знав Петра, згадував: «Він запам'ятався як винятково віддана і чесна людина, грамотний інженер-будівельник, який завжди приймав продумані й виважені рішення. Його поважали й любили всі робітники та інженерно-технічні працівники». Петро Олександрович працював головним механіком і старшим енергетиком на багатьох підприємствах. У 1990 році сім'я Петра Езау прийняла рішення виїхати за викликом родичів на постійне проживання до Німеччини. Там, на землі предків, він і помер.

## Ще один лікар

У численному роду Езау ми знайшли ще одного лікаря. Петро Якович Езау (другий син окуліста Якова Яковича) народився 30 березня 1891 року. Катеринославську чоловічу гімназію скінчив у 1910 році. Здобув вищу медичну освіту, спеціалізувався з хірургії. Згодом повернувся до рідного Катеринослава. У післяреволюційному довіднику «Вся Екатеринославщина» за 1926 рік на сторінці 318 зазначено, що він приймав хворих за адресою: вулиця Артемівська, 13 (нині вулиця Січових Стрільців). Перед Другою світовою війною лікар з родиною жив на колишній вулиці Архієрейській (донедавна вулиця Дмитра Донського, нині Дмитра Донцова), 13. Цей ошатний будинок в українському стилі, збудований на початку ХХ століття Михайлом Олександровичем Єфремовим, імовірно, був проданий родині Езау. За словами сусідів, перед окупацією міста в 1941 році доктор Петро Езау евакуювався, а його донька начебто залишилась у місті й мала зв'язки з німецькими офіцерами. Тому після відходу окупантів Петро Езау нібито не наважився зайти до свого будинку й виїхав працювати до Запоріжжя, де й помер. Згодом цей будинок зайняла сім'я першого секретаря Дніпропетровського міського партії.

## Нинішнє покоління нащадків Якова Езау

Після публікації статті про катеринославського міського голову Івана Езау журналіст Микола Чабан несподівано отримав лист від його двоюрідного правнука з Гамбурга — Олександра Петровича Езау, який поділився інформацією про історію свого роду, зокрема про свого прадіда, знаного в Катеринославі лікаря Якова Яковича Езау.

Олександр Петрович Езау (правнук лікаря Якова Езау) народився в січні 1955 року на Південному Уралі. Його батько Петро — інженер, мати Ганна з роду Мартенс — лікар. У 1977 році він скінчив енергетичний факультет Челябінського політехнічного інституту. Працював на Уралі інженером-конструктором, енерге-



**Інженер Петро Олександрович Езау (онук лікаря). Челябінська область, Бакал. Фото до 1964 року**

тиком, механіком рефрижераторних поїздів, інженером-електриком. Потім з рідними виїхав до Німеччини. Нині Олександр Петрович живе в Гамбурзі, саме він є хранителем сімейної пам'яті роду Езау.

Олександр Езау написав краєзнавцеві Миколі Чабану: «...У моїй бібліотеці вже десяток років зберігається товстенька книга, видана у Вінніпезі, Канада, «Mennonite estates in imperial Russia» («Менонітські маєтки в царській Росії»). У книзі зібрано багатющий матеріал з історії менонітів, в основному Катеринославщини». Виявляється, автор цієї солідної праці (понад 450 сторінок!) Хельмут Т. Хьюберт, народжений в 1935 році, — хірург, історик і письменник. А ще він є зведеним родичем Олександра Езау. Олександр гостював у Хельмута в Вінніпезі, де Езау вразив пам'ятник Тарасу Шевченку, відкритий за ініціативи місцевих українців перед мерією! Ось так українці серйозно попрацювали для розвитку нинішньої Канади, і так само вагомим є історичний внесок німців у розвиток України. Цю істину підтверджує історія розгалуженого роду Езау.

## Міський голова Іван Езау

Ураховуючи значний внесок Івана Езау в розвиток Катеринослава, його спільні родові корені з лікарем Яковом Езау, ми вважаємо за необхідне розповісти про життєвий шлях цієї видатної людини.

