



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

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Том 57, № 2, 2023

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



Національній академії
медичних наук України

30 років

Том 57,
№ 2,
2023

 ZASLAVSKY®
Publishing house

www.mif-ua.com

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

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



Мінітаблетки¹

Мезим[®]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 інструкцією¹ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020. РП № UA/6763/01/01 та UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** Порошок з підшлунккових залоз (свиней).

МЕЗИМ[®] 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[®] 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, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЕФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] 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.

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

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 животі¹
- ➔ Отилонію бромід запобігає загостренню синдрому подразненого кишечника після відміни лікування²
- ➔ Отилонію бромід добре переноситься³



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

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

Склад: діюча речовина: otilonium bromide; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отилонію броміду 40 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **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. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

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

Виробник: 1. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. 2. А. Менаріні Мануфактурінг Лорістікс енд Сервісес С.р.Л. 3. А. Менаріні Мануфактурінг Лорістікс енд Сервісес С.р.Л.

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-04-2023-V1-print, затв. 26/05/2023



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



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, № 2, 2023

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних

Scopus,

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, № 2, 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 www.mif-ua.com

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

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

gastro.journal.ukr@gmail.com

З питань передплати

info@mif-ua.com

Тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби

v_iliyna@ukr.net

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології НАМН
України», протокол № 4 від 30.05.2023 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. 14,18.
Тираж 3000 прим. Зам. 2023-gastro-88.

Видавець Заславський О.Ю.
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 Hatieganu 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, № 2, 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 4 dated 30.05.2023.

External reviewers:

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

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

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 20330-101301P.

Issued by State Registration Service of Ukraine 22.08.2013

Folio 60×84/8. Printer's sheet 14,18.

Circulation 3000 copies. Order 2023-gastro-88.

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 Hatieganu University of Medicine and Pharmacy (Romania)

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

Potabashnyi 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

Сторінка редактора

Editor's Page

Звернення головного редактора 15

Appeal of editor-in-chief 15

Оригінальні дослідження

Original Researches

Патологія верхніх відділів
травного каналуPathology of Upper
Gastrointestinal Tract

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

*Yu.M. Stepanov, L.M. Mosiychuk,
I.A. Klenina, V.A. Karachynova,
O.M. Shevtsova, O.P. Petishko*

Метаболізм вільних жирних кислот
у пацієнтів із захворюваннями
шлунково-кишкового тракту
залежно від індексу маси тіла 17

Metabolism of free fatty acids
in patients with gastrointestinal
diseases depending
on the body mass index 17

Патологія підшлункової залози

Pancreatic Pathology

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

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

Оцінка морфологічних змін
гастроудоденальної зони пацієнтів
із хронічним панкреатитом у коморбідності
із хронічним вірусним гепатитом С 25

Assessment of morphological changes
in the gastroduodenal area of patients
with chronic pancreatitis in comorbidity
with chronic viral hepatitis C 25

Патологія печінки
і жовчовивідної системиPathology of Liver
and Biliary Excretion System

Степанов Ю.М., Діденко В.І., Кленіна І.А.,
Галінський О.О., Гайдар Ю.А., Петішко О.П.

*Yu.M. Stepanov, V.I. Didenko, I.A. Klenina,
O.O. Galinsky, Yu.A. Gaidar, O.P. Petishko*

Оцінка ефективності застосування
комплексу адеметіоніну, L-глутатіону,
N-ацетилцистеїну (Ліводінол)
при токсичному ураженні печінки
(експериментальне дослідження) 33

Evaluating the effectiveness
of a combination of ademetionine,
L-glutathione, N-acetylcysteine
(Livodinol) in toxic liver damage
(experimental study) 33

Кошурба І.В., Гладких Ф.В., Чиж М.О.

I.V. Koshurba, F.V. Hladkykh, M.O. Chyzh

Вплив гормонального статусу
на гепатотропну дію езомепразолу,
klaritromitsynu та метронідазолу
при хронічному ураженні печінки
і введенні криоекстракту плаценти 40

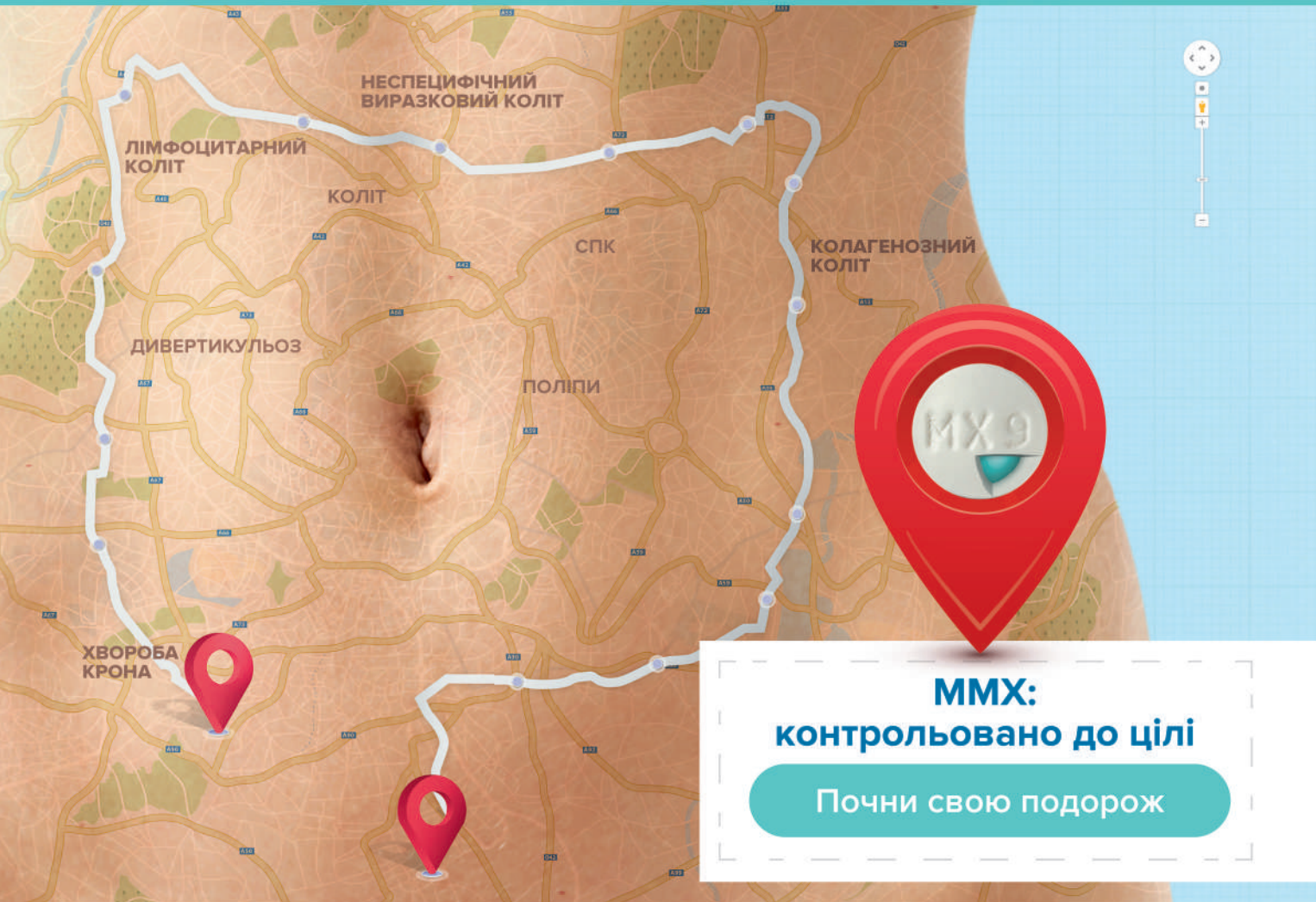
The influence of hormonal status
on the hepatotropic effect of esomeprazole,
clarithromycin and metronidazole in chronic
liver damage and the administration
of placenta cryoextract 40

**FERRING**

PHARMACEUTICALS

КОРТИМЕНТ

Будесонід

**MMX:**
контрольовано до цілі

Почни свою подорож

КОРТИМЕНТ MMX: єдиний пероральний будесонід, ліцензований для лікування активного виразкового коліту легкого та помірного ступеня, коли лікування 5-ASA є недостатнім, та активного мікроскопічного коліту^{1,4}



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

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу КОРТИМЕНТ

Склад: діюча речовина: будесонід; 1 таблетка містить будесоніду 9 мг. Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, акриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору з гравіюванням «MMX9» з одного боку. Фармакотерапевтична група. Протизапальні засоби, що застосовуються у разі захворювань кишечника. Кортикостероїди локального дії. Будесонід. Код АТХ A07E A06. **Клінічні характеристики.**
Показання. Кортимент призначають для індукції ремісії у дорослих пацієнтів з активним виразковим колітом (ВК) легкого та помірного ступеня, коли лікування 5-аміносаліциловою кислотою є недостатнім, та для індукції ремісії у пацієнтів з активним мікроскопічним колітом (МК). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будесоніду, сої, арахісу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Особливості застосування.** Препарат Кортимент слід з обережністю призначати пацієнтам з інфекціями, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, остеопорозом, виразковою хворобою шлунка, глаукомою або катарактою, з діабетом або глаукомою в сімейному анамнезі або з будь-яким іншим станом, коли застосування глюкокортикоїдів може мати небажані наслідки. При застосуванні системних та місцевих кортикостероїдів можуть виникати порушення зору. У разі припинення лікування може бути рекомендовано поступове зниження дози під наглядом лікаря. Слід уникати одночасного застосування препарату Кортимент із кетоназолом або іншими потужними інгібіторами СУРЗ/ІА, Кортимент містить лещитин (із соєвої олії). Якщо пацієнт має підвищену чутливість до арахісу або сої, цей препарат не слід застосовувати. Таблетки Кортимент містять лактози моногідрат, тому препарат не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, дефіцит лактази або синдром мальабсорбції глюкози-галактози. Вагітність. Кортимент слід застосовувати під час вагітності, тільки якщо очікувана користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода. Період годування груддю. Дані свідчать на користь продовження перорального та ректального застосування будесоніду під час годування груддю. Фертильність. Даних про вплив препарату Кортимент на фертильність людини немає. Спосіб застосування та дози. Дозування. Дорослі. Рекомендована добова доза для індукції ремісії при виразковому коліті та мікроскопічному коліті: по 1 таблетці 9 мг вранці, тривалість курсу лікування – до 8 тижнів. У разі припинення лікування може бути корисним поступово знизити дозу (детальнішу інформацію про припинення лікування наведено в розділі «Особливості застосування»). Пацієнти літнього віку. Корекція дози не потрібна. Пацієнти з порушеннями функції печінки та нирок. Необхідно призначити препарат з обережністю та ретельно спостерігати за станом пацієнтів цієї групи. Спосіб застосування. Приймати 1 таблетку препарату Кортимент 9 мг вранці перорально, натще або з їжею. Таблетку слід запити склянкою води; її не можна розламувати, розтирати або розжовувати, оскільки плівкова оболонка, яка вкриває таблетку, забезпечує уповільнене вивільнення. Діти. Безпечна та ефективність застосування препарату Кортимент дітям (віком до 18 років) не досліджувалися, тому препарат не застосовують у педіатричній практиці. **Передозування.** Через низьку системну доступність таблеток Кортимент немає підстав вважати, що гостре передозування навіть за дуже високих доз призведе до гострої клінічної кризи. Специфічного антидоту на випадок гострого передозування не існує. Лікування складається з підтримувальної та симптоматичної терапії. **Побічні реакції.** У клінічних дослідженнях II і III фаз частота побічних ефектів при застосуванні препарату Кортимент, таблетки, у рекомендованій дозі 9 мг/добу була порівняною з плацебо. Частіші побічні ефекти: 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С. Упаковка. По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери в упаковці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** КОСМО С.П.А., Італія. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Віа К. Коломбо, 1, 20045 Лайане (МІ), Італія.

З повним текстом Інструкції можна ознайомитися на сайті Державного експертного центру МОЗ України за посиланням <http://www.driz.com.ua/>. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для розмовлення, для розмовлення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Cortiment 9 mg, Prolonged Release Tablets. SmPC. 2. Entocort CR 3 mg Capsules. SmPC.
3. Budenofalk 3 mg Gastro-resistant Capsules. SmPC. 4. Budenofalk 9 mg Gastro-resistant Granules. SmPC.

UA-COR-2300001

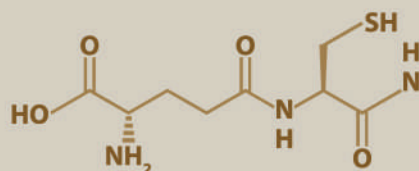
ЛІВОДІНОЛ®

ПОТРІЙНИЙ ЗАХИСТ ПЕЧІНКИ

- Знижує спектр вільних жирних кислот та рівень глікозаміногліканів
- Знижує жорсткість паренхіми печінки та коефіцієнт затухання ультразвуку
- Зменшує морфологічні ознаки перигепатоцелюлярного та пресинусоїдного фіброзу



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



СКЛАД:

1 ЧЕРВОНА КАПСУЛА МІСТИТЬ:

активний інгредієнт:
адеметіонін - 400 мг (mg)

1 БІЛА КАПСУЛА МІСТИТЬ:

активний інгредієнт:
L-глутатіон редукований - 250 мг (mg),
N-ацетилцистеїн - 250 мг (mg)

ВИГОТОВЛЕНО ІЗ ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ (EUSA, ФРАНЦІЯ) ВІДПОВІДНО ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР

Додатка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед використанням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Висновок санітарної епідеміологічної експертизи: № 12.2-18-2/28713 від 12.12.2020 р.



ТОВ «Нутрімед» ♦ вул. Предславінська, 43/2 ♦ 03150, Київ ♦ Україна ♦ +38 044 454 01 01
info@nutrimed.ua ♦ www.nutrimed.ua

Степанов Ю.М., Діденко В.І., Гайдар Ю.А., Завгородня Н.Ю., Петішко О.П. Діагностичне значення показників комп'ютерної морфометрії щодо оцінки стеатозу та фіброзу в пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки різної етіології 47	Yu.M. Stepanov, V.I. Didenko, Yu.A. Gaydar, N.Yu. Zavhorodnia, O.P. Petishko Diagnostic accuracy of computer morphometry for steatosis and fibrosis assessment in patients with chronic liver disease of various etiologies 47
Степанов Ю.М., Діденко В.І., Петішко О.П., Галінська А.М. Застосування неінвазивних методів оцінки стеатозу та фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки різної етіології 52	Yu.M. Stepanov, V.I. Didenko, O.P. Petishko, A.M. Galinska Application of non-invasive methods of assessment of steatosis and fibrosis in chronic diffuse liver diseases of various etiologies 52

Патологія кишечника

Bowel Pathology

Губська О.Ю., Кузьмінець А.А., Денесюк О.Р., Коляда О.К., Мосейко В.В., Долько О.А. Особливості мікробіому кишечника в пацієнтів із глютенчутливими захворюваннями, які дотримуються безглютенової дієти 58	O.Yu. Gubska, A.A. Kuzminets, O.R. Denesyuk, O.K. Koliada, V.V. Moseyko, O.A. Dolko Features of the intestinal microbiome in patients with gluten-sensitive diseases who are on a gluten-free diet 58
Стойкевич М.В., Гайдар Ю.А., Татарчук О.М., Милостива Д.Ф., Тарасова Т.С., Петішко О.П. Зв'язок морфологічних проявів з імунологічними маркерами при виразковому коліті 63	M.V. Stoikevych, Yu.A. Gaydar, O.M. Tatarchuk, D.F. Mylostyva, T.S. Tarasova, O.P. Petishko Connection of immunological markers with morphological manifestations in ulcerative colitis 63
Поліщук С.П., Неверовський А.В. Ефективність пробіотичних бактерій, які синтезують гідролазу солей жовчних кислот, у лікуванні синдрому підразненої кишки з діареєю 70	S.P. Polishchuk, A.V. Neverovskyi Efficacy of bile salt hydrolase synthesizing probiotic bacteria in the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea 70

Огляди та лекції

Reviews and Lectures

Stephan Miehke, Bas Verhaegh, Gian Eugenio Tontini, Ahmed Madisch, Cord Langner, Andreas Münch Мікроскопічний коліт: патофізіологія та клінічне лікування 77	Stephan Miehke, Bas Verhaegh, Gian Eugenio Tontini, Ahmed Madisch, Cord Langner, Andreas Münch Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management 77
Степанов Ю.М., Будзак І.Я. Характер порушень кишкової мікрофлори при кардіоваскулярних захворюваннях 89	Yu.M. Stepanov, I.Ya. Budzak Nature of intestinal microflora disorders in cardiovascular diseases 89

Матеріали конференції

**Тези науково-практичної конференції
з міжнародною участю
«XI наукова сесія Інституту гастроентерології
НАМН України. Новітні технології
в теоретичній та клінічній гастроентерології»
(14–15 червня 2023 р., м. Дніпро, Україна)**

- Галінська А.М., Галінський О.О., Пролом Н.В.*
Біохімічні показники шлункового соку
при грижі стравохідного отвору діафрагми 97
- Кошурба І.В., Гладких Ф.В.*
Гендерний аспект гепатотропної дії
кріоекстракту плаценти при одночасному
застосуванні з езомепразолом,
кларитроміцином і метронідазолом 97
- Абатуров О.Є., Товарницька А.О.*
Епігенетичний вплив грудного молока
на імунну толерантність у передчасно
народжених новонароджених 98
- Бабій О.М., Пролом Н.В., Шевченко Б.Ф.,
Тарабаров С.О., Поляк О.В.*
Якість життя пацієнтів після відомих способів
антирефлюксних втручань при грижах
стравохідного отвору діафрагми 98
- Бабій О.М., Шевченко Б.Ф., Дементій Н.П.*
Ультразвукова оцінка структурно-
функціонального стану жовчного міхура
при органозберігаючій операції
холецистолітомії 99
- Бондаренко О.О.*
НПЗП-гастропатії:
експертна думка в практичних
рекомендаціях і коментарях 99
- Бондаренко О.О.*
Стратегічні питання розробки
нових підходів до лікування
синдрому подразненої кишки 100
- Бондаренко О.О., Сімонова С.А.,
Гайдар Ю.А., Сімонова О.В.*
Гетеротопія слизової оболонки шлунка
у дванадцятипалу кишку:
морфологічні особливості 101
- Гайдар Ю.А., Стойкевич М.В.,
Кленіна І.А., Милостива Д.Ф.*
Взаємозв'язки морфологічних показників
слизової оболонки кишечника
з рівнем жирних кислот крові
в пацієнтів з виразковим колітом 101
- Гайдар Ю.А., Стойкевич М.В.,
Милостива Д.Ф., Шевцова З.І.*
Зв'язок морфологічних змін слизової
оболонки кишечника і клінічних
показників крові при виразковому коліті 102

Proceedings of the Conference

**Abstracts of the research conference
with international participation “XI scientific
session of the Institute of Gastroenterology
of the NAMS of Ukraine. The latest technologies
in theoretical and clinical gastroenterology”
(June 14–15, 2023, Dnipro, Ukraine)**

- Halinska A.M., Halinskyi O.O., Prolom N.V.*
Biochemical indicators
of gastric juice in hiatal hernia 97
- Koshurba I.V., Hladkykh F.V.*
Gender aspect of placental
cryoextract hepatotropic effect during
coadministration with esomeprazole,
clarithromycin and metronidazole 97
- A.E. Abatur, A.O. Tovarnytska*
Epigenetic influence of breast milk
on immune tolerance
in premature newborns 98
- O.M. Babii, N.V. Prolom, B.F. Shevchenko,
S.O. Tarabarov, O.V. Poliak*
Quality of life of patients after using known
methods of antireflux interventions
for hiatal hernias 98
- O.M. Babii, B.F. Shevchenko, N.P. Dementii*
Ultrasound assessment of the structural
and functional state of the gallbladder
during organ-preserving surgery —
cholecystolithotomy 99
- O.O. Bondarenko*
NSAID-gastropathies:
expert opinion in practical
recommendations and comments 99
- O.O. Bondarenko*
Strategic issues of developing
new approaches to the treatment
of irritable bowel syndrome 100
- O.O. Bondarenko, S.A. Simonova,
Yu.A. Gaydar, O.V. Simonova*
Heterotopic gastric mucosa
in the duodenum:
morphological features 101
- Yu.A. Gaydar, M.V. Stoikevych,
I.A. Klenina, D.F. Mylostyva*
Relationships between morphological
indicators of the intestinal mucosa
and blood fatty acid levels
in patients with ulcerative colitis 101
- Yu.A. Gaydar, M.V. Stoikevych,
D.F. Mylostyva, Z.I. Shevtsova*
Relationship between morphological
changes of the intestinal mucosa and clinical
blood parameters in ulcerative colitis 102

<i>Галінський О.О., Галінська А.М., Пролом Н.В.</i> Співвідношення тонузу анатомічних звужень шлунка в пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії 102	<i>O.O. Halinskyi, A.M. Halinska, N.V. Prolom</i> Correlation of the tone of gastric anatomical narrowings in patients with hiatal hernias and achalasia cardia 102
<i>Гладких Ф.В., Кошурба І.В., Чиж М.О., Белочкіна І.В.</i> Сучасні підходи до доклінічних досліджень противиразкової дії біологічно активних сполук <i>in vivo</i> 103	<i>F.V. Hladkykh, I.V. Koshurba., M.O. Chyzh, I.V. Bielochkina</i> Modern approaches to preclinical studies on the antiulcer effect of biologically active compounds <i>in vivo</i> 103
<i>Гладких Ф.В.</i> Сучасні відомості про ризики гепато- і нефротоксичних ефектів нестероїдних протизапальних засобів 103	<i>F.V. Hladkykh</i> Current information on the risks of hepato- and nephrotoxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs 103
<i>Господарський І.Я., Бойко Т.В., Прокопчук О.В., Бойчак Н.М.</i> Особливості патогенетичної терапії у хворих з неспецифічним виразковим колітом із застосуванням пробіотичних засобів на основі бактерій роду <i>Bacillus</i> 104	<i>I.Ya. Hospodarskyi, T.V. Boiko, O.V. Prokopchuk, N.M. Boichak</i> Features of pathogenetic therapy in patients with non-specific ulcerative colitis using probiotics based on <i>Bacillus</i> bacteria 104
<i>Господарський І.Я., Козак О.А., Прокопчук О.В., Гаврилюк Н.М.</i> Стеатогепатит: проблеми скринінгу і лікування 104	<i>I.Ya. Hospodarskyi, O.A. Kozak, O.V. Prokopchuk, N.M. Havryliuk</i> Steatohepatitis: problems of screening and treatment 104
<i>Гріднев О.Є.</i> Можливості корекції дисфункції сфінктерного апарату біліарного тракту 105	<i>O.E. Hridniev</i> Possibilities of correction for dysfunction of the sphincter apparatus of the biliary tract 105
<i>Демешкіна Л.В., Мосійчук Л.М., Ягмур В.Б., Меланіч С.Л.</i> Взаємозв'язки між емоціогенними особливостями харчової поведінки та психоемоційним станом і віком у хворих з гастроентерологічною патологією 106	<i>L.V. Demeshkina, L.M. Mosiichuk, V.B. Yahmur, S.L. Melanich</i> Relationships between emotiogenic features of eating behavior and psychoemotional state and age in patients with gastrointestinal pathology 106
<i>Діденко В.І., Татарчук О.М., Кленіна І.А., Петішко О.П., Ягмур В.Б., Косенко Л.В.</i> Особливості цитокинової регуляції організму у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 при неалкогольній жировій хворобі печінки 106	<i>V.I. Didenko, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.P. Petishko, V.B. Yahmur, L.V. Kosenko</i> Peculiarities of cytokine regulation in patients with an immune response to SARS-CoV-2 in non-alcoholic fatty liver disease 106
<i>Діденко В.І., Татарчук О.М., Кленіна І.А., Петішко О.П., Меланіч С.Л., Рубан К.А.</i> Особливості вуглеводного обміну у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 при неалкогольній жировій хворобі печінки 107	<i>V.I. Didenko, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.P. Petishko, S.L. Melanich, K.A. Ruban</i> Features of carbohydrate metabolism in patients with an immune response to SARS-CoV-2 in non-alcoholic fatty liver disease 107
<i>Дідик О.К.</i> Кореляційний зв'язок між зонуліном і гомоцистеїном у пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу 107	<i>O.K. Didyk</i> Correlation between zonulin and homocysteine in patients with metabolically associated fatty liver disease combined with type 2 diabetes 107
<i>Дорофєєв А.Е., Гуркало Ю.З., Дорофєєва А.А., Криворук О.М.</i> Генетичні особливості неспецифічного виразкового коліту в людей похилого віку 108	<i>A.E. Dorofieiev, Yu.Z. Hurkalo, A.A. Dorofieieva, O.M. Kryvoruk</i> Genetic features of non-specific ulcerative colitis in the elderly 108

<i>Журавльова Л.В., Шеховцова Ю.О., Цівенко О.І., Лахно О.В.</i>	<i>L.V. Zhuravliova, Yu.O. Shekhovtsova, O.I. Tsivenko, O.V. Lakhno</i>
Зв'язок між показниками ліпідного профілю і даними еластометрії у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки 108	Relationship between lipid profile and elastometry data in patients with non-alcoholic fatty liver disease 108
<i>Журавльова Л.В., Федоров В.А., Сікало Ю.К., Олійник М.О.</i>	<i>L.V. Zhuravliova, V.A. Fedorov, Yu.K. Sikalo, M.O. Oliinyk</i>
Зміни гепатобіліарної системи у хворих на ревматоїдний артрит 109	Changes in the hepatobiliary system in patients with rheumatoid arthritis 109
<i>Кидибиц С.С., Філак Я.Ф., Сірчак Є.С.</i>	<i>S.S. Kydybyts, Ya.F. Filak, Ye.S. Sirchak</i>
Особливості зміни рівня нейрогормонів у сироватці крові у хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою після холецистектомії 109	Features of changes in serum neurohormone level in patients with gastroesophageal reflux disease after cholecystectomy 109
<i>Кислова Р.М., Ягмур В.Б., Меланіч С.Л.</i>	<i>R.M. Kyslova, V.B. Yahmur, S.L. Melanich</i>
Показники еласто- і стеатометрії в пацієнтів із хронічною патологією печінки після перенесеного COVID-19 110	Indicators of elasto- and steatometry in patients with chronic liver pathology after COVID-19 110
<i>Кошурба І.В., Чиж М.О., Гладких Ф.В.</i>	<i>I.V. Koshurba, M.O. Chyzh, F.V. Hladkykh</i>
Кріоекстракт плаценти — перспективний вітчизняний біотехнологічний препарат з гепатопротективною активністю 110	Placenta cryoextract is a promising domestic biotechnological drug with hepatoprotective activity 110
<i>Кулініч Г.В., Гладких Ф.В.</i>	<i>H.V. Kulinich, F.V. Hladkykh</i>
Нові горизонти в застосуванні інгібіторів протонної помпи в онкологічній практиці 111	New horizons in the use of proton pump inhibitors in oncology practice 111
<i>Лісецька І.С.</i>	<i>I.S. Lisetska</i>
Особливості стоматологічного статусу в підлітків із хронічними гастроудоденітами 111	Features of dental status in adolescents with chronic gastroduodenitis 111
<i>Мосійчук Л.М., Шевцова О.М., Петішко О.П.</i>	<i>L.M. Mosiichuk, O.M. Shevtsova, O.P. Petishko</i>
Характеристика складу тіла в гастроентерологічних хворих при змінах індексу маси тіла 111	Characteristics of body composition in gastroenterology patients with changes in body mass index 111
<i>Мосійчук Л.М., Татарчук О.М., Кленіна І.А., Шевцова О.М., Петішко О.П.</i>	<i>L.M. Mosiichuk, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.M. Shevtsova, O.P. Petishko</i>
Лептин при формуванні ожиріння в пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями 112	Leptin in the formation of obesity in patients with gastrointestinal diseases 112
<i>Осьодло Г.В.</i>	<i>H.V. Osiodlo</i>
Безпека тривалого застосування ІПП при медикаментозно-індукованих гастропатіях 112	Safety of long-term PPI use in drug-induced gastropathies 112
<i>Осьодло Г.В.</i>	<i>H.V. Osiodlo</i>
Діагностика та лікування синдрому підразненого кишечника в умовах воєнного стану 113	Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome under military conditions 113
<i>Осьодло Г.В.</i>	<i>H.V. Osiodlo</i>
Ефективність застосування адеметіоніну в лікуванні неалкогольного стеатогепатиту: зарубіжний і вітчизняний досвід 114	Effectiveness of ademetionine use in the treatment of NASH: foreign and domestic experience 114
<i>Палій І.Г.</i>	<i>I.H. Palli</i>
Диспепсія та особливості захворювань шлунка в осіб похилого віку 114	Dyspepsia and features of gastric diseases in the elderly 114

<i>Палій І.Г.</i> Мінімальний цитоліз: що робити? 114	<i>I.H. Palii</i> Minimal cytolysis: what to do? 114
<i>Поліщук С.П., Неверовський А.В., Шипулін В.П.</i> Розлади обміну жовчних кислот у пацієнтів із синдромом підразненої кишки 115	<i>S.P. Polishchuk, A.V. Neverovskiy, V.P. Shypulin</i> Disorders of bile acid metabolism in patients with irritable bowel syndrome 115
<i>Потабашній В.А., Фесенко В.І.</i> Кардіоваскулярні ризики при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки: напрямки корекції 115	<i>V.A. Potabashnii, V.I. Fesenko</i> Cardiovascular risks in metabolically associated fatty liver disease: directions for correction 115
<i>Потабашній В.А., Фесенко В.І.</i> Чи впливає метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки на перебіг фібриляції передсердь? (Результати власного дослідження) 116	<i>V.A. Potabashnii, V.I. Fesenko</i> Does metabolically associated fatty liver disease affect the course of atrial fibrillation? (Results of own research) 116
<i>Сімонова О.В., Стойкевич М.В., Шевцова З.І.</i> Визначення ендоскопічної активності виразкового коліту 117	<i>O.V. Simonova, M.V. Stoikevych, Z.I. Shevtsova</i> Evaluating endoscopic activity of ulcerative colitis 117
<i>Сірчак Є.С.</i> Функціональні захворювання органів травлення в умовах військового часу в Україні 117	<i>Ye.S. Sirchak</i> Functional gastrointestinal disorders in wartime conditions in Ukraine 117
<i>Сірчак Є.С., Марошан М.Т.</i> Доцільність визначення рівня калістатину в сироватці крові у хворих на цирроз печінки, інфікованих вірусом COVID-19 118	<i>Ye.S. Sirchak, M.T. Maroshan</i> Feasibility of determining serum level of kallistatin in patients with liver cirrhosis infected with COVID-19 118
<i>Сірчак Є.С., Стегура А.В.</i> Біомаркерна діагностика ураження кишечника у хворих на метаболічно- асоційовану жирову хворобу печінки при інфікуванні вірусом COVID-19 118	<i>Ye.S. Sirchak, A.V. Stehura</i> Biomarker diagnosis of intestinal damage in patients with metabolically associated fatty liver disease in COVID-19 infection 118
<i>Степанов Ю.М., Діденко В.І., Татарчук О.М., Кленіна І.А., Петішко О.П., Вішнарєвська Н.С., Косенко Л.В.</i> Мікрофлора товстого кишечника у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 119	<i>Yu.M. Stepanov, V.I. Didenko, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.P. Petishko, N.S. Vishnarevska, L.V. Kosenko</i> Large intestinal microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease with an immune response to SARS-CoV-2 119
<i>Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Татарчук О.М., Кленіна І.А., Петішко О.П.</i> Сироваткові маркери в діагностиці неалкогольного фіброзу печінки в дітей 119	<i>Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.P. Petishko</i> Serum markers in the diagnosis of non-alcoholic liver fibrosis in children 119
<i>Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Татарчук О.М., Кленіна І.А., Петішко О.П.</i> Малоінвазивні маркери неалкогольного фіброзу печінки в дітей з ожирінням 120	<i>Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.P. Petishko</i> Minimally invasive markers of non-alcoholic liver fibrosis in obese children 120
<i>Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М., Татарчук О.М., Кленіна І.А., Шевцова О.М., Петішко О.П.</i> Фактор росту фібробластів 21 при порушеннях нутритивного статусу в пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями 120	<i>Yu.M. Stepanov, L.M. Mosiichuk, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.M. Shevtsova, O.P. Petishko</i> Fibroblast growth factor 21 in nutritional disorders in patients with gastrointestinal diseases 120

<p>Степанов Ю.М., Стойкевич М.В., Гайдар Ю.А., Татарчук О.М., Кленіна І.А. Імуноглобуліни класу А, G до <i>Saccharomyces cerevisiae</i> та перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла у хворих на запальні захворювання кишечника 121</p>	<p><i>Yu.M. Stepanov, M.V. Stoikevych, Yu.A. Gaydar, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina</i> Immunoglobulins A, G to <i>Saccharomyces cerevisiae</i> and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with inflammatory bowel diseases 121</p>
<p>Стойкевич М.В., Гайдар Ю.А., Тарасова Т.С., Татарчук О.М. Вміст IgG4 при запальних захворюваннях кишечника залежно від тяжкості перебігу 121</p>	<p><i>M.V. Stoikevych, Yu.A. Gaydar, T.S. Tarasova, O.M. Tatarchuk</i> IgG4 content in inflammatory bowel diseases depending on the severity of the course 121</p>
<p>Стойкевич М.В., Тарасова Т.С., Татарчук О.М. Можливості застосування IgG4 для оцінки ефективності терапії у хворих на запальні захворювання кишечника 122</p>	<p><i>M.V. Stoikevych, T.S. Tarasova, O.M. Tatarchuk</i> Possibilities of using IgG4 to evaluate the effectiveness of therapy in patients with inflammatory bowel diseases 122</p>
<p>Татарчук О.М., Мосійчук Л.М., Кленіна І.А., Шевцова О.М., Петішко О.П. Ліпідний і вуглеводний обмін у пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями й ожирінням 122</p>	<p><i>O.M. Tatarchuk, L.M. Mosiichuk, I.A. Klenina, O.M. Shevtsova, O.P. Petishko</i> Lipid and carbohydrate metabolism in patients with gastrointestinal diseases and obesity 122</p>
<p>Філіппова О.Ю. Наслідки хронічного панкреатиту і ризику соматичних ускладнень: пошук рішень у парадигмі різних рекомендацій 122</p>	<p><i>O.Yu. Filippova</i> Consequences of chronic pancreatitis and risks of somatic complications: searching for solutions in the paradigm of different guidelines 122</p>
<p>Філіппова О.Ю. Синдром подразненого кишечника: від клініко-психологічних аспектів до лікування 123</p>	<p><i>O.Yu. Filippova</i> Irritable bowel syndrome: from clinical and psychological aspects to treatment 123</p>
<p>Чернявський В.В. Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки: стара знайома з новим ім'ям. Дії гастроентеролога 124</p>	<p><i>V.V. Cherniavskiy</i> Metabolically associated fatty liver disease: an old acquaintance with a new name. Actions of a gastroenterologist 124</p>
<p>Чернявський В.В. Синдром подразненого кишечника: практичні рішення в сучасних реаліях 124</p>	<p><i>V.V. Cherniavskiy</i> Irritable bowel syndrome: practical solutions in modern realities 124</p>
<p>Шевцова О.М., Мосійчук Л.М., Петішко О.П. Ресурсний стан, адаптаційні процеси та стресостійкість у пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями залежно від нутритивного статусу 125</p>	<p><i>O.M. Shevtsova, L.M. Mosiichuk, O.P. Petishko</i> Resource state, adaptation processes and stress resistance in patients with gastrointestinal diseases depending on nutritional status 125</p>
<p>Шевченко Б.Ф., Бабій О.М., Гайдар Ю.А., Пролом Н.В., Милостива Д.Ф. Морфологічна характеристика слизової оболонки стравохідно-шлункового переходу й антрального відділу шлунка при грижах стравохідного отвору діафрагми 125</p>	<p><i>B.F. Shevchenko, O.M. Babii, Yu.A. Gaydar, N.V. Prolom, D.F. Mylostyva</i> Morphological characteristics of the mucous membrane of the gastroesophageal junction and gastric antrum in hiatal hernias 125</p>

Історія медицини

<p>Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В. Пантелеймон Зуйченко — автор спогадів про Дмитра Яворницького 126</p>

History of Medicine

<p><i>M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov</i> Panteleimon Zuichenko, the author of the memoirs about Dmytro Yavornytskyi 126</p>
--

<https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.2.2023.532>

Шановні колеги!

Перший місяць літа приніс із собою чудову новину — визнання журналу «Гастроентерологія» гідним включення до міжнародної наукометричної бази Scopus. Хочу зазначити, що це досягнення стало результатом неоціненної тривалої кропіткої праці та невпинних зусиль широкого кола небайдужих людей, фахівців, відданих своїй справі. Протягом останніх років ми разом подолали важкий шлях, працюючи над поліпшенням якості журналу, його репутації та конкурентоспроможності. Цей успіх є закономірною винагородою за невтомну працю і підтвердженням правильності обраного шляху.

Безумовно, це є важливим кроком у розвитку нашого журналу. Перш за все це значно розширює сферу впливу наших публікацій, отже, дозволяє привернути увагу дослідників з усього світу до наших наукових розробок. Доступність для широкого кола фахівців забезпечить збільшення впливовості й цитування наших авторів. Крім того, ми стаємо частиною глобальної наукової дискусії та обміну ідеями, що стимулює подальший розвиток наукової спільноти й сприяє зростанню професійного престижу авторів, які публікуються в журналі. Наша мета — продовжувати розвиватися і надавати вам, нашим авторам, найкращі умови для публікації наукових робіт. Ми зобов'язані підтримувати високу якість редагування та об'єктивність у виборі публікацій. Ваші дослідження та наукові внески є невід'ємною частиною нашого успіху, і ми вдячні вам за ваш внесок у розвиток журналу «Гастроентерологія».

Хочу висловити щирі слова подяки всій науковій і медичній спільноті України, яка всупереч викликам і перешкодам воєнного часу зберігає волю до роботи, продовжує працювати, не зупиняється на досягнутому. Ми продовжуємо вести наші дослідження, надавати якісну наукову інформацію, удосконалювати медичну практику. Включення журналу «Гастроентерологія» до Scopus є не тільки нашим спільним досягненням, але і свідченням високої наукової компетентності, духовної стійкості та витривалості всіх причетних до цієї події.

Особисту подяку висловлюю редколегії журналу за високий професіоналізм і цінну експертизу при відборі статей для публікації. Величезну повагу віддаю видавничому дому «Заславський», співробітники якого надійно тримають на високому рівні стандарти якості та активно сприяють розвитку журналу. Також велика вдячність усім авторам, праці яких були опубліковані в нашому журналі, за їх відданість і внесок у розвиток гастроентерології. З вашою підтримкою та активною участю, я впевнений, ми зможемо втілити всі наші амбітні плани та розширити вплив нашого журналу в міжнародній науковій спільноті. Ще раз висловлюю щирі слова подяки кожному з вас за вашу відданість і внесок у цей колективний успіх.

**З найкращими побажаннями,
Юрій Степанов, головний редактор
журналу «Гастроентерологія» ■**

Dear colleagues!

The first month of summer has brought us wonderful news — the recognition of the journal “Gastroenterology” as worthy of inclusion in the international scientific database Scopus. I want to emphasize that this achievement is the result of invaluable long-term hard work and relentless efforts by a wide range of dedicated individuals and experts committed to their cause. Over the past years, we have overcome a challenging path together, working to improve the quality, reputation, and competitiveness of the journal. This success is a well-deserved reward for tireless work and a confirmation of the chosen path's correctness.

Undoubtedly, this is an important step in the development of our journal. Firstly, it significantly expands the sphere of influence of our publications, thus attracting the attention of researchers from around the world to our scientific developments. Accessibility

to a wide range of experts will ensure greater impact and citations for our authors. Additionally, we become part of the global scientific discussion and exchange of ideas, stimulating further development of the scientific community and contributing to the growth of professional prestige for authors published in the journal. Our goal is to continue evolving and providing you, our authors, with the best conditions for publishing scientific works. We are committed to maintaining high editorial quality and objectivity in the selection of publications. Your research and scientific contributions are an integral part of our success, and we are grateful to you for your contribution to the development of “Gastroenterology” journal.

I want to express sincere words of gratitude to the entire scientific and medical community of Ukraine, which, despite the challenges and obstacles of wartime, maintains the desire to work, continues to strive, and does not stop at what has been achieved. We continue our research, provide quality scientific information, and improve medical practice. The inclusion of the “Gastroenterology” journal in Scopus is not only our collective achievement but also evidence of high scientific competence, spiritual resilience, and endurance of all those involved in this event.

I personally extend my gratitude to the editorial board of the journal for their high professionalism and valuable expertise in the selection of articles for publication. I have great respect for the Publishing House “Zaslavsky”, whose employees reliably maintain high-quality standards and actively contribute to the development of the journal. I also express deep gratitude to all authors whose works have been published in our journal for their dedication and contribution to the development of gastroenterology. With your support and active participation, I am confident that we will be able to realize all our ambitious plans and expand the influence of our journal in the international scientific community. Once again, I express sincere words of thanks to each of you for your dedication and contribution to this collective success.

**Best regards,
Yuriy Stepanov, Editor-in-Chief
of “Gastroenterology” journal ■**



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 проводитимуться в Україні у 2023 році (за № 5501542).