Іван Езау, молодший на три роки від брата Якова, народився 12 липня 1859 року. Спершу відвідував Катеринославську чоловічу гімназію, потім Катеринославське реальне училище і, нарешті, у 1880 році скінчив Московське реальне училище. Юнак одразу визначився зі своїм майбутнім: продовжив навчання в Технічному інституті в Ризі, який скінчив у 1884 році зі званням інженера-технолога. Після цього працював на судноверфі в Севастополі, потім на нафторозробках у Баку. Деякий час — і на Хортиці, де тоді мешкав його брат Яків.

26 серпня 1889 року Іван Езау одружився з уродженкою Катеринослава Маргаритою Тевс. У них народиться четверо дітей: Микола і Марія помруть немовлятами, а Павло і Катерина (названа на честь матері Івана) із часом стануть гордістю батьків.



**Міський голова Катеринослава Іван Езау**

Повернувшись до Катеринослава, Іван Езау розпочав власну підприємницьку діяльність. У 1895 році відкрив завод з виробництва сільськогосподарського устаткування (за радянських часів — комбайновий завод імені К. Ворошилова). З часом він продав завод бельгійській компанії, отримавши вдвічі більше за вкладений



**Місто Дніпро. Будинок Івана Езау на вулиці Старокозацькій, 66. Звідси в 1918 році він з родиною вирушив на чужину. Сучасне фото**

капітал. Бельгійське акціонерне товариство катеринославських (донецьких) залізобудівних і сталеливарних заводів стало займатися випуском сталевих фасонних литва з мартенівської сталі [4].

У 1905 році Івана Езау обрали міським головою. Маючи організаторські здібності та дипломатичний хист, він зумів отримати позику в 5 мільйонів карбованців у Парижі. Завдяки цьому в Катеринославі було побудовано водопровідну систему, каналізацію, трамвайні лінії, чотири середні школи, реальне училище, придбано устаткування для критого ринку. Нові трамвайні колії з'єднали промислові райони міста з центром. Таким чином міський бюджет зріс п'ятикратно. За даними довідкової книги «Весь Екатеринослав», у 1913 році Іван Езау мешкав з родиною у власному будинку на вулиці Козачій (за радянських часів Комсомольська, нині — Старокозацька), 66. Дочка ходила в гімназію, що знаходилася навпроти їхнього будинку.

Після закінчення чотирирічного перебування на посаді керівника міста Іван Езау з другом зайнялися розробкою проекту залізниці Бахчисарай — Ялта із шестикілометровим тунелем і тупиковими гілками на Симеїз та Алушту.

У роки Першої світової війни Івана Езау призначили головним уповноваженим Червоного Хреста на Південному фронті. 1914 року його нагородили медаллю «В пам'ять 50-летия земских учреждений. 1864—1914 гг.», у 1915 році — орденом Святого Володимира III ступеня [5].

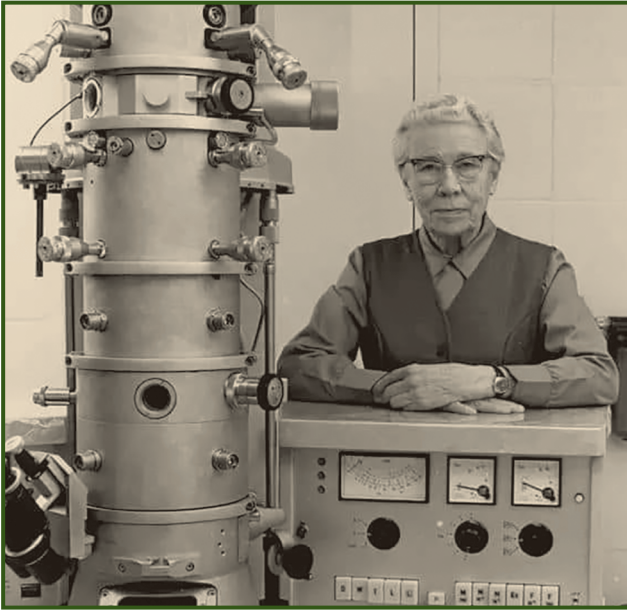
У 1918 році під час німецької окупації України і правління гетьмана Павла Скоропадського Іван Езау знову стає міським головою Катеринослава. За його участі вирішилося питання про відкриття в місті університету. Після приходу до влади Директорії Іван Якович залишив посаду й емігрував з родиною до Німеччини. Деякий час вони мешкали в Берліні, 1922 року переїхали до США. З Нью-Йорка родина потрапила до містечка Рідлі в Каліфорнії, де знаходився центр місцевої менонітської громади, а потім до міста Девіс. Так Іван Езау став громадянином США. Помер Іван Якович 14 вересня 1940 року, його дружина Маргарита покинула цей світ 28 жовтня 1955 року [6]. У 2015 році в Чечелівському районі міста Дніпра вулиця А.Я. Булигіна перейменована на честь Івана Езау.