Конференція буде проводитись у режимі пленарних і секційних засідань, сателітних симпозіумів, 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
Тел.: (096) 727 90 60

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

УДК 616.3:577.115:577.125.3:616-073.175

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.2.2023.533>

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

Метаболізм вільних жирних кислот у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту залежно від індексу маси тіла

Резюме. Мета дослідження: проаналізувати вміст вільних жирних кислот (ВЖК) у сироватці крові пацієнтів з надмірною вагою та недостатньою масою тіла при захворюваннях шлунково-кишкового тракту. **Матеріали та методи.** Обстежено 31 пацієнта із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Серед них було 19 (61,3 %) чоловіків і 12 (38,7 %) жінок, медіана віку становила 39 (27; 48) років. Залежно від результатів дослідження складу тіла за допомогою багатофункціонального монітора TANI TA MC-780MA (Японія) вони були розподілені на такі групи: пацієнти з надмірною вагою (індекс маси тіла (ІМТ) понад 25,0 кг/м²) і пацієнти з недостатньою вагою (ІМТ менше за 18,5 кг/м²). Визначення спектра ВЖК у сироватці крові пацієнтів здійснювали за допомогою газового хроматографа з полум'яно-іонізаційним детектором Chromatek-Crystal 5000. Контрольну групу становили 16 практично здорових осіб. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1. **Результати.** У пацієнтів зі зміною маси тіла мало місце статистично значуще зниження медіани сумарного вмісту коротколанцюгових насичених ВЖК (C4:0) порівняно з контролем, переважно за рахунок зменшення вмісту масляної кислоти в 67 разів ($p = 0,001$) при підвищеному ІМТ і в 114 разів ($p = 0,002$) — при зниженому ІМТ. Водночас аналіз сироваткового спектра насичених ВЖК із середньою довжиною карбонового ланцюга показав вірогідне підвищення вмісту капринової кислоти в 14 разів ($p < 0,01$), ундецилової кислоти — у 19 разів ($p < 0,01$) і лауринової кислоти — у 25 разів ($p < 0,001$) у пацієнтів зі зміною маси тіла. Уміст капронової кислоти збільшувався в групі пацієнтів з надмірною масою тіла в 3,9 раза ($p = 0,046$) порівняно з контрольною групою і в 2,6 раза ($p > 0,05$) — порівняно з пацієнтами з недостатньою масою тіла. Сумарний вміст мононенасичених ВЖК у сироватці крові пацієнтів з підвищеним і зниженим ІМТ вірогідно підвищувався в 32 рази ($p < 0,001$) і 19 разів ($p = 0,001$) відповідно порівняно з контролем. Сумарно поліненасичені ВЖК у сироватці крові пацієнтів обох груп виявлялися в слідовій кількості. У пацієнтів з надмірною масою тіла порівняно з контролем в 38 разів ($p < 0,01$) підвищувався вміст trans-ВЖК елаїдинової (C18:1(trans-9)) кислоти, тоді як у пацієнтів з недостатньою масою тіла відзначено зниження вмісту лінолеаїдинової (C18:2(trans-9,12)) кислоти в 11,7 раза ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз виявив позитивний зв'язок між ІМТ і збільшеним вмістом у сироватці крові насиченої капронової кислоти ($r = 0,39$; $p = 0,019$); мононенасичених кислот — пальмітолеїнової ($r = 0,33$; $p = 0,045$) і гептадецеинової ($r = 0,35$; $p = 0,034$); жирних кислот trans-конфігурації — елаїдинової ($r = 0,43$; $p = 0,009$) і лінолеаїдинової ($r = 0,43$; $p = 0,007$). **Висновки.** У пацієнтів із хворобами шлунково-кишкового тракту встановлено дисбаланс у жирнокислотному спектрі сироватки крові. На тлі тенденції до зниження сумарного вмісту коротколанцюгових насичених ВЖК відзначено значне зростання вмісту мононенасичених ВЖК і trans-ВЖК, особливо при підвищеному ІМТ. У всіх пацієнтів визначалася слідова кількість вмісту фракцій поліненасичених ВЖК. Отримані результати можуть бути використані при удосконаленні диференційованого лікування метаболічних порушень у пацієнтів з патологією шлунково-кишкового тракту.

Ключові слова: захворювання шлунково-кишкового тракту; вільні жирні кислоти; індекс маси тіла

© «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», проспект Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: inklenina@gmail.com; контактний тел.: +38 (066) 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: +38 (066) 731 33 03

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

Вступ

Відомо, що прогресування захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) супроводжується в більшості випадків зміною ваги пацієнтів. Так, за даними Італійської гастроентерологічної асоціації, понад 63 % амбулаторних пацієнтів і 80 % стаціонарних пацієнтів у гастроентерологічних центрах страждають від значних змін у складі тіла. Ожиріння є найактуальнішою проблемою охорони здоров'я в усьому світі, як показав аналіз епідеміологічних досліджень, число таких людей стрімко зростає і до 2025 року може досягти одного мільярда. Крім цього, були наведені дані щодо осіб з надмірною вагою, які ще не досягли ожиріння, їх кількість зростає і може досягти 2,7 млрд до 2025 року проти двох мільярдів у 2010 році [1, 2].

Зміна маси тіла — характерна ознака метаболічних розладів при різних патологічних станах, включно із серцево-судинними захворюваннями, гіперхолестеринемією, діабетом 2 типу та ожирінням, що характеризується надмірним накопиченням ліпідів у жировій тканині [3]. Коли таке кумулювання ліпідів відбувається у вісцеральному жирі, то воно стає шкідливим. При значному накопиченні ліпідів у жировій тканині ектопічне накопичення (стеатоз) з'являється в інших тканинах, таких як печінка та м'язи. Вільні жирні кислоти (ВЖК) — це карбонові кислоти, які залежно від довжини аліфатичного ланцюга поділяються на коротко-, середньо- або довголанцюгові ВЖК (КЛВЖК, СЛВЖК і ДЛВЖК відповідно), а залежно від кількості подвійних зв'язків у цьому ланцюзі — на насичені ВЖК (НВЖК), що не мають подвійних зв'язків, мононенасичені ВЖК (МНВЖК) — з одним подвійним зв'язком і поліненасичені ВЖК (ПНВЖК) — з двома чи більше подвійними зв'язками [4–6]. КЛВЖК становлять основу взаємозв'язку між мікробіомом кишечника і клітинами-хазяями [7–9]. Вони можуть потрапляти в кровообіг і забезпечувати організм додатковою енергією [10]. СЛВЖК (С:6-С:12), що складаються з 6–12 атомів вуглецю, надходять до організму з їжею, можуть утворюватися при ліполізі жирової тканини і шляхом біосинтезу. ДЛВЖК (\geq С:13) — це прямоланцюгові жирні кислоти з \geq 13 атомами карбону в складі [4, 6]. На відміну від КЛВЖК і СЛВЖК, які з кишкового тракту потрапляють у ворітну вену у вигляді ВЖК, ДЛВЖК естерифікуються до тригліцеридів в ентероцитах, потім включаються в хіломікрони і вже в такому вигляді потрапляють у лімфатичну систему [11]. Хіломікрони транспортують тригліцериди в тканини з метою їх накопичення або метаболізму для отримання енергії [12].

Насичені адипоцити вивільняють ВЖК у кров під дією транслокази жирних кислот (FAT/CD36), плазматичного білка, що зв'язує жирні кислоти (FABPm), і транспортних білків жирних кислот (FATPs) [3]. При ожирінні спостерігається хронічно підвищений вміст ВЖК у крові [14, 15]. Нещодавні дослідження показали, що вони не лише є основною причиною резистентності до інсуліну, а також відповідальні за індукцію запальних явищ в ендотеліальних клітинах, печінці та скелетних м'язах, на які впливає інсулін. Отже, збільшений їх

вміст у крові розглядається як важливий чинник зв'язку між інсулінорезистентністю, запаленням, надлишковою вагою, цукровим діабетом 2 типу і гіпертензією [14].

Водночас дефіцит маси тіла в пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, який розвивається внаслідок аліментарного дефіциту або різноманітних внутрішніх захворювань, виявляє високий ступінь поліорганної коморбідності. Проте досить обмежені наукові дані про особливості складу ВЖК у сироватці крові таких пацієнтів.

Зважаючи на вищенаведене, **метою роботи** було проаналізувати вміст ВЖК у сироватці крові пацієнтів з надмірною вагою та недостатньою масою тіла при захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Матеріали та методи

Обстежено 31 пацієнта із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, які знаходилися у відділенні захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування. Дослідження не суперечило положенням біоетики та було схвалено комісією з питань медичної та біологічної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». В обстежених пацієнтів майже з однаковою частотою діагностовано захворювання верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), хронічний гастрит і дуоденіт) — 36,6 %, гепатопанкреатобіліарної зони (хронічний панкреатит і неалкогольна жирова хвороба печінки) — 32,2 %, нижнього відділу шлунково-кишкового тракту (синдром подразненого кишечника і запальні захворювання кишечника) — 32,2 % випадків. Серед обстежених було 19 (61,3 %) чоловіків і 12 (38,7 %) жінок, медіана віку становила 39 (27; 48) років.

Пацієнти були розподілені на групи залежно від результатів дослідження складу тіла за допомогою багатофункціонального монітору TANITA MC-780MA (Японія). Групу пацієнтів з надмірною вагою становили особи з індексом маси тіла (ІМТ) понад 25,0 кг/м², групу хворих з недостатньою вагою — особи з ІМТ менше за 18,5 кг/м².

Матеріалом для біохімічного аналізу служила венозна кров, забір якої здійснювали з ліктьової вени пацієнта в об'ємі 7 мл вранці натще. Визначення спектра ВЖК у сироватці крові пацієнтів здійснювали за допомогою газового хроматографа з полум'яно-іонізаційним детектором Chromatek-Crystal 5000, використовуючи метод, описаний Степановим та співавт. [16], а КОН-метилування ВЖК проводили за методом Ichihaga та співавт. [17]. Уміст ВЖК у сироватці крові поданий у мкг/мл. Контрольну групу для дослідження вмісту фракцій ВЖК становили 16 практично здорових осіб.

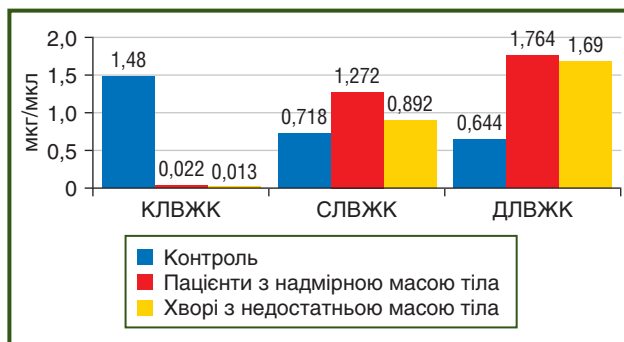
Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1. Для наведення даних використовували медіану (Me), нижній (Q25) і верхній (Q75) квантилі. Порівняння кількісних показників здійснювали за допомогою U-критерію Манна — Уїтні, різниця вважалася вірогідною при $p < 0,05$. Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

Результати та обговорення

За даними біоімпедансометрії, маса жирової тканини в гастроентерологічних хворих зі змінами ІМТ становила ($20,5 \pm 1,7$) кг ($p < 0,05$) проти ($13,1 \pm 1,6$) кг у хворих з нормальним ІМТ: у I групі — ($31,4 \pm 1,9$) кг, у II групі — ($6,8 \pm 1,1$) кг. У пацієнтів з підвищеним ІМТ маса вісцерального жиру була в 3 рази ($p < 0,05$) вищою порівняно з групою хворих з нормальним ІМТ — ($12,8 \pm 0,8$) кг проти ($4,3 \pm 0,9$) кг, тоді як у пацієнтів зі зниженим ІМТ маса вісцерального жиру була зниженою в 3,5 рази ($p < 0,05$) — до ($1,2 \pm 0,2$) кг.

Аналіз жирнокислотного складу ліпідів сироватки крові показав, що сумарний вміст ВЖК мав тенденцію до зниження як у групі з надмірною вагою — в 1,4 рази ($p > 0,05$), так і в групі з недостатньою масою — в 1,5 рази ($p > 0,05$) порівняно з контрольним значенням — 4,31 (2,38; 4,85) мкг/мл.

Залежно від довжини карбонового ланцюга ВЖК були визначені різноспрямовані зміни (рис. 1). Так, у пацієнтів зі зміною маси тіла мало місце статистично значуще зниження медіани сумарного вмісту КЛВЖК переважно за рахунок зменшення вмісту масляної кислоти порівняно з контролем у 67 разів ($p = 0,001$) при підвищеному ІМТ і в 114 разів ($p = 0,002$) — при зниженому ІМТ, що, імовірно, пов'язано зі значним зменшенням кількості кишкових бактерій, які продукують КЛВЖК.



Рисунки 1 — Вміст вільних жирних кислот залежно від довжини вуглеводного ланцюга в сироватці крові пацієнтів з підвищеним і зниженим ІМТ при захворюваннях шлунково-кишкового тракту

Сумарний вміст СЛВЖК у сироватці крові вірогідно збільшувався в групі пацієнтів з підвищеним ІМТ в 1,8 рази ($p = 0,046$), тоді як у групі пацієнтів з недостатньою масою тіла відзначалася незначна тенденція до підвищення даного показника в 1,2 рази ($p > 0,05$) порівняно з контрольною групою. Аналогічна картина спостерігалася при оцінці ДЛВЖК, сумарний сироватковий вміст яких також вірогідно зростає порівняно з контролем у групі пацієнтів з підвищеним ІМТ у 2,7 рази ($p = 0,009$), а в II групі спостерігалася лише тенденція до його підвищення в 2,6 рази ($p > 0,05$). Імовірно, під-

Таблиця 1 — Вміст НВЖК у сироватці крові пацієнтів із надмірною та недостатньою масою тіла при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, Me (Q25; Q75)

Спектр НВЖК, мкг/мл	Контрольна група (n = 16)	Пацієнти з надмірною масою тіла (n = 20)	Пацієнти з недостатньою масою тіла (n = 11)
Капронова (C6:0)	0,097 (0,025; 0,368)	0,374* (2,025; 6,715)	0,146 (1,700; 7,320)
Каприлова (C8:0)	0,470 (0,022; 0,631)	0,758 (0,069; 0,925)	0,549 (0,433; 0,801)
Капринова (C10:0)	0,001 (0,001; 0,009)	0,014** (0,008; 0,024)	0,014** (0,011; 0,020)
Ундецилова (C11:0)	0,001 (0,001; 0,003)	0,019** (0,014; 0,033)	0,019*** (0,013; 0,023)
Лауринова (C12:0)	0,0015 (0,001; 0,007)	0,025*** (0,018; 0,044)	0,026** (0,017; 0,033)
Тридецилова (C13:0)	0,001 (0,001; 0,001)	0,005*** (0,002; 0,007)	0,005*** (0,004; 0,007)
Міристинова (C14:0)	0,001 (0,001; 0,002)	0,124*** (0,022; 0,163)	0,124*** (0,083; 0,136)
Пентадецилова (C15:0)	0,028 (0,020; 0,238)	0,063 (0,051; 0,107)	0,056 (0,017; 0,083)
Пальмітинова (C16:0)	0,001 (0,001; 0,004)	Слідова кількість	Слідова кількість
Маргарина (C17:0)	0,033 (0,016; 0,363)	0,484** (0,365; 0,602)	0,424 (0,137; 0,547)
Стеаринова (C18:0)	0,019 (0,002; 0,042)	0,025 (0,021; 0,063)	0,028 (0,005; 0,046)
Арахінова (C20:0)	0,001 (0,001; 0,017)	Слідова кількість	Слідова кількість
Генейкоцилова (C21:0)	0,063 (0,030; 0,121)	Слідова кількість	Слідова кількість
Сумарний вміст НВЖК	3,559 (1,656; 4,655)	2,060 (1,579; 2,514)	2,037 (1,721; 2,482)

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

вищення сумарного сироваткового вмісту СЛВЖК і ДЛВЖК відбувається за рахунок значного зниження вмісту масляної кислоти, адже в організмі людини одні жирні кислоти можуть перетворюватися в інші.

Визначено сумарний вміст і фракції ВЖК залежно від кількості подвійних зв'язків у карбоновому ланцюзі. Сумарний сироватковий вміст НВЖК порівняно з контролем мав тенденцію до зниження в 1,7 раза ($p > 0,05$) як у групі пацієнтів з підвищеним ІМТ, так і в групі пацієнтів з недостатньою масою тіла (табл. 1).

Детальний аналіз сироваткового спектра НВЖК із середньою довжиною карбонового ланцюга показав вірогідне підвищення вмісту капринової кислоти в 14 разів ($p < 0,01$), ундецилової кислоти — у 19 разів ($p < 0,01$) і лауринової кислоти — у 25 разів ($p < 0,001$) у пацієнтів зі зміною маси тіла. Вміст капронової кислоти вірогідно збільшувався в групі пацієнтів з надмірною масою тіла в 3,9 раза ($p = 0,046$), тоді як у пацієнтів з недостатньою масою тіла він мав лише тенденцію до підвищення в 1,5 раза ($p > 0,05$) порівняно з аналогічними даними контрольної групи. Щодо вмісту каприлової кислоти, то спостерігалася помірна тенденція до його підвищення в 1,6 раза ($p > 0,05$) лише в пацієнтів з підвищеним ІМТ. Вірогідних змін між двома дослідними групами за вищевказаними показниками не спостерігалось, проте в сироватці крові пацієнтів з надмірною масою тіла відзначено тенденцію до збільшення вмісту капронової кислоти в 2,6 раза і каприлової кислоти — в 1,6 раза порівняно з аналогічними показниками в групі пацієнтів зі зниженим ІМТ.

Щодо вмісту сироваткових фракцій НВЖК, які мають довгий карбоновий ланцюг, встановлено, що як при підвищеному, так і при зниженому ІМТ спостерігалось однакове вірогідне збільшення вмісту тридецилової кислоти — у 5 разів ($p < 0,001$), міристинової кислоти — у 124 рази ($p < 0,001$) порівняно з визначеними слідовими кількостями цих показників у контрольній групі. Вміст маргаринової кислоти вірогідно збільшувався в 14,7 раза ($p = 0,004$) у сироватці крові лише в пацієнтів з надмірною масою тіла. При цьому вміст пентадецилової

та стеаринової кислоти мав тенденцію до підвищення в пацієнтів зі змінами ІМТ як у бік його збільшення, так і в бік зменшення. Вміст пальмітинової, арахінової та генейкоцилової кислот визначався лише в слідових кількостях в обох дослідних групах.

Сумарний вміст МНВЖК у сироватці крові пацієнтів з підвищеним і зниженим ІМТ вірогідно підвищувався в 32 рази ($p < 0,001$) і 19 разів ($p = 0,001$) порівняно з контролем (табл. 2).

У сироватці крові пацієнтів з підвищеним ІМТ визначено вірогідне зростання вмісту наступних фракцій МНВЖК: пентадецевої, пальмітолеїнової, гептадецевої та олеїнової кислот у 21 раз ($p < 0,001$), 132 рази ($p = 0,001$), 31 раз ($p < 0,001$) і 51 раз ($p < 0,001$) відповідно порівняно з пацієнтами групи контролю, у яких дані кислоти ідентифікувалися в незначних (слідових) кількостях. Водночас у групі пацієнтів зі зниженим ІМТ статистично значущі зміни стосувалися лише сироваткового вмісту пальмітолеїнової кислоти, що зростав у 78 разів ($p = 0,001$), а рівень гептадецевої та олеїнової кислот мав тенденцію до підвищення в 9,5 і 15,2 раза порівняно з незначною концентрацією цих показників у контролі. Вміст пентадецевої кислоти в цій же групі пацієнтів майже не відрізнявся від контрольної групи, проте був вірогідно нижчим у 10,5 раза ($p = 0,011$) порівняно з аналогічним показником в групі пацієнтів з надмірною масою тіла. У пацієнтів обох груп міристинолеїнова та гадолеїнова кислоти ідентифікувалися лише в слідових кількостях.

Сумарний вміст ПНВЖК у сироватці крові пацієнтів обох груп виявлявся в слідовій кількості.

Сумарний вміст *trans*-ВЖК у сироватці крові пацієнтів з надмірною масою тіла вірогідно підвищувався до 0,106 (0,052; 0,246) мкг/мкл ($p = 0,007$), а в групі з недостатньою масою тіла цей показник мав лише тенденцію до підвищення — до 0,033 (0; 0,136) мкг/мкл порівняно з контролем. Рівень *trans*-ВЖК елаїдинової (C18:1(*trans*-9)) кислоти вірогідно підвищувався лише в групі пацієнтів з підвищеним ІМТ у 38 разів ($p < 0,01$)

Таблиця 2 — Уміст МНВЖК у сироватці крові пацієнтів з надмірною та недостатньою масою тіла при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, Me (Q25; Q75)

Спектр МНВЖК, мкг/мкл	Контрольна група (n = 16)	Пацієнти з надмірною масою тіла (n = 20)	Пацієнти з недостатньою масою тіла (n = 11)
Міристинолеїнова, C14:1(<i>cis</i> -9)	0,001 (0,001; 0,001)	Слідова кількість	Слідова кількість
Пентадеценова, C15:1(<i>cis</i> -10)	0,001 (0,001; 0,001)	0,021*** (0,008; 0,046)	0,002# (0; 0,06)
Пальмітолеїнова, C16:1(<i>cis</i> -9)	0,001 (0,001; 0,001)	0,132*** (0,109; 0,162)	0,078*** (0,065; 0,134)
Гептадеценова, C17:1(<i>cis</i> -10)	0,001 (0,001; 0,002)	0,031*** (0,025; 0,043)	0,0095 (0; 0,014)
Олеїнова, C18:1(<i>cis</i> -9)	0,006 (0,001; 0,030)	0,309*** (0,142; 0,895)	0,091 (0,035; 0,384)
Гадолеїнова, C20:1(<i>cis</i> -11)	0,001 (0,001; 0,008)	Слідова кількість	Слідова кількість
Сумарний вміст МНВЖК	0,016 (0,013; 0,040)	0,504*** (0,325; 1,310)	0,303*** (0,111; 0,515)

Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — вірогідна різниця порівняно з контрольною групою; # — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників пацієнтів з надмірною та недостатньою масою тіла.

порівняно з контролем — 0,002 (0,001; 0,003) мкг/мкл. Одночасно в них спостерігалася тенденція до підвищення вмісту лінолеаїдинової кислоти (C18:2(*trans*-9, 12)) до 0,036 (0,011; 0,072) мкг/мкл, тоді як у пацієнтів з недостатньою масою тіла відзначено зниження цього ж показника в 11,7 раза ($p > 0,05$) порівняно з контрольною групою. Кореляційний аналіз виявив прямий зв'язок між підвищенням ІМТ і збільшенням вмістом у сироватці крові насиченої капронової кислоти ($r = 0,394$; $p = 0,019$), мононенасичених кислот — пальмітолеїнової ($r = 0,332$; $p = 0,045$) і гептадеценової ($r = 0,350$; $p = 0,034$) і *trans*-ВЖК — елаїдинової ($r = 0,432$; $p = 0,009$) і лінолеаїдинової ($r = 0,434$; $p = 0,007$). Також визначено позитивний зв'язок між показниками загальної маси жирової тканини та вісцерального жиру в обстежених пацієнтів і збільшенням вмісту в сироватці крові мононенасичених кислот — пентадеценової ($r = 0,392$; $p = 0,016$ і $r = 0,500$; $p = 0,015$ відповідно для двох показників) і *trans*-ВЖК — елаїдинової ($r = 0,392$; $p = 0,016$ і $r = 0,396$; $p = 0,015$ відповідно) і лінолеаїдинової ($r = 0,353$; $p = 0,032$ і $r = 0,431$; $p = 0,008$ відповідно). Слід відзначити, що показник маси жиру також асоційований з підвищенням вмістом насиченої капронової кислоти в крові даних пацієнтів ($r = 0,393$; $p = 0,019$).

Обговорення

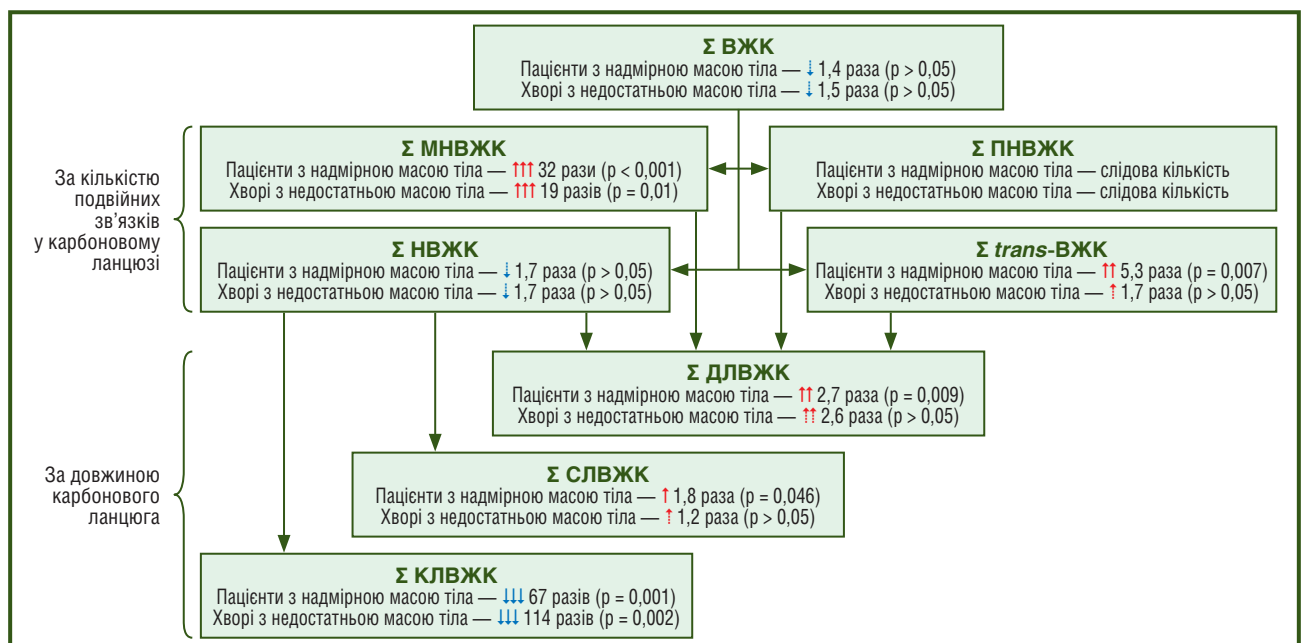
ВЖК — важливі біомолекули, які відіграють провідну роль у формуванні біоструктури, передачі сигналів і накопиченні енергії в організмі. У сучасній науковій літературі досить обмежені й неоднозначні дані стосовно особливостей вмісту жирних кислот залежно від довжини вуглеводного ланцюга в сироватці крові пацієнтів із захворюваннями ШКТ залежно від ІМТ.

У нашій роботі виявлено вірогідне зниження вмісту КЛВЖК і підвищення сумарного вмісту СЛВЖК і ДЛВЖК у сироватці крові пацієнтів із захворюваннями ШКТ порівняно з контролем. Встановлено тенденцію до зниження сироваткового вмісту КЛВЖК у 1,7 раза ($p > 0,05$) у II групі пацієнтів порівняно з I групою. Отримані нами дані узгоджуються з результатами досліджень в осіб із надмірною вагою/ожирінням [18].

У роботах авторів показано, що рівні масляної і пропіонової кислот прогресивно зростали зі збільшенням маси тіла, КЛВЖК позитивно асоціювалися з поширеністю ожиріння в японській популяції [2]. Було показано, що пацієнти з нормальною вагою також мали нижчі рівні бутирату, а втручання для зниження ваги знижували сумарний рівень КЛЖК. Пацієнти з неалкогольним стеатогепатитом без ожиріння зі значним фіброзом мали підвищений рівень пропіонату порівняно з контрольною групою [19, 20]. СЛВЖК є не лише джерелом енергії, вони також регулюють метаболізм глюкози й ліпідів. Унікальний транспорт і швидкий метаболізм забезпечують додаткові клінічні переваги порівняно з іншими субстратами, такими як ДЛВЖК [13, 21]. У нашій роботі показано, що на тлі тенденції до зниження загального сироваткового вмісту ВЖК спостерігалася несуттєве зменшення сумарного вмісту НВЖК в обох групах пацієнтів (переважно за рахунок зменшення масляної кислоти), тоді як уміст МНВЖК і *trans*-ВЖК значно зростав, особливо в пацієнтів з підвищенням ІМТ.

Узагальнені результати дослідження вмісту ВЖК у крові пацієнтів із захворюваннями ШКТ подано схематично на рис. 2.

Підвищений вміст ВЖК опосередковує дисфункцію та втрату β -клітин. Однак не лише їх загальна висока



Примітки: ↓ — вірогідне зниження; ↓↓ — тенденція до зниження; ↑ — вірогідне підвищення; ↑↑ — тенденція до підвищення; кількість стрілок — ступінь вираженості показника; p — вірогідність порівняно з контролем.

Рисунок 2 — Узагальнена схема результатів визначення вмісту ВЖК у крові пацієнтів з надмірною та недостатньою масою тіла при захворюваннях шлунково-кишкового тракту

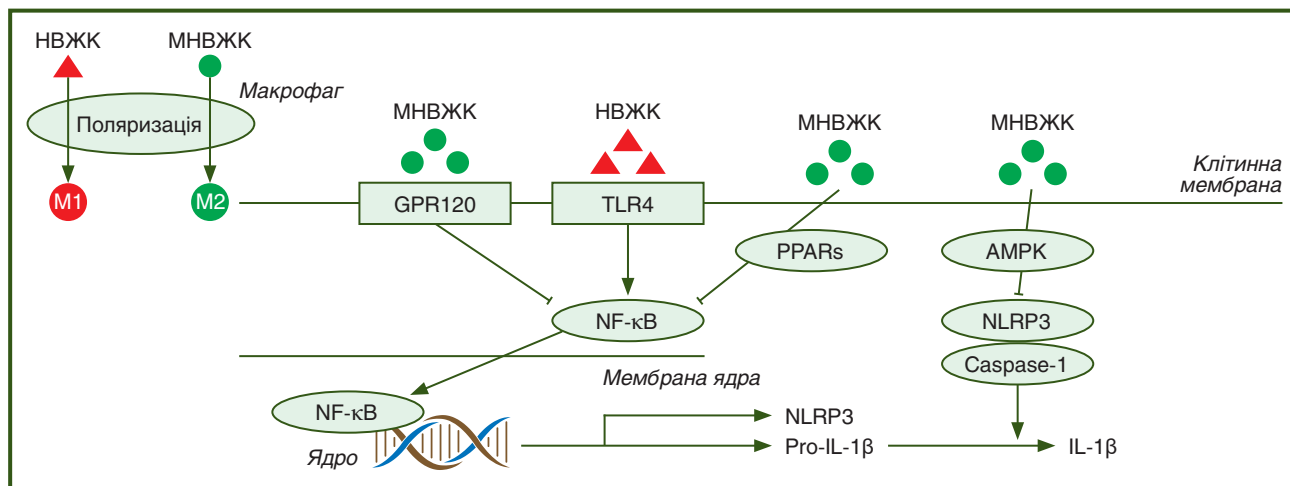


Рисунок 3 — Субклітинні про- і протизапальні ефекти ВЖК (модифікація схеми Ravaut і співавт. [13])

концентрація має вирішальне значення для цих шкідливих ефектів, але й відношення НВЖК до ненасичених ВЖК. Відомо, що ненасичені ВЖК проявляють захисну дію проти токсичних ефектів НВЖК, у тому числі проти фізіологічно найпоширенішої насиченої пальмітинової кислоти. В експериментальному дослідженні на тваринах показано, що ненасичені ВЖК (олеїнова кислота) запобігають шкідливому утворенню перекису водню H_2O_2 під час пероксисомального β -окиснення довголанцюгових НВЖК (пальмітинової кислоти) у клітинах, що продукують інсулін [22].

Механізм залучення ВЖК у запальний процес на клітинному рівні поданий схематично на рис. 3.

Так, прозапальні НВЖК здатні активувати Toll-подібний рецептор 4 (TLR4) для індукції нуклеарного фактора κB (NF- κB), NOD-подібного рецептора, що містить піриновий домен 3 (NLRP3), і про-IL-1 β (pro-IL-1 β), що призводить до секреції інтерлейкіну-1 β і поляризації макрофагів типу M1. МНВЖК мають протизапальну дію: можуть пригнічувати активацію NF- κB і NLRP3 відповідно через пряме зв'язування з G-білокзв'язаним рецептором 120 (GPR120) або рецептором, що активується проліфераторами пероксисом (PPAR), а також через фосфорилування аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (AMPK). Інhibуючи поляризацію макрофагів типу M1, МНВЖК потенціюють поляризацію макрофагів типу M2 [13].

ПНЖК або споживаються з їжею, або синтезуються шляхом ферментативної десатурації, елонгації та пероксисомального β -окиснення. Поживно важливі попередники α -ліноленої та лінолевої кислот піддаються десатурації $\Delta 6D/\Delta 5D$ -десатуразою і подовженню карбонового скелета елонгазою 2/5. Ці ферменти індукують інсуліном та інhibуються ПНЖК [23–25]. *Trans*-ВЖК — це ненасичені ВЖК, що містять принаймні один подвійний зв'язок у *trans*-конфігурації. *Trans*-жир є кінцевим продуктом процесу часткової гідрогенізації *cis*-ненасичених ВЖК. На сьогодні немає однозначної відповіді на питання про негативний або позитивний вплив *trans*-ВЖК на здоров'я людини, оскільки це залежить від їх джерела, типу та трансформації, якої вони зазнають в організмі. Вплив різних типів *trans*-жирів на

здоров'я може бути не тільки різним, але й контрастним. Існують дані, що *trans*-ВЖК індукують апоптоз і запалення. Проте ізомери кон'югованої лінолевої кислоти (C18:2(*cis*-9), C18:2(*trans*-11)) тваринного походження мають протипухлинні властивості, зменшують запалення і знижують ризик серцево-судинних захворювань [25, 26]. Але у своєму огляді Benjamin та співавт. вказали на відсутність узгоджених результатів щодо безпеки та ефективності кон'югатів лінолевої кислоти при діабеті, окиснювальному стресі, резистентності до інсуліну, ушкодженні слизової оболонки кишечника тощо [27]. Проте інші дослідники стверджують, що вплив кон'югованих жирних кислот на здоров'я людини ще не повністю продемонстрований. Отже, клінічних доказів щодо впливу кон'югатів лінолевої кислоти на зменшення жиру в організмі недостатньо, оскільки це залежить від типу ізомеру та дози [26].

ПНЖК відіграють важливу роль у структурі клітинних мембран і фізіологічних процесах, включно з передачею сигналів, клітинним метаболізмом і гомеостазом тканин для боротьби з хворобами. ω -3 ПНЖК здатні впливати на запалення в жировій тканині на відміну від ω -6 ПНЖК, які проявляють прозапальні властивості. Як ω -3, так і ω -6 ПНЖК сприяють продукції ліпідних медіаторів, таких як ендоканабіноїди, які беруть участь у контролі споживання їжі та харчових розладів, запаленні, відповіді на стрес тощо [23]. ПНВЖК з дуже довгим карбоновим ланцюгом піддаються незначному β -окисненню, але підвищують загальний ступінь β -окиснення в стані спокою та зменшують масу жиру [25, 27]. У пацієнтів дослідних груп доцільно продовжити дослідження спектра ВЖК у більшій кількості хворих з урахуванням складу тіла при патології шлунково-кишкового тракту.

З огляду на важливу роль ПНЖК у функціонуванні організму **перспективною подальшої роботи** буде визначити їх вміст та особливості в пацієнтів із захворюваннями ШКТ, а також попередньо отримані результати цієї роботи дозволяють зробити припущення, що вивчення особливостей метаболізму вільних жирних кислот становить науковий інтерес і потребує глибокого вивчення при проведенні подальших досліджень.

Висновки

Встановлено, що підвищений ІМТ прямо асоційований зі значним зростанням вмісту ВЖК у сироватці крові, а саме МНВЖК: пальмітолеїнової ($r = 0,33$; $p = 0,045$), гептадеценної ($r = 0,35$; $p = 0,034$) і *trans*-ВЖК — елаїдинової ($r = 0,43$; $p = 0,009$), лінолеаїдинової ($r = 0,43$; $p = 0,007$).

У сироватці крові пацієнтів як з надмірною масою тіла, так і з недостатньою вагою виявлено слідову кількість омега-3 та омега-6 жирних кислот (лінолева, γ -ліноленова та α -ліноленова кислоти).

Для пацієнтів зі зниженим ІМТ найбільш характерним було суттєве зниження вмісту коротколанцюгових ВЖК у сироватці крові ($p = 0,001$), що свідчить про зниження їх синтезу й порушення всмоктування в слизовій оболонці кишечника.

Отримані результати можуть бути використані при удосконаленні диференційованого лікування метаболічних порушень у пацієнтів з патологією шлунково-кишкового тракту.

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 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; Кленіна І.А. — аналіз біохімічних досліджень; Карачинова В.А. — аналіз біохімічних досліджень; Шевцова О.М. — відбір хворих за результатами біоімпедансометрії; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

Список літератури

1. Roux-en-Y gastric bypass surgery alters serum metabolites and fatty acids in patients with morbid obesity / N.N. Wijayatunga et al. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2018. Vol. 34(8). P. e3045.
2. Changes in plasma free fatty acids in obese patients before and after bariatric surgery highlight alterations in lipid metabolism / S.J. Hierons et al. *Sci Rep*. 2022. № 12. P. 15337.
3. Changes in body mass index and incidence of diabetes: A longitudinal study of Alberta's Tomorrow Project Cohort / M. Ye et al. *Preventive medicine*. 2018. Vol. 106. P. 157-163.
4. Free Fatty Acid Receptors as new potential therapeutic target in inflammatory bowel diseases / A. Bartoszek et al. *Pharmacol Res*. 2020. № 152. P. 104604.
5. Crohn's disease recurrence updates: first surgery vs. surgical relapse patients display different profiles of ileal microbiota and systemic microbial-associated inflammatory factors / E. Russo et al. *Front Immunol*. 2022. № 13. P. 886468.
6. Regulation of Intestinal Inflammation by Dietary Fats / A.R. Basson et al. *Front Immunol*. 2020. № 11. P. 604989.
7. Wark G., Samocho-Bonet D., Ghaly S., Danta M. The Role of Diet in the Pathogenesis and Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Nutrients*. 2020. Vol. 13(1). P. 135.

8. Participation of Short-Chain Fatty Acids and Their Receptors in Gut Inflammation and Colon Cancer / M.D. Carretta et al. *Front Physiol*. 2021. № 12. P. 662739.

9. Regulatory role of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease / Z. Zhang et al. *Cell Communication and Signaling*. 2022. № 20. P. 64.

10. Cummins E.P., Crean D. Hypoxia and inflammatory bowel disease. *Microbes Infect*. 2017. Vol. 19(3). P. 210-221.

11. Schönfeld P., Wojtczak L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *J Lipid Res*. 2016. Vol. 57(6). P. 943-54.

12. Kimura I., Ichimura A., Ohue-Kitano R., Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2020. Vol. 100(1). P. 171-210.

13. Ravaut G., Légiot A., Bergeron K.-F., Mounier C. Monounsaturated Fatty Acids in Obesity-Related Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22(1). P. 330.

14. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction / A. Ghosh et al. *J Biomed Sci*. 2017. Vol. 24(1). P. 50.

15. Free Fatty Acids' Level and Nutrition in Critically Ill Patients and Association with Outcomes: A Prospective Sub-Study of PermiT Trial / Y.M. Arabi et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11(2). P. 384.

16. Спектр жирних кислот сироватки крові пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки залежно від етіології та морфологічних особливостей / Ю. Степанов та ін. *Гастроентерологія*. 2018. Т. 52. № 3. С. 127-134.

17. Ichihara K., Fukubayashi Y. Preparation of fatty acid methyl esters for gas-liquid chromatography. *J Lipid Res*. 2010. Vol. 51(3). P. 635-640.

18. Circulating short-chain fatty acids in type 2 diabetic patients and overweight/obese individuals / D. Salamone et al. *Acta diabetologica*. 2022. Vol. 59(12). P. 1653-1656.

19. Ilyés T., Silaghi C.N., Crăciun A.M. Diet-Related Changes of Short-Chain Fatty Acids in Blood and Feces in Obesity and Metabolic Syndrome. *Biology*. 2022. Vol. 11(11). 1556.

20. Gut microbiota and short chain fatty acids: implications in glucose homeostasis / P. Portincasa et al. *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23(3). P. 1105.

21. Huang L., Gao L., Chen C. Role of Medium-Chain Fatty Acids in Healthy Metabolism: A Clinical Perspective. *TEM*. 2021. Vol. 32(6). P. 351-366.

22. Antagonism Between Saturated and Unsaturated Fatty Acids in ROS Mediated Lipotoxicity in Rat Insulin-Producing Cells / W. Gehrmann et al. *Cell Physiol Biochem*. 2015. Vol. 36(3). P. 852-65.

23. Videla L.A., Hernandez-Rodas M.C., Metherel A.H., Valenzuela R. Influence of the nutritional status and oxidative stress in the desaturation and elongation of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids: Impact on non-alcoholic fatty liver disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2022. Vol. 181. P. 102441.

24. D'Angelo S., Motti M.L., Meccariello R. ω -3 and ω -6 Polyunsaturated Fatty Acids, Obesity and Cancer. *Nutrients*. 2020. Vol. 12(9). P. 2751.

25. Relationship of the Reported Intakes of Fat and Fatty Acids to Body Weight in US Adults / S.K. Raatz et al. *Nutrients*. 2017. Vol. 9(5). P. 438.