### Нащадки Івана Езау

Павло Езау народився, як уже було сказано, у 1894 році. Здобувши середню освіту в Катеринославі, він вирішив продовжити навчання там, де свого часу вчився його батько, — у Ризі. Після переїзду сім'ї до Німеччини став студентом у Берліні, потім працював, як і його сестра, у Каліфорнійському університеті (Девіс, США), але у відділенні виноградарства і виноробства.

Саме четверта дитина Івана Езау особливо прославить сім'ю і зробить величезний внесок у світову науку. Йдеться про Керрін Езау, видну американську науковицю, нашу землячку, що прожила перші 20 років у Катеринославі, а як учений сформувалась у США. Але хто пам'ятає про неї у рідному місті? Отже, окремо розповімо про цю видатну жінку.





**Професор Кетрін Езу (племінниця лікаря Якова Езу) зробила наукову кар'єру в США**

Катерина (Кетрін) народилася 3 квітня 1898 року в місті на Дніпрі, навчатися почала тут же. Залишивши з батьками 1918 року Україну, вчилася у Берлінському аграрному коледжі, потім — у Каліфорнійському університеті США. У 1932 році стала доктором наук в місті Берклі. У 1932–1963 роках працювала професором ботаніки, викладачем університету в Девісі. У Сполучених Штатах науковець розширила сферу досліджень — перейшла до фундаментального вивчення анатомії рослин. К. Езу стала відомим американським ботаником, чие класичне дослідження «Анатомія рослин» вважається у світовій науці «біблією з анатомії рослин» [1].

У 1957 р. Кетрін обрали до Національної академії наук США. У 1963 році вона залишила Девіс і почала працювати зі своїм давнім колегою В. Чідлом у Каліфорнійському університеті в Санта-Барбарі, де той обіймав ректорську посаду. Доктор К. Езу — авторка

шістьох підручників з ботаніки. Як професор вона підготувала 15 докторів наук. Її учнями вважають себе всі ботаніки, які навчалися за її підручниками, у тому числі й випускники радянських вишів. У 1989 році президент США вручив Кетрін Езу Національну медаль науки. Наголосимо, що останню свою наукову роботу дослідниця опублікувала в 93 роки [6]. Кетрін Езу померла 4 липня 1997 року в Санта-Барбарі, Каліфорнія. У її чималому архіві, що зберігається у США, серед іншого залишилися для нащадків щоденники за 1918–1939 роки.

Ось така надзвичайна доля спіткала німецьку родину Езу, представники якої зробили вагомий внесок у галузі медицини і промисловості України, а закінчили свій життєвий шлях в еміграції [7].

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

## Список літератури

1. Николай Чабан. *История врача Якова Эзу. Событие.* 2017. № 47(1108). С. 22.
2. Стародубов А.Ф. *Записки очевидца. Gaudeamus.* 2001. Кн. 1. 232 с.
3. Рекуненко Наталя. *Історія Дніпра: мудрий катеринославський німець. Наше місто.* 2018, 5 вересня.
4. Лазебник В.І. *Езу Іван Якович. Історія сучасної України.* <https://gorod.dp.ua/tema/>.
5. Лазебник В. *Екатеринославский городской голова. Новый город.* 2008. № 12(39). Приднепровский край. 1914, 20 декабря.
6. Чабан М.П. *Езу Іван Якович (1859–1940). Діячі державної влади та самоврядування Дніпропетровської області: історичні нариси: у 2 т. Дніпропетровськ, 2009. Т. 1.*
7. Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В. *Катеринославські лікарі німецького походження. Гастроентерологія.* 2017. Т. 51. № 3. С. 73–79.