26. The Effect of Trans Fatty Acids on Human Health: Regulation and Consumption Patterns / D. Pipoyan et al. *Foods*. 2021. Vol. 10(10). P. 2452.

27. Pros and cons of CLA consumption: an insight from clinical evidences / S. Benjamin et al. *Nutrition & Metabolism*. 2015. № 12. P. 20.

Отримано/Received 03.04.2023

Рецензовано/Revised 17.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 22.04.2023 ■

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>

Klenina I.A., PhD, Head of the research sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 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>

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>

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 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; Klenina I.A. — analysis of biochemical research; Karachynova V.A. — analysis of biochemical research; Shevtsova O.M. — selection of patients based on the results of bioimpedance measurement; Petishko O.P. — statistical processing of material, editing of the article.

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

Metabolism of free fatty acids in patients with gastrointestinal diseases depending on the body mass index

Abstract. Background. The purpose of the study is to analyze the content of free fatty acids (FFA) in the blood serum of overweight and underweight patients with gastrointestinal diseases. **Materials and methods.** Thirty-one patients with gastrointestinal diseases were examined, 19 (61.3 %) men and 12 (38.7 %) women with a median age of 39 (27; 48) years. Depending on the results of the body composition study with the multifunctional monitor TANITA MC-780MA (Japan), they were divided into the following groups: overweight patients (body mass index (BMI) more than 25.0 kg/m²) and underweight persons (BMI below 18.5 kg/m²). Determination of the FFA spectrum in the blood serum was carried out using a gas chromatograph with a flame ionization detector Chromatek-Crystal 5000. The control group consisted of 16 practically healthy people. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 6.1 application program package. **Results.** Patients with a change in body weight reported a statistically significant decrease in the median total content of short-chain saturated FFA (C4:0) mainly due to a decrease in the butyric acid content by 67 times (p = 0.001) with increased BMI and by 114 times (p = 0.002) with decreased BMI compared to controls. At the same time, the analysis of the serum spectrum of saturated FFA with an average carbon chain length showed a probable increase in the content of capric acid by 14 times (p < 0.01), undecyl acid by 19 times (p < 0.01), and lauric acid by 25 times (p < 0.001) in patients with changes in body weight. The content of caproic acid increased in the group with excessive body weight by 3.9 times (p = 0.046) compared to con-

trols and by 2.6 times (p > 0.05) compared to underweight patients. The total content of monounsaturated FFA in the blood serum of patients with increased and decreased BMI increased significantly by 32 times (p < 0.001) and 19 times (p = 0.001), respectively, compared to controls. The total content of polyunsaturated FFA in the blood serum of patients of both groups was found in a trace amount. Overweight patients had a 38-fold (p < 0.01) increase in the trans-FFA elaidic acid (C18:1(trans-9)) compared to controls, while underweight patients had a decrease in linoelaidic acid (C18:2(trans-9,12)) by 11.7 times (p < 0.05). Correlation analysis revealed a positive relationship between BMI and increased serum content of saturated caproic acid (r = 0.39; p = 0.019); monounsaturated acids — palmitoleic (r = 0.33; p = 0.045) and heptadecenoic (r = 0.35; p = 0.034); trans-configuration fatty acids — elaidic (r = 0.43; p = 0.009) and linoelaidic (r = 0.43; p = 0.007). **Conclusions.** Patients with gastrointestinal diseases had an imbalance in the fatty acid spectrum of the blood serum. Against the background of the tendency to decrease the total content of short-chain saturated FFA, a significant increase in the content of monounsaturated FFA and trans-FFA was noted, especially with increased BMI. In all patients, the trace amount of polyunsaturated FFA fractions was found. The obtained results can be used to improve the differential treatment of metabolic disorders in patients with gastrointestinal tract pathology.

Keywords: gastrointestinal diseases; free fatty acids; body mass index

УДК 616.37-002-07-085:616.36-002:616.33-002.27

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.2.2023.534>

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

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

Оцінка морфологічних змін гастроудоденальної зони пацієнтів із хронічним панкреатитом у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С

Резюме. Актуальність. Вірусний гепатит С (ВГС) позиціонується не тільки як хвороба печінки, але й як системна (генералізована) інфекція, яка впливає на інші органи, зокрема підшлункову залозу (ПЗ) і органи гастроудоденальної зони (ГДЗ). Стан слизової оболонки (СО) органів ГДЗ при поєднаному перебігу хронічного панкреатиту (ХП) і хронічного ВГС (ХВГС) є мало вивченим, однак надзвичайно актуальним, оскільки важливий для клінічного перебігу, якості життя пацієнтів, а також для оцінки безпечності проведеного (етіотропного та ін.) і планованого відновного комплексного лікування таких пацієнтів. **Мета:** оцінити морфологічні зміни слизової оболонки гастроудоденальної зони пацієнтів із хронічним панкреатитом у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С, пролікованим етіотропно. **Матеріали та методи.** Було обстежено 30 пацієнтів із ХП і 65 — із ХП у коморбідності із ХВГС після проведеного етіотропного лікування ВГС. Пацієнти незалежно від встановленого генотипу ВГС отримали курс лікування софосбувіром у дозі 400 мг і велпатасвіром 100 мг вранці після їжі протягом 3 місяців (деякі пацієнти отримували замість велпатасвіру даклатасвір у дозі 60 мг також вранці після їжі курсом 3 місяці). Період після констатованого і пролікованого ВГС до проведення обстеження становив у середньому ($2,35 \pm 0,61$) року. Усім пацієнтам було проведено морфологічне дослідження біоптатів СО шлунка і дванадцятипалої кишки, взятих під час езофагогастроскопії. Оцінку підготовлених препаратів проводили за міжнародними системами OLGA та OLGIM, оцінювалися 5 гастробіоптатів (1 — з кути шлунка, 2 — з тіла і 2 — з антрума) з описом основних патоморфологічних змін за візуально-аналоговою шкалою. Для виявлення *H. pylori* використовували забарвлення альціановим жовтим та толуїдиновим синім. Було також запропоновано власну систему оцінки морфологічного стану СО ГДЗ. **Результати.** Виявлені структурні зміни свідчать про наявність хронічного атрофічного гастриту із помірною дисплазією залозистого епітелію. Стадія хронічного гастриту за системою OLGA III. Стадія хронічного гастриту за системою OLGIM III. Таким чином, практично безсимптомний перебіг доволі значимих гастроудоденальних змін на тлі ХП у поєднанні із ХВГС потребує додаткового лікувального впливу, а також проведення оцінки комплексного лікування за впливом на СО ГДЗ. При змінах СО ГДЗ при ХП на тлі ХВГС на відміну від таких при ізольованому ХП визначається вірогідно вищий рівень щільності запального інфільтрату (помірний (2+) проти легкого (1+)), що супроводжується помірною нейтрофільною інфільтрацією (2+) проти легкої (1+) і легкою лімфогістіоцитарною інфільтрацією (1+) проти відсутності такої (0), появою кишечної метаплазії (2+) та помірної неметапластичної атрофії залоз (2+) проти відсутності метаплазії (0) і легкої неметапластичної атрофії залоз (1+), а також зонами метапластичної атрофії (1+), яка проявлялась появою клітин Панета та бокалоподібних клітин. При ХП із ХВГС СО має зміни за атрофічним типом. Метаплазія проявляється зміною клітинного фенотипу: повна кишечна метаплазія I-II типу проявляється появою клітин Панета та бокалоподібних клітин; неповна — наявністю призматичного епітелію та бокалоподібних клітин; товстокишечна метаплазія — розширенням залоз і відсутністю клітин Панета. **Висновки.** Було доведено, що стан слизової шлунка і дванадцятипалої кишки у групі пацієнтів із ХП+ХВГС

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

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

Для кореспонденції: Бабінець Лілія Степанівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: lilyababinets@gmail.com; контактний тел.: +380 (67) 352-07-43

For correspondence: Liliya Babinets, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli Square, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: lilyababinets@gmail.com; contact phone: +380 (67) 352-07-43

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

був вірогідно тяжчим від такого при ізольованому ХП: виявлено у 2,68 раза частіше наявність лімфогістіоцитарної інфільтрації СО, у 12,65 раза частіше — неметапластичної атрофії залоз (у групі ізольованого ХП атрофії залоз практично не було), у 10,64 раза — метапластичної атрофії (у групі ХП її не було), у 2,31 раза — гострої лейкоцитарної інфільтрації, у 7,30 раза — дисплазії епітелію СО (при ізольованому ХП дисплазію виявляли мінімально), у 3,07 раза — ерозій епітелію СО, у 3,88 раза — вогнищевої гіперплазії залоз, у 12,89 раза — кишкової метаплазії, якої при ХП практично не було. У цілому було встановлено, що загальна кількість наявних патологічних ознак слизової оболонки у групі ХП із коморбідним ХВГС у 2,76 раза більша, ніж таких при ізольованому ХП.

Ключові слова: хронічний панкреатит; хронічний вірусний гепатит С; морфологічні зміни слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки; лімфогістіоцитарна інфільтрація; кишечна метаплазія

Вступ

Поєднаний перебіг хронічного панкреатиту (ХП) і хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) є частим і доволі проблемним, оскільки призводить до формування ускладнень навіть після проведення етіотропного лікування вірусного гепатиту С. За даними Л.С. Бабінець та співавт., 2007 р., 2021 р., при аналізі впливу значимих етіологічних факторів на формування захворювання констатовано таку їх частоту: алкогольний — 8,26 %, гепатобілярний — 44,50 %, гастродуоденогенний — 51,37 %, інфекційний — 56,88 %, ішемічний — 20,18 %, алергічний — 8,33 %, посттравматичний — 16,67 %, після гострого панкреатиту — 7,80 % [1–4]. Більшість хворих мали змішаний генез ХП, тому фактори часто нашаровувались [5–7]. Такий стан речей привернув увагу до сумісного впливу інфекційного, гепатобілярного і гастродуоденогенного факторів [8–11].

Важливим фактором впливу серед інфекційних при ХП є вірусний гепатит С (ВГС), щодо якого доказово доведено здатність до хронізації інфекції. Для вірусу ВГС характерний шлях поширення через кров та її продукти і тривала персистенція в організмі [12–14]. Одним з найважливіших відкриттів останніх років є встановлення факту реплікації вірусу гепатиту С у тканинах лімфатичного і нелімфатичного походження, що призвело до з'ясування патогенезу багатосистемності ураження, який спостерігається при цих інфекціях [16, 17]. Такий підхід дозволяє розглядати ВГ не тільки як хворобу печінки, але й як системну (генералізовану) інфекцію, яка впливає на інші органи, зокрема підшлункову залозу (ПЗ) і органи гастродуоденальної зони (ГДЗ) [18, 19]. Стан слизової оболонки (СО) органів ГДЗ при поєднаному перебігу ХП і хронічного ВГС є мало вивченим, однак надзвичайно актуальним, оскільки важливий для клінічного перебігу, якості життя пацієнтів, а також для оцінки безпечності проведеного (етіотропного та ін.) і планованого відновного комплексного лікування таких пацієнтів.

Мета: оцінити морфологічні зміни слизової оболонки гастродуоденальної зони у пацієнтів із хронічним панкреатитом у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С, пролікованим етіотропно.

Матеріали та методи

Були проаналізовані дані ф. 025/о «Медична карта амбулаторного хворого» та ф. 003/о «Медична карта стаціонарного хворого» 30 пацієнтів із ХП і 65 — із ХП у коморбідності із ХВГС після проведеного етіотропного

лікування ВГС. Усі хворі були обстежені за загальноприйнятими алгоритмами і отримували загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом ХП згідно із наказом МОЗ України № 638 від 2014 р. та ХВГС — за клінічною настановою МОЗ України, заснованою на доказах, «Вірусний гепатит С» від 2020 р. Групу контролю становили 25 практично здорових людей, порівнянних за віком і статтю.

У досліджувану групу пацієнтів із ХП у поєднанні із ХВГС були включені хворі на ХП, яким було встановлено діагноз ВГС у зв'язку із загостренням або як випадкова знахідка. Усі проліковані етіотропно стандартним методом згідно із рекомендацією клінічної настанови, заснованої на доказах, «Вірусний гепатит С», створеної робочою групою за наказом МОЗ України від 18.08.2020 № 1908 на основі рекомендацій ВООЗ «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). Пацієнти незалежно від встановленого генотипу ВГС отримали курс лікування софосбувіром у дозі 400 мг і велпатасвіром 100 мг вранці після їжі протягом 3 місяців (деякі пацієнти отримували замість велпатасвіру даклатасвір у дозі 60 мг також вранці після їжі курсом 3 місяці). Період після констатованого і пролікованого ВГС до проведення обстеження становив у середньому (2,35 ± 0,61) року.

Критерії виключення: ЦД, гепатити і цирози у фазі загострення, у тому числі вірусної етіології, жовчнокам'яна хвороба із наявним калькульозом, гострі і хронічні захворювання життєво важливих органів і систем, онкологічні захворювання, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Серед аналізованих хворих було 55 % жінок і 45 % чоловіків. Вік пацієнтів коливався в діапазоні від 29 до 69 років. Середній вік становив (49,57 ± 10,89) року.

Усім пацієнтам було проведено морфологічне дослідження біоптатів СО шлунка і дванадцятипалої кишки, взятих шляхом ЕФГДС. Матеріал фіксували в 10% нейтральному забуференому формаліні, процесінг тканини здійснювався в гістопроекторі закритого вакуумного типу Logos ONE. Гістологічні зрізи готували на роторному мікротомі Amos AMR-400 товщиною 4–5 мкм (не менше двох зрізів на кожне гістологічне скло), забарвлювали гематоксиліном та еозином. Проводили дослідження та фотореєстрацію препаратів за допомогою мікроскопа Eclipse Ci-E (Японія) з цифровою фотокамерою Sigeta M3CMOS 14000 при різних збільшеннях:

×100, ×200, ×400. Оцінку підготовлених препаратів проводили за міжнародними системами OLGA та OLGIM, оцінювалися 5 гастробіоптатів (1 — з кута шлунка, 2 — з тіла і 2 — з антрума) з описом основних патоморфологічних змін за візуально-аналоговою шкалою. Для виявлення *H. pylori* використовували забарвлення альціановим жовтим та толуїдиновим синім.

Було також запропоновано власну систему оцінки морфологічного стану СО ГДЗ. Її проводили за такими найбільш значимими ознаками *H. pylori*-асоційованого хронічного гастриту і хронічного дуоденіту, які було встановлено у біоптатах СО ГДЗ хворих дослідженого контингенту, оцінених якісно і кількісно запропонованим нами способом: 1) лімфогістіоцитарна інфільтрація стромы слизової оболонки (0 — відсутні ознаки; 1 — дрібновогнищева; 2 — дифузна; 3 — дифузна з формуванням фолікулоподібних структур); 2) атрофія залоз слизової оболонки неметапластична і/або метапластична (0 — немає морфологічних ознак атрофії; 1 — легкий ступінь, до 30 % змінених залоз; 2 — 30–60 % змінених залоз; 3 — понад 60 % змінених залоз); 3) гостра лейкоцитарна інфільтрація (ознака агресивного гострого гастриту); 4) наявність дисплазії епітелію (0 — немає; 1 — невелика кількість змінених залоз; 2 — дрібновогнищева; 3 — значна); 5) вогнищева гіперплазія залоз (0 — немає; 1 — невелика кількість змінених залоз; 2 — середня кількість; 3 — значна); 6) наявність ерозій епітелію СО (0 — немає; 1 — невелика кількість змінених ділянок; 2 — середня кількість; 3 — значна); 7) наявність кишечної дисплазії (у випадку наших пацієнтів) [20–22].

Обчислювали середні арифметичні величини (M) із стандартною похибкою середнього (m). Перевірка гіпотез про вірогідність різниці двох середніх (p) виконувалася за допомогою t-критерію Стьюдента для показників з нормальним розподілом даних. Непараметричні тести застосовувались для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від нормального: U-критерій Манна — Утні — для порівняння двох незалежних вибірок, W-критерій Вілкоксона — для оцінки динамічних змін всередині груп. Результати вважали вірогідними при рівні їх статистичної значимості $p < 0,05$.

Результати

Для об'єктивізації оцінки стану СО органів гастро-дуоденальної зони було виконано й оцінено результати морфологічного дослідження пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС у порівнянні з хворими із ізольованим ХП. На рис. 1 подано опис структури СО шлунка пацієнтів.

Було виявлено прояви хронічного неатрофічного гастриту: СО шлунка незначно потовщена через помірний набряк стромы навколо залоз, вогнищеву інфільтрацію власної пластинки нейтрофільними лейкоцитами, поодинокими лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, дрібновогнищевими лімфоїдними інфільтраціями та часткове пошкодження поверхневого епітелію різного ступеня інтенсивності. Залози в переважній більшості полів зору округлої форми, однотипні, щільно прилягають одна до одної. Епітелій структурований, без проявів інтраепітеліальної неоплазії. Базальні мембрани

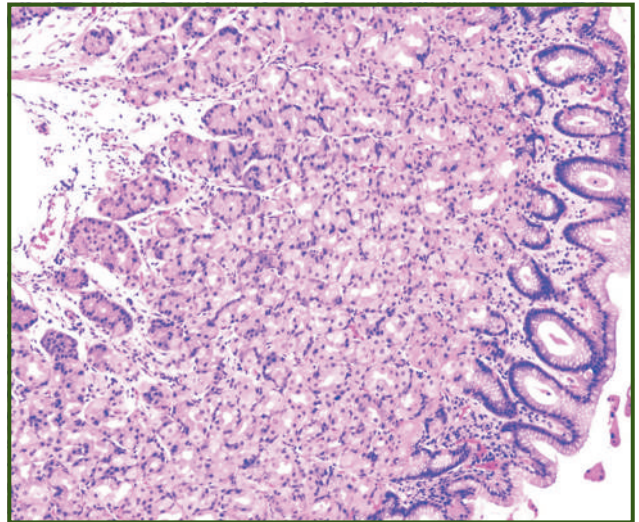


Рисунок 1 — Структура СО шлунка при ХП. Вогнищева запальна інфільтрація. Забарвлення гематоксилином та еозином; ×200

залоз збережені, не потовщені. Судини дрібного калібру помірно розширені, повнокровні, із вогнищевими еритродіapedезами. Таким чином, зміни СО пацієнтів із ізольованим ХП практично відповідають явищам хронічного неатрофічного гастриту.

Візуалізувалась також незначна лімфогістіоцитарна інфільтрація власної пластинки нейтрофільними лейкоцитами, лімфоцитами, поодинокими макрофагами, плазматичними клітинами. Результати проведеного дослідження встановили низку морфологічних змін, які не входять до системи OLGA, але мають важливе клініко-прогностичне значення. Наявність у хворих нейтрофільної інфільтрації, з одного боку, підвищує ризик ерозивно-виразкових уражень, а з іншого — створює умови для розвитку і прогресування перебудови СО шлунка. Гістохімічне дослідження виявило у таких пацієнтів навіть поодинокі *H. pylori* в поверхневому шарі СО.

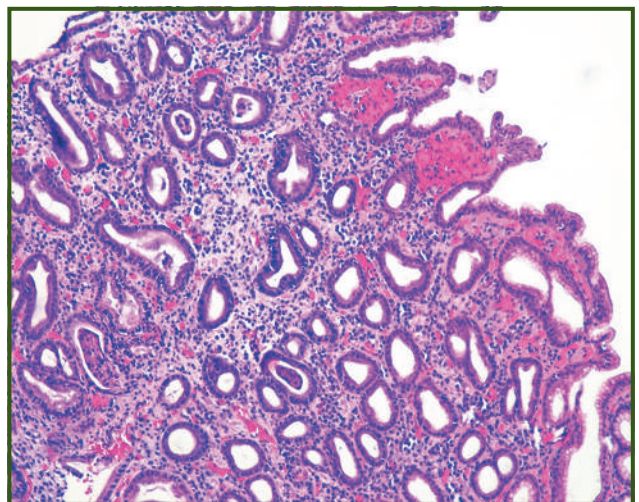


Рисунок 2 — СО антрального типу при ХП на тлі ХВГС. Неповна метаплазія поверхневого епітелію, вогнищева слабка дисплазія епітелію залоз. Ерозування поверхневого шару епітелію. Забарвлення гематоксилином та еозином; ×200

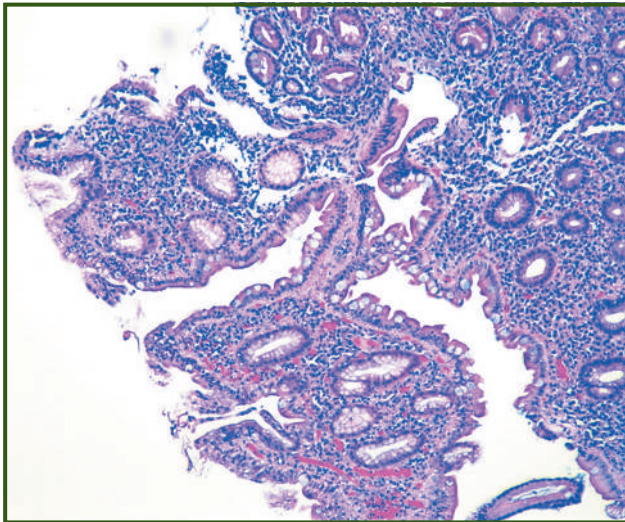


Рисунок 3 — СО антрального типу при ХП на тлі ХВГС. Неповна метаплазія поверхневого епітелію, збільшена кількість бокалоподібних клітин. Забарвлення гематоксиліном та еозином; *200

Провели також дослідження стану СО органів ГДЗ пацієнтів із ХП на тлі ХВГС, пролікованого егітропно. Гістологічне дослідження СО оболонки при ХВГС із ХП встановило такі структурні прояви. У СО антрального відділу візуалізується помірна запальна інфільтрація стромі навколо залоз, представлена переважно лімфо- та гістіоцитами. Щільність запального інфільтрату розцінюється як помірна (2+). Спостерігається достатня кількість нейтрофільних лейкоцитів (2+). Неповна метаплазія за тонкокишковим типом проявляється наявністю призматичного епітелію та бокалоподібних клітин (рис. 2), поширюється переважно до кута шлунка.

Поряд із цим має місце атрофія, яка проявляється відсутністю значної кількості залоз, формуванням навколозалозистої стромі із вираженою запальною ін-

фільтрацією (рис. 3). Збережені залози розширені, їхні просвіти вільні від вмісту. Спостерігається порушене співвідношення між стромою та залозистим компонентом.

Стратифікація епітелію в залозах відносно базальної мембрани порушена, візуалізуються прояви інтраепітеліальної неоплазії низького ступеня, що свідчить про наявність слабкої дисплазії (1+). Наявність поодиноких *H. pylori* підтверджується гістохімічним методом (рис. 4, 5). Вони наявні на поверхні епітеліального пласта та в ямках. Поряд із вказаними проявами у поверхневих ділянках епітеліального шару візуалізуються розширені повнокровні судини із вогнищевими еритродіapedезами, що свідчить про формування ерозій.

У СО фундального типу виявлено помірну запальну інфільтрацію, яка проявляється незначною лейкоцитарною інфільтрацією (1+). Має місце метаплазія поверхневого епітелію, про що свідчить наявність клітин Панета та збільшення кількості бокалоподібних клітин. Метаплазія оцінюється як помірна (2+). Унаслідок тривалої та значної запальної інфільтрації розвивається помірна атрофія залоз (2+) (рис. 6). Збережені залози помірно розширені, проте прояви дисплазії не візуалізуються (0). Наявність *H. pylori* (1+) спостерігається не у всіх полях зору.

Такі структурні зміни свідчать про наявність хронічного атрофічного гастриту із помірною дисплазією залозистого епітелію. Стадія хронічного гастриту за системою OLGA III. Стадія хронічного гастриту за системою OLGIM III. Таким чином, практично безсимптомний перебіг доволі значимих гастродуоденальних змін на тлі ХП у поєднанні із ХВГС потребує додаткового лікувального впливу, а також проведення оцінки комплексного лікування за впливом на СО ГДЗ.

Середній показник за системами OLGA та OLGIM у групі пацієнтів з ХП відповідає $(1,89 \pm 0,21)$ ступеня, а у групі пацієнтів з ХП+ХВГС — $(2,75 \pm 0,12)$ ступеня, що статистично вірогідно вище порівняно з групою 1

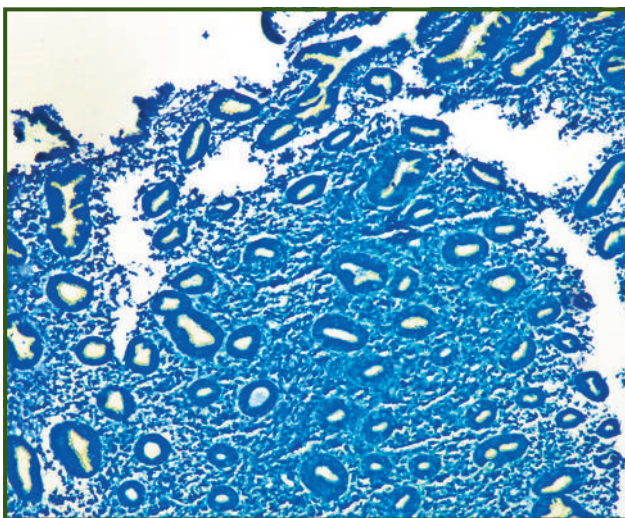


Рисунок 4 — СО шлунка антрального типу при ХП із ХВГС. Запальна інфільтрація стромі. Забарвлення альціановим жовтим та толудіновим синім; *200

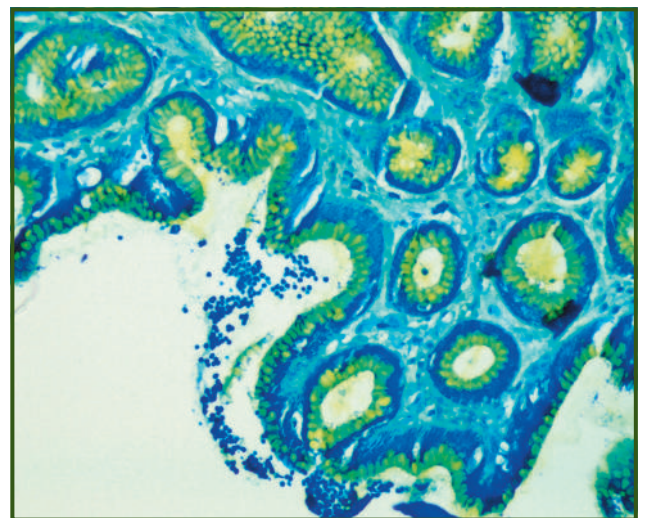


Рисунок 5 — СО шлунка антрального типу при ХП із ХВГС. Наявність *H. pylori* в поверхневому шарі (2+) слизової оболонки. Забарвлення альціановим жовтим та толудіновим синім; *400

($p < 0,05$). Таким чином, при змінах СО ГДЗ при ХП на тлі ХВГС на відміну від таких у хворих із ізольованим ХП визначається вірогідно вищий рівень щільності запального інфільтрату (помірний (2+) проти легкого (1+)), що супроводжується помірною нейтрофільною інфільтрацією (2+) проти легкої (1+) і легкою лімфогістіоцитарною інфільтрацією (1+) проти відсутності такої (0), появою кишечної метаплазії (2+) та помірної неметапластичної атрофії залоз (2+) проти відсутності метаплазії (0) і легкої неметапластичної атрофії залоз (1+), а також зонами метапластичної атрофії (1+), яка проявлялась появою клітин Панета та бокалоподібних клітин. Отже, при ХП із ХВГС СО має зміни за атрофічним типом. Метаплазія проявляється зміною клітинного фенотипу: повна кишечна метаплазія I–II типу проявляється появою клітин Панета та бокалоподібних клітин; неповна — наявністю призматичного епітелію та бокалоподібних клітин; товстокишкова метаплазія — розширенням залоз і відсутністю клітин Панета.

Наводимо порівняльний статистичний аналіз виявлених морфологічних змін у групах пацієнтів із ізольованим ХП і ХП у поєднанні з ХВГС (табл. 1).

Було встановлено, що стан СО шлунка і дванадцятипалої кишки у групі пацієнтів із ХП+ХВГС був вірогідно більш ускладненим: виявлено у 2,68 раза частіше наявність лімфогістіоцитарної інфільтрації СО, у 12,65 раза частіше — неметапластичної атрофії залоз (у групі ізольованого ХП атрофії залоз практично не було), у 10,64 раза — метапластичної атрофії (у групі ХП її не було), у 2,31 раза — гострої лейкоцитарної інфільтрації, у 7,30 раза — дисплазії епітелію СО (при ізольованому ХП дисплазію виявляли мінімальну), у 3,07 раза — ерозій епітелію СО, у 3,88 раза — вогнищевої гіперплазії залоз, у 12,89 раза — кишечної метаплазії, якої при ХП практично не було. У цілому було встановлено загальну кількість наявних патологічних ознак СО у групі ХП із коморбідним ХВГС у 2,76 раза більше, ніж таких при ізольованому ХП. Однак при ізольованому ХП без офіційно клінічно встановлених змін СО ГДЗ все-таки були наявні патологічні ознаки СО ($2,31 \pm 0,06$), що свідчить про доцільність урахування цих змін СО органів ГДЗ

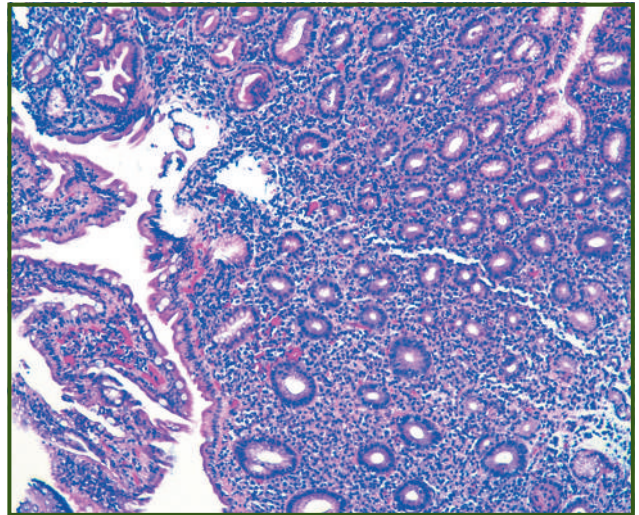


Рисунок 6 — СО фундального типу при ХП із ХВГС. Метаплазія поверхневого епітелію, збільшена кількість бокалоподібних клітин. Помірна атрофія залоз. Забарвлення гематоксилином та еозином; $\times 200$

при плануванні комплексного лікування навіть без чіткої верифікації захворювань верхнього відділу ШКТ при ХП на тлі ХВГС, оскільки диференціювати зміни слизової оболонки, що обумовлені дією *H. pylori*, від дії вірусу гепатиту С або впливу етіотропного лікування вірусного гепатиту, надзвичайно складно, що є актуальною проблемою сучасної медицини.

Обговорення

Приблизно у 40 % пацієнтів з ВГС-інфекцією під час хвороби спостерігатимуться позапечінкові симптоми [23]. Більшість позапечінкових проявів ХВГС є імунологічними; однак вірус може мати пряму цитопатичну дію, оскільки він може інфікувати багато тканин, крім печінки [24, 25]. Дослідження останніх років доводять наявність інфекції ХВГС у β -клітинах підшлункової залози людей і надали докази того, що це було пов'язано з морфологічними змінами клітин і зміненою функцією острівцевих клітин. Імуногісто-

Таблиця 1 — Порівняльний аналіз морфологічних параметрів стану СО ГДЗ пацієнтів із ХП у групах порівняння за наявністю ХВГС

Параметр морфології СО ГДЗ	Група порівняння	
	Група 1 (n = 30) ХП	Група 2 (n = 65) ХП+ХВГС
Лімфогістіоцитарна інфільтрація СО, бали	0,81 \pm 0,07	2,17 \pm 0,09*
Неметапластична атрофія залоз, бали	0,17 \pm 0,03	2,15 \pm 0,08*
Метапластична атрофія залоз, бали	0,11 \pm 0,04	1,17 \pm 0,05*
Гостра лейкоцитарна інфільтрація, бали	1,02 \pm 0,05	2,36 \pm 0,15*
Дисплазія епітелію СО, бали	0,23 \pm 0,08	1,68 \pm 0,02*
Ерозії епітелію СО, бали	0,29 \pm 0,04	1,18 \pm 0,04*
Вогнищева гіперплазія залоз, бали	0,25 \pm 0,04	0,97 \pm 0,05*
Кишкова метаплазія	0,18 \pm 0,04	2,32 \pm 0,08*
Загальна кількість наявних патологічних ознак СО	2,31 \pm 0,06	6,37 \pm 0,08*

Примітка. * — вірогідна різниця показників у групах порівняння ($p_{1-2} < 0,05$).

хімічний метод, який ми використовували для демонстрації присутності інфекції в острівцевих клітинах, був підтверджений раніше [26–28], а морфологічні зміни β -клітин, отримані за допомогою електронної мікроскопії, подібні до тих, про які повідомлялося щодо інших типів клітин під час інфекції ВГС [29–31]. Дані дослідження вказують на можливість впливу хронічного вірусного гепатиту С на прогресування симптомів хронічного панкреатиту.

Позитивний зв'язок між ХВГС та ризиком гастродуоденіту має багато загальних патогенетичних факторів ризику, включно з хронічним запаленням, імунною дисфункцією, цирозом печінки та зміненою експресією відповідних онкогенів. Повідомлялося, що ХВГС діє як непрямий канцероген при гастродуоденіті, підтримуючи стан хронічного запалення в інфікованих місцях [32]. Хронічне запалення, викликане інфекцією ХВГС, може призвести до прогресуючої перебудови структури тканини шлунка і таким чином сприяти раковій трансформації. Valli De Re та ін. [33] виявили, що інфекція ХВГС може індукувати аберантну експресію пептидів МНС-І, сприяючи опосередкованому НК лізису клітин і продукуючи цитокіни та хемокіни, що призводить до запалення в шлунку. ХВГС також може бути пов'язаний із прогресуючим розвитком тканинного некрозапального процесу в шлунку, який може розвиватися в бік злоякісної трансформації [34]. Імунна та/або ендокринна дисрегуляція після інфекції ХВГС може частково бути причиною підвищеного ризику гастродуоденіту [35]. Кілька білків, які беруть участь у реакціях на окиснювальний стрес, були надмірно експресовані у ВГС-позитивній тканині шлунка. Зв'язок між окиснювальним стресом і раком широко вивчений [36], тому можемо припустити, що ХВГС може індукувати розвиток гастродуоденіту і що окиснювальний стрес відіграє у цьому значну роль. Подібно до одного з патологічних механізмів, закладених у ХВГС і гастродуоденіт, проаналізувавши дані дослідження, можна припустити, що наявність коморбідності хронічного вірусного гепатиту С та хронічного панкреатиту сприяє прогресуванню патологічних змін слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Наукових робіт, які би вивчали вплив коморбідності хронічного панкреатиту та хронічного вірусного гепатиту С на стан слизової оболонки гастродуоденальної зони, не було знайдено, проте результати наших досліджень свідчать про актуальність цієї проблеми, що потребує подальшого дослідження.

Висновки

Було доведено, що стан слизової шлунка і дванадцятипалої кишки у групі пацієнтів із ХП+ХВГС був вірогідно тяжчим від такого при ізольованому ХП: виявлено у 2,68 раза частіше наявність лімфогістіоцитарної інфільтрації СО, у 12,65 раза частіше — неметапластичної атрофії залоз (у групі ізольованого ХП атрофії залоз практично не було), у 10,64 раза — метапластичної атрофії (у групі ХП її не було), у 2,31 раза — гострої лейкоцитарної інфільтрації, у 7,30 раза — дисплазії епітелію СО (при ізольованому ХП дисплазію виявляли мінімальну), у 3,07 раза — ерозій епітелію СО, у

3,88 раза — вогнищевої гіперплазії залоз, у 12,89 раза — кишкової метаплазії, якої при ХП практично не було. У цілому було встановлено загальну кількість наявних патологічних ознак слизової оболонки у групі ХП із коморбідним ХВГС у 2,76 раза більше, ніж таких при ізольованому ХП.

У перспективі подальших досліджень — дослідження дієвості запропонованих комплексних програм лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С за впливом на морфологічний стан слизової оболонки органів ГДЗ.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не мало фінансової підтримки.

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

Список літератури

1. Abdel A.S. Improvement of glycemic state among responders to sofosbuvir-based treatment regimens: single center experience / A.S. Abdel, A. Elsharkawy, R. Fouad, et al. *J Med Virol*. 2017. Vol. 89. P. 2181-2187. DOI: 10.1002/jmv.24897.
2. Babinets L.S. Possibilities of complex rehabilitation of patients with type 2 diabetes and concomitant chronic pancreatitis in ambulatory practice / L.S. Babinets, H.M. Sasyk, I.M. Halabitska, V.R. Mykuliak. *Balneologia*. 2021. Vol. (1). P. 12-15.
3. Babinets L.S. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C / L.S. Babinets, O.R. Shaihen, H.O. Homyn, I.M. Halabitska. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland)*. 2019. Vol. 72(4). P. 95-599.
4. Bitton S. Exocrine pancreatic insufficiency / S. Bitton, M.J. Petei. *Pediatr Rev*. 2016 Feb. Vol. 37(2). P. 85-7. doi: 10.1542/pir.2015-0084.
5. Chevaliez S. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C / S. Chevaliez, A. Soulier, L. Poiteau, M. Bouvier-Alias, J.M. Pawlotsky. *J Clin Virol*. 2014. Vol. 61. P. 145-148. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.05.014.
6. Dominguez-Munoz J.E. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications / J.E. Dominguez-Munoz, A. Lucendo, L.F. Carballo, et al. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014 Apr. Vol. 106(4). P. 239-45.
7. Glucose metabolism changes in patients with chronic hepatitis C treated with direct acting antivirals / S. Drazilova, M. Janicko, L. Skladany et al. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018. P. 6095097. doi: 10.1155/2018/6095097.
8. European Association for Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015. Vol. 63. P. 199-236. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
9. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017. Vol. 2. P. 325-336.
10. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV and recent drug use: an integrated analysis of 7 phase III studies / G.R. Fos-

ter, G.J. Dore, S. Wang et al. *Drug Alcohol Depend.* 2019. Vol. 194. P. 487-494. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.11.007.

11. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection / E. Gower, C. Estes, S. Blach, K. Razavi-Shearer, H. Razavi. *J Hepatol.* 2014. Vol. 61. P. S45-S57. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.

12. Hagstrom H. Alcohol consumption in concomitant liver disease: how much is too much? *Curr Hepatol Rep.* 2017. Vol. 16. P. 152-157. DOI: 10.1007/s11901-017-0343-0.

13. Hepatitis C virus infection in children and adolescents / G. Indolfi, P. Easterbrook, G. Dusheiko et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019. Vol. 4. P. 477-487. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30046-9.

14. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences / P. Levy, E. Dominguez-Munoz, C. Imrie et al. *United European Gastroenterol J.* 2014 Oct. Vol. 2(5). P. 345-54. DOI: 10.1177/2050640614548208.

15. Lew D. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment / D. Lew, E. Afghani, S. Pandol. *Dig Dis Sci.* 2017 Jul. Vol. 62(7). P. 1702-1712. doi: 10.1007/s10620-017-4602-2. doi: 10.1007/s10620-017-4602-2.

16. Lohr J.M. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency / J.M. Lohr, M.R. Oliver, L. Frulloni. *United European Gastroenterol J.* 2013 Apr. Vol. 1(2). P. 79-83. doi: 10.1177/2050640613476500.

17. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications / P. Nahon, V. Bourcier, R. Layese et al. *Gastroenterology.* 2017. Vol. 152. P. 142-156, e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.009.

18. Dried blood spots: a tool to ensure broad access to hepatitis C screening, diagnosis, and treatment monitoring / A. Soulier, L. Poiteau, I. Rosa et al. *J Infect Dis.* 2016. Vol. 213. P. 1087-1095. DOI: 10.1093/infdis/jiv423.

19. Moderate, excessive or heavy alcohol consumption: each is significantly associated with increased mortality in patients with chronic hepatitis C / Z.M. Younossi, L. Zheng, M. Stepanova et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013. Vol. 37. P. 703-709. DOI: 10.1111/apt.12265.

20. Dixon M.F. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. *International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994* / M.F. Dixon, R.M. Genta, J.H. Yardley. *Am J Surg Pathol.* 1996. Vol. 20. P. 1161-1181. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001.

21. McGraw Hill M. *Theory and practice of Histological Techniques* / Hill McGraw, D.C. Washington, J.D. Bancroft, M. Gamble. Churchill Livingstone, New York, 2002. 672 p.

22. Kiernan J.A. *Histological and Histochemical Methods, Theory and Practice*, 5th ed. Bunbury, Oxford, UK, 2015. 528 p.

23. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver

injury / C. Hernandez, J. Genesca, J.I. Esteban et al. *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. P. 1171-1175.

24. Bruchfeld A. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation / A. Bruchfeld, H. Wilczek, C.G. Elinder. *Transplantation.* 2004. Vol. 78. P. 745-750.

25. Mayo M.J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci.* 2003. Vol. 325. P. 135-148.

26. Hepatic immunohistochemical staining with a monoclonal antibody against HCV-E2 to evaluate antiviral therapy and reinfection of liver grafts in hepatitis C viral infection / C. Verslype, F. Nevens, N. Sinelli et al. *J Hepatol.* 2003. Vol. 38. P. 208-214.

27. Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin / P. Marchetti, S. Del Guerra, L. Marselli et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004. Vol. 89. P. 5535-5541.

28. Insulin secretory function is impaired in isolated human islets carrying the Gly(972)→Arg IRS-1 polymorphism / P. Marchetti, R. Lupi, M. Federici et al. *Diabetes.* 2002. Vol. 51. P. 1419-1424.

29. Ultrastructural evidences of HCV infection in hepatocytes of chronically HCV-infected patients / V. Falcon, N. Acost-Rivero, G. China et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003. Vol. 305. P. 1085-1090.

30. Association of diabetes and hepatitis C infection: epidemiologic evidence and pathophysiologic insights / G. Bahtiyar, J.J. Shin, A. Aytaman, J.R. Sowers, S.I. McFarlane. *Curr Diab Rep.* 2004. Vol. 4. P. 194-198.

31. Epidemiology of Virus Infection and Human Cancer / C.J. Chen, W.L. Hsu, H.I. Yang et al. *Recent Results Cancer Res.* 2014. Vol. 193. P. 11-32. doi: 10.1007/978-3-642-38965-8_2.

32. Possible Association Between Hepatitis C Virus and Malignancies Different From Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review / S. Fiorino, L. Bacchi-Reggiani, D. de Biase et al. *World J Gastroenterol.* 2015. Vol. 21(45). P. 12896-953. doi: 10.3748/wjg.v21.i45.12896.

33. HCV Inhibits Antigen Processing and Presentation and Induces Oxidative Stress Response in Gastric Mucosa / V. De Re, M.P. Simula, R. Cannizzaro et al. *Proteomics Clin Appl.* 2008. Vol. 2(9). P. 1290-9. doi: 10.1002/prca.200800059.

34. Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C / F. Negro, D. Forton, A. Craxi et al. *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149(6). P. 1345-60. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.035.

35. Hayes J.D. Oxidative Stress in Cancer / J.D. Hayes, A.T. Dinkova-Kostova, K.D. Tew. *Cancer Cell.* 2020. Vol. 38(2). P. 167-97. doi: 10.1016/j.ccell.2020.06.001.

36. Pol S. Extrahepatic Cancers and Chronic HCV Infection / S. Pol, A. Vallet-Pichard, O. Hermine. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018. Vol. 15(5). P. 283-90. doi: 10.1038/nrgastro.2017.172.

Отримано/Received 13.04.2023

Рецензовано/Revised 04.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 12.05.2023 ■

Information about authors

H.O. Khomyn, MD, aspirant of the department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: galina.homin78@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1058-7904

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

I.M. Halabitska, MD, PhD, doctorant of the department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical 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 any financial support.

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

H.O. Khomyn, L.S. Babinets, I.M. Halabitska
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Assessment of morphological changes in the gastroduodenal area of patients with chronic pancreatitis in comorbidity with chronic viral hepatitis C

Abstract. Background. Viral hepatitis C (HCV) is not only a liver disease but also as a systemic (generalized) infection that affects other organs, in particular, the pancreas and gastroduodenal zone. The state of the gastrointestinal mucosa in combined course of chronic pancreatitis (CP) and chronic HCV is little studied, but extremely relevant, as it is important for the clinical course, the quality of life of patients, as well as for assessing the safety of the performed (etiologic, etc.) and planned restorative comprehensive treatment of such patients. The purpose is to evaluate the morphological changes of the gastroduodenal mucosa of patients with chronic pancreatitis associated with chronic viral hepatitis C who were treated etiologically. **Materials and methods.** Thirty patients with CP and 65 patients with CP in comorbidity with chronic HCV after etiologic treatment of HCV were examined. Regardless of the HCV genotype, they received a course of treatment with sofosbuvir at a dose of 400 mg and velpatasvir 100 mg in the morning after meals for 3 months (some patients took daclatasvir at a dose of 60 mg also in the morning after meals for 3 months instead of velpatasvir). The period after diagnosed and treated HCV before the examination was on average (2.35 ± 0.61) years. All patients underwent a morphological study of gastric and duodenal biopsy samples obtained by esophagogastros-copy. The prepared samples were evaluated according to the international OLGA and OLGIM systems based on the evaluation of 5 gastric biopsies (1 from the corner of the stomach, 2 from the body, and 2 from the antrum) with a description of the main pathomorphological changes evaluated on a visual analog scale. Alcian yellow and toluidine blue were used to detect *H. pylori*. An own system for assessing the morphological state of the gastroduodenal mucosa was also proposed. **Results.** The detected structural changes indicate the presence of chronic atrophic gastritis with moderate dysplasia of the glandular epithelium. Stage of chronic gastritis according to the OLGA system was III. Stage of chronic gastritis according to the OLGIM system was III. Thus, the practically asymptomatic course of quite significant gastroduodenal changes in CP combined with chronic HCV requires additional therapeutic influence, as well as an assessment of comprehensive treatment based on the effect on

the gastroduodenal mucosa. In case of changes in gastroduodenal mucosa in CP on the background of chronic HCV, in contrast to those with isolated CP, a significantly higher level of inflammatory infiltrate density (moderate (2+) vs. mild (1+)) is determined, which is accompanied by moderate neutrophilic infiltration (2+) vs. mild (1+) and mild lymphohistiocytic infiltration (1+) versus no such infiltration (0), the appearance of intestinal metaplasia (2+) and moderate non-metaplastic glandular atrophy (2+) versus the absence of metaplasia (0) and mild non-metaplastic glandular atrophy (1+), as well as zones of metaplastic atrophy (1+), which was manifested by the appearance of Paneth cells and goblet cells. In CP with chronic HCV, mucosa has atrophic changes. Metaplasia is manifested by a change in cellular phenotype: complete intestinal metaplasia type I–II is manifested by the appearance of Paneth cells and goblet cells; incomplete — by the presence of columnar epithelium and goblet cells; colonic metaplasia — by enlargement of the glands and the absence of Paneth cells. **Conclusions.** It was proved that the state of the gastric and duodenal mucosa in the group of patients with CP and chronic HCV was significantly severe than that in isolated CP: lymphohistiocytic infiltration of the mucous membrane was detected 2.68 times more often, non-metaplastic infiltration glandular atrophy (there was practically no glandular atrophy in the group of isolated CP) — 12.65 times more often, metaplastic atrophy (it was not detected in the group of CP) — 10.64 times more often, acute leukocyte infiltration — 2.31 times more often, dysplasia of the mucosal epithelium (with isolated CP, mild dysplasia was detected) — 7.30 times more often, erosion of the mucosal epithelium — 3.07 times more often, focal hyperplasia of the glands — 3.88 times more often, intestinal metaplasia — 12.89 times more often, which was practically absent in CP. In general, the total number of pathological signs of the mucous membrane in the group of CP with comorbid chronic HCV was found to be 2.76 times higher than that in isolated CP.

Keywords: chronic pancreatitis; chronic viral hepatitis C; morphological changes in the gastric and duodenal mucosa; lymphohistiocytic infiltration; intestinal metaplasia

УДК 616.36+616-092.9+616-08-039.73

Степанов Ю.М., Діденко В.І., Кленіна І.А., Галінський О.О., Гайдар Ю.А., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Київ, Україна

Оцінка ефективності застосування комплексу адеметіоніну, L-глутатіону, N-ацетилцистеїну (Ліводінол) при токсичному ураженні печінки (експериментальне дослідження)

Резюме. Мета дослідження — оцінка ефективності комплексу адеметіоніну, L-глутатіону, N-ацетилцистеїну (Ліводінол) на моделі індукованого тетрахлорметаном (CCl_4) ураження печінки. **Матеріали та методи.** Для виконання дослідження було відібрано 40 лабораторних щурів. I групу становили 11 щурів, яким виконано моделювання CCl_4 -індукованого ураження печінки; II групу — 11 щурів, які після моделювання перебували 30 днів на стандартному раціоні віварію з відміною токсичного впливу; III групу — 11 щурів, які після моделювання додатково до стандартного раціону отримували 30 днів комплекс адеметіоніну, L-глутатіону, N-ацетилцистеїну (Ліводінол). Контрольна група ($n = 7$) складалася зі здорових щурів до початку експерименту. Після закінчення досліджень щурів після евтаназії розтинали і проводили оцінку мікроскопічної будови печінки за даними гістологічного дослідження біоптатів. Наявність процесів фіброзу оцінювали за вмістом у гомогенаті печінки неінвазивних маркерів — гідроксипроліну вільного (ГПв), гідроксипроліну білковозв'язаного (ГПб/зв) і глікозаміногліканів (ГАГ) із використанням наборів реактивів Coraу (Польща). Хроматографічне дослідження вільних жирних кислот (ВЖК) у гомогенаті печінки було проведено з використанням апаратно-програмного комплексу на базі газового хроматографа. Ідентифікацію фракцій ВЖК проводили згідно зі стандартом метильованих жирних кислот фірми Restek (США). Вимірювання жорсткості паренхіми печінки (зсувнохвильова еластографія) і коефіцієнта затухання ультразвуку (стеатометрія) виконували за допомогою ультразвукового апарату Soneus P7 (Харків, Україна). **Результати.** Токсичне ураження печінки тетрахлорметаном протягом 7 тижнів викликало в щурів ураження паренхіми перипортальної зони всіх портальних трактів, вузлову трансформацію паренхіми з формуванням хибних часточок, які були розділені між собою фіброзними тяжами. Також встановлено вірогідне збільшення порівняно з контрольною групою коефіцієнта відношення ГПб/зв до ГПв — у 2,4 раза ($p < 0,05$), рівня ГАГ — у 1,5 раза ($p < 0,05$), вмісту ВЖК — у 6,9 раза ($p < 0,01$), жорсткості паренхіми печінки — на 30 % ($p < 0,05$) і коефіцієнта затухання ультразвуку — на 12 %. Після корекції токсичного ураження печінки комплексом адеметіоніну, L-глутатіону, N-ацетилцистеїну (Ліводінол) у щурів спостерігалися позитивні зміни біохімічних показників у гомогенаті печінки: зниження спектра ВЖК у 3 рази ($p < 0,01$) і рівня ГАГ — у 2,6 раза ($p < 0,05$), коефіцієнта відношення ГПб/зв до ГПв — у 3,3 раза ($p < 0,05$). Також у щурів 30-добове застосування гепатопротекторного комплексу Ліводінол призводило до зменшення морфологічних ознак перигепатоцелюлярного й пресинусоїдного фіброзу, зниження жорсткості паренхіми печінки — на 13 % і коефіцієнта затухання ультразвуку — на 46 %. **Висновки.** Включення комплексу адеметіоніну, L-глутатіону, N-ацетилцистеїну (Ліводінол) на фоні 30-добової відміни токсину порівняно з групою токсичного ураження печінки призводило до зменшення морфологічних ознак фіброзу й стеатозу печінки, зниження рівня маркерів фіброзу і вмісту вільних жирних кислот у гомогенаті печінки, а також поліпшення показників зсувнохвильової еластографії та стеатометрії. **Ключові слова:** токсичне ураження печінки; експериментальне дослідження; застосування; комплекс адеметіоніну, L-глутатіону, N-ацетилцистеїну (Ліводінол)

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

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

Для кореспонденції: Кленіна Інна Анатоліївна, кандидат біологічних наук, завідувач науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: inklenina@gmail.com; контактний тел.: +38 (066) 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: +38 (066) 731 33 03

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

Вступ

За даними ВООЗ, 30 % людей у всьому світі страждають від дифузних захворювань печінки — це 2 млрд осіб. Захворювання печінки є серйозною медико-соціальною проблемою, оскільки 60 % пацієнтів належать до осіб працездатного віку. Смертність пацієнтів з різною патологією печінки за останні 20 років зростає вдвічі [1, 2]. Захворювання печінки частіше мають безсимптомний або малосимптомний перебіг [3].

Патогенетична терапія хронічних дифузних захворювань печінки спрямована на усунення патологічних процесів запалення, дистрофії та фіброзу [4, 5]. Безумовно, урахування комплексної патофізіології захворювання, упровадження комплементарної клітинної культури та експериментальних тваринних моделей фіброзу печінки допоможуть з'ясувати інтимні особливості розвитку і регресування фіброзу печінки.

Серед основних гепатопротекторних засобів можна виділити рослинні препарати, урсодезоксихолеву кислоту, есенціальні фосфоліпіди, амінокислотні препарати, альфа-ліпоєву кислоту та інші [6, 7]. Проте багатокомпонентні засоби, на відміну від монокомпонентних, дозволяють впливати на цілу низку патологічних ланок, одночасно маючи економічну перевагу.

Відомо, що глутатіон — головний клітинний антиоксидант, єдиний з антиоксидантів, який бере участь в трьох лініях захисту з чотирьох [8, 9]. Зниження його рівня може призвести до розвитку таких клінічних станів і захворювань: передчасне старіння людини, хвороба Альцгеймера, онкологічні захворювання, хронічні захворювання печінки, когнітивні порушення, муковісцидоз, діабет, вірус імунодефіциту людини, синдром набутого імунодефіциту, гіпертонічна хвороба, безпліддя як у чоловіків, так і в жінок, розлади психічного здоров'я, розсіяний склероз, хвороба Паркінсона.

N-ацетилцистеїн — потужний антиоксидант; попередник глутатіону при патологіях, пов'язаних з його дефіцитом; є стабільною формою амінокислоти L-цистеїну; забезпечує надходження в клітину цистеїну, який є одним з компонентів глутатіону [10, 11]. Завдяки своїм характеристикам має виражені детоксикаційні властивості, які посилюють дію інших компонентів.

Адеметіонін — природна амінокислота, що міститься в організмі майже в усіх тканинах і бере участь у багатьох метаболічних реакціях [12, 13]. У печінці адеметіонін діє як донор метилу для всіх реакцій біологічного метилювання, забезпечуючи синтез поліамінів і глутатіону. Особливо важливим є живання адеметіоніну при хронічних захворюваннях печінки, оскільки його рівень при таких станах значно знижується, що призводить до зменшення детоксикаційної функції печінки.

Ліводінол — комплексний засіб, що має у своєму складі адеметіонін — 400 мг, L-глутатіон редукований — 250 мг, N-ацетилцистеїн — 250 мг, завдяки чому може мати багатокомпонентний вплив на стан печінки. Так, він може сприяти відновленню клітин печінки та зниженню жирової її інфільтрації; мати потужну детоксикаційну й антиоксидантну дію; сприяти виведенню токсичних жирних кислот; знижувати рівні печінкових проб.

У проведеному нами дослідженні комплекс Ліводінол показав безпечність і добру переносимість при застосуванні згідно з інструкцією протягом 2 місяців, а також високу ефективність у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, що підтверджується даними клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень [14]. Проте недостатньо вивчена його ефективність при токсичному ураженні печінки.

Мета дослідження: оцінка ефективності комплексу адеметіоніну, L-глутатіону, N-ацетилцистеїну (Ліводінол) на моделі індукованого тетрахлорметаном (CCl₄) ураження печінки.

Матеріали та методи

Для виконання дослідження було відібрано 40 лабораторних щурів масою 180–230 г. I групу становили 11 щурів, яким виконано моделювання тетрахлорметан-індукованого ураження печінки шляхом підшкірного введення розчину CCl₄ в оливковій олії з хронізацією патологічного процесу протягом 7 тижнів (патент № UA 101314). До II групи увійшли 11 щурів, які після моделювання CCl₄-ураження печінки знаходились 30 діб на стандартному раціоні віварію з відміною токсичного впливу. III групу становили 11 щурів, що на фоні тетрахлорметан-індукованого ураження печінки додатково до стандартного раціону отримували 30 діб комплекс Ліводінол. Контрольна група (n = 7) складалася зі здорових щурів до початку експерименту.

Після закінчення досліджень щурів після евтаназії розтинали і проводили оцінку мікроскопічної будови печінки за даними гістологічного дослідження біоптатів. Наявність процесів фіброзу оцінювали за вмістом у гомогенаті печінки неінвазивних маркерів — гідроксипроліну вільного (ГПв), гідроксипроліну білковозв'язаного (ГПб/зв) і глікозаміногліканів (ГАГ) із використанням наборів реактивів Sigma (Польща). Хроматографічне дослідження вільних жирних кислот (ВЖК) у гомогенаті печінки було проведено з використанням апаратно-програмного комплексу для медичних досліджень на базі газового хроматографа Chromatek-crystal 5000. Ідентифікацію фракцій ВЖК проводили згідно зі стандартом метильованих жирних кислот фірми Restek (США). Вимірювання жорсткості паренхіми печінки (зсувнохвильова еластографія) та коефіцієнта затухання ультразвуку (кількісна оцінка стеатозу печінки — стеатометрія) виконували за допомогою ультразвукового апарату Soneus P7 (Харків, Україна).

Дослідження проводилися з дотриманням нормативів Конвенції з біоетики Ради Європи (1997 р.), положень Директиви ЄС 2010/63/64 від 22.10.2010, Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових досліджень, загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених законом України (№ 3447-IV від 04.08.2017) «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Статистична обробка матеріалу проводилася із застосуванням програми Statistica 10.0. Розраховували середнє арифметичне значення (M), стандартну помил-

ку середнього (m), медіану (Me), нижній і верхній квартилі ($Q1$ і $Q3$). Порівняння медіанних значень змінних здійснювали за допомогою U -критерію Манна — Уїтні. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

При проведенні гістологічного аналізу було встановлено, що після 7-тижневого введення токсиканта CCl_4 (група I) спостерігалось ураження паренхіми перипортальної зони всіх портальних трактів (рис. 1).

Між печінковими часточками відзначалось поширення сполучної тканини (було виявлено у 3 шурів), а також вузлова трансформація паренхіми з формуванням хибних часточок, які були розділені між собою фіброзними тяжами. Відзначався більш помітний набряк біля портальних трактів. Також спостерігалася жирова дистрофія гепатоцитів з основною локалізацією в центроlobулярних зонах. При цьому для клітин, які розташовані біля центральних вен, була характерна крупнокраплинна жирова дистрофія. У гепатоцитах проміжної зони реєструвалась дрібнокраплинна жирова і гідропічна білкова дистрофія. Ознаки ексудативного запалення

з лейкоцитарною інфільтрацією майже не зустрічалися, що свідчить про тривалий вплив токсиканта на орган, тобто хронічне запалення.

Через 30 діб після відміни токсину після змодельованого токсичного ураження печінки (група II) у середніх зонах печінкових ацинусів було видно злиття уражених паренхіматозних клітин, наявність жирової дистрофії (рис. 2). Інфільтрат виходив за межі приграничної пластинки. Формувалися вогнищеві ступінчасті некрози з тенденцією до утворення мостоподібних портопортальних некрозів.

У групі шурів з ураженням печінки тетрахлорметаном, які отримували як корекцію комплекс Ліводінол (група III), відзначалась незначна декомплектація печінкових балок, переважно в перипортальних зонах ацинуса. Кількість гепатоцитів із жировою дистрофією була значно меншою. Якщо до корекції жирова дистрофія зустрічалася переважно у вигляді крупно- і середньокраплинних жирових включень, то після впливу препарату жирова дистрофія мала вигляд дрібних жирових крапель (рис. 3). Також відзначалися менш розвинуті процеси фокальних некрозів, розширення

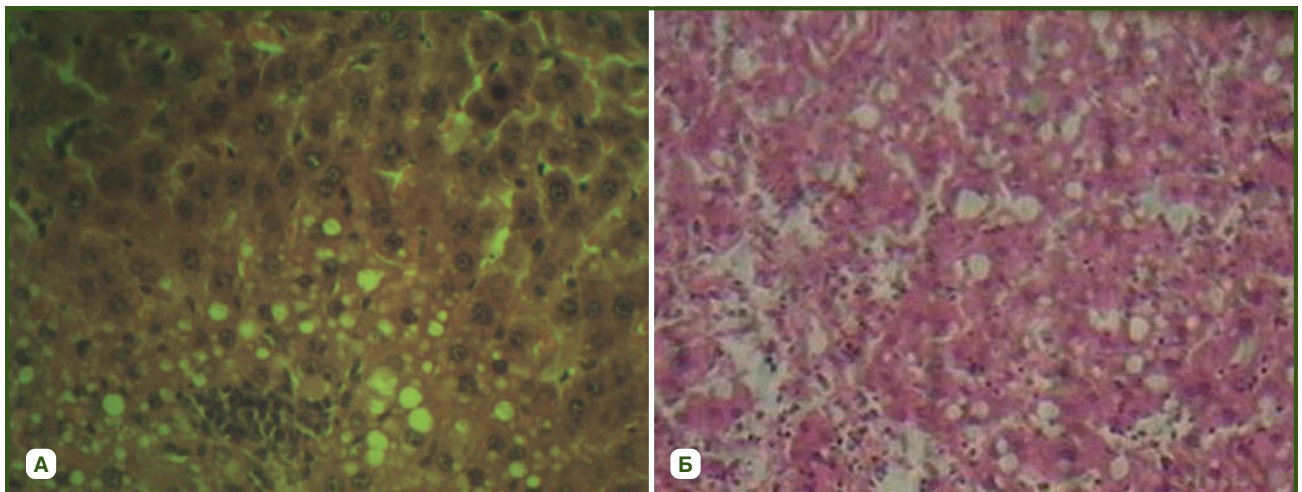


Рисунок 1 — Модель токсичного фіброзу CCl_4 . Перигепатоцелюлярний і прекапілярний фіброз у зоні ураження. Накопичення клітин запалення: А) забарвлення за Маллорі в моделі Слінченка, $\times 100$; Б) забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 100$

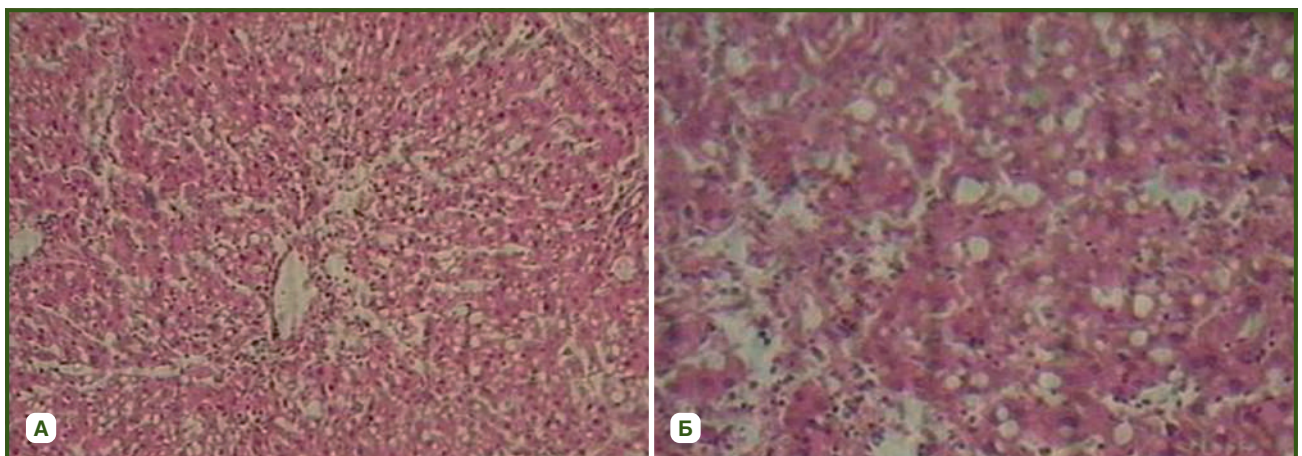


Рисунок 2 — Печінка шурів II групи: А) забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 100$; Б) забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 400$

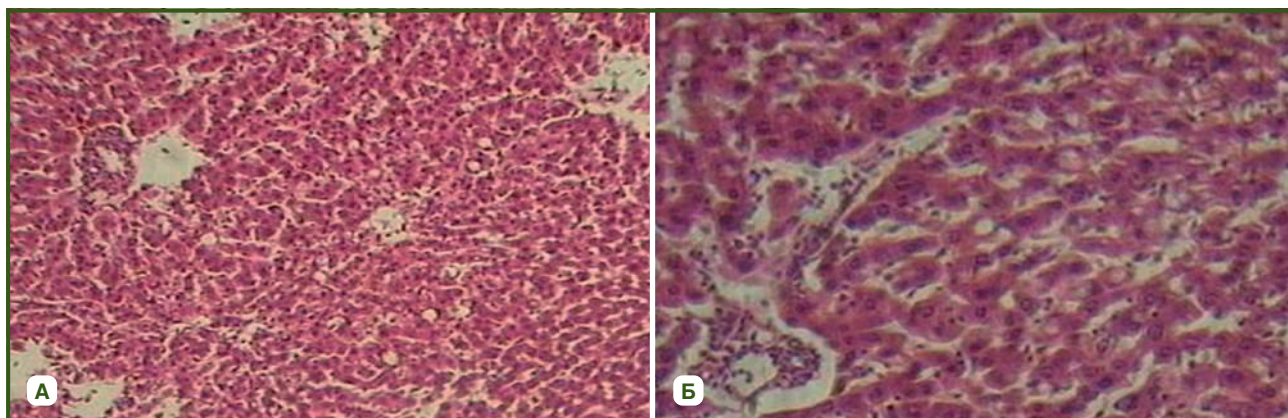


Рисунок 3 — Печінка щурів при дії тетрахлорметану з корекцією комплексом Ліводінол: А) забарвлення гематоксилином і еозином, × 100; Б) забарвлення гематоксилином і еозином, × 400

синусоїдів, повнокров'я центральних вен і судин портальних трактів було виражено помірно. Морфологічні ознаки перигепатоцелюлярного і пресинусоїдного фіброзу зменшилися.

При оцінці маркерів фіброзу при моделюванні тетрахлорметан-індукованого фіброзу встановлено вірогідне збільшення у 2,4 раза ($p < 0,05$) коефіцієнта відношення ГПб/зв/ГПв, рівня ГАГ — у 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою (табл. 1).

У групі самореабілітації встановлено вірогідне зниження майже в 3 рази ($p < 0,05$) рівнів ГПб/зв і ГАГ порівняно з I групою. У III групі відзначено тенденцію до підвищення ГПб/зв порівняно з групою відміни токсину. Коефіцієнт відношення ГПб/зв/ГПв знижувався в усіх групах корекції, але найбільше зменшення його порівняно з I групою відзначено в III групі. Рівень ГАГ вірогідно знижувався у групі з відміною токсину у 2,8 раза ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою

щурів. При корекції комплексом Ліводінол спостерігалася зниження ГАГ у 2,5 раза ($p < 0,01$) порівняно з показниками контрольної групи.

При оцінці вмісту вільних жирних кислот у гомогенаті печінки щурів виявлено збільшення сумарного вмісту ВЖК у I групі в 6,9 раза ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. При цьому 30-добова відміна токсину, поєднана з уживанням комплексу Ліводінол, приводила до підвищення сумарного вмісту ВЖК в 2,2 раза ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою (табл. 2).

Сумарний вміст насичених ВЖК (НВЖК) вірогідно збільшувався після застосування в II групі у 2,7 раза ($p < 0,01$), у III групі — в 1,7 раза ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Сумарний вміст ненасичених вільних жирних кислот (ННВЖК) в печінці експериментальних щурів вірогідно збільшувався порівняно з групою контролю в групі відміни токсину в 46,7 раза ($p < 0,01$), в групі застосування комплексу Ліводінол — у 28,6 раза ($p < 0,01$).

Таблиця 1 — Показники маркерів фіброзу в гомогенаті печінки щурів з тетрахлорметан-індукованим фіброзом ($M \pm m$)

Показник, од. виміру	Контроль (n = 7)	I група (n = 11)	II група (n = 11)	III група (n = 11)
ГПв, мкмоль/г тканини	115,22 ± 10,54	90,60 ± 25,78	99,70 ± 18,94	117,53 ± 21,48
ГПб/зв, мкмоль/г тканини	620,37 ± 21,33	1199,75 ± 219,19*	421,6 ± 94,66*.#	468,83 ± 81,95#
ГПб/зв/ГПв	5,37 ± 0,61	12,73 ± 2,44*	4,26 ± 1,65#	3,83 ± 1,96#
ГАГ, ммоль/г тканини	5,34 ± 0,41	7,44 ± 0,88*	2,44 ± 0,29*.,##	2,75 ± 0,81*.,#

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідність змін порівняно з групою контролю; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$ — вірогідність змін порівняно з I групою.

Таблиця 2 — Спектр ВЖК у гомогенаті печінки щурів з експериментальним тетрахлорметан-індукованим фіброзом ($M \pm m$)

Показник, мкг/мкл	Контроль (n = 7)	I група (n = 11)	II група (n = 11)	III група (n = 11)
ВЖК	1,003 ± 0,217	6,900 ± 0,200**	3,493 ± 0,659*.,##	2,225 ± 0,220*.,##
ΣНВЖК	0,986 ± 0,218	4,120 ± 0,311**	2,653 ± 0,399*.,#	1,710 ± 0,270##
ΣННВЖК	0,018 ± 0,003	1,870 ± 0,611*	0,841 ± 0,260*	0,514 ± 0,070**.,#
ΣМНВЖК	0,013 ± 0,003	1,102 ± 0,367*	0,823 ± 0,264*	0,304 ± 0,110*
ΣПНВЖК	0,004 ± 0,0001	0,948 ± 0,243*	0,018 ± 0,004*.,#,\$	0,210 ± 0,092*.,#

Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — вірогідність змін порівняно з групою контролю; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$ — вірогідність змін порівняно з I групою.

Сумарний вміст мононенасичених ВЖК (МНВЖК) також вірогідно збільшувався в групі відміни токсину в 63,3 раза ($p < 0,01$) і в групі застосування комплексу Ліводінол — у 23,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. Аналогічні зміни встановлені і для сумарного вмісту поліненасичених ВЖК (ПНВЖК): збільшення в II групі — у 4,5 раза ($p < 0,01$), у III групі — у 52,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю.

Міжгруповий аналіз підтвердив вірогідну різницю показників, пов'язану зі зниженням сумарного рівня НВЖК і МНВЖК після корекції комплексом Ліводінол порівняно зі щурами після відміни токсину: у 2,7 ($p < 0,05$) і 11,7 ($p < 0,05$) раза відповідно для двох показників, тоді як сумарний рівень ПНВЖК, навпаки, збільшувався після корекції цим комплексом — у 3,6 раза ($p < 0,01$) порівняно з даними без корекції.

За даними ЗХЕ виявлено, що в щурів групи з відміною токсину жорсткість печінки становила ($7,20 \pm 0,18$) кПа, що на 50,6 % ($p < 0,01$) більше від значень контрольної групи (рис. 4).

Після вживання комплексу Ліводінол показник жорсткості паренхіми знаходився на рівні ($5,40 \pm 0,27$) кПа, що на 13,3 % ($p > 0,05$) і 25,0 % ($p < 0,01$) менше, ніж у щурів I групи та групи з відміною токсину, проте все ще був вищим за інтактні значення на 27,0 % ($p < 0,05$).

На рис. 5 наведено еластограму печінки щура III групи.

Результати оцінки стеатометрії печінки щурів через 30 діб застосування комплексу Ліводінол після моделювання тетрахлорметан-індукованого фіброзу печінки показали, що коефіцієнт затухання ультразвуку знаходився на рівні ($2,75 \pm 0,27$) дБ/м, що менше на 46 % ($p < 0,01$) порівняно з тваринами, яким був змодельований тетрахлорметан-індукований фіброз печінки (рис. 6).

Порівнюючи вищенаведені значення коефіцієнта затухання з тваринами контрольної групи, встановили, що у тварин III групи значення коефіцієнта затухання ультразвуку були нижчі на 40 % ($p < 0,01$). Вживання тваринами комплексу Ліводінол сприяє статистично значущому зниженню стеатометричного показника на 33 % ($p < 0,05$) порівняно зі значеннями тварин, що знаходилися на самореабілітації. Стеатограму печінки щура III групи подано на рис. 7.

Отже, включення комплексу адеметіоніну, L-глутатіону, N-ацетилцистеїну (Ліводінол) до стандартного раціону після тетрахлорметан-індукованого ураження печінки приводило до зменшення морфологічних ознак фіброзу і стеатозу печінки, зниження рівня маркерів фіброзу і вмісту вільних жирних кислот у гомогенаті печінки, а також зменшення жорсткості паренхіми печінки за даними зсувнохвильової еластографії та коефіцієнта затухання ультразвуку за даними стеатометрії. Відновлювальні властивості комплексного гепатопротектора насамперед можуть пояснюватись збалансованою комбінацією похідних амінокислот природного походження.

ВИСНОВКИ

1. Токсичне ураження печінки тетрахлорметаном протягом 7 тижнів викликало в щурів ураження паренхіми перипортальної зони всіх портальних трактів, вузлову трансформацію паренхіми з формуванням хибних часточок, які були розділені між собою фіброзними тяжами. Встановлено вірогідне збільшення порівняно з контрольною групою у 2,4 раза ($p < 0,05$) коефіцієнта відношення гідроксипроліну білковозв'язаного до гідроксипроліну вільного, у 1,5 раза ($p < 0,05$) — рівня глікозаміногліканів, у 6,9 раза ($p < 0,01$) — вмісту всього спектра вільних жирних кислот, на 30 % ($p < 0,05$) —

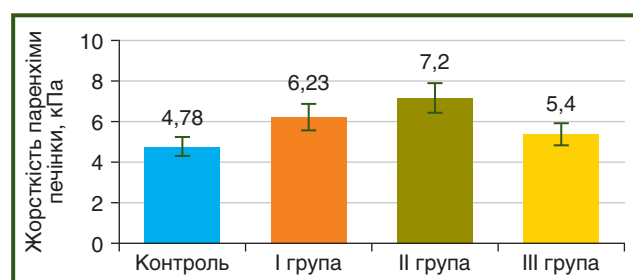


Рисунок 4 — Жорсткість паренхіми печінки в щурів при моделюванні тетрахлорметан-індукованого фіброзу печінки і після його корекції

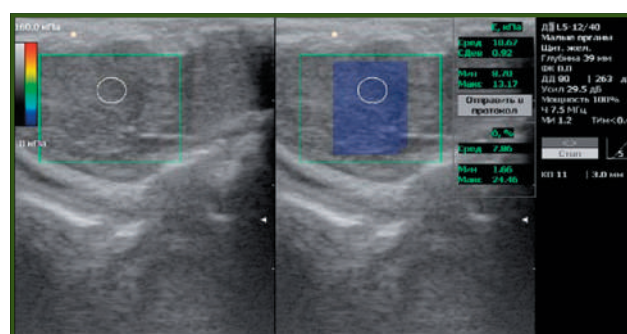


Рисунок 5 — Еластограма печінки щура III групи

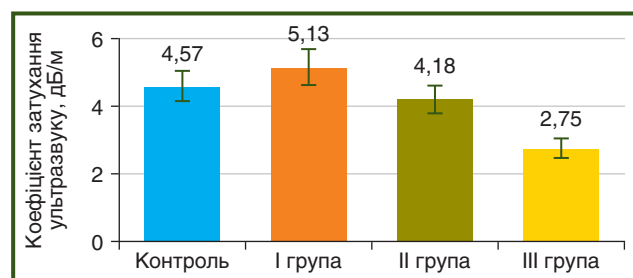


Рисунок 6 — Коефіцієнт затухання ультразвуку в щурів при моделюванні тетрахлорметан-індукованого фіброзу печінки і після його корекції

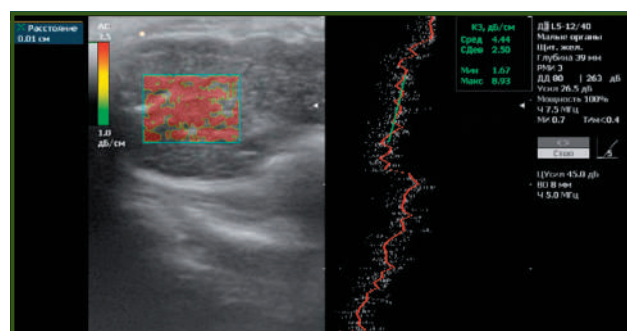


Рисунок 7 — Стеатограма печінки щура III групи

жорсткості паренхіми печінки за даними зсувнохвильової еластографії та на 12 % — коефіцієнта затухання ультразвуку за даними стеатометрії.

2. 30-добова відміна токсину на фоні вживання комплексу адеметіоніну, L-глутатіону, N-ацетилцистеїну (Ліводінол) призводила до зміни біохімічних показників: зниження порівняно з групою контролю у 3 рази ($p < 0,01$) спектра вільних жирних кислот і у 2,6 рази ($p < 0,05$) — рівня глікозаміногліканів, а також зменшення порівняно з групою змодельованого тетраклорметан-індукованого ураження печінки у 3,3 рази ($p < 0,05$) коефіцієнта відношення гідроксипроліну білковозв'язаного до гідроксипроліну вільного.

3. Після 30-добової відміни токсину поряд з додаванням комплексу адеметіоніну, L-глутатіону, N-ацетилцистеїну (Ліводінол) у щурів зменшилися морфологічні ознаки перигепатоцелюлярного і пресинусоїдного фіброзу, розширення синусоїдів, повнокров'я центральних вен і судин порталних трактів було виражено помірно.

4. Застосування комплексу адеметіоніну, L-глутатіону, N-ацетилцистеїну (Ліводінол) призводило до позитивних змін соеластографічних показників, а саме до зниження жорсткості паренхіми печінки на 13 % і коефіцієнта затухання ультразвуку — на 46 %.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена за матеріалами науково-дослідної роботи «Вивчення клініко-біохімічних та структурних особливостей формування стеатозу та фіброзу у хворих на хронічне дифузне ураження печінки» (номер державної реєстрації 0118U001834). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція дослідження; Діденко В.І. — дизайн дослідження, аналіз даних еластографії та стеатометрії; Кленіна І.А. — аналіз біохімічних показників, оформлення статті; Галінський О.О. — розробка експериментальної моделі; Гайдар Ю.А. — аналіз даних морфологічного дослідження; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

Список літератури

1. Younossi Z.M. et al. *Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades.* *Gut.* 2020. Vol. 69(3). P. 564-568.
2. Paik J.M. et al. *Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD.* *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2020. Vol. 72(5). P. 1605-1616.
3. Torbenson M., Washington K. *Pathology of liver disease: advances in the last 50 years.* *Hum. Pathol.* 2020. № 95. P. 78-98.
4. Thapa K. et al. *Alcoholic and Non-Alcoholic Liver Diseases: Promising Molecular Drug Targets and their Clinical Development.* *Curr. Drug Discov. Technol.* 2021. Vol. 18(3). P. 333-353.
5. Buratti S., Lavine J.E. *Drugs and the liver: advances in metabolism, toxicity, and therapeutics.* *Curr. Opin. Pediatr.* 2002. Vol. 14(5). P. 601-607.
6. Ray G. *Management of liver diseases: Current perspectives.* *World J. Gastroenterol.* 2022. Vol. 28(40). P. 5818-5826.
7. Song D.S. *Medical Treatment of Alcoholic Liver Disease.* *Korean J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 76(2). P. 65-70.
8. Lv H. et al. *Unraveling the Potential Role of Glutathione in Multiple Forms of Cell Death in Cancer Therapy.* *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019. P. 3150145.
9. Vázquez-Meza H. et al. *Cellular Compartmentalization, Glutathione Transport and Its Relevance in Some Pathologies.* *Antioxidants (Basel).* 2023. Vol. 12(4). P. 834.
10. Tardiolo G., Bramanti P., Mazzone E. *Overview on the Effects of N-Acetylcysteine in Neurodegenerative Diseases.* *Molecules.* 2018. Vol. 23(12). P. 3305.
11. Atalay F. et al. *N-Acetyl Cysteine Has Both Gastro-Protective and Anti-Inflammatory Effects in Experimental Rat Models: Its Gastro-Protective Effect Is Related to Its In Vivo and In Vitro Antioxidant Properties.* *J. Cell. Biochem.* 2016. Vol. 117(2). P. 308-319.
12. Raikhelson K.L., Kondrashina E.A. *Ademethionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review.* *Ter. Arkh.* 2019. Vol. 91(2). P. 134-142.
13. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. *S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis.* *PLoS One.* 2015. Vol. 10(3). P. e0122124.
14. Степанов Ю.М. та ін. *Особливості впливу комплексу Ліводінол® у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (власне дослідження).* *Український медичний часопис.* 2022. № 5(151). С. 2-7.

Отримано/Received 10.05.2023

Рецензовано/Revised 26.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 29.05.2023 ■

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

Halinskyi O.O., researcher of the research sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: alexejgalinskij@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6754-0023>

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: yurigaider14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8284-0908>

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 article was prepared according to the scientific research work "Study of clinical, biochemical and structural features of the formation of steatosis and fibrosis in patients with chronic diffuse liver disease" (state registration number 0118U001834). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Stepanov Yu.M. — concept of research; Didenko V.I. — research design, elastography and steatometry data analysis; Klenina I.A. — analysis of biochemical indicators, design of the article; Galinsky O.O. — development of an experimental model; Gaydar Yu.A. — analysis of morphological research data; Petishko O.P. — statistical processing of the material, editing of the article.