Отримано/Received 17.01.2023

Рецензовано/Revised 02.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.02.2023 ■

### 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. Chaban<sup>1</sup>, Z.I. Shevtsova<sup>2</sup>, V.V. Gaponov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the First Slavic Teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup> State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>3</sup> Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

## Esau brothers: Yakiv, a doctor, and Ivan, a head of the town

**Abstract.** The article highlights the thorny life and professional path of the German Mennonites brothers Esau. Yakiv became a doctor, and his brother Ivan became the head of Katerynoslav. Their contribution to the development of medicine and industry in the

Dnieper region has been represented. The fate of their descendants has been found out.

**Keywords:** Esau brothers, Yakiv and Ivan; German Mennonites; zemstvo medicine; Katerynoslav region

# ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) Відновлення репродуктивного здоров'я



## Профілактика та лікування



запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



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

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

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

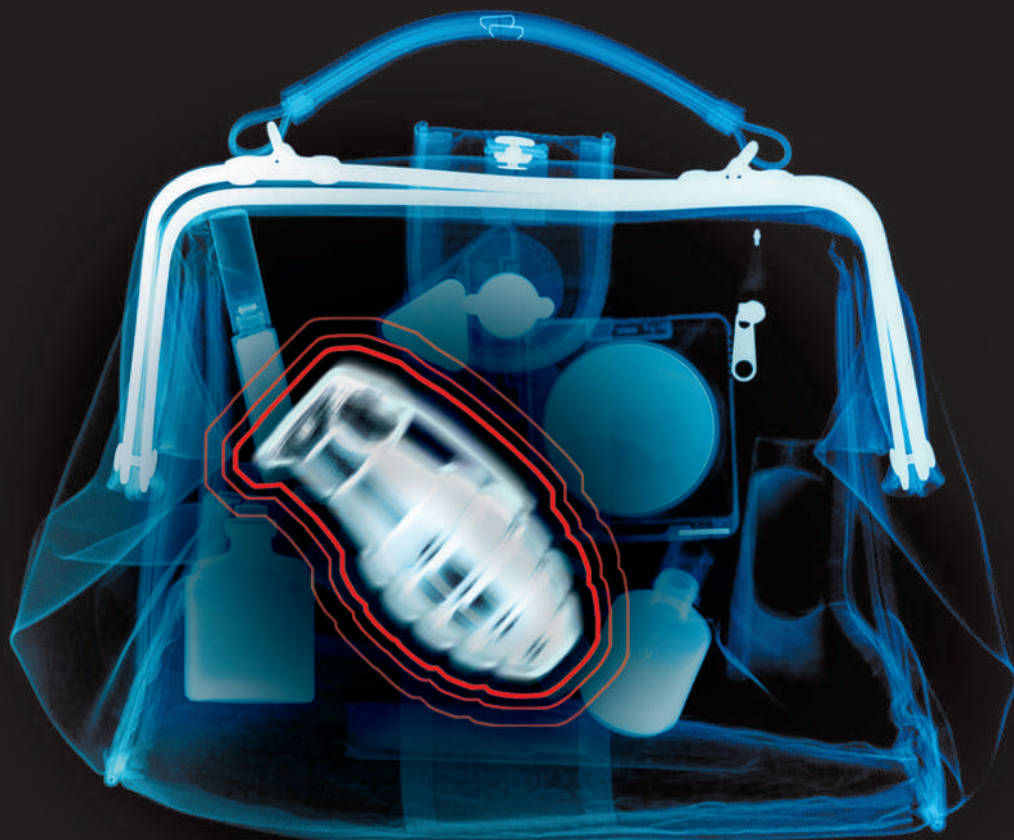
[www.immunologs.com.ua](http://www.immunologs.com.ua)