Yu.M. Stepanov, V.I. Didenko, I.A. Klenina, O.O. Galinsky, Yu.A. Gaidar, O.P. Petishko
SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Evaluating the effectiveness of a combination of ademetonine, L-glutathione, N-acetylcysteine (Livodinol) in toxic liver damage (experimental study)

Abstract. Background. The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of a combination of ademetonine, L-glutathione, N-acetylcysteine (Livodinol) on the tetrachloromethane (CCl₄)-induced liver injury model. **Materials and methods.** Forty laboratory rats were selected for the study. The first group consisted of 11 rats who underwent simulation of CCl₄-induced liver damage; group II included 11 rats which after the simulation were on a standard vivarium diet for 30 days without toxic effects; group III consisted of 11 rats who after modeling received a combination of ademetonine, L-glutathione, N-acetylcysteine (Livodinol) for 30 days in addition to the standard diet. The control group (n = 7) consisted of healthy rats before the start of the experiment. At the end of the studies, the rats were dissected after euthanasia and the microscopic structure of the liver was evaluated based on the histological examination of the biopsies. The presence of fibrosis was assessed by the content of non-invasive markers in the liver homogenate — free hydroxyproline (HPf), protein-bound hydroxyproline (HPP/b) and glycosaminoglycans (GAG) using Cormay reagent kits (Poland). The chromatographic study of free fatty acids (FFA) in the liver homogenate was carried out using the hardware and software complex based on gas chromatograph. The identification of FFA fractions was carried out according to the fatty acid methyl esters standard by Restek company (USA). Liver parenchyma stiffness (shear wave elastography) and controlled attenuation parameter (steatometry) were measured using a Soneus P7 ultrasound machine (Kharkiv, Ukraine). **Results.** Toxic damage to the liver with tetrachloromethane for 7 weeks caused damage to the parenchyma of the periportal zone of all portal tracts,

nodular transformation of the parenchyma with the formation of pseudolobules, which were separated from each other by fibrous strands. There was also a significant increase in the HPP/b to HPf ratio, by 2.4 times (p < 0.05) compared to the control group, in the GAG level by 1.5 times (p < 0.05), in the FFA content by 6.9 times (p < 0.01), in the stiffness of the liver parenchyma by 30 % (p < 0.05) and the controlled attenuation parameter by 12 %. After the correction of toxic damage to the liver with a combination of ademetonine, L-glutathione, N-acetylcysteine (Livodinol), rats had positive changes in biochemical indicators of the liver homogenate: a 3-fold (p < 0.01) decrease in the FFA and a 2.6-fold (p < 0.05) in the GAG level, in the HPP/b to HPf ratio — by 3.3 times (p < 0.05). Also, 30-day use of the hepatoprotective combination Livodinol in rats led to a reduction in the morphological signs of perihepatocellular and presinusoidal fibrosis, a decrease in the stiffness of the liver parenchyma by 13 %, and the controlled attenuation parameter by 46 %.

Conclusions. The inclusion of a combination of ademetonine, L-glutathione, N-acetylcysteine (Livodinol) against the background of 30-day withdrawal of the toxin compared to the group of toxic liver damage led to a decrease in the morphological signs of fibrosis and steatosis of the liver, a reduction in the level of fibrosis markers and the content of free fatty acids in the liver homogenate, as well as an improvement of the shear wave elastography and steatometry indicators.

Keywords: toxic liver damage; experimental research; treatment; combination of ademetonine, L-glutathione, N-acetylcysteine (Livodinol)

УДК 591.147+615.361:615.451.1:618.46+616.3+577.18

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.2.2023.535>

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

¹ Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна

² Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», м. Чернівці, Україна

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

Вплив гормонального статусу на гепатотропну дію езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу при хронічному ураженні печінки і введенні кріоекстракту плаценти

Резюме. Актуальність. Хвороби печінки посідають важливе місце в структурі гастроентерологічної патології та залишаються важливою медико-соціальною проблемою в усьому світі. Майже половина пацієнтів із захворюваннями гепатобіліарної системи мають поліморбідний статус або високий ризик розвитку супутньої патології. Одним з варіантів поєднаної патології в клініці гастроентерології є виразкова хвороба на тлі печінкових порушень. Як потенційно противиразковий біотехнологічний засіб з гепатопротекторною дією створено вітчизняний препарат кріоцел — кріоекстракт плаценти. **Мета:** визначити гендерні аспекти гепатотропної дії кріоекстракту плаценти при тетрахлорметановому гепатиті з фоновим етанол-індукованим цирозом та ураженні печінки противиразковими засобами. **Матеріали та методи.** Гепатотропні ефекти вивчали за умови різного вмісту статевих гормонів на 112 самцях і самицях щурів масою 200–220 г, поділених на 4 групи по 28 тварин кожна. Тетрахлорметановий гепатит з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки відтворювали шляхом введення олійного розчину тетрахлорметану в комбінації з 5,0% розчином етанолу впродовж 45 днів. Модуляції вмісту статевих гормонів досягали хірургічною оварі- або тастектомією. Активність γ -глутамілтранспептидази визначали спектрофотометричним методом за G. Szasz. **Результати.** Уведення езомепразолу, кларитроміцину й метронідазолу при хронічному ураженні печінки у тварин супроводжувалось посиленням цитолітичного синдрому, активність якого найбільше відзначалась у самиць щурів без зміни гормонального статусу, рівень γ -глутамілтранспептидази у яких становив $(13,90 \pm 1,34)$ од/л. Застосування кріоекстракту плаценти чинило виражену антицитолітичну дію в самиць щурів зі змодельованим ураженням печінки і введенням противиразкових препаратів без зміни гормонального статусу, на що вказувала статистично вірогідно ($p < 0,01$) нижча на 34,5% активність γ -глутамілтранспептидази в гомогенатах печінки. Уведення кріоекстракту плаценти самицям щурів зі змодельованим ураженням печінки і введенням противиразкових препаратів після оваріектомії викликало статистично вірогідне ($p < 0,01$) зниження рівня γ -глутамілтранспептидази в гомогенатах печінки на 45,8% відносно показників самиць, яким не вводили досліджуваний кріоекстракт. **Висновки.** Уведення кріоекстракту плаценти викликає ослаблення цитолітичних процесів у тварин зі змодельованим тетрахлорметан-індукованим гепатитом і фоновим етанол-індукованим цирозом печінки, яким вводили езомепразол, кларитроміцин і метронідазол як засоби потрійної противиразкової терапії.

Ключові слова: кріоконсервований екстракт плаценти; противиразкові засоби; медикаментозне ураження печінки; тетрахлорметановий гепатит; цитоліз

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

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

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

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

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

Вступ

Хвороби печінки посідають важливе місце в структурі гастроентерологічної патології та залишаються важливою медико-соціальною проблемою в усьому світі. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі налічується понад 2 млрд пацієнтів з діагностованими захворюваннями печінки, що в 100 разів перевищує поширеність вірусу імунодефіциту людини. За оцінкою ВООЗ, тільки на вірусний гепатит В або С у хронічній формі хворіють 325 млн осіб у світі, а загальна смертність пацієнтів з такими захворюваннями за останні 20 років зростає майже вдвічі [1–3]. За даними літератури, майже половина пацієнтів з маніфестуючими порушеннями гепатобіліарної системи мають поліморбідний статус або високий ризик розвитку супутньої патології. Одним з варіантів поєднаної патології у клініці гастроентерології є виразкова хвороба (ВХ) на тлі печінкових порушень [4–6].

Сучасні стратегії фармакотерапії ВХ урегульовані положеннями шостого Маастрихтського консенсусу (2022 р.) і передбачають застосування препаратів вісмуту, інгібіторів протонної помпи та комбінації 2–3 антибактеріальних препаратів (амоксацилін, кларитроміцин, метронідазол, тетрациклін, левофлоксацин, рифабутин або фуразолідон) [7, 8]. Особливу загрозу становить проведення комбінованої противиразкової терапії у хворих на тлі супутнього гепатиту або цирозу печінки, адже майже всі лікарські засоби підлягають біотрансформації в печінці, а особливу небезпеку становлять препарати з власне гепатотоксичною дією [9, 10, 12]. Токсичну дію метаболітів лікарських засобів можна викласти в наступній послідовності: I фаза — метаболізм препарату, II фаза — біотрансформація його метаболітів і III фаза — екскреція продуктів біотрансформації із жовчю і сечею [7, 13, 14]. За даними дослідників [11], на сьогодні ідентифіковані гени, індукційні щодо дії статевих гормонів, які кодуєть ферменти із сімейства цитохромів (СYP), що є підґрунтям гендерної детермінації гепатотоксичної дії лікарських засобів та інших ксенобіотиків.

Стать пацієнта є важливим фактором багатьох хронічних захворювань, включно з хворобами печінки, оскільки вона є органом-мішенню для статевих гормонів, адже її клітини експресують рецептори естрогену (ER α , ER β , G-білковий ER, андрогенний рецептор тощо). Відмінності в рівнях статевих гормонів та експресії генів їх рецепторів є однією з основних причин виникнення захворювань печінки [15–17]. Так, гепатоцелюлярна карцинома частіше зустрічається в чоловіків, у той час як жінки мають підвищений ризик автоімунного захворювання печінки та більш гострі симптоми печінкової недостатності при алкогольній хворобі печінки. При неалкогольній жировій хворобі печінки ця різниця менш виражена, але припускають підвищення частоти серед чоловіків і жінок у постменопаузі, імовірно, через підвищену тенденцію до накопичення вісцерального жиру [16, 18–20]. За даними багатофакторного аналізу в когорті з понад 20 тис. пацієнтів показано, що жіноча стать при цирозі фактично пов'язана з нижчим ризиком смерті від усіх причин і не пов'язана зі смертю у зв'язку з печінкою.

Варто зазначити, що андрогени мають великий вплив на ліпідний обмін у печінці жінок. Так, за даними дослідження [17], чоловіки й жінки в постменопаузі мають більш високу концентрацію ліпопротеїдів низької щільності та нижчу концентрацію ліпопротеїдів високої щільності в крові порівняно з жінками в пременопаузі, тому естрогени можуть відігравати важливу роль у зменшенні накопичення жиру в печінці, що узгоджується з даними рандомізованих досліджень щодо вищої поширеності неалкогольної хвороби печінки в чоловіків [15, 19, 20].

Актуальним питанням на сьогодні залишається пошук шляхів оптимізації сучасних схем лікування ВХ у коморбідних пацієнтів з урахуванням їх гендерної приналежності, адже відомо, що як андро-, так і естрогени, окрім статевого диференціювання, здатні чинити регулюючий вплив на метаболізм організму в цілому, зокрема впливати на фармакокінетику, фармакодинаміку й потенціуючу дію поєднаного застосування лікарських засобів [7, 14].

На сьогодні, за даними Державного реєстру лікарських засобів України, на фармацевтичному ринку зареєстровано понад 100 препаратів з гепатопротекторною активністю, проте жоден з них не може задовольнити потреби клініцистів повною мірою. Нашу увагу як потенційний противиразковий біотехнологічний засіб з гепатозахисною дією привернув вітчизняний препарат кріоцел — кріоекстракт плаценти (КЕП). Кріоекстракт плаценти отримано науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (далі — ІПКіК НАН України) [21–23]. У попередніх дослідженнях нами було встановлено, що лікувально-профілактичне введення КЕП нормалізувало метаболічні процеси в печінці й відновлювало її функціональний стан за рахунок антиоксидантного й мембраностабілізуючого ефектів, які ослаблювали обумовлений введенням D-галактозаміну цитолітичний синдром і відновлювали білковосинтезуючу функцію печінки [24, 25]. Крім того, показано, що КЕП чинить енергостабілізуючу дію на гепатоцити щурів зі змодельованим тетрахлорметановим (CCl $_4$) ураженням печінки [26, 27].

Мета дослідження: визначити гендерні аспекти гепатотропної дії кріоекстракту плаценти при тетрахлорметановому гепатиті з фоновим етанол-індукованим цирозом та ураженням печінки противиразковими засобами.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на нелінійних лабораторних щурах на базі відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України та навчально-наукового інституту біології, хімії та біоресурсів Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича Міністерства освіти і науки України. Тварин утримували в умовах віварію. До початку експерименту щури впродовж 14 діб перебували в умовах карантину (Наказ МОЗ УРСР № 755 від 12.08.1977 «Структура та утримання експериментальних біологічних клінік»; СТ-Н МОЗ України 42-6.0:2008 «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика»), після чого проводилась рандомізація на групи по 7 особин у кожній з подальшим утриманням в умовах стандартного водно-харчового раціону (Наказ МОЗ СРСР № 163 від 10.03.1966 «Про добові норми

годування лабораторних тварин та продуцентів» та доповнення від 04.12.1978) з вільним доступом (*ad libitum*) до води та їжі. У всіх серіях дослідження тваринам у групах наносили індивідуальні мітки. Упродовж всього експерименту контролювали масу тіла, оцінювали зовнішній вигляд і загальний стан тварин (поведінкові реакції, рефлексії, зокрема харчовий).

Для уникнення впливу на експеримент добового ритму біологічної активності досліди виконували завжди в першій половині дня з 08:00 до 11:00. У разі загибелі тварин піддавали розтину і проводили макроскопічний аналіз органів черевної порожнини з метою встановлення того, що летальний кінець тварини не був обумовлений маніпуляційними помилками, а також для визначення вірогідної причини загибелі.

Гепатотропні ефекти КЕП і трикомпонентної противиразкової терапії вивчали за умови різного вмісту статевих гормонів на 112 самцях і самицях щурів масою 200–220 г, розбитих на 4 групи по 28 тварин кожна: **група I (самці) та група III (самиці)** — щури зі змодельованим CCl_4 -індукованим гепатитом з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки, яким щоденно нарізно впродовж 7 днів внутрішньошлунково (в/ш) вводили езомепразол (50 мг/кг), кларитроміцин (91 мг/кг) і метронідазол (91 мг/кг) (далі — Е/К/М) [28, 29]; **група II (самці) та група IV (самиці)** — щури зі змодельованим CCl_4 -індукованим гепатитом з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки, яким щоденно нарізно впродовж 7 днів в/ш вводили Е/К/М за аналогічною схемою і з 3 по 7 день введення (рис. 1) противиразкових засобів (5 введень) вводили КЕП (0,16 мг/кг внутрішньом'язово (в/м)).

Кожна група мала 4 підгрупи з різним гормональним статусом по 7 тварин кожна: **підгрупа А** — хибнооперовані щури обох статей, яким проводили замісну гормонотерапію (надлишкову); **підгрупа Б** — хибнооперовані щури обох статей без зміни гормонального статусу (група порівняння); **підгрупа В** — щури обох статей, яким ви-

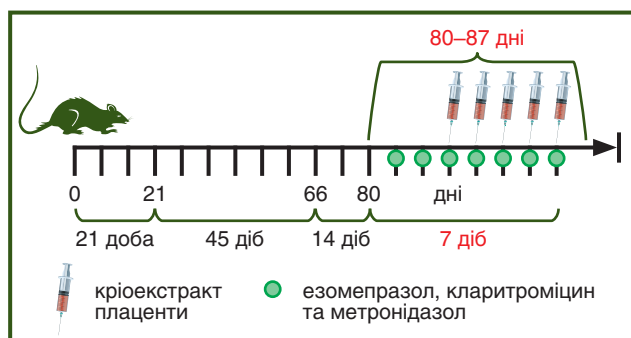
конано тестектомію або оваріектомію; **підгрупа Г** — щури обох статей, яким після гонадектомії проведено замісну гормонотерапію. Тварин виводили з експерименту через 24 год після останнього введення КЕП шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним наркозом.

Моделювання експериментальної патології. *Хронічний CCl_4 -індукований гепатит з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки* (далі — ЕТХМ) відтворювали шляхом в/ш введення 50,0% олійного розчину CCl_4 у дозі 8 мл/кг маси тіла тварини двічі на тиждень у комбінації з 5,0% розчином етанолу для пиття впродовж 45 днів (рис. 1) [30].

Модуляції вмісту статевих гормонів досягали хірургічною оварі- або тестектомією в самиць і самців щурів відповідно до загальноприйнятих методик [31, 32]. Дослідження проводились через 21 день після гонадектомії [33, 34]. Некастрованим тваринам груп порівняння виконували розтин передньої черевної стінки й ушивання рани (хибнооперовані тварини). Замісну й надлишкову гормонотерапію проводили впродовж 14 днів у самців підшкірним (п/ш) введенням тестостерону пропіонат у дозі 1 мг/кг 1 р/д, а в самиць — в/ш введенням естрадіолу гемігідрату в дозі 150 мг/кг [33, 34]. КЕП отримано у ДП «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН України, Національної академії медичних наук та МОЗ України» у вигляді ампулованого препарату кріоцел — кріоекстракт плаценти.

Біохімічні методики дослідження. Для отримання гомогенату печінку перфузували ізотонічним розчином і гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) у середовищі буферного розчину при співвідношенні 1 : 10 (маса/об'єм: наважка 250 мг + 2,25 мл 1,15% розчину), отримуючи 10,0% гомогенат. Активність γ -глутаміл-транспептидази (ГГТП) визначали спектрофотометричним методом, який ґрунтується на тому, що під дією ГГТП глутаміновий залишок з γ -L-(+)-глутаміл-4-нітроаніліду переходить на дипептидний акцептор — гліцилгліцин. При цьому вилучається хромоген-п-нітроанілін. Оптичну щільність реакційного розчину вимірюють при довжині хвилі $\lambda = 405$ (400–430) нм після гальмування ензиматичної реакції ацетатною кислотою [35–37].

Біоетичні аспекти дослідження. Усі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами виконано з урахуванням вимог Good Laboratory Practice, відображених у настанові «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженій Наказом МОЗ України № 95 від 16 лютого 2009 р. і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях, від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, Наказу МОЗ України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Комплексну програму досліджень роз-



Примітки: нульовий день експерименту — гонадектомія в щурів; 45 діб (21–66 дні) — моделювання тетрахлорметанового гепатиту з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки в щурів; 14 діб (66–80 дні) — замісна/надлишкова гормонотерапія; 7 діб (80–87 дні) — введення противиразкових засобів і КЕП (83–87 дні).

Рисунок 1 — Дизайн дослідження гепатотропної дії кріоекстракту плаценти при тетрахлорметановому гепатиті з фоновим етанол-індукованим цирозом та ураженням печінки противиразковими засобами

глянуто й погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України (витяг з протоколу № 2 від 3 січня 2022 р.; витяг з протоколу № 5 від 22 листопада 2022 р.).

Статистична обробка результатів. Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням тесту *Shapiro-Wilk*. Однорідність дисперсій визначали за тестом *Levene's*. При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Стьюдента і шляхом дисперсійного аналізу (ANOVA) з використанням параметричного F-критерію Фішера:

$$F = \frac{MS_R}{MS_{ocm}} = \frac{\Sigma(\hat{y} - \bar{y})^2 / I}{\Sigma(y - \hat{y})^2 / (n - 2)}$$

При ненормальному розподілі принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали попарно за непараметричним ранговим критерієм *Mann-Whitney* і шляхом рангового дисперсійного аналізу за *Kruskal-Wallis*.

Цифрові дані в разі нормального розподілу величин наведені у вигляді $M \pm m$ ($M \pm SE$), де M — середнє арифметичне значення, m (SE) — стандартна похибка середнього арифметичного, і 95% довірчого інтервалу (95% ДІ): 5–95 %. При ненормальному розподілі отриманих величин дані наведено у вигляді Me [LQ; UQ], де Me — медіана, [LQ; UQ] — верхня межа нижнього квартиля і нижня межа верхнього квартиля [38].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках відомчої науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК

НАН України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців» (термін виконання: 2022–2026 рр., керівник — в.о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України, к.м.н., старший дослідник М.О. Чиж).

Результати та обговорення

Дослідження активності ГГТП у гомогенатах печінки шурів показало, що розвиток ЕТХМ і введення К/Е/М супроводжувались формуванням цитолітичного синдрому, на що вказувало зростання рівня зазначеного ензиму від $(7,10 \pm 0,51)$ од/л у самців до $(13,90 \pm 1,34)$ од/л у самиць, що узгоджувалось із даними літератури про більшу вразливість гепатобілярної системи щодо гепатотоксичної дії ксенобіотиків саме у хворих жіночої статі [1, 3]. Як відомо, ГГТП — переважно мембранозв'язаний глікопротеїн, який каталізує перенесення амінокислот через мембрану, регулює розпад і кон'югацію глутатіону. Цей фермент зустрічається в більшості тканин ссавців, проте є специфічним саме для печінкової тканини. За даними літератури, активність ГГТП підвищується при гострому і токсичному гепатитах і виступає високочутливим індикатором руйнування клітин печінки [35].

У шурів-самців надлишкова гормонотерапія тестостерону пропіонатом, як і кастрація з подальшою замісною гормонотерапією, не викликала суттєвих змін в інтенсивності процесів цитолізу в тканинах печінки (табл. 1). У той же час проведення тестектомії в шурів-

Таблиця 1 — Вплив КЕП і Е/К/М на вміст ГГТП у гомогенатах печінки на тлі хронічного етанол-тетрахлорметанового ураження печінки в самців і самиць шурів, од/л ($M \pm m$ (95% ДІ) або Me [LQ; UQ], $n = 112$)

Гормональний статус	Підгрупа	Самці		Самиці					
		I група		II група		III група		IV група	
		ЕТХМ + Е/К/М		ЕТХМ + КЕП + Е/К/М		ЕТХМ + Е/К/М		ЕТХМ + КЕП + Е/К/М	
		7		7		7		7	
Без зміни гормонального статусу	А	$10,30 \pm 1,36$ (95% ДІ 7,6–12,9)		$7,10 \pm 0,51$ (95% ДІ 6,1–8,1)		$13,90 \pm 1,34$ (95% ДІ 11,2–16,5)		$9,10 \pm 0,55$ (95% ДІ 8,1–10,2)	
				$p_{1-2} = 0,05$		$p_{1-3} = 0,09$ $p_{2-3} < 0,001$		$p_{1-4} = 0,45$ $p_{2-4} = 0,02$ $p_{3-4} < 0,01$	
Гормонотерапія	Б	10,0 [8,5; 12,5]		8,0 [7,0; 9,5]		8,0 [8,0; 11,0]		9,0 [6,5; 10,5]	
		$p_{A-B} = 0,35$		$p_{A-B} = 0,17$	$p_{1-2} = 0,06$	$p_{A-B} = 0,02$	$p_{1-3} = 0,19$ $p_{2-3} = 0,24$	$p_{A-B} = 0,42$	$p_{1-4} = 0,19$ $p_{2-4} = 0,37$ $p_{3-4} = 0,40$
Гонадектомія із замісною гормонотерапією	В	$9,00 \pm 1,31$ (95% ДІ: 6,4–11,6)		$6,10 \pm 0,80$ (95% ДІ 4,6–7,7)		$14,90 \pm 2,29$ (95% ДІ 10,4–19,4)		$11,30 \pm 1,63$ (95% ДІ 8,1–14,5)	
		$p_{A-B} = 0,26$ $p_{B-B} = 0,11$		$p_{A-B} = 0,11$ $p_{B-B} < 0,05$	$p_{1-2} = 0,09$	$p_{A-B} = 0,40$ $p_{B-B} = 0,04$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$	$p_{A-B} = 0,11$ $p_{B-B} = 0,11$	$p_{1-4} = 0,30$ $p_{2-4} = 0,02$ $p_{3-4} = 0,23$
Гонадектомія	Г	$7,90 \pm 1,01$ (95% ДІ 5,9–9,8)		$6,40 \pm 1,15$ (95% ДІ 4,2–8,7)		$17,90 \pm 1,56$ (95% ДІ 14,8–20,9)		$9,70 \pm 1,41$ (95% ДІ 7,0–12,5)	
		$p_{A-Г} = 0,11$ $p_{B-Г} = 0,06$ $p_{B-Г} = 0,30$		$p_{A-Г} = 0,15$ $p_{B-Г} = 0,07$ $p_{B-Г} = 0,45$	$p_{1-2} = 0,37$	$p_{A-Г} = 0,04$ $p_{B-Г} < 0,01$ $p_{B-Г} = 0,20$	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{A-Г} = 0,30$ $p_{B-Г} = 0,24$ $p_{B-Г} = 0,28$	$p_{1-4} = 0,31$ $p_{2-4} = 0,10$ $p_{3-4} < 0,01$

Примітки: індексами $_{1,2,3,4}$ вказано номер групи залежно від досліджуваних препаратів, між показниками яких проведено порівняння; індексами $_{A,B,B,\Gamma}$ вказано номер підгрупи залежно від гормонального статусу, між показниками яких проведено порівняння; p — рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

самців без замісної гормонотерапії приводило до зниження активності ГГТП у гомогенатах печінки ($p = 0,1$) на 23,3 % відносно показників тварин без зміни гормонального статусу, що становила відповідно ($7,90 \pm 1,01$) (95% ДІ 5,9–9,8) од/л.

Аналіз активності цитолітичних процесів у щурів-самців з ЕТХМ і введенням Е/К/М на тлі застосування КЕП показав, що доповнення лікування вказаним кріоекстрактом привело до зниження ($p = 0,09$) на 20,0 % активності ГГТП у гомогенатах печінки і групі тварин, яким надлишково вводили тестостерону пропіонат (група II). У кастрованих же самців введення КЕП супроводжувалось зниженням активності досліджуваного маркера цитолізу на 9,9 % ($p = 0,3$).

Оцінка інтенсивності цитолізу гепатоцитів у самиць показала, що у тварин, яким вводили КЕП, рівень ГГТП у гомогенатах печінки статистично вірогідно ($p < 0,01$) був нижчим на 34,5 % відносно показників тварин з ЕТХМ, яким вводили тільки Е/К/М, і становив відповідно ($9,10 \pm 0,55$) (95% ДІ 8,1–10,2) од/л (табл. 1). Надлишкове введення самицям естрадіолу гемігідрату чинило виражену антицитолітичну дію на гепатоцити, на що вказувало статистично вірогідне ($p = 0,02$) зниження активності ГГТП на 42,4 % відносно показників самиць без зміни гормонального статусу, відповідно вона становила 8,0 [8,0; 11,0] од/л (табл. 1). Наявність антицитолітичного впливу в естрадіолу гемігідрату підтверджувалась підвищенням рівня ГГТП у гомогенатах печінки самиць з ЕТХМ після оваріектомії на тлі введення Е/К/М у 2,2 рази відносно показників самиць при надлишковому введенні естрадіолу гемігідрату — 17,8 і 8,0 од/л відповідно (табл. 1).

Введення КЕП самицям щурів з ЕТХМ після оваріектомії на тлі введення Е/К/М викликало статистично вірогідне ($p < 0,01$) зниження інтенсивності цитолітичних процесів, на що вказувало зниження рівня ГГТП у гомогенатах печінки на 45,8 % відносно показників самиць, яким не вводили досліджуваний кріоекстракт. Наявність антицитолітичної активності у КЕП узгоджується з аналогічною активністю у естрадіолу гемігідрату, оскільки фрагменти вказаного гормону входять до складу досліджуваного кріоекстракту і є одними з його фізіологічно активних складових. Крім того, встановлені зміни можна пов'язати зі здатністю КЕП нормалізувати гормональний статус у самиць щурів.

Висновки

1. Введення езомепразолу, кларитроміцину і метронідазолу при хронічному ураженні печінки у тварин супроводжувалось посиленням цитолітичного синдрому, активність якого найбільше відзначалась у самиць щурів без зміни гормонального статусу, рівень ГГТП у яких становив ($13,90 \pm 1,34$) од/л.

2. Застосування кріоекстракту плаценти чинить виражену антицитолітичну дію в самиць щурів зі змодельованим ураженням печінки і введенням противиразкових препаратів без зміни гормонального статусу, на що вказувала статистично вірогідно ($p < 0,01$) нижча на 34,5 % активність ГГТП у гомогенатах печінки.

3. Введення КЕП самицям щурів зі змодельованим ураженням печінки і введенням противиразкових препаратів після оваріектомії викликало статистично вірогідне ($p < 0,01$) зниження рівня ГГТП у гомогенатах печінки на 45,8 % відносно показників самиць, яким не вводили досліджуваний кріоекстракт.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані про антицитолітичну активність кріоекстракту плаценти є підґрунтям для проведення поглиблених досліджень інших механізмів гепатопротекторної активності зазначеного кріоекстракту.

Конфлікт інтересів. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

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

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

Список літератури

1. Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. *Contemporary Epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020. № 18(12). P. 2650-2666. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>.
2. Hirode G., Saab S., Wong R.J. *Trends in the burden of chronic liver disease among hospitalized US adults. JAMA Netw Open.* 2020. № 3(4). e201997. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.1997>.
3. *Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018 / A.F. Peery et al. Gastroenterology.* 2019. № 156(1). P. 254-272. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>.
4. Fadiencko H.D., Nikiforova Ya.V. *Prevention of progression of non-alcoholic fatty liver disease. Zdorovia Ukrainy.* 2016. № 2. P. 51-53.
5. Osyodlo H., Boichak M., Fedorova O. *Rational choice of hepatoprotectors for drug-induced liver injury. Gastroenterology.* 2022. № 56(3). P. 179-89. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.507>.

6. Farooq M.O., Bataller R. Pathogenesis and management of alcoholic liver disease. *Dig Dis*. 2016. № 34(4). P. 347-55. DOI: <https://doi.org/10.1159/000444545>.
7. Bereda G. Peptic Ulcer Disease: Definition, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Biomedical and Biological Sciences*. 2022. № 1(2). P. 1-10.
8. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maasricht VI/Florence consensus report / P. Malfertheiner et al. *Gut*. 2022. [gutjnl-2022-327745](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745). DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>.
9. Prysazhnyuk V., Voloshyn O. Clinical-pathogenetic, age, gender, genetic aspects of non-alcoholic fatty liver disease and nonviral chronic hepatitis without, and also with comorbid hypothyroidism; improving of their treatment. *Lviv Clinical Bulletin*. 2018. № 3(23). P. 8-23. DOI: <https://doi.org/10.25040/lkv2018.03.008> 2018.
10. Liu Y., Santillo M.F., Flynn T.J., Ferguson M.S. Sex hormone modulation of both induction and inhibition of CYP1A by genistein in HepG2/C3A cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2015. № 51(4). P. 426-431. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11626-014-9848-9>.
11. Flynn T.J., Ferguson M.S. An in vitro system for studying potential biological mechanisms of human sex differences in susceptibility to acute liver injury. *Toxicol Lett*. 2010. № 198(2). P. 232-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.07.003>.
12. Giannini E.G., Testa R., Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005. № 172(3). P. 367-379. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040752>.
13. Brown B.A., Wallace R.J., Griffith D.E. Clarithromycin-induced hepatotoxicity. *Clinical Infectious Diseases*. 1995. № 20. P. 1073-1074.
14. Almazroo O.A., Miah M.K., Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clinical Liver Disease*. 2017. № 21. P. 1-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.001>.
15. Kur P., Kolasa-Wolosiuk A., Misiakiewicz-Has K., Wiszniewska B. Sex Hormone-Dependent Physiology and Diseases of Liver. *Int J Environ Res Public Health*. 2020. 17(8). 2620. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17082620>.
16. Liver-related mortality is similar among men and women with cirrhosis / N.R. Mazumder et al. *J Hepatol*. 2020. 73(5). 1072-1081. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.022>.
17. Trapani L., Segatto M., Pallottini V. Regulation and deregulation of cholesterol homeostasis: The liver as a metabolic "power station". *World J Hepatol*. 2012. 4(6). 184-190. doi: <https://dx.doi.org/10.4254/wjh.v4.i6.184>.
18. Martin-Grau M., Monleon D. Sex dimorphism and metabolic profiles in management of metabolic-associated fatty liver disease. *World J Clin Cases*. 2023 Feb 26. 11(6). 1236-1244. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i6.1236>.
19. An Overview of Hepatocellular Carcinoma Surveillance Focusing on Non-Cirrhotic NAFLD Patients: A Challenge for Physicians / A. Cespiati et al. *Biomedicines*. 2023 Feb 16. 11(2). 586. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020586>.
20. Song M.J., Choi J.Y. Androgen dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease: Role of sex hormone binding globulin. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022 Nov 22. 13. 1053709. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1053709>.
21. Placental therapy: An insight to their biological and therapeutic properties / S.Y. Pan et al. *Journal of Medicine and Therapeutics*. 2017. № 1(3). P. 1-6. DOI: <http://doi.org/10.15761/JMT.1000118>.
22. Hladkykh F.V. Experimental study of the antiulcer effect of cryopreserved placenta extract on a model of acetylsalicylic acid-induced ulcerogenesis. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2021. № 35(2). P. 89-94. doi: <https://doi.org/10.2478/cipms-2022-0017>.
23. Hladkykh F.V. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicinae Naissensis*. 2022. № 39(1). P. 48-56. DOI: <https://doi.org/10.5937/afmnai39-33036>.
24. Hladkykh F.V. Anti-inflammatory properties of diclofenac sodium on the background of combined use with cryopreserved placenta extract in the experiment. *Problems of cryobiology and cryomedicine*. 2021. № 31(4). P. 364-367. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo31.04.364>.
25. Koshurba I.V., Chyzh M.O., Hladkykh F.V., Belochkina I.V. Influence of placenta cryoextract on the liver metabolic and functional state in Case of D-galactosamine hepatitis. *The Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2022. № 6(2). P. 64-67. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.2.264774>.
26. Hepatotropic effects of triple antiulcer therapy and placenta cryoextract: the role of sex factors in lipoperoxidation / I.V. Koshurba et al. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2022. № 68(5). P. 25-32. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz68.05.025>.
27. Koshurba I.V. Study of the effect of cryopreserved placenta extract on the processes of cytolysis and lipid peroxidation in CCl4-induced liver damage. *Modern Medical Technology*. 2022. № 3(54). P. 46-54. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.9](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.9).
28. Vogel H.G. ed. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2008. 2071 p.
29. Podhirny V.V. Hepatotoxic manifestations of lansoprazole, metronidazole and clarithromycin in the experiment. *Med Chem*. 2007. № 9(2). P. 74-77.
30. Rykalo N.A. Experimental model of chronic tetrachloromethane hepatitis and liver cirrhosis in immature rats. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2009. № 9(2). P. 116-118.
31. Aloisi A.M., Ceccarelli I., Fiorenzani P. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003. № 1007. P. 232-237. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1286.022>.
32. Joshi S.A., Shaikh S., Ranpura S., Khole V.V. Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization. *Reproduction*. 2003. № 125(4). P. 3495-3507. DOI: <https://doi.org/10.1530/rep.0.1250495>.
33. Ali B.H., Ben Ismail T.H., Basir A.A. Sex difference in the susceptibility of rats to gentamicin nephrotoxicity: influence of gonadectomy and hormonal replacement therapy. *Indian Journal of Pharmacology*. 2001. № 33. P. 369-373.
34. Yuzurihara M., Ikarashi Y., Noguchi M., Kase Y. Involvement of calcitonin gene-related peptide in elevation of skin temperature in castrated male rats. *Urology*. 2003. № 62(5). P. 947-951. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(03\)00587-9](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00587-9).
35. Kamyshnikov V.S. *Handbook of clinical and biochemical research and laboratory diagnostics. MEDpress-inform; 2009. 896 p.*
36. Szasz G. A kinetic photometric method for serum γ -glutamyltransferase. *Clinical Chemistry*. 1969. № 15(2). P. 124-136.
37. Szasz G. New substrates for measuring gamma-glutamyl transpeptidase activity. *Zeitschrift für Klinische Chemie und Klinische Biochemie*. 1974. № 12(5). P. 228-233.
38. Zar J. H. *Biostatistical analysis (5 ed.)*. Prentice-Hall, Englewood, 2014. 960 p.

Отримано/Received 02.04.2023

Рецензовано/Revised 12.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.04.2023

Information about authors

Iliia Koshurba, PhD student at the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; Medical Director for Neonatology, Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Chernivtsi, Ukraine; Assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovynian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: koshurba@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4595-9245>, Scopus: <https://www.scopus.com/author/detail.uri?authorId=57499305600>, Web of Science: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/3335102>

Fedir Hladkykh, PhD, Junior Research fellow of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; Junior Research fellow Group of Radiation Pathology and Palliative Medicine at the Radiology Department, State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, Scopus: www.scopus.com/author/detail.uri?authorId=57226085532, Web of Science: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/1507258>

Mykola Chyzh, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: n.chyzh@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, Scopus: <https://www.scopus.com/author/detail.uri?authorId=36609804700>, Web of Science: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/2499258>

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

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

I.V. Koshurba^{1,2}, F.V. Hladkykh^{1,3}, M.O. Chyzh¹

¹ Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

² Communal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Chernivtsi, Ukraine

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

The influence of hormonal status on the hepatotropic effect of esomeprazole, clarithromycin and metronidazole in chronic liver damage and the administration of placenta cryoextract

Abstract. Background. Liver diseases occupy an important place in the structure of gastrointestinal pathology and remain an important medical and social problem throughout the world. Almost half of patients with manifest disorders of the hepatobiliary system have a polymorbid status or a high risk of developing concomitant pathology. One of the variants of the combined pathology in the clinic of gastroenterology is peptic ulcer on the background of liver disorders. As a potential anti-ulcer biotechnological agent with a hepatoprotective effect, cryocell — placenta cryoextract, a domestic drug, attracted attention. The purpose was to determine the gender aspects of the hepatotropic effect of placenta cryoextract in tetrachloromethane hepatitis with background ethanol-induced liver cirrhosis and liver damage by antiulcer agents. **Materials and methods.** Hepatotropic effects were studied at different levels of sex hormones in 112 male and female rats weighing 200–220 g, divided into 4 groups of 28 animals each. Tetrachloromethane hepatitis with background ethanol-induced liver cirrhosis was simulated by administration of an oily solution of tetrachloromethane in combination with a 5.0% ethanol solution for 45 days. Modulation of the content of sex hormones was achieved by surgical ovariectomy or orchietomy. The activity of γ -glutamyl-transpeptidase was determined by the spectrophotometric method according to G. Szasz.

Results. The administration of esomeprazole, clarithromycin and metronidazole in chronic liver damage in animals was accompanied by an increase in the cytolytic syndrome, the activity of which was most significant in female rats without a change in hormonal status whose level of γ -glutamyl-transpeptidase was (13.90 ± 1.34) units/l. The use of placenta cryoextract has a pronounced anticytolytic effect in female rats with simulated liver damage and administration of antiulcer drugs without changing the hormonal status, which was indicated by a statistically significant ($p < 0.01$) 34.5 % lower activity of γ -glutamyl transpeptidase in liver homogenates. Administration of placenta cryoextract to female rats with simulated liver damage and administration of antiulcer drugs after ovariectomy caused a statistically significant ($p < 0.01$) decrease in the level of γ -glutamyl transpeptidase in liver homogenates, by 45.8 % compared to the indicators in females who were not administered the studied cryoextract. **Conclusions.** Administration of placenta cryoextract induces attenuation of cytolytic processes in animals with simulated tetrachloromethane-induced hepatitis on the background of ethanol-induced liver cirrhosis who were administered esomeprazole, clarithromycin, and metronidazole as triple antiulcer therapy. **Keywords:** cryopreserved placenta extract; antiulcer drugs; drug-induced liver damage; tetrachloromethane hepatitis; cytolysis

UDC 616.36+616.018

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.2.2023.536>

Yu.M. Stepanov, V.I. Didenko, Yu.A. Gaydar, N.Yu. Zavhorodnia, O.P. Petishko
SI "Institute Gastroenterology of the National Academy of the Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Diagnostic accuracy of computer morphometry for steatosis and fibrosis assessment in patients with chronic liver disease of various etiologies

Abstract. Background. Accurate assessment of the fibrosis stage is crucial for effective treatment. Histological examination, the primary method used for assessing liver fibrosis, has certain limitations due to variation within each stage. Computer morphometry offers an objective and quantitative approach to complement histological analysis, providing additional diagnostic information. The purpose of this study was to analyze the computer morphometry data in patients with chronic liver diseases (CLD) of different etiologies and determine their diagnostic accuracy for liver fibrosis diagnosis. **Materials and methods.** Seventy-five patients with CLD, namely 24 with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), 8 with alcoholic liver disease (ALD), 1 with toxic hepatitis, and 42 with chronic hepatitis C (CHC), were included in the study. Percutaneous liver biopsy was performed under ultrasound guidance using a semi-automatic needle Colt Shot 16 G. The severity of fibrosis was assessed using the Metavir scale. For computer morphometry, biopsies were photographed and evaluated using the ImageJ 1.45S program (National Institutes of Health, USA). The computerized fibrosis index (CFI), steatosis index, and the number of apoptotic cells in 5 consecutive high-power fields were calculated. Receiver operating characteristic analysis was performed for CFI diagnostic accuracy assessment. **Results.** Advanced liver fibrosis (F3-F4) was diagnosed in 62.5 % of ALD cases and 31.0 % of CHC. The highest CFI was found in ALD, it exceeded the level of NAFLD and CHC patients by 3.3 ($p < 0.01$) and 2 times ($p < 0.05$), respectively. At the same time, people with NAFLD had the highest steatosis index (0.36 ± 0.11), which was 1.7 times higher ($p < 0.05$) than in ALD and CHC. Moreover, CFI correlated with the fibrosis stage ($r = 0.71$, $p < 0.05$). Stage I of liver fibrosis according to the Metavir scale is characterized by CFI up to 0.040, stage II — 0.041–0.130, stage III — 0.131–0.219, and stage IV — more than 0.220. CFI cut-off value was 0.017, which confirms the presence of liver fibrosis in patients with chronic liver diseases regardless of the etiology (sensitivity — 85.2 %, specificity — 100.0 %). **Conclusions.** Computer morphometry significantly improves the accuracy and reliability of histological examination, and allows to objectify morphological assessment of liver steatosis and fibrosis and to ensure long-term storage of the results.

Keywords: chronic liver diseases; computer morphometry; computerized fibrosis index; steatosis index

Introduction

Liver fibrosis and cirrhosis (K.74 in ICD-10) are severe liver diseases characterized by the partial irreversible replacement of the liver tissue with fibrous connective tissue or stroma [1–3]. In most cases, a fibrotic transformation of the liver is a consequence of chronic diseases such as viral hepatitis, autoimmune liver diseases, alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis, and biliary or metabolic disorders [4, 5].

It is important to establish the relationship between the stage of the liver disease and fibrosis before starting treatment, as this relationship directly affects the efficacy of the-

rapy. Recent studies have shown that the amount of fibrous tissue in the liver correlates with hepatic venous pressure and can serve as a predictor of clinical decompensation [6].

Currently, histological examination remains the primary method for assessing and staging liver fibrosis [7, 8]. However, the challenge faced by pathologists lies in the certain variability within each stage. This is particularly evident in stage IV liver fibrosis, where the area of connective tissue and, consequently, the volume of functional tissue, can vary significantly. This, in turn, affects both the clinical manifestations of the disease and its prognosis.

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

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

For correspondence: Didenko Volodymyr Izotovych, PhD, Deputy Director for Scientific Work, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Slobozhanskii avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; contact phone: +38 (067) 560 12 28

Для кореспонденції: Діденко Володимир Ізотович, кандидат медичних наук, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 560 12 28

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

Furthermore, a biopsy may lead to an inaccurate diagnosis if the disease affects only a part of the liver rather than the entire organ. However, most chronic liver diseases exhibit diffuse fibrotic changes. The reliability of a biopsy also depends on the sample size. Most studies on the reliability of liver biopsy have been conducted in patients with chronic hepatitis, as this disease warrants diagnostic biopsy. It has been recognized that a liver biopsy specimen measuring more than 1.5 cm in length with 6 to 8 portal tracts is sufficient for histological diagnosis. However, the width of the biopsy specimen and the type of needle used also play a significant role due to the unique architecture of the liver [9]. According to most researchers, subcapsular biopsy material contains more fibrous tissue than profound layers [7]. Moreover, morphological diagnosis is impossible or significantly complicated in cases of macronodular or mixed cirrhosis, as large nodules (which can reach a diameter of 5 cm) do not contain fibrous septa inside.

Due to the fact that fibrosis development plays an important role in the course of liver diseases, the quantitative assessment of the fibrosis stage becomes a priority for scientists and practical morphologists. It contributes to the understanding of the clinical significance of extracellular matrix excessive deposition.

The main method for liver fibrosis quantitative assessment is morphometry, which primarily involves the examination of biopsy material obtained through percutaneous biopsy [10–12]. This technique allows for unbiased evaluation of changes and enables statistical comparison with the results of other diagnostic methods (biochemical, biophysical, physiological, etc.) [13]. Additionally, storing research results in personal computers using specific programs allows for their use at any time or their transmission to other specialists.

Computerized fibrosis index (CFI) is the ratio of collagen area to the total area of the biopsy specimen, obtained from digital images. The data are heterogeneous due to variations in the etiology of the studied patient groups, different staining methods for the biopsies, and the software programs used for morphometry [14, 15].

Therefore, additional measurement of CFI is beneficial as it expands the results of histological analysis, significantly improves its reliability, and accurately describes the extent of fibrotic transformation. This information can be crucial in selecting the appropriate treatment approach, predicting its effectiveness, assessing the severity of the disease, and the potential development of complications. However, the data regarding CFI values in liver pathologies of different etiologies are contradictory and require further research and consolidation.

The purpose of the study is to analyze the computer morphometry data in patients with chronic liver diseases (CLD) of different etiologies and determine their diagnostic accuracy for liver fibrosis diagnosis.

Materials and methods

A total of 75 patients with CLD were selected for percutaneous biopsy: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) group — 24 patients; alcoholic liver disease (ALD) — 8 patients; toxic hepatitis (TH) — 1 patient; chronic hepatitis C (CHC) — 42 patients.

Percutaneous biopsy was performed under continuous ultrasound guidance, local anesthesia, using a semi-automatic Colt Shot 16 G needle. Three tissue cores were taken from the VII segment of the right lobe of the liver from each patient.

The obtained biopsy specimens were fixed in a 10.0 % neutral formalin solution, dehydrated in progressively increasing concentrations of alcohol, and embedded in paraffin. Histological sections with a thickness of 3–5 μm were stained with hematoxylin and eosin according to Mallory’s modification by Slinchenko.

The stage of fibrosis was assessed using the Metavir scoring system (Table 1).

Table 1 — Quantitative histological assessment of the liver fibrosis degree according to the Metavir scale

Fibrosis stage	Morphological features
Normal structure	No fibrosis
Stage I	Portal fibrosis without septa
Stage II	Fibrosis with rare septa
Stage III	Numerous septa without cirrhosis
Stage IV	Cirrhosis

Computer morphometry was used as an additional method for the morphological examination. Biopsy samples were photographed and measurements were performed using the ImageJ 1.45S software (developed at the National Institutes of Health, USA). The CFI (the ratio of the fibrotic tissue area to the total biopsy specimen area), steatosis index (the number of hepatocytes with fatty degeneration per 100 cells), and the number of apoptotic cells in 5 consecutive high-power fields were calculated.

Statistical analysis of the obtained data was conducted using the Statistica 10.0 software. The mean (M), standard error of the mean (m), median (Me), lower and upper quartiles (Q1 and Q3) were calculated. The comparison of median values of variables was performed using the Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test. Differences were considered significant at $p < 0.05$. To assess the diagnostic accuracy of the parameter, the analysis of ROC curves was applied. The threshold value, sensitivity, specificity, area under the ROC curve (AUC), and its 95% confidence interval (CI) were calculated.

Results and discussion

The distribution of all cases by fibrosis stage (according to Metavir) is presented in Fig. 1, which shows that advanced liver fibrosis (F3–F4) was diagnosed in 62.5 % of ALD cases and 31.0 % of CHC cases. Liver fibrosis was absent in 14 (18.7 %) patients with chronic liver diseases.

According to morphometry data, apoptotic cells were observed in half of the patients. The highest number of apoptotic cells, ranging from 5 per high-power field (HPF), was found in chronic hepatitis C patients, followed by 5–12 per HPF in NAFLD patients, and more than 12 per HPF in ALD patients (Fig. 2).

The highest steatosis index was found in the NAFLD group (0.36 ± 0.11), which corresponds to the morphological findings regarding the extent of liver tissue involvement in

fatty liver disease. In contrast, the fibrosis index in this group of patients was the lowest, with a value of (0.04 ± 0.01) (Table 2).

In the CHC group, the most significant variations in the steatosis index were observed, with a mean value of (0.23 ± 0.03) , while the fibrosis index was (0.08 ± 0.02) . The ALD group significantly differed from the NAFLD group in terms of the fibrosis index $(0.13 \pm 0.01, p < 0.01)$ and steatosis index $(0.21 \pm 0.04, p < 0.05)$.

A significant strong correlation was found between the subjective assessment of liver fibrosis stage according to Metavir and the absolute value of the fibrosis area index ($r = 0.71; p < 0.05$) in patients with CLD.

At the first stage of fibrosis, the connective tissue appeared as small periportal nodules (Fig. 3).

In 15.4 % of cases, the portal tracts were slightly expanded, and the CFI was within the range of up to 0.040 (Table 3).

The second stage of fibrosis was characterized by the beginning of incomplete portal-portal septa formation, and the periportal area consisted of dense connective tissue infiltrated by lymphocytes and plasma cells. The CFI ranged from 0.041 to 0.130. The third stage of fibrosis was characterized by the expansion of perisinusoidal fibrosis, accumulation of connective tissue around portal tracts and central vein, and the presence of complete and incomplete portal-portal and

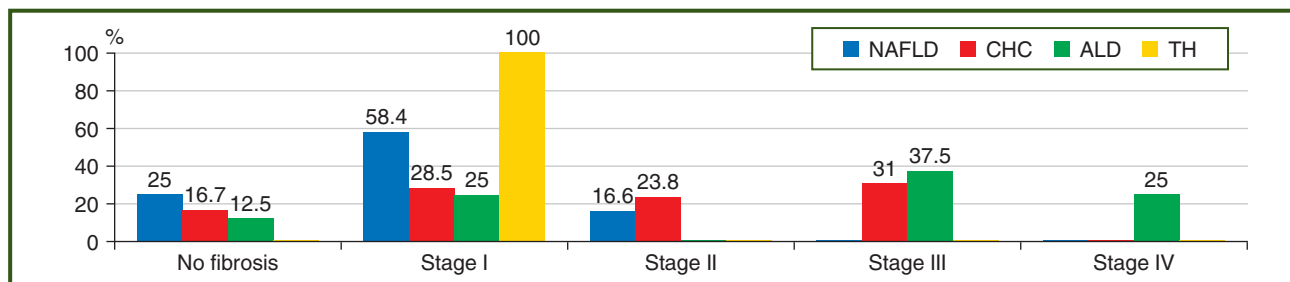


Figure 1 — Distribution of cases according to fibrosis stage based on Metavir

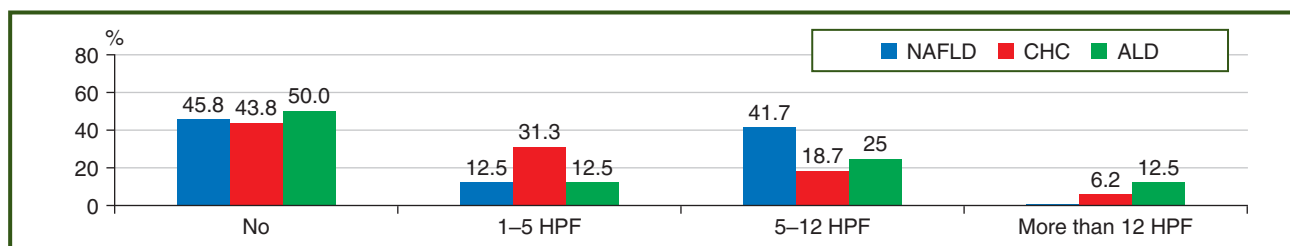


Figure 2 — Distribution of patients with chronic liver diseases of different etiologies based on the number of apoptotic cells

Table 2 — Morphometric parameters in patients with chronic liver diseases

Parameter	NAFLD (n = 24)	CHC (n = 42)	ALD (n = 8)
CFI	0.04 ± 0.01	0.08 ± 0.02	$0.13 \pm 0.01^{**\#}$
Steatosis index	0.36 ± 0.05	$0.23 \pm 0.03^*$	$0.21 \pm 0.04^*$

Notes: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$ — significance of differences compared to NAFLD; # — $p < 0.05$ — significance of differences compared to CHC.

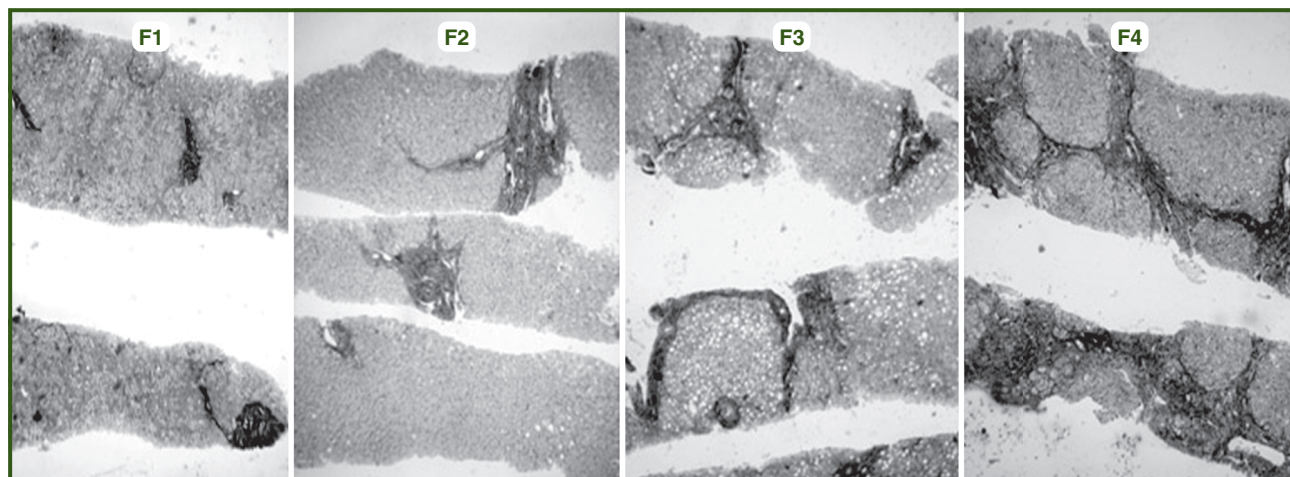


Figure 3 — Histological picture of the liver at different stages of fibrosis

Table 3 — CFI at different stages of fibrosis according to the Metavir scale in patients with chronic liver diseases of various etiologies, Me (Q1; Q3)

CLD	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Total
NAFLD (n = 14)	0.025 (0.014; 0.046)	0.055 (0.047; 0.063)	0	0	0.034 (0.017; 0.048)
CHC (n = 39)	0.022 (0.014; 0.040)	0.051 (0.037; 0.092)	0.191 (0.160; 0.201)	0.273 (0.220; 0.287)	0.070 (0.031; 0.184)*
ALD (n = 7)	0.017	0.059 (0.051; 0.066)	0.194 (0.186; 0.259)	0.268 (0.260; 0.276)	0.177 (0.059; 0.231)*

Note. * — $p < 0.05$ — significance of differences compared to NAFLD.

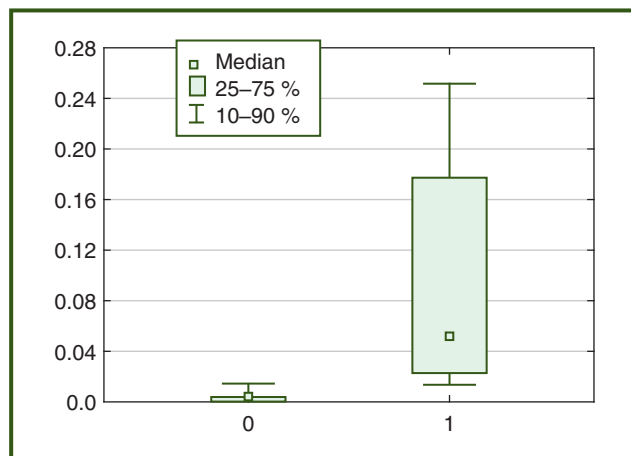


Figure 4 — CFI values in patients with chronic liver diseases according to the fibrotic transformation: 0 — patients without liver fibrosis, 1 — patients with fibrosis

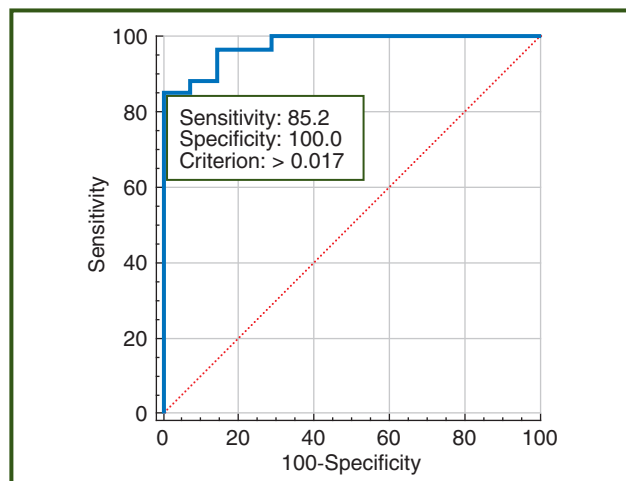


Figure 5 — ROC curve for CFI-based diagnostic model for determining liver fibrosis in patients with chronic liver diseases

portal-central septa. The CFI ranged from 0.131 to 0.219. In the fourth stage of fibrosis, the lobular structure of the liver was significantly disrupted, complete portal-portal and portal-central septa were observed, along with the formation of micro- and macronodular structures (nodules). The CFI was above 0.220.

The overall CFI value in ALD patients was in 5.2 times ($p < 0.05$) higher than in the NAFLD group and 2.5 times higher than in the CHC group.

In patients with liver fibrosis, the median CFI was 0.0523 (0.0230; 0.1774), while in patients without liver fibrosis, this value was 18 times lower, at 0.0028 (0.0023; 0.0036) — according to the Kruskal-Wallis test, the likelihood of the difference was lower than 0.0001 (Fig. 4).

ROC analysis demonstrated a high area under the ROC curve (AUC) for the CFI) which was 0.977 (95% CI 0.912–0.998) ($p < 0.0001$). Also, CFI can be used to assess the risk of liver fibrosis in patients with chronic liver diseases. The threshold value of CFI, which classifies patients with CLD into the fibrosis group, was 0.017 (sensitivity — 85.2 %, specificity — 100.0 %) (Fig. 5).

Therefore, the quantitative assessment of steatosis and fibrosis on liver biopsies by computer morphometry is a highly specific method, promising for evaluating the efficacy of treatment and confirming the reliability of subjective methods of morphological staging.

Conclusions

1. The computer morphometry of liver biopsies significantly improves the accuracy and reliability of histological

examination, objectifies the process of morphological assessment of steatosis and fibrosis, and ensures long-term storage of results data.

2. The CFI is higher in ALD patients compared to NAFLD patients (3.3 times higher; $p < 0.01$) and CHC patients (2 times higher; $p < 0.05$). Meanwhile, the steatosis index was highest in the NAFLD group (0.36 ± 0.11), which was 1.7 times higher ($p < 0.05$) compared to the values in the ALD and CHC groups.

3. The CFI correlates with the stage of fibrosis ($r = 0.71$, $p < 0.05$). For the first stage of liver fibrosis according to the Metavir scale, CFI values are typically within the range of up to 0.040. For the second stage, the range is 0.041–0.130. For the third stage, it is 0.131–0.219, and for the fourth stage, it is 0.220 and above.

4. A CFI above 0.017 confirms the presence of liver fibrosis in patients with chronic liver diseases regardless of the etiology of the disease (sensitivity — 85.2 %, specificity — 100.0 %).

References

1. Parola M., Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med.* 2019. Vol. 65. P. 37-55.
2. Liver cirrhosis / P. Ginès et al. *Lancet.* 2021. Vol. 398(10308). P. 1359-1376.
3. Roehlen N., Crouchet E., Baumert T.F. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells.* 2020. Vol. 9(4). P. 875.

4. Liver fibrogenesis: an update on established and emerging basic concepts / E. Novo et al. *Arch Biochem Biophys*. 2020. Vol. 689. P. 108445.
5. Aydın M.M., Akçalı K.C. Liver fibrosis. *Turk J Gastroenterol*. 2018. Vol. 29(1). P. 14-21.
6. Machine learning liver histology scores correlate with portal hypertension assessments in nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis / M. Noureddin et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023. Vol. 57(4). P. 409-417.
7. Assessment of fibrosis and cirrhosis in liver biopsies: an update / G. Germani et al. *Semin Liver Dis*. 2011. Vol. 31(1). P. 82-90.
8. Jin S.Y. Role of liver biopsy in the assessment of hepatic fibrosis — its utility and limitations. *Korean J Hepatol*. 2007. Vol. 13(2). P. 138-145.
9. Khalifa A., Rockey D.C. The utility of liver biopsy in 2020. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020. Vol. 36(3). P. 184-191.
10. Hepatopathy of unknown etiology — is liver biopsy a good tool in differential diagnosis? / J. Jabłońska et al. *Arch Med Sci*. 2019. Vol. 15(6). P. 1462-1467.
11. Talwalkar J.A., Sanderson S.O. Role of computerized image morphometry for assessing noninvasive methods to detect hepatic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008. Vol. 6(9). P. 958-959.
12. Optical percutaneous needle biopsy of the liver: a pilot animal and clinical study / V. Dremine et al. *Sci Rep*. 2020. Vol. 10(1). P. 14200.
13. Venkatesh S.K., Torbenson M.S. Liver fibrosis quantification. *Abdom Radiol (NY)*. 2022. Vol. 47(3). P. 1032-1052.
14. Comparative assessment of liver fibrosis by computerized morphometry in naïve patients with chronic hepatitis B and C / N. Sturm et al. *Liver Int*. 2013. Vol. 33(3). P. 428-438.
15. Ошмянська Н.Ю., Аржанова Г.Ю., Галенко О.П. Сучасні морфологічні методи аналізу прогресування фіброзу при хронічному гепатиті, асоційованому з вірусом С. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 4. С. 16-23.

Received 03.04.2023

Revised 17.04.2023

Accepted 19.04.2023 ■

Information about authors

Yu.M. Stepanov, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, MD, Professor, Director, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>
 V.I. Didenko, PhD, Deputy Director for Scientific Work, 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>
 Yu.A. Gaydar, PhD, MD, PhD, Head of the Pathomorphology Laboratory, SI "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>
 N.Yu. Zavorodnia, PhD, Head of the Pediatric Gastroenterology Department, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro; e-mail: nzavgorodni75@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5821-1351>
 O.P. Petishko, Researcher of the Department of Scientific-Organizational, Methodical Work and Information Technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

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

Information about funding. The work was performed as part of research work "To study the peculiarities of the formation and progression of steatosis and fibrosis in patients with chronic diffuse liver diseases depending on etiological factors" (state registration number 015U007179). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Yu.M. Stepanov — concept of research; V.I. Didenko — design of research; Yu.A. Gaydar — analysis of histological and morphometric research data; N.Yu. Zavorodnia — selection of patients, design of the article; O.P. Petishko — statistical processing of material, editing the article.

Степанов Ю.М., Діденко В.І., Гайдар Ю.А., Завгородня Н.Ю., Петішко О.П.
 ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Діагностичне значення показників комп'ютерної морфометрії щодо оцінки стеатозу та фіброзу в пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки різної етіології

Резюме. Актуальність. Точна оцінка стадії фіброзу має вирішальне значення для ефективного лікування. Гістологічне дослідження — основний метод, що використовується для оцінки фіброзу печінки, — має певні обмеження через варіації в межах кожної стадії. Комп'ютерна морфометрія пропонує об'єктивний і кількісний підхід для доповнення гістологічного аналізу, надаючи додаткову діагностичну інформацію. **Мета дослідження:** проаналізувати показники комп'ютерної морфометрії в пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки (ХДЗП) різної етіології та визначити їх діагностичне значення щодо оцінки фіброзу печінки. **Матеріали та методи.** У дослідження увійшли 75 осіб із ХДЗП, а саме: з неалкогольною жирною хворобою печінки (НАЖХП) — 24 пацієнти; з алкогольною хворобою печінки (АХП) — 8, з токсичним гепатитом — 1, з хронічним гепатитом С (ХГС) — 42. Черезшкірну пункційну біопсію виконували під безперервним ультразвуковим контролем, під місцевою анестезією, напівавтоматичною голкою Colt Shot 16 G. Оцінка стадії фіброзу проводилася за шкалою Metavir. Для комп'ютерної морфометрії біоптати фотографували і здійснювали вимірювання за допомогою програми ImageJ 1.45S (розроблена в National Institutes of Health, USA). Розраховували комп'ютерний індекс фіброзу (КІФ), індекс сте-

атозу та кількість апоптотично змінених клітин у 5 послідовних полях зору. ROC-аналіз проводили для оцінки діагностичної точності КІФ. **Результати.** Виражений фіброз печінки (F3-F4) був діагностований у 62,5 % випадків АХП та 31,0 % — ХГС. КІФ печінки є вищим при АХП порівняно як із НАЖХП (у 3,3 раза; $p < 0,01$), так і з ХГС (у 2 рази; $p < 0,05$). Водночас індекс стеатозу був найбільший у групі НАЖХП — $(0,36 \pm 0,11)$, що в 1,7 раза ($p < 0,05$) перевищує показники в групах АХП та ХГС. КІФ печінки корелює зі стадією фіброзу ($r = 0,71$, $p < 0,05$). Для першої стадії фіброзу печінки за шкалою Metavir характерний КІФ в межах до 0,040, для другої — 0,041–0,130, для третьої — 0,131–0,219, для четвертої стадії — 0,220 і вище. КІФ печінки понад 0,017 підтверджує наявність фіброзу печінки в осіб із ХДЗП незалежно від етіології захворювання (чутливість — 85,2 %, специфічність — 100,0 %). **Висновки.** Метод комп'ютерної морфометрії біоптатів печінки дозволяє значно підвищити точність та достовірність гістологічного дослідження, об'єктивізувати процес морфологічної оцінки стеатозу та фіброзу, забезпечує тривале зберігання результатів дослідження. **Ключові слова:** хронічні дифузні захворювання печінки; комп'ютерна морфометрія; комп'ютерний індекс фіброзу; індекс стеатозу

Application of non-invasive methods of assessment of steatosis and fibrosis in chronic diffuse liver diseases of various etiologies

Abstract. Background. The aim of the study is to analyze the parameters of liver steatosis and fibrosis based on shear wave elastography (SWE) and steatometry data in patients with chronic diffuse liver diseases, taking into account the etiological factor, and determine the diagnostic accuracy of SWE in the diagnosis of liver fibrosis.

Materials and methods. Three hundred and sixty-four patients with chronic diffuse liver disease aged (48.00 ± 1.84) years were examined, 159 (43.7 %) were male, and 205 (56.3 %) female. The patients were divided into groups: 108 people with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), 143 with chronic hepatitis C (HCV), 56 with alcoholic liver disease (ALD), and 57 with drug-induced toxic hepatitis. In all patients, SWE and steatometry were performed by Soneus P7 device (Kharkiv, Ukraine) with the liver stiffness and ultrasound attenuation coefficient measurement.

Results. According to SWE data, 270 (74.2 %) patients with chronic liver disease had fibrotic changes in the liver. A significant increase in liver stiffness by 1.9 times ($p < 0.05$) according to Young's modulus was found in HCV patients and by 1.4 times ($p < 0.05$) in ALD patients compared to the control group, by 1.7 ($p < 0.05$) and 1.3 times ($p < 0.05$), respectively, compared to the group of patients with NAFLD. According to steatometry data, an increase in ultrasound attenuation coefficient by 30.2 % ($p < 0.05$) in patients with NAFLD, by 27.5 % ($p < 0.05$) in those with ALD and by 22 % ($p < 0.05$) in people with toxic hepatitis was found compared to the control group. In patients with liver fibrosis, the median liver stiffness was 6.70 kPa (6.35, 7.56), while in those without liver fibrosis, this parameter was 1.2 times lower ($p < 0.01$). Histological evaluation of liver samples obtained through percutaneous biopsy in 75 patients with chronic liver disease demonstrated the absence of fibrosis in 14 (18.7 %) cases. According to the results of the ROC analysis, the cut-off value of the liver stiffness determined by SWE was 5.79 kPa, confirming the presence of liver fibrosis in patients with chronic liver disease regardless of etiology (AUC = 0.901, $p < 0.001$).

Conclusions. The liver stiffness determined by SWE in HCV and ALD patients was higher than in NAFLD patients ($p < 0.05$), as well as the frequency of F3–4 stages of liver fibrosis ($p < 0.05$). The threshold value of the liver stiffness for liver fibrosis diagnosis in chronic liver disease regardless of etiology was 5.79 kPa (sensitivity 100.0 %, specificity 85.7 %), which allows the family doctor to form a risk group of patients who needed dynamic monitoring with a further investigation of the etiological factor of liver fibrosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; alcoholic liver disease, chronic hepatitis C; toxic drug-induced hepatitis; liver fibrosis; diagnosis; shear wave elastography

Introduction

Chronic diffuse liver diseases (CDLD) are characterized by a significant prevalence, minimal clinical manifestations in the initial stages of development, and the possibility of pathological process regression [1].

According to epidemiological studies, the incidence of CDLD worldwide varies from 28.01 to 52.34 per 1,000 indi-

viduals per year, with a prevalence of 10–40 % in the population [2]. Chronic liver diseases represent a major global health burden and account for approximately 2 million deaths annually worldwide [3]. The main etiologies of chronic liver disease are considered to be viral hepatitis, alcohol-related damage, metabolic disorders, as well as autoimmune and genetic diseases, toxic and cholestatic liver injuries [4–6].

Liver fibrosis has been proven to correlate with liver function and is a major risk factor for the development of hepatocellular carcinoma [4, 5]. Despite the various mechanisms of primary liver damage, the progression of fibrosis has common patterns [4]. It has been established by scientists that liver fibrosis is a reversible process after the treatment of viral infection and eradication of the pathogen [7]. However, reversion occurs too slowly or infrequently to avoid life-threatening complications, especially in advanced fibrosis [4]. Therefore, early detection of liver fibrotic changes would allow reducing the number of complications and mortality among CDLD patients.

Histological examination of the liver using the Metavir scale is the most informative and objective, allowing the separate consideration of both the degree of inflammation and the degree of liver fibrosis development [8]. However, performing a liver biopsy can lead to complications, including intrahepatic bleeding in approximately 2 % of patients, and is generally not recommended in routine clinical practice at the initial stages of examination. Disadvantages of liver biopsy include pain, invasive nature of the procedure, which can increase mortality rates from 0.009 to 0.14 % [9, 10]. Moreover, conventional morphological examination assesses only approximately 50,000th part of the entire liver parenchyma and can stage gross abnormalities such as septal and periportal fibrosis, scar changes, but does not evaluate soft fibrosis, pericellular, perivenular, or periductular fibrosis. Therefore, in recent years, non-invasive methods for liver fibrosis verification have been frequently employed.

Among the instrumental methods for assessing structural changes in the liver, transient and shear wave elastography (SWE) are currently used to determine fibrosis, and the ultrasound attenuation coefficient is used to determine steatosis.

There is a particular issue with patients with NAFLD who are overweight when it comes to transient elastography. Various studies indicate that frequent failures in the application of transient elastography occur due to an increased body mass index ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$). The presence of a large subcutaneous adipose tissue interferes with the transmission of shock impulses and proper ultrasound tracking, leading to inaccurate assessments of liver stiffness [11].

Despite the abundant literature evidence supporting the use of transient elastography, a recent study comparing instrumental methods for assessing liver fibrosis in 291 NAFLD patients showed that all methods had high diagnostic accuracy, with area under the ROC curves ($AUC \geq 0.84$) for severe fibrosis and cirrhosis, and they demonstrated equal effectiveness in diagnosing this endpoint. However, transient elastography had higher diagnostic efficacy than point shear wave elastography for diagnosing significant fibrosis [11].

Furthermore, there are isolated studies reporting the diagnostic accuracy of transient elastography in various pathological conditions. For instance, Leung et al. compared the results of SWE with liver biopsy in chronic hepatitis B and found that SWE had a sensitivity and specificity of 85 and 92 %, respectively, for diagnosing liver fibrosis, and 97 and 93 % for diagnosing cirrhosis [12].

There is only one study supporting the use of point SWE for assessing alcoholic liver fibrosis [13]. Additionally, there is insufficient evidence to recommend the use of point SWE

for differentiating between the absence of fibrosis and mild fibrosis (F0-F1) from significant or severe fibrosis and cirrhosis in alcoholic liver disease (ALD) [13].

In addition, Zayadeen et al. concluded in 2022 that shear wave elastography can be used to assess liver fibrosis regardless of the etiology [7]. Therefore, there is currently a limited number of studies evaluating the effectiveness of SWE in different etiologies of CDLD, and unfortunately, the results are still insufficient to provide recommendations.

The purpose of the study is to analyze the parameters of liver steatosis and fibrosis based on SWE and steatometry data in patients with CDLD, taking into account the etiological factor and determine the diagnostic accuracy of SWE in the diagnosis of liver fibrosis.

Materials and methods

Three hundred and sixty-four patients with CDLD aged (48.00 ± 1.84) years were examined, 159 (43.7 %) were male, and 205 (56.3 %) were female. The patients were divided into groups: 108 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), 143 patients with chronic hepatitis C (CHC), 56 patients with alcoholic liver disease (ALD), and 57 patients with toxic drug-induced hepatitis (TDH).

The inclusion criteria for the study were as follows: patients aged 18 to 75 years, provision of informed consent, completion of all necessary diagnostic and therapeutic procedures, and a confirmed diagnosis of NAFLD, CHC, ALD, or TDH.

The exclusion criteria from the study were as follows: patients younger than 18 or older than 75 years, lack of informed consent, presence of comorbid liver pathology, infection with other viruses (except hepatitis C virus), HIV infection, presence of decompensated somatic pathology, oncological diseases, and pregnancy. Additionally, patients with extrahepatic portal hypertension, congestive hepatopathy, hematological and lymphoproliferative disorders, portal vein and splenic vein thrombosis, Budd-Chiari syndrome, and uncontrolled diabetes were not included in the study.

In all patients, SWE was performed on the Soneus P7 device (Kharkiv, Ukraine) with a convex probe operating at frequencies of 2–5 MHz at a depth of 10–50 mm from the liver capsule. The median value was determined from these measurements, which characterized liver parenchyma stiffness in kilopascals (kPa). Threshold values proposed by Ferraioli G. were used to assess fibrosis stage: F0–1 stage up to 6.5 kPa, F2 stage up to 7.1 kPa, F3 stage up to 8.7 kPa, and F4 stage 10.4 kPa and above according to the Metavir scale.

Steatometry, a real-time quantitative assessment of liver steatosis, was also performed using the same device. Eight measurements of the ultrasound attenuation coefficient (UAC) were taken in different liver segments. The results were interpreted as follows: S0 corresponded to the “normal” degree of steatosis (hepatocyte fat content ranging from 0 to 5.0 %): 1.0 to 2.19 dB/cm, S1 corresponded to mild steatosis (hepatocyte fat content ranging from 5.1 to 33.0 %): 2.20 to 2.29 dB/cm, S2 corresponded to moderate steatosis (hepatocyte fat content ranging from 33.1 to 66.0 %): 2.30 to 2.90 dB/cm, and S3 corresponded to severe steatosis (hepatocyte fat content exceeding 66.0 %): $> 2.90 \text{ dB/cm}$.

Table 1 — Ultrasound attenuation coefficient in examined patients with CDLD according to etiological factor, Me (Q1; Q3)

Indicator, measurement unit	Healthy group (n = 20)	NAFLD (n = 108)	CHC (n = 143)	ALD (n = 56)	TDH (n = 57)
US attenuation coefficient, dB/cm	1.82 (1.52; 2.03)	2.37 (2.22; 2.67)*#	2.03 (1.88; 2.21)	2.32 (2.00; 2.57)*#	2.22 (1.95; 2.59)*

Notes: * — $p < 0.05$ — probability of difference compared to the healthy group; # — $p < 0.05$ — probability of difference compared to the CHC group.

Table 2 — Liver parenchymal stiffness parameters based on SWE data in patients with CDLD of different etiology, Me (Q1; Q3)

Indicator, measurement unit	Healthy group (n = 20)	NAFLD (n = 108)	CHC (n = 143)	ALD (n = 56)	TDH (n = 57)
Young’s modulus, kPa	5.06 (4.82; 5.89)	5.43 (4.57; 6.22)	9.49 (6.50; 10.11)*#	7.20 (5.84; 13.82)*#	6.20 (5.00; 8.20)
Shear wave propagation velocity, m/s	1.23 (1.13; 1.37)	1.33 (1.24; 1.44)	1.73 (1.44; 1.94)*#	1.56 (1.39; 2.21)*#	1.38 (1.20; 1.50)

Notes: * — $p < 0.05$ — probability of difference compared to the group of healthy individuals; # — $p < 0.05$ — probability of difference compared to the NAFLD group.

Histological evaluation of liver biopsies obtained through percutaneous trephine biopsy was performed in 75 patients with CDLD. Percutaneous puncture trephine liver biopsy was carried out under continuous ultrasound guidance, local anesthesia, and with a semi-automatic 16 G Colt Shot needle. Three tissue specimens from the segment VII of the right lobe were taken from each patient using the percutaneous puncture trephine liver biopsy technique.

Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 software. For quantitative variables, the median (Me), lower quartile (Q1), and upper quartile (Q3) were calculated. For qualitative data, absolute frequencies (n) and relative frequencies (%) were determined. The Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test were used for comparing median values of variables, while Pearson’s chi-square test was employed for comparing distributions of categorical variables. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

To evaluate the diagnostic significance of quantitative features in predicting the occurrence of a particular result calculated using a regression model, the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was applied. The quality of the predictive model obtained through this method was assessed based on the area under the ROC curve (AUC) with a 95% confidence interval (CI) and the level of statistical significance. Threshold values, sensitivity, and specificity of the indicator were also calculated.

Results

Table 1 presents liver steatometry data in examined patients with various etiologies of CDLD. An increase in the ultrasound attenuation coefficient values, as determined by steatometry, was found to be 30.2 % higher ($p < 0.05$) in patients with NAFLD, 27.5 % higher ($p < 0.05$) in patients with ALD, and 22 % higher ($p < 0.05$) in patients with TDH compared to the group of healthy individuals. Additionally, among the examined patients with CHC, lower values of the coefficient were observed ($p < 0.05$) compared to the NAFLD and ALD groups.

According to the results of shear wave elastography of the liver, the data of which are shown in Table 2, it was found that in patients with CHC and ALD, a significant increase in the stiffness of the liver parenchyma according to the Young’s modulus indicator was established by 1.9 times ($p < 0.05$) and by 1.4 times ($p < 0.05$) compared to the group of healthy individuals, 1.7 times ($p < 0.05$) and 1.3 times ($p < 0.05$) compared to the group of patients with NAFLD. At the same time, with metabolic and toxic damage to the liver, a tendency to increase the stiffness of the liver parenchyma was observed ($p > 0.05$). A similar picture was observed in relation to such an indicator of the SWE, as the speed of propagation of the shear wave.

Fig. 1 and 2 show elastograms of the liver in patients with ALD, CHC and NAFLD.

In total, fibrotic changes in the liver were observed in 270 (74.2 %) patients with chronic liver diseases according to the SWE data, with alcoholic and viral etiology showing fibrosis 1.4 times more frequently compared to the group of patients with metabolic origin: 47 (83.9 %) in ALD and 119 (83.3 %) in CHC compared to 64 (59.3 %) in NAFLD ($\chi^2 = 9.16$, $p < 0.01$ and $\chi^2 = 16.69$, $p < 0.01$, respectively).

The analysis of the frequency of distribution of patients with CDLD of various etiologies according to the stages of fibrotic changes of the liver showed that in patients with

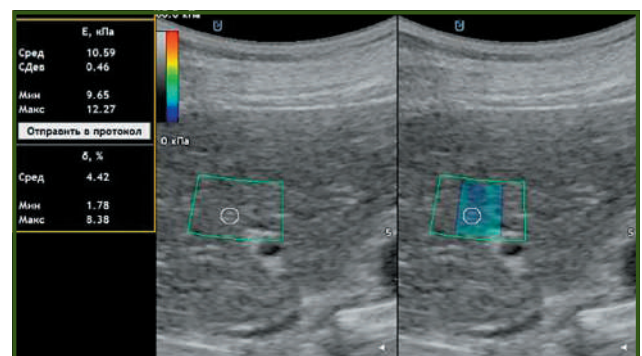


Figure 1 — Liver elastogram of a patient with ALD

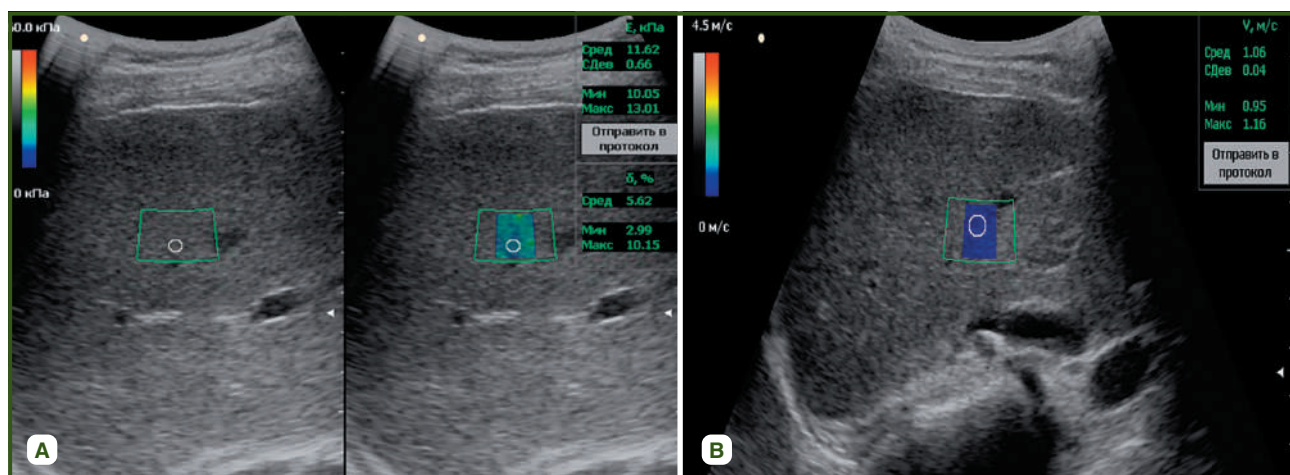


Figure 2 — Liver elastogram of a patient with ALD (A) and NAFLD (B)

NAFLD, almost half of the examined had SWE indicators that corresponded to 1 stage of fibrosis (F1) according to the Metavir scale, which significantly distinguished this group from patients with CHC ($\chi^2 = 21.90, p < 0.01$), ALD ($\chi^2 = 9.21, p < 0.01$) and TDH ($\chi^2 = 8.31, p < 0.01$). Two times more often among those examined for ALD and CHC, the indicators of SWE corresponded to 2 stages of liver fibrosis ($\chi^2 = 6.42, p = 0.01$ and $\chi^2 = 6.83, p < 0.01$ compared to NAFLD). Young's modulus values of 8.7 kPa (F3–4) were more often observed in patients with CHC — 56 (39.2 %)

and ALD — 19 (33.9 %) compared to the TDH group — 14 (24.5 %) ($\chi^2 = 10.29, p = 0.001$ and $p > 0.05$, respectively), while individuals with NAFLD had no pronounced fibrosis (Table 3).