IGP  
pharm



# ПРОПЕС®

**ЗНЕШКОДЖУЄ ЗАГРОЗУ. ЗБЕРІГАЄ ЖИТТЯ**



- ідентифікує антигени атипових клітин і формує потужну антиген-специфічну протипухлинну імунну відповідь
- дає початок активації протиінфекційного клітинного і гуморального імунітету
- знищує патогени, рекрутує макрофаги і активує фагоцитоз, зупиняє реплікацію вірусів



**ПРОПЕС®** – препарат для цілеспрямованої і раціональної терапії злоякісних новоутворень, передракових станів, хронічних інфекцій та вторинних імунodefіцитів. Регуляторні пептиди Пропесу –  $\alpha$ -дефенсини і  $\beta$ -дефенсини – взаємодіють з неімуногенними фрагментами антигенів атипових клітин, перетворюючи їх на імуногенні. В результаті пухлина стає вразливою для імунної системи. Дефенсини знищують інфекційні патогени і одночасно індукують проліферацію імунокомпетентних клітин – CD4 і CD8. У разі будь-якої небезпеки імунна система вчасно отримує здатність організувати потужну антиген-специфічну протидію у відповідь.

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

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

[www.immunologs.com.ua](http://www.immunologs.com.ua)

**IGP  
pharm**



# Гепта-Мерц

L-орнітин-L-аспартат

ОЧІКУВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ТА ЗАХИСТ МОЗКУ<sup>1,4</sup>



- Відновлює синтетичну та детоксикаційну функції печінки<sup>2-4</sup>
- Швидко зменшує показники цитолізу клітин печінки<sup>1,4</sup>
- Зменшує ступінь енцефалопатії<sup>2</sup>
- Оригінальний німецький L-орнітин-L-аспартат



1. Ермолова Т.В. и соавт., 2009. 2. Корсунская И.М. и соавт., 2008. 3. De Bandt J.P., Cynober L.A., 1998; цит. по: Зингеренко В.Б., 2007; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2008. 4. Мається на увазі зменшення печінкових показників протягом першого тижня застосування згідно з Бурков С.Г. и соавт., 2010

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ГЕПА-МЕРЦ.** **Склад:** ампл.: 10 мл концентрату містять L-орнітину-L-аспартату 5 г; **саше:** 1 пакет містить L-орнітину-L-аспартату 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-аспартату становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування визначає лікар залежно від клінічного стану хворого.

**Саше:** вміст 1–2 пакетиків розчинити у достатній кількості рідини (склянци води, чаю або соку). Розчин приймати всередину, 2–3 рази на день. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку в крові та станом хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2–3 місяці. Немає клінічних даних щодо застосування Гепта-Мерц гранулят у дітей. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспартат діє на два основні шляхи детоксикації аміаку — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амінокислотам орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється в наволовенозних гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину карбамойлтрансферази та карбамойлфосфатсинтетази, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається у наволовенозних гепатоцитах. При патологічних станах аспартат та дикарбоксилати містяться у наволовенозних клітинах печінки, де відіграють роль субстрату або стимулятора активації синтезу глутаміна, рівень якого при цирозі печінки зменшується на 20 % порівняно з нормальним. Це призводить до збільшення зв'язування аміаку у формі глутаміну. Глутамін фізіологічно та патологічно не тільки нетоксична форма для виведення аміаку, але ще й важливий активатор синтезу сечовини (міжклітинний

обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітин та аспартат не пригнічують синтез сечовини. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що посилення глутамінового синтезу є механізмом, що знижує вміст аміаку. В деяких клінічних дослідженнях спостерігалось покращення співвідношення розгалужених амінокислот до ароматичних. **Побічна дія.** При дотриманні рекомендованих доз Гепта-Мерц звичайно добре переноситься. Можливі алергічні реакції до компонентів препарату, нудота, блювання. **Протипоказання.** Надчутливість до L-орнітину-L-аспартату чи будь-якого компонента препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень креатиніну в сироватці вище 3 мг/100 мл). **Категорія відпуску:** ампл.: за рецептом; саше: без рецепта. Р.П. МОЗ України: UA/0039/02/01. **Виробник:** Мерц Фарма ГмбХ і Ко. KGA/Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «АСІНО Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів.

**Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозіумах.**

UA-HEME-IMI-092021-003