At the next stage of the work, an analysis of the results of SWE was carried out depending on the presence of liver fibrosis, according to which in patients with fibrotic changes of the liver, the median stiffness of the parenchyma was 6.70 kPa (6.35; 7.56), while in patients without liver fibrosis, this indicator was probably 1.2 times lower, amounting

Table 3 — Distribution of patients with different etiologies of CDLD according to liver fibrosis stages based on the SWE data

Fibrosis stage	NAFLD (n = 108)		CHC (n = 143)		ALD (n = 56)		TDH (n = 57)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
F0	44	40.7	24	16.7*	9	16.1*	17	29.8
F1	53	49.1	29	20.3*	13	23.2*	14	24.6*
F2	11	10.2	34	23.8*	15	26.8*	12	21.1
F3	0	0	38	26.6*	8	14.3*	6	10.5**
F4	0	0	18	12.6*	11	19.6*	8	14.0*

Notes: * — $p < 0.05$ — probability of difference compared to the NAFLD group; # — $p < 0.05$ — probability of difference between the CHC and TDH groups.

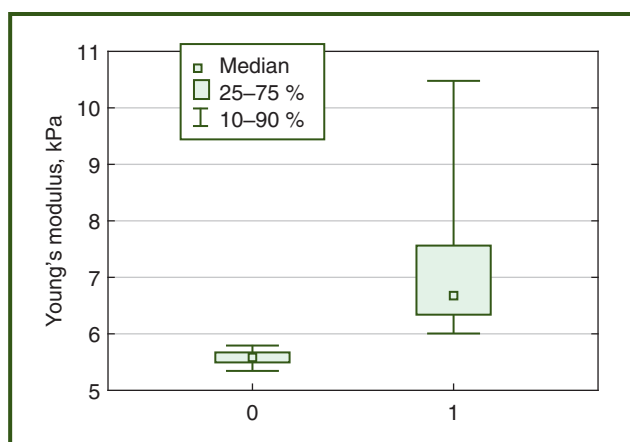


Figure 3 — Index of the liver parenchyma stiffness according to SWE data in the examined CDLD patients depending on the fibrous transformation: 0 — group without liver fibrosis, 1 — patients with fibrosis

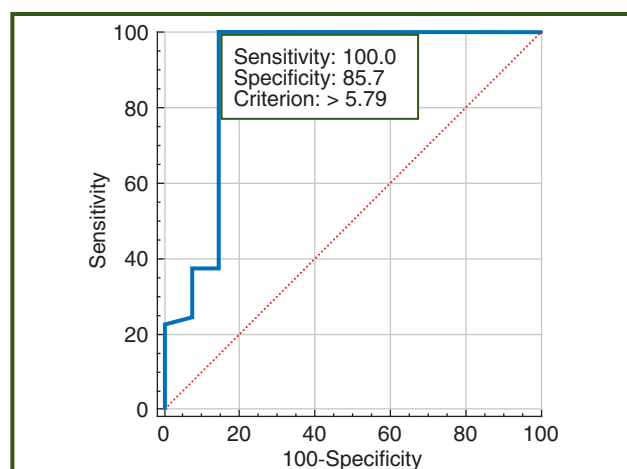


Figure 4 — ROC curve for determining the threshold value of liver stiffness based on SWE data for liver fibrosis diagnosis in patients with CDLD

to 5.59 kPa (5.50; 5.66) — according to the Kruskal-Wallis test, the probability of the difference was lower than 0.01 (Fig. 3).

In order to determine the diagnostic value of the stiffness index of the liver parenchyma according to SWE data for the evaluation of fibrotic transformation, a comparison was made with the results of histological evaluation of liver biopsies of 75 patients with CDLD, of which 14 (18.7 %) patients had no fibrosis according to morphological data.

During the ROC analysis, a good quality of the diagnostic model was established in the evaluation of the stiffness index of the liver parenchyma according to the SWE data: the area under the ROC curve was 0.901 (95% CI 0.893–0.968; $p < 0.01$) (Fig. 4).

The threshold value of the Young's modulus for diagnosing liver fibrosis in patients with CDLD was determined to be 5.79 kPa, with a sensitivity of 100.0 % and specificity of 85.7 %.

Discussion

The medico-social significance of the diagnosis of CDLD is due to a significant increase in the number of patients with the specified pathology, especially among people of working age, an increase in the percentage of mortality from complications, as well as an increase in the influence of various risk factors (hepatotoxic doses of alcohol, uncontrolled intake of drugs with an undesirable hepatotoxic effect, viral infections, nutritional features, environmental factors, etc.) [3, 14, 15].

It is known that liver fibrosis is the main pathogenetic process in the progression of CDLD [16–19]. Biopsies, as invasive procedures, have limitations, so the current task remains to deepen our understanding of the effectiveness of non-invasive approaches for determining fibrotic changes in the liver in patients with CDLD depending on the etiology of the disease. We found that patients with CHC and ALD had a significant increase in liver parenchymal stiffness based on the Young's modulus, which was 1.9 times higher ($p < 0.05$) and 1.4 times higher ($p < 0.05$), respectively, compared to the group of healthy individuals, and 1.7 times higher ($p < 0.05$) and 1.3 times higher ($p < 0.05$), respectively, compared to the group of patients with NAFLD. Metabolic and toxic liver damage showed a tendency towards increased liver parenchymal stiffness ($p > 0.05$). Similar results of using SWE in patients with CDLD have also been reported by other authors [7, 11].

Considering that in most cases, a family doctor is unable to immediately determine the etiological cause of CDLD and often there is a combination of multiple etiological factors in one patient, it was reasonable to establish a single objective value of liver parenchymal stiffness as an indicator for assessing the presence of liver fibrosis. Therefore, we conducted an ROC analysis, according to which the threshold value of the Young's modulus based on elastography data, at which a patient can be classified into the liver fibrosis group in CDLD, is 5.79 kPa.

Implementing this diagnostic criterion in the healthcare system allows the family doctor to identify a high-risk group of patients who are recommended for dynamic monitoring with the possibility of further investigations to clarify the etiological factor of structural changes, namely liver fibrosis.

Conclusions

1. The obtained results of non-invasive methods for assessing steatosis and fibrosis in CDLD depend on the etiological factor. In CHC and ALD, the average liver parenchymal stiffness measured by elastography is higher compared to NAFLD ($p < 0.05$), which confirms a higher frequency of registration of liver fibrosis stages F3–4 (39.2 and 33.9 % versus absence, $p < 0.05$, respectively).

2. An increase in the value of the ultrasound attenuation coefficient according to steatometry data compared to the group of healthy individuals was established by 30.2 % ($p < 0.05$) in patients with NAFLD, by 27.5 % ($p < 0.05$) in patients with ALD and by 22 % ($p < 0.05$) in patients with TDH.

3. With CDLD without taking into account the etiological factor, the stiffness index of the liver parenchyma, determined using SWE, exceeding the value of 5.79 kPa, confirms the presence of liver fibrosis (AUC = 0.901, $p < 0.001$), which allows forming a risk group already at the primary level of medical care population of Ukraine.

References

1. *Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades / Z.M. Younossi et al. Gut. 2020. Vol. 69(3). P. 564–568.*
2. *Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD / J.M. Paik et al. Hepatology (Baltimore, Md.). 2020. Vol. 72(5). P. 1605–1616.*
3. *Sirchak Y., Griga V., Petrichko O., Pichkar Y. Efficiency of using Bifidobacterium infantis 35624 in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2021. Vol. 54(1). P. 8–17.*
4. *Roehlen N., Crouchet E., Baumert T.F. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. Cells. 2020. Vol. 9(4). 875.*
5. *New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis / G. D'Amico et al. Hepatology International. 2018. Vol. 12 (suppl. 1). P. 34–43.*
6. *Aydin M.M., Akçali K.C. Liver fibrosis. The Turkish Journal of Gastroenterology. 2018. Vol. 29(1). P. 14–21.*
7. *Rockey D.C., Friedman S.L. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside. Gastroenterology. 2021. Vol. 160(5). P. 1502–1520.e1.*
8. *Вірусний гепатит С. Клінічна настанова, заснована на доказах. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України, ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», 2020. 132 с.*
9. *Bortolotti F., Sorio D., Bertaso A., Tagliaro F. Analytical and diagnostic aspects of carbohydrate deficient transferrin (CDT): a critical review over years 2007–2017. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2018. Vol. 147. P. 2–12.*
10. *Moreno C., Mueller S., Szabo G. Non-invasive diagnosis and biomarkers in alcohol-related liver disease. Journal of Hepatology. 2019. Vol. 70(2). P. 273–283.*
11. *EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version) / C.F. Dietrich et al. Ultraschall Med. 2017. Vol. 38(4). P. e16–e47.*
12. *Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation / V. Leung et al. Radiology. 2013. Vol. 269. P. 910–918. doi: 10.1148/radiol.13130128.*

13. Acoustic radiation force impulse imaging for assessing liver fibrosis in alcoholic liver disease / A. Kiani et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22(20). P. 4926-4935.

14. Riabokon Yu.Yu., Kalashnik K.V., Riabokon O.V. Influence of interleukin-6 gene polymorphism on the efficacy of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C. *Zaporozhye Medical Journal*. 2019. Vol. 21(1). P. 84-89.

15. Рябоконт О.В., Ялова Г.В., Сіянова Л.Ю., Рябоконт Ю.Ю. Сучасні можливості протівірусної терапії та власний досвід застосування 3D-режиму в лікуванні хворих на хронічний гепатит С з коморбідною хронічною цирковою недостатністю. *Гепатологія*. 2019. Т. 45. № 3. С. 22-30.

16. Targeted lipidomics reveals extensive changes in circulating lipid mediators in patients with acutely decompensated cirrhosis / C. López-Vicario et al. *Journal of hepatology*. 2020. Vol. 73(4). P. 817-828.

17. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF / R. Moreau et al. *Journal of hepatology*. 2020. Vol. 72(4). P. 688-701.

18. Simvastatin Prevents Progression of Acute on Chronic Liver Failure in Rats With Cirrhosis and Portal Hypertension / D.M. Tripathi et al. *Gastroenterology*. 2018. Vol. 155(5). P. 1564-1577.

19. Treatment With Simvastatin and Rifaximin Restores the Plasma Metabolomic Profile in Patients With Decompensated Cirrhosis / E. Pose et al. *Hepatology communications*. 2022. Vol. 6(5). P. 1100-1112.

Received 03.04.2023

Revised 17.04.2023

Accepted 19.04.2023 ■

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., PhD, Deputy Director for Scientific Work, 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>

Petishko O.P., Researcher at the Department of Scientific-Organizational, Methodical Work and Information Technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

Halinska A.M., Junior Research Fellow, Scientific Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: biolog.anastasia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4345-7185>

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 peculiarities of the formation and progression of steatosis and fibrosis in patients with chronic diffuse liver diseases depending on etiological factors" (state registration number 015U007179). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Stepanov Yu.M. — concept of research; Didenko V.I. — design of research, data analysis of instrumental studies; Petishko O.P. — statistical processing of material, design of the article; Halinska A.M. — design of the article, translation.

Степанов Ю.М., Діденко В.І., Петішко О.П., Галінська А.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Застосування неінвазивних методів оцінки стеатозу та фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки різної етіології

Резюме. Мета дослідження: проаналізувати показники стеатозу та фіброзу печінки за даними зсувнохвильової еластографії (ЗХЕ) та стеатометрії в пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки з урахуванням етіологічного чинника й визначити діагностичну цінність ЗХЕ в діагностиці фіброзу печінки. **Матеріали та методи.** Обстежено 364 пацієнти з хронічними дифузними захворюваннями печінки віком $48,00 \pm 1,84$ року: 159 (43,7 %) чоловіків та 205 (56,3 %) жінок. Хворі були розподілені на групи: 108 пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), 143 — з хронічним гепатитом С (ХГС), 56 — з алкогольною хворобою печінки (АХП) та 57 осіб із токсичним гепатитом медикаментозного генезу. Усім хворим проводили ЗХЕ на апараті Soneus P7 (Харків, Україна) з визначенням показників жорсткості паренхіми печінки та стеатометрію з розрахуванням коефіцієнта затухання ультразвуку. **Результати.** Загалом у 270 (74,2 %) пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки спостережилися фіброзні зміни за даними ЗХЕ. Установлено суттєве зростання жорсткості паренхіми печінки за показником модуля Юнга при ХГС в 1,9 раза ($p < 0,05$) та при АХП в 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою здорових осіб, в 1,7 ($p < 0,05$) та 1,3 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно з групою пацієнтів із НАЖХП. За даними стеатометрії відмічено збільшення коефіцієнта затухання ультразвуку на 30,2 % ($p < 0,05$) у пацієнтів із НАЖХП, на 27,5 % ($p < 0,05$) — з АХП і на 22 % ($p < 0,05$) — із токсичним гепатитом порівняно з групою здорових осіб. У хворих із фіброзними змінами печінки медіана жорсткості

паренхіми становила 6,70 кПа (6,35; 7,56), тоді як у пацієнтів без фіброзу печінки цей показник був вірогідно нижчий у 1,2 раза ($p < 0,01$). З метою визначення діагностичної цінності показника жорсткості паренхіми печінки за даними ЗХЕ для оцінки фіброзної трансформації проведено гістологічну оцінку зразків печінки, отриманих в результаті черезшкірної трепан-біопсії у 75 осіб із хронічними дифузними захворюваннями печінки, з яких у 14 (18,7 %) пацієнтів за морфологічними даними фіброз був відсутній. За результатами ROC-аналізу, показник жорсткості паренхіми печінки, визначений за допомогою ЗХЕ, що перевищує 5,79 кПа, підтверджує наявність фіброзу печінки в осіб із хронічними дифузними захворюваннями печінки незалежно від етіології ($AUC = 0,901$, $p < 0,001$). **Висновки.** При ХГС та АХП середній показник жорсткості паренхіми печінки, визначений за допомогою ЗХЕ, вищий, ніж при НАЖХП ($p < 0,05$), що підтверджує й вища частота реєстрації фіброзу печінки F3–4 стадій ($p < 0,05$). Розраховано порогове значення жорсткості паренхіми печінки при хронічних дифузних захворюваннях печінки — 5,79 кПа (чутливість 100,0 %, специфічність 85,7 %), що дозволяє сімейному лікарю сформувати групу ризику пацієнтів, яким рекомендовано динамічний моніторинг із подальшою можливістю дослідження для з'ясування етіологічного фактору фіброзу печінки.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки; алкогольна хвороба печінки; хронічний гепатит С; токсичний гепатит медикаментозного генезу; фіброз печінки; діагностика; зсувнохвильова еластографія

O.Yu. Gubska¹, A.A. Kuzminets¹, O.R. Denesyuk¹, O.K. Koliada², V.V. Moseyko², O.A. Dolko¹

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² DIAGEN Genetic Laboratory, Kyiv, Ukraine

Features of the intestinal microbiome in patients with gluten-sensitive diseases who are on a gluten-free diet

Abstract. Background. Intestinal dysbiosis is associated with violating both quantitative and qualitative intestinal microbiome (IM) composition. It accompanies different gastrointestinal disorders, including non-celiac gluten sensitivity (NCGS) and celiac disease (CD). A gluten-free diet is the only existing treatment for CD and NCGS. One of the questions of interest is the characteristics of the IM of patients with gluten-related diseases and its relationship with diet therapy. **Materials and methods.** The study included 25 adults, 14 (56 %) with CD and 11 (44 %) with NCGS; all were on agladiin diet. We determined the faecal content of the Bacteroidetes, Firmicutes, and Actinobacteria and the rest bacterial DNA ("other" indicator) using the real-time polymerase chain reaction. **Results.** The Bacteroidetes content was 28.4 (Q1-Q3 9.195–37.83) % in CD and 24.98 (Q1-Q3 9.615–30.597) % in NCGS patients, $p = 0.565$. Firmicutes content was 53.47 (Q1-Q3 49.98–56.798) % in CD patients and 53.0 (Q1-Q3 48.12–68.53) % in NCGS, $p = 0.763$. The Actinobacteria content was 4.8 (Q1-Q3 3.82–6.84) % in CD patients and 5.37 (Q1-Q3 4.09–7.77) % in NCGS, $p = 0.572$. There was a moderate positive correlation with the diet duration ($p = 0.397$, $p = 0.03$). The Firmicutes/Bacteroidetes ratio was 1.996 (Q1-Q3 1.35–6.85) in CD patients and 2.0 (Q1-Q3 1.65–7.58) in NCGS patients, $p = 0.681$. The content of "other" types of IM was 15.39 (Q1-Q3 7.44–22.33) % in CD patients and 13.78 (Q1-Q3 10.65–15.58) % in NCGS patients, $p = 0.936$. **Conclusions.** We found similar intestinal microbiome features in patients with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. The detected intestinal microbiome changes are most likely to be a consequence of dietary features in such patients, namely the side effect of maintaining an agladiin diet.

Keywords: celiac disease; gluten-free diet; gluten intolerance without celiac disease; microbiome

Introduction

Wheat, a valuable source of essential nutrients, is the most consumed grain product in the world and is widely used in the food industry. It provides a person with carbohydrates, fibre, protein, B vitamins, calcium, magnesium, phosphorus, potassium, zinc, and iron [1]. However, the consumption of cereals and their structural components is associated with some pathological conditions. Provoking components can be protein and non-protein components of cereals: gliadins, glutenins, fermented oligo-, di-, mono-saccharides, polyols, and plant protection factors. These abnormal reactions of the organism to ordinary food were recently grouped as "gluten-related diseases" (GRDs).

Gluten-related disorders

The term "gluten intolerance" includes three currently studied pathological conditions associated with food intolerance to cereals. These are celiac disease (CD), wheat allergy, and non-celiac gluten sensitivity (NCGS) [2, 3]. Gluten allergy is a classic demonstration of food allergy, which occurs due to wheat (not gluten) consumption, leading to the formation of hypersensitivity. IgE immunoglobulins play a crucial role in the development of gluten allergy [4]. The CD is a lifelong autoimmune disease in genetically predisposed individuals, which occurs with damage to the small intestine mucous membrane (T-cell-mediated enteropathy) in the background of gluten consumption (gluten is a collective

name of proteins contained in cereals — wheat, rye, barley) [3]. NCGS is a syndrome characterised by intestinal and extraintestinal symptoms associated with consuming cereal-based foods in people who do not have celiac disease and/or gluten allergy [5]. This means that NCGS is a diagnosis of exclusion. It is important to note that NCGS does not cause intestinal damage or sensitisation to wheat proteins, as it happens with celiac disease and gluten allergy, respectively.

Epidemiology of gluten-related disorders

The latest data shows that incidence is 1.1–1.7 % worldwide [6]. A wheat allergy occurs with a frequency of 0.2–1 % [7]. Due to the lack of diagnostic markers and population studies, the prevalence of NCGS studied insufficiently. The estimated prevalence of NCGS varies from 1 to 13 % of the population [8].

In Ukraine, epidemiologic studies on the prevalence of CD were not conducted, and the prevalence of CD and other GRDs was not studied. Before the Russian invasion, the Ukrainian Society of Celiac Disease accounted for 1600 persons that followed a gluten-free diet (GFD), including those with CD, NCGS, and wheat allergy.

Gluten-free diet and microbiota

GFD is a method of clinical nutrition that involves the limitation of gluten-containing food or its replacement with gluten-free ones. A GFD is only one treatment for people with CD [9].

A microbiome is a set of microorganisms that live on the surface and inside the human. Gastrointestinal (GI) bacteria are crucial for human health [10]. Intestinal dysbiosis accompanies many gastrointestinal disorders [11]. These include functional digestive disorders, organic diseases, and diseases associated with sensitivity to various foods, namely CD [12].

The intestinal microbiome (IM) features of patients with GRDs and their connection with the applied diet therapy are being actively investigated. In GRDs, a large number and variety of functional intestinal commensals decrease, and several pathobionts increase. Thus, the scientific data suggest CD is associated with intestinal dysbiosis with possible pathological potential [13].

The purpose was to investigate the features of the intestinal microbiome in patients with gluten-sensitive diseases who are on a gluten-free diet.

Materials and methods

The study included twenty-five people with gluten intolerance, of which 14 (56 %) had CD and 11 (44 %) had NCGS. The mean age of patients with CD was (M ± SD) (44.21 ± 15.01) years, including 12 (85.7 %) women and 2 (14.3 %) men. The mean age of patients with NCGS, including six women and four men, was (38.90 ± 11.63) years. The patients with CD and NCGS groups were comparable in age (p = 0.345) and sex (p = 0.192).

All patients did not take probiotics or antibiotics within six months before the study began.

The faecal collection took place within two weeks. Patients at home collected faecal analysis in disposable plastic containers delivered to the freezer as soon as possible. Samples were stored at –23 °C and delivered to the laboratory immediately after the collection stage.

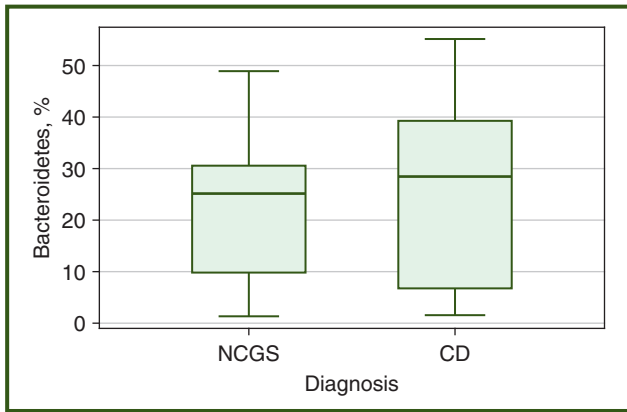
In the process of research, we determined the content of the following types of bacteria in the faeces: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, other representatives of the intestinal microbiome (indicator “other,” which reflects the total percentage of all bacterial desoxyribose nucleic acid (DNA), except for the above), and calculated the *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) ratio. The Diagen Genetic Laboratory, Kyiv, Ukraine, determined their content by real-time PCR. DNA was extracted from 1.5–2 g of aliquots of frozen stool by the phenol-chloroform method according to the protocol [14]. DNA was then eluted with elution buffer 200 µl. The amount and quality of DNA were measured using NanoDrop ND-8000 reagents (Thermo Scientific, USA). Samples with a DNA concentration of less than 20 ng were precipitated with ethanol for concentration or further purified according to quality standards. Bacterial DNA content was measured using a thermal cycler Rotor-Gene 6000 (QIAGEN, Germany) using DNA 16S rRNA primers specific for the respective types of bacteria. They are given in the Table 1.

The procedure for DNA detection by polymerase chain reaction (PCR) is described in more detail in the article [15].

Statistical processing was performed on a personal computer using EZR software v. 1.54 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan), which is a graphical interface for R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [16], and, for charting, Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). For parametric analysis, we used the two-sample t-test, and

Table 1 — Primers that were used to determine the content of the main types of intestinal microflora

Type of microorganisms	Direction	The nucleotide sequence (primer)
<i>Bacteroidetes</i>	Forward	5'-CRAACAGGATTAGATACCCT-3'
	Reverse	5'-GGTAAGGTTCCCTCGCGTAT-3'
<i>Firmicutes</i>	Forward	5'-TGAAACTYAAAGGAATTGACG-3'
	Reverse	5'-ACCATGCACCACCTGTC-3'
<i>Actinobacteria</i>	Forward	5'-TACGGCCGCAAGGCTA-3'
	Reverse	5'-TCRTCCCCACCTTCCTCCG-3'
16S rRNA (“other”)	Forward	5'-AAACTCAAAGAATTGACGG-3'
	Reverse	5'-CCCGTCAATTCCTTTGAGTT-3'



Notes: here and in Fig. 2, 3, 5, 6: bar = median, box = interquartile range, whiskers = values within 1.5 interquartile range from the 1st and 3rd quartiles, circles = outliers.

Figure 1 — Faecal content of *Bacteroidetes* in the study groups, %

to analyse nonparametric data, we used the Mann-Whitney U-test. Spearman’s correlation test (two-sided critical region) was used to identify the relationship between the indicators.

Results

The medians of the gluten-free diet duration were 9 (Q1-Q3 6–12) years in the CD group and 4 (Q1-Q3 3–5) years in the NCGS group; the difference is not significant ($p = 0.087$). Diet duration and the patient’s age correlated

with the faecal content of *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, their ratio (*F/B*), and *Actinobacteria* and did not correlate with the content of “other” types.

The content of *Bacteroidetes* was 28.4 (Q1-Q3 9.195–37.83) % in patients with CD and 24.98 (Q1-Q3 9.615–30.597) % in patients with NCGS, $p = 0.565$ (Fig. 1).

The graph shows no difference in this indicator between the groups of patients with gluten sensitivity ($p = 0.565$). Thus, the *Bacteroidetes* content does not differ in patients on GFD.

The *Firmicutes* content was 53.47 (Q1-Q3 49.98–56.798) % in patients with CD and 53.0 (Q1-Q3 48.12–68.53) % in patients with NCGS, $p = 0.763$ (Fig. 2).

As shown in Fig. 2, there is no difference between the patients with gluten sensitivity groups in this indicator ($p = 0.763$).

The *Actinobacteria* content was 4.8 (Q1-Q3 3.82–6.84) % in CD patients and 5.37 (Q1-Q3 4.09–7.77) % in NCGS patients, $p = 0.572$ (Fig. 3). There is no difference between the groups of patients in this indicator.

We found a moderate positive correlation between *Actinobacteria* content and diet duration ($p = 0.397$, $p = 0.03$, Fig. 4).

The *F/B* ratio was 1.996 (Q1-Q3 1.35–6.85) in patients with CD and 2.0 (Q1-Q3 1.65–7.58) in patients with NCGS, $p = 0.681$ (Fig. 5).

As shown in Fig.5, there is no difference between the groups of patients in this indicator as well ($p = 0.681$).

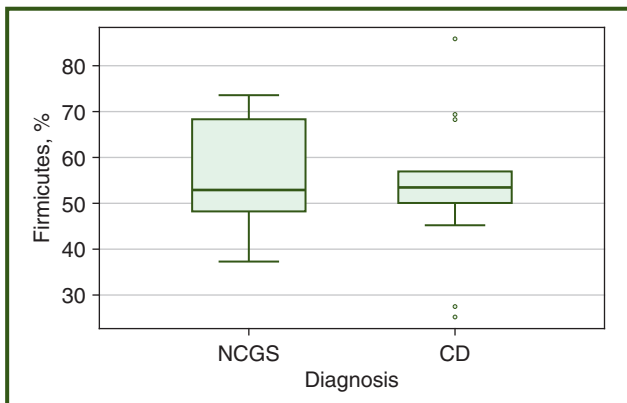


Figure 2 — Faecal content of *Firmicutes* in the study groups, %

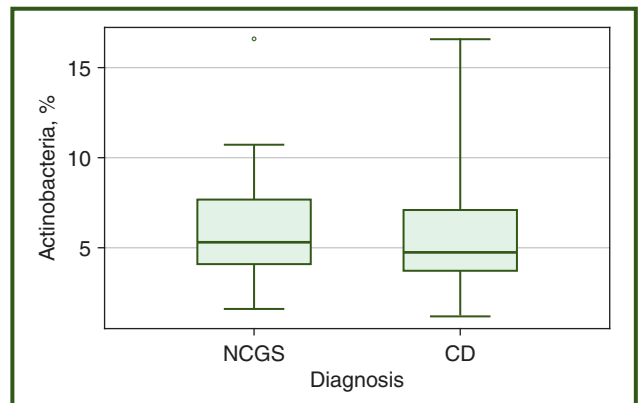


Figure 3 — Faecal content of *Actinobacteria* in the study groups, %

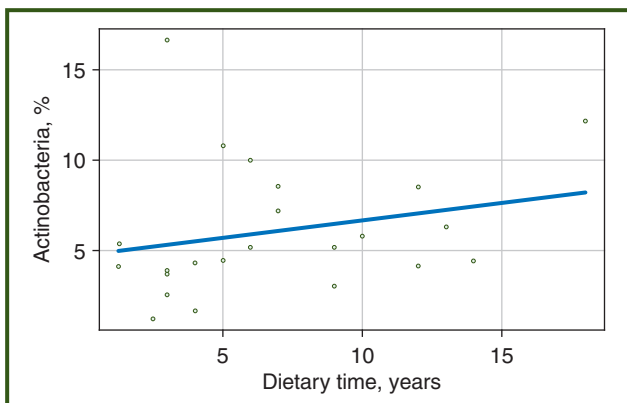


Figure 4 — Correlation between *Actinobacteria* faecal content and diet duration

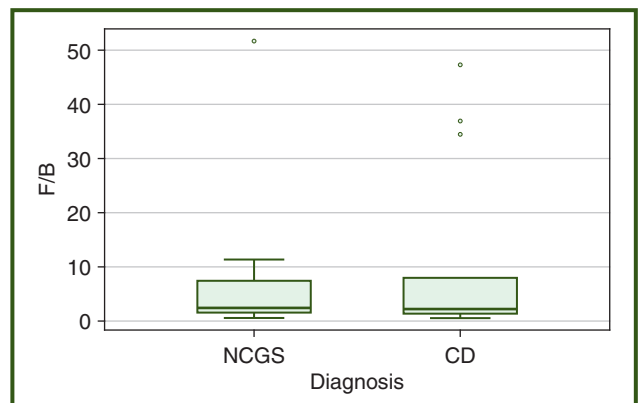


Figure 5 — *F/B* ratio in the studied groups

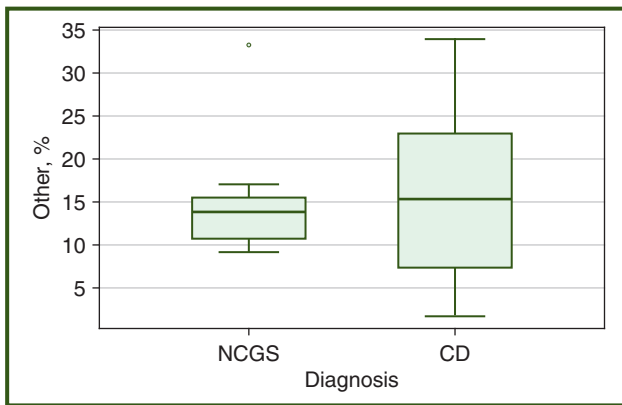


Figure 6 — Faecal content of “other” types of intestinal microflora in the study groups, %

The content of “other” types of intestinal microflora was 15.39 (Q1–Q3 7.44–22.33) % in CD patients and 13.78 (Q1–Q3 10.65–15.58) % in NCGS patients, $p = 0.936$ (Fig. 6).

As shown in Fig. 6, there were no differences ($p > 0.9$) between groups for this indicator.

In the last step, we run logistic regression to check the possible impact of the microbiome phylae on the diagnosis. The objective variable was the diagnosis, and the explanatory were the microbiome phylae. Running this regression, we did not find any significant influence. When adding the patient’s age and DD, the algorithm showed that only DD, adjusted for age and *Firmicutes* level, showed significant influence.

Discussion

Our study did not find a difference between the composition of the IM in patients with CD and NCGS. In our opinion, the features of IM in the examined patients indicate that the causal factor of the IM changes is the observance of a GFD.

The logistic regression algorithm showed that only DD, adjusted for age and *Firmicutes* level, significantly influenced the patient’s diagnosis. This means the patient’s diagnosis cannot be established based on IM indicators (we did not provide OR because this influence cannot be used in actual practice). Thus, overall IM composition in patients with CD and NCGS is not significantly different. We found a relatively small number of studies that compare CD and NCGS patients’ IM, and their findings are slightly controversial [17, 18]. A significant part of studies shows results similar to ours, although researchers in nearly all studies analyse IM on the genus, not phyla, level. For example, J.F. Garcia-Mazcorro et al. (2018) shows that *Ruminococcaceae* (*Firmicutes*) content is elevated in NCGS patients compared to healthy people [19], and many other studies showed that *Firmicutes* content is decreased in CD [17, 18]. In our study, the NCGS group had a slightly higher *Firmicutes* level than CD group, but the difference was insignificant. In our opinion, the significance was not achieved because the difference in genus content was insufficient to give the difference in phyla level. We think the IM similarity we saw in our groups is due to the influence of the GFD and high inter-individual variability [19].

Conclusions

We observed similar intestinal microbiome features in patients with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity.

Intestinal microbiome constituents widely correlate with the time of a gluten-free diet. The detected intestinal microbiome changes are most likely to be a consequence of dietary interventions of such patients, namely the effect of maintaining a gluten-free diet.

References

- Shewry P.R., Hey S.J. The contribution of wheat to human diet and health. *Food and Energy Security*. 2015. 4(3). 178–202. doi: 10.1002/fes3.64.
- Al-Toma A. et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal*. 2019. 7(5). 583–613. doi: 10.1177/2050640619844125.
- Губська О.Ю. Способи та алгоритми діагностики та лікування целиакії з урахуванням сучасних діагностичних можливостей регіонів України (*Bogomolets National Medical University*, 2019). URL: <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/852>.
- Губська О.Ю. Целиакія: поширеність, особливості клінічного перебігу, діагностики, лікування та одужання хворих: Дис... д-ра мед. наук: 14.01.36 / Олена Юрїївна Губська. Київ, 2009. 378 с. (*Bogomolets National Medical University*, 2009).
- Catassi C. et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts’ Criteria. *Nutrients*. 2015. 7(6). 4966–4977. doi: 10.3390/nu7064966.
- Singh P. et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018. 16(6). 823–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
- Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *Journal of Asthma and Allergy*. 2016. 13. doi: 10.2147/jaa.s81550.
- Vasagar B. et al. World epidemiology of non-celiac gluten sensitivity. *Minerva Gastroenterology*. 2017. 63(1). doi: 10.23736/s1121-421x.16.02338-2.
- Bai J.C., Ciacci C. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2017. 51(9). 755–768. doi: 10.1097/mcg.0000000000000919.
- D’Argenio V., Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clinica Chimica Acta*. 2015. 451. 97–102. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.003.
- Wang Z.-K. Upper gastrointestinal microbiota and digestive diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2013. 19(10). 1541. doi: 10.3748/wjg.v19.i10.1541.
- Cukrowska B. et al. Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota — key players in the pathogenesis of celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2017. 23(42). 7505–7518. doi: 10.3748/wjg.v23.i42.7505.
- Bonder M.J. et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Medicine*. 2016. 8(1). doi: 10.1186/s13073-016-0295-y.
- Zhang B.-W. et al. A Widely Applicable Protocol for DNA Isolation from Fecal Samples. *Biochemical Genetics*. 2006. 44(11–12). 494–503. doi: 10.1007/s10528-006-9050-1.
- Koliada A. et al. Association between body mass index and *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiology*. 2017. 17(1). doi: 10.1186/s12866-017-1027-1.
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation*. 2012. 48(3). 452–458. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
- Sanz Y. Microbiome and Gluten. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015. 67(Suppl. 2). 27–42. doi: 10.1159/000440991.

18. Transth E.L., Dale H.F., Lied G.A. Comparison of gut microbiota profile in celiac disease, non-celiac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome: a systematic review. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2020. 31(11). 735–745. doi: 10.5152/tjg.2020.19551.

19. Garcia-Mazcorro J. et al. First Insights into the Gut Microbiota of Mexican Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Nutrients*. 2018. 10(11). 1641. doi: 10.3390/nu10111641.

20. Dieterich W. et al. Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity. *Clinical Nutrition*. 2019. 38(2). 697–707. doi: 10.1016/j.clnu.2018.03.017.

Received 04.05.2023

Revised 20.05.2023

Accepted 25.05.2023 ■

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>

A.A. Kuzminets, PhD, Teaching Assistant at the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatology of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: andrewkuzminets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6400-1027>

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>

O.K. Koliada, PhD, CEO at Molecular Genetic Laboratory "Diagen", Kyiv, Ukraine; e-mail: alex.genetic@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7271-1942>

V.V. Moseiko, Researcher at Molecular Genetic Laboratory "Diagen", Kyiv, Ukraine; e-mail: moseykovlad@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6539-2274>

O.A. Dolko, Clinical Fellow at the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatology of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: alexey.dolko@ukr.net

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

Information about funding. No funding required.

Authors' contribution. Gubska O.Y. — concept and design of the article; A.A. Kuzminets — article writing, statistical analysis; Denesiuk O.R. — the search and analysis of the scientific articles, article writing, statistical analysis; O.K. Koliada — organization and consulting on PCR research; V.V. Moseiko — consulting and conducting PCR; O.A. Dolko — recruitment of patients and material.

Губська О.Ю.¹, Кузьмінець А.А.¹, Денесюк О.Р.¹, Коляда О.К.², Мосейко В.В.², Долько О.А.¹

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Генетична лабораторія «Діаген», м. Київ, Україна

Особливості мікробіому кишечника в пацієнтів із глютенчутливими захворюваннями, які дотримуються безглютенової дієти

Резюме. Актуальність. Кишковий дисбіоз пов'язаний із порушенням як кількісного, так і якісного складу мікробіоти кишечника, що призводить до шлунково-кишкових розладів. До них належать функціональні розлади травлення, органічні захворювання та особливі стани, якими вважаються реакції харчового несприйняття злакових, а саме непереносимість глютену без целиакії (НГБЦ) та целиакія. Безглютенова дієта (БГД) — це єдиний дієвий метод лікування целиакії та НГБЦ. Окремим питанням, що підлягає вивченню, є особливості кишкового мікробіому (КМ) у пацієнтів із глютензалежними захворюваннями та зв'язок останніх із БГД. **Мета дослідження:** дослідити особливості кишкового мікробіому в осіб із глютенчутливими захворюваннями, які перебувають на БГД. **Матеріали та методи.** У дослідження увійшли 25 осіб із непереносимістю глютену, 14 (56 %) із них мали целиакію та 11 (44 %) — НГБЦ, усі дотримувались агліадинової дієти. Уміст у калі *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, інших представників кишкового мікробіому (показник «інші» відображає загальний відсоток усієї бактеріальної ДНК, крім представників, наведених вище) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі в генетичній лабораторії Діаген (Київ). Також підраховували співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B). **Результати.** Уміст бактерій типу

Bacteroidetes становив 28,4 (Q1-Q3 9,195–37,83) % у хворих на целиакію та 24,98 (Q1-Q3 9,615–30,597) % у пацієнтів із НГБЦ, $p = 0,565$; *Firmicutes* — 53,47 (Q1-Q3 49,98–56,798) та 53,0 (Q1-Q3 48,12–68,53) %, відповідно, $p = 0,763$; типу *Actinobacteria* — 4,8 (Q1-Q3 3,82–6,84) й 5,37 (Q1-Q3 4,09–7,77) %, $p = 0,572$. Було знайдено позитивну кореляцію середньої сили цього показника з тривалістю перебування на агліадиновій дієті ($p = 0,397$, $p = 0,03$). Співвідношення F/B дорівнювало 1,996 (Q1-Q3 1,35–6,85) у осіб із целиакією та 2,0 (Q1-Q3 1,65–7,58) у пацієнтів із НГБЦ. Вміст «інших» типів кишкової мікрофлори становив 15,39 (Q1-Q3 7,44–22,33) % у хворих із целиакією та 13,78 (Q1-Q3 10,65–15,58) у пацієнтів із НГБЦ, $p = 0,936$. **Висновки.** В осіб із целиакією та НГБЦ спостерігаються суттєві зміни КМ в бік підвищення вмісту *Bacteroidetes* за рахунок зниження рівнів *Firmicutes* й *Actinobacteria*. Співвідношення F/B виявилось настільки ж показовим, наскільки показовою є різниця між його складовими. Ступінь змін у КМ прямо залежить від часу перебування на агліадиновій дієті. Виявлені зміни КМ, найімовірніше, є наслідком особливостей харчування таких хворих, а саме побічним ефектом дотримання БГД.

Ключові слова: целиакія; безглютенова дієта; непереносимість глютену без целиакії; мікробіом

M.V. Stoikevych, Yu.A. Gaydar, O.M. Tatarchuk, D.F. Mylostyva, T.S. Tarasova, O.P. Petishko
State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Dnipro, Ukraine

Connection of immunological markers with morphological manifestations in ulcerative colitis

Abstract. Background. Inflammatory bowel diseases, including ulcerative colitis and Crohn's disease, are an urgent problem of modern gastroenterology. Therefore, the discovery of new laboratory approaches makes it possible to assess the degree of the disease. Purpose: to reveal the relationship between morphological manifestations and immunological indicators in patients with ulcerative colitis. **Materials and methods.** The studies were conducted on biological material (blood and colonic biopsy samples) of 90 patients with ulcerative colitis. The thickness of the mucosa, density of the inflammatory infiltrate and its composition, crypt sizes, their architectonics, the presence of crypt abscesses, atrophic and fibrotic changes were calculated in biopsies by morphological and morphometric methods. Immunological studies included the evaluation of mononuclear cells, the levels of B-lymphocytes, interleukin-10, tumor necrosis factor α , immunoglobulins (Ig) A, M, G. **Results.** The histological activity of the disease was determined by an increased level of inflammatory infiltrate ($14,431.4 \pm 483.3$ per 1 mm^2 of stroma) and the presence of many neutrophilic granulocytes (212.2 ± 20.9 per 1 mm^2 of stroma) and lymphocytes ($2,922.8 \pm 76.6$ per 1 mm^2 of stroma) in it. Also, some patients had crypt abscesses (36.7 % of the total number of patients) and breaches in the epithelial integrity (54.4 % of the total number of patients). A correlation was found between the level of CD22+ lymphocytes and some morphometric parameters: the width of the crypts ($r = 0.27$; $P < 0.01$) and the height of the surface epithelium ($r = 0.30$; $P < 0.01$); between IgM concentrations and cellular density of mucosal infiltrate ($r = 0.29$; $P < 0.01$), neutrophils ($r = 0.28$; $P < 0.01$) and basophils ($r = 0.24$; $P < 0.05$); level of IgA and macrophages ($r = 0.21$; $P < 0.05$), lymphocytes ($r = 0.24$; $P < 0.05$), basophils ($r = 0.25$; $P < 0.05$). **Conclusions.** It is shown that some morphological and morphometric indicators are related to immunological parameters. It was found that the elevated level of cytokines correlates with the activity of inflammation in patients with ulcerative colitis. The level of CD22+ lymphocytes and changes in some morphometric indicators (crypt width and surface epithelium height) are directly related to an increase in inflammatory processes in the intestinal mucosa.

Keywords: inflammatory bowel diseases; ulcerative colitis; cytokines; immunoglobulins; inflammatory infiltrate; crypt abscesses

Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic immune-mediated inflammatory disease that predominantly affects the gastrointestinal tract (GIT) and is represented by the main nosological forms: ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease [10]. As a chronic disease, UC causes inflammatory reactions and an immune response in the colonic mucosa (CM) [27]. The disease is mainly detected in the age of 20–40 years, but it can occur at any age. The most com-

mon clinical symptoms are gastrointestinal distress, such as abdominal pain, bloody or mucous diarrhea, nausea, and vomiting; however, general symptoms, including fever, weight loss, and anemia, are also common. UC is characterized by alternating periods of clinical relapse and remission [19].

The pathogenesis of UC involves damage of the CM and deterioration of its digestive and absorptive functions. Inflammation of the CM plays a significant role in the pathogenesis of UC, leading to ulceration. The changes observed

in the intestinal mucosa are localised in the rectum and extend proximally to other parts of the colon. Inflammation of the CM occurs due to an imbalance between the expression of proinflammatory and anti-inflammatory factors and the migration of neutrophils to the damaged area, which leads to the activation of inflammation. Although UC is constantly being researched, its exact pathogenesis is not fully understood; however, it is known that UC is associated with an excessive immune response to environmental factors or resident microbiota in genetically predisposed subjects, and immune status plays a crucial role in increasing intestinal permeability and impairing barrier function. However, various biological compounds can be detected in patients that cause damage to the GI tract [14, 24].

UC is primarily associated with chronic inflammation, possibly resulting from an activated immune response to the gut microbiota and/or food antigens. In order to analyse the pathogenesis of UC at the molecular level, it is necessary to have a good knowledge of the cellular populations of the CM. The GI tract is lined by a single-layer columnar epithelium with a thin brush border, which is essential for maintaining intestinal homeostasis and functions as a physical, biochemical barrier and a focal point for immune defense and crosstalk between bacteria and immune cells [5, 7]. Intestinal stem cells, responsible for the rapid renewal of the intestinal epithelium, are located at the base of these crypts and develop into temporary proliferative cells that differentiate as they pass through the transition zone, where intestinal epithelial cells eventually emerge into the lumen at the top of the crypts [22]. The epithelium consists of various subtypes of specialised intestinal epithelial cells (absorptive, goblet, enteroendocrine, Paneth, M cells), which all differentiate from epithelial stems, which are functionally different in nature and are necessary for maintaining intestinal homeostasis [2, 21]. A reliable histological criterion and indicator of colitis activity is the detection of neutrophils (not single ones) in the crypt epithelium (crypts). The appearance of crypt abscesses indicates the beginning of erosion formation and can be interpreted as moderate inflammation activity, and the detection of erosions and ulcers will be considered as a manifestation of its severe activity [3, 16].

It is assumed that one of the key defects of the immune system that leads to the development of UC is a disruption of the process of recognition of common infectious molecular patterns by dendritic cells, which in turn triggers the activation of cellular and humoral immunity reactions and hyperactivation of proinflammatory signaling pathways [29]. These factors determine the development of a systemic inflammatory process with a predominant localisation in the CM. Prolonged activation of the cellular-humoral link, antigenic aggression lead to a breakdown of immunological tolerance and the formation of autoimmune inflammation, in the development of which immunoregulatory disorders play a significant role [9].

An understanding of the clinical and endoscopic features of UC is crucial for making a timely diagnosis. The full range of available tools should be used to accurately diagnose IBD, including medical history, clinical presentation, non-invasive and invasive imaging (endoscopy), and histological interpretation. The diagnosis of IBD is considered reliable only with

histological confirmation. The main significance of histological features is that they are crucial in assessing the activity and severity of the disease and, therefore, have great clinical and prognostic value. Many studies have been conducted on immunological disorders in UC and leave no doubt that the immunopathogenesis of this disease is formed with the participation of all parts of the immune system [8, 25, 26, 28].

The purpose of our studies was to identify the relationship between the morphological changes and the immunological profile of the CM in patients with UC.

Materials and methods

Ninety patients with ulcerative colitis who were in the inpatient department of intestinal diseases of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" were examined. Diagnosis was established on the basis of endoscopic examination of the colon. Endoscopy was performed in all patients according to generally accepted methods using Olympus EVIS EXERA III equipment (Japan).

Morphological and morphometric evaluation were carried out in the pathomorphology laboratory of the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The biopsied material was fixed in a 10.0% solution of neutral formalin, dehydrated in alcohols of increasing concentration and embedded in paraffin. To study the general histological structure of the mucous membrane, sections of biopsies with a thickness of 5–7 μm were cut with the help of a rotary microtome PM60-EKA. Staining of the samples was carried out according to the standard method with hematoxylin-eosin.

For morphometric research, sections were photographed using an XSZ-21 light microscope (Micro Med, Ukraine) and measured using ImageJ 1.45S software (National Institutes of Health, USA). Morphometric studies of histological preparations included: measurement of the depth of the crypts (μm), height of the surface epithelium (μm), height of the epithelium of the crypts (μm), the number of goblet cells in the epithelium of the crypts per 100 cells, the density of the cellular infiltrate and the number of inflammatory cells (per 1 mm^2 of stroma).

The material for the study of immunological parameters was venous blood, which was taken from the ulnar vein in a volume of 10 ml on an empty stomach. Mononuclear cells were isolated from the patients' peripheral venous blood in a density gradient of 1.077 g/cm. The level of B-lymphocytes was determined using monoclonal antibodies to CD22+ (Sorbert).

Determination of the quantitative serum content of Ig of classes A, M, G was performed by ELISA using test systems Granum Ltd. (Ukraine) according to the manufacturer's recommendations. Serum levels of IL-10 and TNF- α were determined by ELISA using test systems of Wuhan Fine Biotech Co., Ltd (China). ELISA was performed using a Stat Fax 303 Plus (USA).

Statistical processing of the results was performed using the Statistica 10.0 software package. The statistical analysis of the data included the calculation of the mean (M) and standard error (m) of indicators with a normal distribution of data, the median (Me) and the lower and upper quartiles

(Q1; Q3) for data that did not have a normal distribution. The Shapiro-Wilk test was used to test the normality of the distribution. The comparison of mean values of variables was carried out using the non-parametric Mann-Whitney U test. Statistical significance was assessed at a level not lower than 95.0 % ($p < 0.05$). Correlation between indicators were assessed using significant Spearman correlation coefficients (r).

Results

In the majority of patients (49 patients), microscopic examination of colon biopsies showed a violation of the integrity of the epithelium: ulcers were 4.7 times more frequent than erosion (3 patients) (Table 1).

In 22 patients with UC (24.4 %), crypt architecture distortion was noted (shortening, deformation, branching, decrease in the number and/or uneven distribution of goblet cells). Such phenomena are typical for this disease. The histological activity of UC was determined by the presence of the epithelium damage mediated by neutrophils, which, in some cases, took the form of neutrophilic infiltration of the epithelium of the crypts (cryptitis), accumulation of neutrophils in the lumen of the crypts (crypt abscesses) or infiltration of the surface epithelium with mucosal ulcers formation. The chronic nature of UC was determined by changes in the architecture of the crypts and basal lymphoplasmacytosis of the CM (lymphoplasmacytic infiltrate between the bases of the crypts). The architectural change took the form of shortened (by the presence of space between the bottom of the crypts and the upper edge of the muscular shell) and branched crypts (Fig. 1).

Attention is drawn to the fact that individual structural disorders (loss of glands, decrease in the number of goblet cells) can be interpreted as an analogue of the histological activity of UC.

Moderately expressed inflammatory infiltration (focal or diffuse) of the lamina propria of the mucous membrane was noted in more than half of the patients. Increased infiltration of the CM in UC was present in a third of patients. Mild infiltration was less common in patients (13.3 % of

cases). Inflammatory infiltration was detected together with the presence of crypt abscesses. Crypt abscesses, as a typical sign of UC, were found in 55.6 % of cases, and single crypt abscesses were found almost twice as often as multiple ones. Atrophic changes of the mucous membrane appeared 3.1 times more often than fibrous changes, and dysplasia was diagnosed in 9 patients (10.0 %).

From a morphological point of view, morphometric parameters are the most informative signs for an objective evaluation of the diagnosis of UC. Morphometry characterizes the course of inflammatory and reparative processes, restoration of the morphofunctional state and local immunity of the CM. Microscopic examination of colon biopsies from patients with UC revealed inflammatory cell infiltration both in the lamina propria and in the lumen of the crypts, which indicates the development of cryptitis and the formation of crypt abscesses. The density of the cellular infiltrate in UC according to the morphometry was 1.35 times higher than the density of the cellular infiltrate according to morphological staining. Inflammatory infiltration was represented by neutrophilic and eosinophilic leukocytes, macrophages, basophils, fibroblasts and lymphocytes (Table 2).

It should be noted that neutrophilic leukocytes are not found in a healthy intestine. These cells are the first links of the body's immune defense and are the first to be found in the focus of inflammation. With the death and degranulation of neutrophils in a pathological cell, an excessive amount of leukocyte elastase enters the blood, which is characterized by a powerful proteolytic and destructive potential and plays an important role in the pathogenesis of inflammation. Normally, eosinophils are present in the mucous membrane of the digestive organs except the esophagus. In the healthy intestine, eosinophils are found no more than 3–5 per field of view. In IBD, the presence of a high number of eosinophilic leukocytes in the mucosa indicates increased inflammatory processes in the intestinal tissues [4].

The increase in UC activity leads to an increase in inflammatory cell infiltration of the CM, as evidenced by an increase in the density of the cell infiltrate; the severity of inflammatory changes in the crypts and an increase in the number of crypt abscesses; decrease in the number of cases with focal infiltration in the lamina propria and increase in the number of cases with diffuse infiltration; the spread of inflammatory cell infiltration from the surface parts of the lamina propria to its deep parts with subsequent involvement of its thickness; an increase in the cell infiltration, infiltration by plasma cells, T-lymphocytes, macrophages, and neutrophilic leukocytes. Macrophage cells and basophils were characterized by a diffuse or focal location (in areas of ulcers, erosions, and damaged surface epithelium). Damage to the epithelial barrier and tissues causes an immune response, which leads to chronic inflammation and excessive synthesis of the extracellular matrix components and intestinal fibrosis, which is confirmed by the presence of a large number of fibroblasts in the CM.

The median level of the relative content of B-lymphocytes in the examined patients did not differ significantly from the control values (Table 3). At the same time, a significant decrease in the number of IgM (2.0 times, $p < 0.05$) and IgG (1.4 times, $p < 0.05$) was found.

Table 1 — Morphological changes in the CM in patients with UC, n (%)

Index	UC (n = 90)
Violations of the integrity of the epithelium	49 (54.4)
Erosions	14 (15.6)
Ulcers	3 (3.3)
Crypt abscesses solitary	33 (36.7)
Crypt abscesses multiple	17 (18.9)
Infiltration:	
— mild	12 (13.3)
— moderate	49 (54.4)
— severe	34 (37.8)
Fibrosis	18 (20.0)
Atrophy	56 (62.2)
Dysplasia	9 (10.0)
Crypt architecture distortion	22 (24.4)

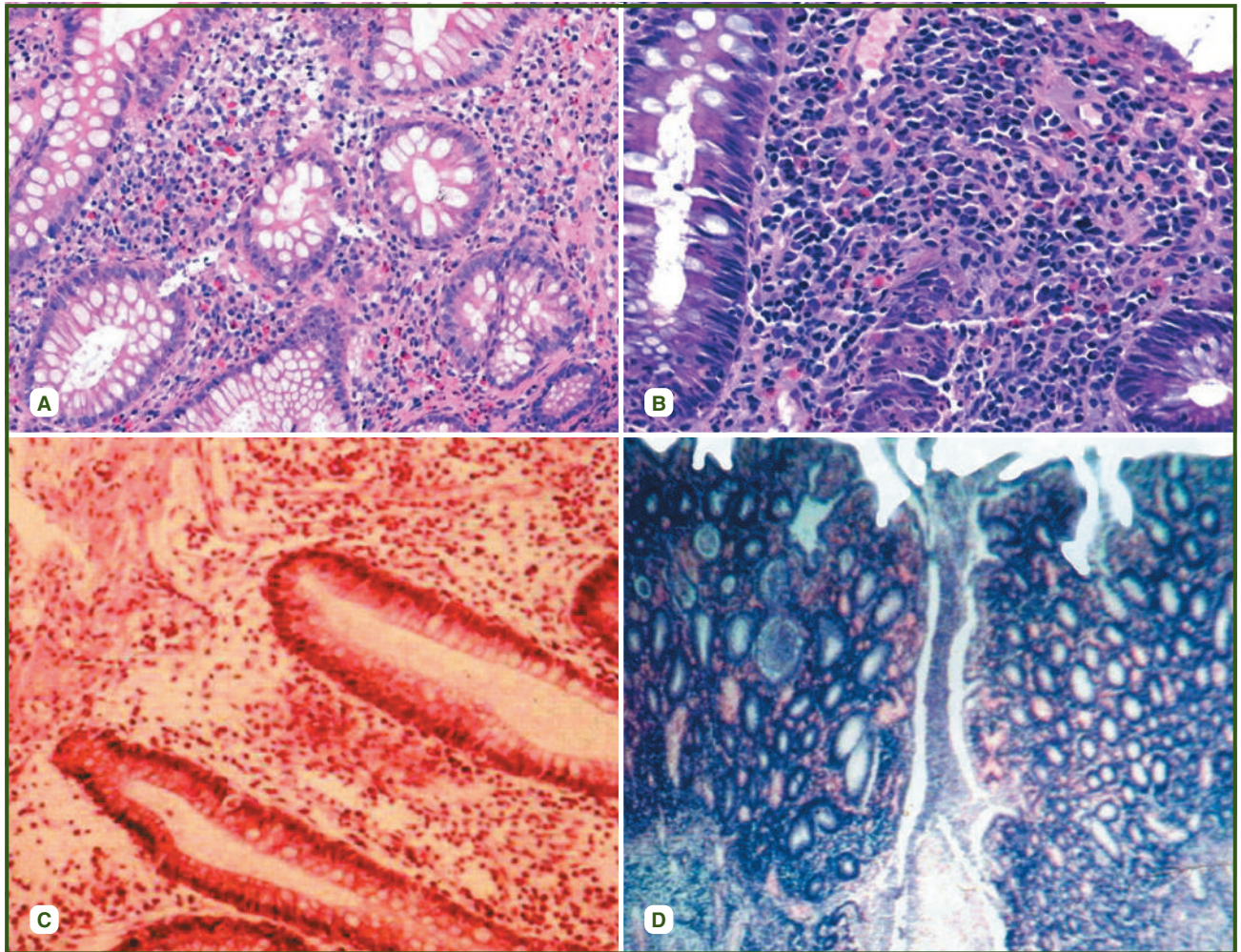


Figure 1 — Ulcerative colitis: A) architectural changes, advanced eosinophilia ($\times 200$); B) infiltration by lymphocytes, eosinophils and plasma cells of the lamina propria ($\times 400$); C) in the center of the inflammatory infiltrate, a crypt abscess. Hematoxylin-eosin staining ($\times 200$); D) a small narrow ulcer at the site of a crypt abscess. Hematoxylin-eosin staining ($\times 200$)

The concentration of TNF- α in patients with UC was significantly higher by 9.9 times ($p < 0.05$) compared to the control group. Meanwhile, the median level of IL-10 in these patients (5.4 times, $p < 0.05$) was significantly reduced compared with the control group.

According to the results of the correlation analysis, the level of CD22+ lymphocytes was associated with such morphometric parameters as crypt width ($r = 0.27$; $P < 0.01$) and height of the surface epithelium ($r = 0.30$; $P < 0.01$) (Fig. 2).

There was also a correlation between the concentration of IgM and the cellular density of the CM infiltrate ($r = 0.29$; $P < 0.01$), neutrophils ($r = 0.28$; $P < 0.01$) and basophils ($r = 0.24$; $P < 0.05$); IgA levels and macrophages ($r = 0.21$; $P < 0.05$), lymphocytes ($r = 0.24$; $P < 0.05$) and basophils ($r = 0.25$; $P < 0.05$).

Discussion

From a clinical-morphological point of view, to provide an objective assessment of the establishment of a histological diagnosis, the most informative are the morphometric parameters that most accurately characterize the course of the inflammatory state and reparative processes, the restoration of the morpho-functional state of the intestinal mucosa [3].

Table 2 — Morphometric changes in the CM in patients with UC

Parameters	UC (n = 90)
Crypt depth, μm	427.8 \pm 10.6
Crypt width, μm	28.7 \pm 0.7
Height of the crypt epithelium, μm	41.6 \pm 1.2
Height of the surface epithelium, μm	41.1 \pm 1.4
Thickness of the mucous membrane, μm	418.2 \pm 11.8
Target density of the infiltrate, per 1 mm ² of stroma	14431.4 \pm 483.3
Lymphocytes	2922.8 \pm 76.6
Neutrophils	212.2 \pm 20.9
Eosinophils	332.5 \pm 17.2
Fibroblasts	2300.8 \pm 59.5
Macrophages	369.7 \pm 16.2
Basophils	306.1 \pm 10.6
Goblet cells, per 1 crypt	28.1 \pm 0.9

Table 3 — Indicators of immune status in patients with ulcerative colitis, Me (Q1; Q3)

Indicators, units of measurement	UC (n = 90)	Control group (n = 15)
Leukocytes, 10 ⁹ /l	6.75 (5.4; 8.3)	5.3 (4.2; 6.15)
Lymphocytes, %	30.0 (24.0; 40.0)	28.0 (25.0; 33.0)
Lymphocytes, 10 ⁹ /l	1.9 (1.5; 2.7)	1.59 (1.32; 1.81)
CD22+, %	17.0 (14.0; 21.3)	14.0 (12.0; 17.0)
CD22+, 10 ⁹ /l	0.33 (0.25; 0.48)	0.24 (0.2; 0.31)
IgA, g/l	1.91 (1.63; 2.2)	1.64 (1.23; 2.63)
IgM, g/l	0.76 (0.67; 0.92)*	1.54 (1.56; 2.0)
IgG, g/l	8.9 (7.7; 9.9)*	12.75 (11.75; 14.24)
IL-10, pg/ml	1.4 (0.2; 2.53)*	7.55 (5.3; 23.2)
TNF-α, pg/ml	4.95 (2.58; 9.98)*	0.5 (0.35; 1.35)

Note. * — *p* < 0.05 significance of differences compared to the control group.

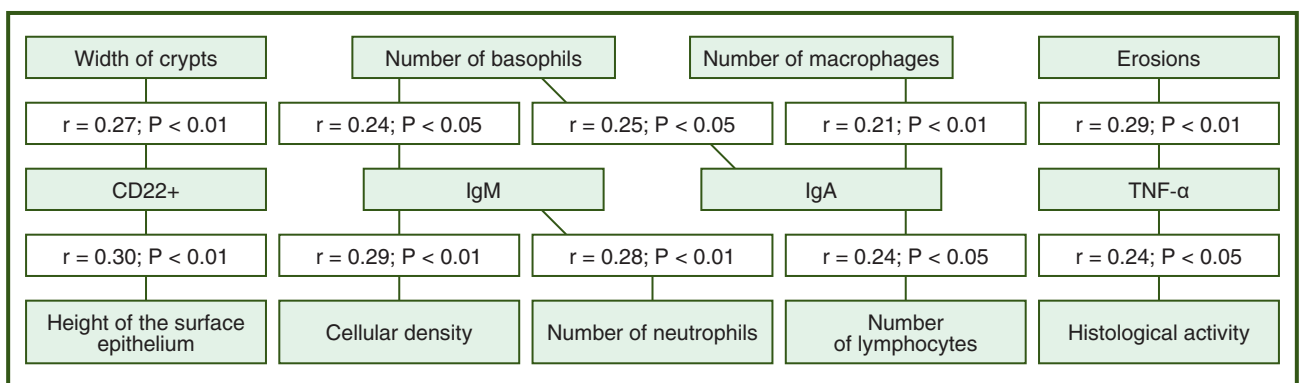


Figure 2 — Correlations of morphometric changes in the CM with indicators of immune status in patients with ulcerative colitis

The general histological pattern identified in UC is a change in the architecture of the intestinal epithelium, characterized by shortening and reduced branching of the crypts. Our studies showed that in some patients with UC, the crypts have branched, shortened crypts, which indicates atrophic changes during the development of the disease. When microscopically examining the colon biopsies of patients with UC, inflammatory cell infiltration both in the lamina propria and in the lumen of the crypts indicates the development of cryptitis and the formation of crypt abscesses, which were also found in some histological preparations. Such morphometric indicators as the height and width of the crypts can be considered as signs of atrophy of the intestinal glands [22].

Attention is drawn to the fact that during a recurrent course, the maximum infiltration of the CM was determined mainly due to neutrophilic and eosinophilic granulocytes, which determined the activity of inflammation [6, 11]. The development of fibrotic changes is regulated by macrophages, since macrophages are always located near fibroblasts that produce collagen and regulate fibrosis regardless of direct interaction with myofibroblasts [7].

The precise mechanisms that contribute to the development of UC remain unclear, but significant progress has been made recently and it has been shown that the immune response plays a major role in the pathogenesis of UC. Inflammation promotes lymphocyte activation through increased activity of antigen-presenting cells (macrophages

and dendritic cells) in IBD [12, 15]. Th17-cells play a dual role: on the one hand, they secrete proinflammatory cytokines (IL-17, TNF-α), and on the other hand, cytokines that protect the intestinal epithelium (IL-10, IL-22). Therefore, the correlations of IL-10 with inflammatory cells number do not contradict the literature [13, 18].

B-lymphocytes play an important role alongside T-cells. B-cells are responsible for the synthesis of antibodies, presentation of antigen to T-cells, and adaptation of the inflammatory response by secreting IL-2, IL-4, interferon-gamma (IFN-γ), transforming growth factor-beta (TGF-β), and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). Plasma cells secrete Ig A, which inhibits the infiltration of pathogens and helps maintain a homeostatic balance between the host and the commensal microbiota [11, 20, 25]. Immunoglobulins are secreted by plasma cells as a result of the complex interaction of T- and B-cells, antigens, antigen-presenting cells. Immunoglobulin deficiency, primary or secondary, is a type of humoral immune system disorder due to the quantitative or qualitative inability of plasma cells to secrete immunoglobulins. Serum IgM levels reflect the immune response to inflammatory processes in UC [6, 12].

TNF-α is one of the most important cytokines mediating intestinal inflammation, and its increased expression correlates with inflammation activity in patients with UC [14], which was confirmed in our studies. Namely, in patients with UC, TNF-α content was found to be associated with a high

degree of infiltration ($r = 0.23$; $P < 0.05$), edema ($r = 0.36$; $P < 0.01$), histologic activity ($r = 0.240$; $P = 0.026$) and erosions ($r = 0.293$; $P = 0.006$).

IL-10 can be produced by a variety of immune cells, including macrophages, mast cells, natural killer cells, eosinophils, neutrophils, CD4+, CD8+ T-cells, and B-cells [23, 26]. In addition to its anti-inflammatory role, IL-10 enhances immune response, such as immunoglobulin production by B-cells, cytotoxicity of natural killer cells and CD8+ T-cells, and thymocyte proliferation [16, 26]. Elevated levels of IL-10 indicate upregulation during the healing of intestinal CO, which is confirmed with the correlation between IL-10 levels and inflammatory infiltrate cells [1, 28]. In the UC patients we examined, elevated levels of proinflammatory cytokines (TNF- α) in the blood do not induce the secretion of anti-inflammatory cytokines (IL-10), which leads to excessive activation of macrophages, maintenance of the inflammatory process, and disease progression.

Conclusions

1. The detected changes in the cellular composition of the CM, especially the significant granulocytic (neutrophilic and eosinophilic) infiltration of its surface and deep layers, reflect the significant severity of the inflammation. Morphometric examination revealed a decreased crypt depth, crypt epithelium height and the number of goblet cells with a simultaneous increase in the height of the surface epithelium, which confirms the deep destructive changes in the CM.

2. Correlations between the level of IgM and the total cell density of the CM ($r = 0.29$; $P < 0.05$), the level of neutrophils ($r = 0.28$; $P < 0.01$), basophils ($r = 0.24$; $P < 0.05$); immunoglobulin IgA and macrophages ($r = 0.21$; $P < 0.05$), lymphocytes ($r = 0.24$; $P < 0.05$) and basophils ($r = 0.25$; $P < 0.05$) was found. The established links between humoral immunity parameters and morphological changes in the CM indicate the involvement of B-lymphocytes and immunoglobulins in the development and progression of UC.

3. There were correlations between TNF- α levels and a high degree of infiltration ($r = 0.23$; $P < 0.05$), UC edema ($r = 0.36$; $P < 0.01$) and the presence of UC erosions ($r = 0.29$; $P < 0.01$).

References

- Adams S.M., Close E.D., Shreenath A.P. *Ulcerative Colitis: Rapid Evidence Review. American Family Physician.* 2022. Vol. 105. № 4. P. 406-411.
- The Intestinal Epithelium: Central Coordinator of Mucosal Immunity / J.M. Allaire et al. *Trends in Immunology.* 2018. Vol. 39. № 9. P. 677-696. doi: 10.1016/j.it.2018.04.002.
- Significance of intestinal alkaline phosphatase in predicting histological activity of pediatric inflammatory bowel disease / B.B. Ateş et al. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2022. Vol. 64. № 6. P. 1068-1076. doi: 10.24953/turkjped.2021.5413.
- Azad S., Sood N., Sood A. *Biological and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis: a prospective study. Saudi J Gastroenterol.* 2011. Vol 17. № 3. P. 194-8.
- Alternative therapy in the prevention of experimental and clinical inflammatory bowel disease. impact of regular physical activity, intestinal alkaline phosphatase and herbal products / J. Bilski et al. *Current Pharmaceutical Design.* 2020. Vol. 26. № 25. P. 2936-2950. doi: 10.2174/1381612826666200427090127.
- Clarke K., Chintanaboina J. *Allergic and Immunologic Perspectives of Inflammatory Bowel Disease. Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* 2019. Vol. 57. № 2. P. 179-193. doi: 10.1007/s12016-018-8690-3.
- Drury B., Hardisty G., Gray R.D., Ho G.-T. *Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Mechanisms and Clinical Translation. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.* 2021. Vol. 12. № 1. P. 321-333. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.03.002.
- Gao B., Xiang X. *Interleukin-22 from bench to bedside: a promising drug for epithelial repair. Cellular & Molecular Immunology.* 2019. Vol. 16. № 7. P. 666-667. doi: 10.1038/s41423-018-0055-6.
- CD4 T-Cell Subsets and the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease / R. Gomez-Bris et al. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023. Vol. 24. № 3. P. 2696. doi: 10.3390/ijms24032696.
- Gupta A., Yu A., Peyrin-Biroulet L., Ananthakrishnan A.N. *Treat to Target: The Role of Histologic Healing in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology: the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association.* 2021. Vol. 19. № 9. P. 1800-1813.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.046.
- Gustafsson J.K., Johansson M.E.V. *The role of goblet cells and mucus in intestinal homeostasis. Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology.* 2022. Vol. 19. № 12. P. 785-803. doi: 10.1038/s41575-022-00675-x.
- Elevated serum globulin fraction as a biomarker of multi-year disease severity in inflammatory bowel disease / J.G. Hashash et al. *Annals of Gastroenterology.* 2022. Vol. 35. № 6. P. 609-617. doi: 10.20524/aog.2022.0748.
- Kaluzna A., Olczyk P., Komosińska-Vassev K. *The Role of Innate and Adaptive Immune Cells in the Pathogenesis and Development of the Inflammatory Response in Ulcerative Colitis. Journal of Clinical Medicine.* 2022. Vol. 11. № 2. P. 400. doi.org/10.3390/jcm11020400.
- Kaur A., Goggolidou P. *Ulcerative colitis: understanding its cellular pathology could provide insights into novel therapies. Journal of Inflammation (London, England).* 2020. Vol. 17. № 15. doi: 10.1186/s12950-020-00246-4.
- Pro-Atherogenic Inflammatory Mediators in Inflammatory Bowel Disease Patients Increase the Risk of Thrombosis, Coronary Artery Disease, and Myocardial Infarction: A Scientific Dilemma / K. Kondubhatla et al. *Cureus.* 2020. Vol. 12. № 9. P. e10544. doi: 10.7759/cureus.10544.
- Murphy M.E., Bhattacharya S., Axelrad J.E. *Diagnosis and Monitoring of Ulcerative Colitis. Clinics in Colon and Rectal Surgery.* 2022. Vol. 35. № 6. P. 421-427. doi: 10.1055/s-0042-1758047.
- Nagata K., Nishiyama C. *IL-10 in Mast Cell-Mediated Immune Responses: Anti-Inflammatory and Proinflammatory Roles. International Journal of Molecular Sciences.* 2021. Vol. 22. № 9. P. 4972. doi: 10.3390/ijms22094972.
- Ouyang W., O'Garra A. *IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation. Immunity.* 2019. Vol. 50. № 4. P. 871-891. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.020.
- Porter R.J., Kalla R., Ho G.-T. *Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. F1000Research.* 2020. Vol. 9. P. F1000 Faculty Rev-294. doi: 10.12688/f1000research.20805.1.
- Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System / A. Saez et al. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023. Vol. 24. № 2. P. 1526. doi: 10.3390/ijms24021526.

21. Soderholm A.T., Pedicord V.A. Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity. *Immunology*. 2019. Vol. 158. № 4. P. 267-280. doi: 10.1111/imm.13117.
22. Асоціація морфологічних проявів запальних захворювань кишечника з біохімічними маркерами запалення / М.В. Стойкевич та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24. № 6. С. 665-673.
23. Sun H., Sun C., Xiao W., Sun R. Tissue-resident lymphocytes: from adaptive to innate immunity. *Cellular & Molecular Immunology*. 2019. Vol. 16. P. 205-15. doi: 10.1038/s41423-018-0192-y.
24. Tatiya-Aphiradee N., Chatuphonprasert W., Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2018. Vol. 30. № 1. P. 1-10. doi: 10.1515/jbcpp-2018-0036.
25. Tindemans I., Joosse M.E., Samsom J.N. Dissecting the Heterogeneity in T-Cell Mediated Inflammation in IBD. *Cells*. 2020. Vol. 9. № 1. P. 110. doi: 10.3390/cells9010110.
26. Wei H.-X., Wang B., Li B. IL-10 and IL-22 in Mucosal Immunity: Driving Protection and Pathology. *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 1315. doi: 10.3389/fimmu.2020.01315.
27. Windsor J.W., Kaplan G.G. Evolving Epidemiology of IBD. *Current Gastroenterology Reports*. 2019. Vol. 21. № 8. P. 40. doi: 10.1007/s11894-019-0705-6.
28. Xue X., Falcon D.M. The Role of Immune Cells and Cytokines in Intestinal Wound Healing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. № 23. P. 6097. doi: 10.3390/ijms20236097.
29. Yao H., Tang G. Macrophages in intestinal fibrosis and regression. *Cellular Immunology*. 2022. Vol. 381. P. 104614. doi: 10.1016/j.cellimm.2022.104614.

Received 23.03.2023

Revised 07.04.2023

Accepted 12.04.2023

Information about authors

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

Yu.A. Gaydar, MD, PhD, Manager the pathomorphology of the SI "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>

O.M. Tatarchuk, PhD, Senior Researcher of the Research Sector, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5878-179X>

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

T.S. Tarasova, post-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>

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

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

Information about funding. The work is carried out in accordance with the scientific plan of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" as part of the research project "To study the significance of factors of humoral immunity and to develop criteria for predicting the course of chronic inflammatory bowel diseases", state registration number 0119U102695.

Authors' contribution. M.V. Stoykevych — research concept and design, editing the article; Yu.A. Gaydar — conducting morphological studies and their analysis, editing the article; O.M. Tatarchuk — conducting immunological studies, writing the text, editing the article; D.F. Mylostyva — conducting morphometric studies and their analysis, analysis of literary sources, writing the text, design of the article; T.S. Tarasova — collection of clinical data; O.P. Petishko — creation of an electronic database, statistical processing of material.

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

Зв'язок морфологічних проявів з імунологічними маркерами при виразковому коліті

Резюме. Актуальність. Запальні захворювання кишечника, що включають виразковий коліт (ВК) і хворобу Крона, є актуальною проблемою сучасної гастроентерології. Тому виявлення нових лабораторних підходів надасть можливість оцінити ступінь перебігу захворювання. **Мета:** виявити зв'язки між морфологічними проявами та імунологічними показниками у хворих на ВК. **Матеріали та методи.** Дослідження проведені на біологічному матеріалі (кров та колонобіоптати) 90 пацієнтів з ВК. Морфологічним та морфометричним шляхом у біоптатах підраховували товщину слизової оболонки (СО), щільність запального інфільтрату та його склад, розміри крипт, їх архітектоніку, наявність крипт-абсцесів, атрофічних та фібротичних змін. Імунологічні дослідження включали визначення рівня В-лімфоцитів, ІЛ-10, TNF- α , вмісту імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G. **Результати.** Гістологічна активність захворювання визначалась збільшеною щільністю запального інфільтрату ($14\,431,4 \pm 483,3$ на 1 мм^2 стромі) і наявністю в ньому великої кількості нейтрофілічних гранулоцитів ($212,2 \pm 20,9$ на 1 мм^2 стромі) та лімфоцитів ($2922,8 \pm 76,6$ на 1 мм^2 стромі). Також у частини пацієнтів виявлялись

крипт-абсцеси (36,7 % від загальної кількості пацієнтів) і порушення цілісності епітелію (54,4 % від загальної кількості пацієнтів). Було встановлено кореляційний зв'язок рівня CD22+ лімфоцитів з окремими морфометричними показниками: шириною крипт ($r = 0,27$; $P < 0,01$) та висотою поверхневого епітелію ($r = 0,30$; $P < 0,01$); між концентрацією IgM та клітинною щільністю інфільтрату СО ($r = 0,29$; $P < 0,01$), нейтрофілами ($r = 0,28$; $P < 0,01$) та базофілами ($r = 0,24$; $P < 0,05$); рівнем IgA та макрофагами ($r = 0,21$; $P < 0,05$), лімфоцитами ($r = 0,24$; $P < 0,05$), базофілами ($r = 0,25$; $P < 0,05$). **Висновки.** Показано, що окремі морфологічні та морфометричні показники пов'язані з імунологічними показниками. Встановлено, що підвищений рівень цитокінів корелює з активністю запалення у пацієнтів з ВК. Рівень CD22+ лімфоцитів та зміни окремих морфометричних показників (ширина крипт та висота поверхневого епітелію) безпосередньо пов'язані з посиленням запальних процесів в СО кишечника.

Ключові слова: запальні захворювання кишечника; виразковий коліт; цитокіни; імуноглобуліни; запальний інфільтрат; крипт-абсцеси

Ефективність пробіотичних бактерій, які синтезують гідролазу солей жовчних кислот, у лікуванні синдрому подразненої кишки з діареєю

Резюме. Актуальність. Одним з механізмів розвитку синдрому подразненої кишки з діареєю (СПК-Д) є мальабсорбція жовчних кислот. Окрім застосування секвестрантів жовчних кислот, у лікуванні ймовірної мальабсорбції жовчних кислот перспективними є пробіотичні бактерії, що здатні синтезувати гідролазу солей жовчних кислот (ГСЖК). **Метою** дослідження було порівняти ефективність комбінованого лікування (пробіотик на основі штамів *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii* і холестираміну) з монотерапією холестираміном у лікуванні СПК-Д. **Матеріали та методи.** Рандомізоване дослідження тривалістю 12 тижнів включало 108 пацієнтів із СПК-Д, розподілених на контрольну групу ($n = 51$), що отримувала лише холестирамін, і дослідну ($n = 57$), що отримувала комбінацію холестираміну й досліджуваного пробіотика. Перед початком лікування лабораторно визначалась відносна активність ГСЖК досліджуваних пробіотичних капсул. Упродовж етапів дослідження пацієнти оцінювались за допомогою клінічних шкал. **Результати.** Відносна активність ГСЖК капсул з досліджуваним пробіотиком була ($2,07 \pm 0,06$) од/мл порівняно з ($1,00 \pm 0,04$) од/мл капсул з *L.plantarum* і ($0,03 \pm 0,01$) од/мл — з *L.plantarum* без генів ГСЖК ($p < 0,05$). У дослідній групі вираженість здуття і значення індексу вісцеральної чутливості були нижчими через 8 і 12 тижнів, а значення типу випорожнень за Брістольською шкалою і їх денна частота — через 12 тижнів порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$. За шкалою «СПК — адекватне поліпшення» клінічний ефект досягався більш часто в дослідній групі порівняно з контрольною через 12 тижнів, співвідношення шансів становило 1,31 (95% ДІ 1,03–1,68), $p = 0,038$. **Висновки.** Додавання пробіотика на основі штамів бактерій, що здатні синтезувати ГСЖК, є ефективнішим у зменшенні клінічних проявів СПК-Д і досягненні терапевтичного ефекту порівняно з монотерапією холестираміном.

Ключові слова: синдром подразненої кишки; пробіотики; мальабсорбція жовчних кислот; гідролаза солей жовчних кислот

Вступ

Функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту (ФЗШКТ) є однією з основних причин звернень пацієнтів по медичну допомогу [1]. Останні епідеміологічні дослідження показали, що понад 40 % населення відповідали критеріям хоча б одного ФЗШКТ [2]. ФЗШКТ посідають вагомe місце в рутинній практиці лікарів, становлячи 12 % навантаження лікарів загальної практики, 31 % — інтерністів і 40 % — гастроентерологів [3–5]. Окремо розглядаючи різні варіанти ФЗШКТ, слід зазначити, що поширеність функціональних захворю-

вань кишки (ФЗК) є вищою порівняно зі шлунковими, аноректальними та іншими ФЗШКТ [2]. Причому ФЗШКТ з діареєю, такі як синдром подразненої кишки з діареєю (СПК-Д) і функціональна діарея (ФД), є одними з найбільш частих ФЗК: випадки СПК-Д орієнтовно становлять третину від усіх варіантів СПК [6], а ФД є в 5 % популяції [2].

Єдиної причини розвитку ФЗК з діареєю немає, однак у патогенезі діареї при СПК-Д і ФД відіграють роль порушення складу кишкової мікрофлори, зміни кишкової проникності, запалення низької активності, імунні

порушення, мальабсорбція низки речовин тощо [7–9]. У контексті останнього особливе значення надається порушеному обміну жовчних кислот (ЖК) [10]. Низка досліджень виявили, що до половини всіх пацієнтів з ФЗК з діареєю можуть мати докази мальабсорбції ЖК (МЖК) [11, 12]. З огляду на це одним з напрямків лікування СПК-Д і ФД є модифікація обміну ЖК, переважно шляхом застосування їх секвестрантів [13, 14]. Незважаючи на безпечність, практичне застосування даної групи препаратів має низку обмежень: наявність побічних ефектів, погана переносимість, низька доступність [15]. Це обумовлює необхідність дослідження додаткових та альтернативних методів лікування СПК-Д і ФД у розрізі модифікації обміну ЖК. Більшість клінічних настанов з лікування СПК рекомендують використання різних штамів пробіотичних бактерій [16, 17]. Перспективним є вивчення ефективності штамів, що здатні синтезувати гідролазу солей жовчних кислот (ГСЖК) — фермент, який розщеплює первинні ЖК у вторинні, таким чином модифікуючи пул ентерогепатичної циркуляції ЖК. Такий підхід може мати ефект у лікуванні МЖК у пацієнтів з СПК-Д і ФД [15, 18, 19]. Однак літературних даних відносно дослідження ефективності такого підходу недостатньо для прийняття впевненого клінічного рішення.

Метою дослідження було порівняти ефективність комбінованого лікування (капсули, що містять живі ліофілізовані бактерії різних штамів (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* і *Saccharomyces boulardii*) та холестираміну) з монотерапією холестираміном у лікуванні СПК-Д.

Матеріали та методи

Дане клінічне дослідження було проведено відповідно до законодавства України, принципів належної клінічної практики та етичних вимог Гельсінської декларації. Перед початком дослідження всі учасники підписали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, протокол якого був затверджений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Учасники дослідження були обох статей віком 18–44 роки зі встановленим згідно з Римськими критеріями IV перегляду діагнозом СПК-Д [13]. Критерії включення: жінки і чоловіки віком 18–45 років зі встановленим діагнозом СПК-Д згідно з позитивною стратегією [20], негативними антитілами до целіакії, нормальними рівнями фекального кальпротеину й негативним аналізом калу на приховану кров, негативний тест на вагітність для жінок, підписана інформована згода. Критеріями виключення були: вік понад 45 років, наявність симптомів «тривоги» (сімейний анамнез колоректального раку, об'єктивні й лабораторні ознаки анемії, наявність видимої крові в калі, нічні симптоми, втрата ваги, лихоманка, наявність утворення в черевній порожнині, що пальпується); органічні захворювання шлунково-кишкового тракту; анамнез прийому протидіарейних засобів, антибіотиків, пробіотиків менше ніж за 3 місяці до початку дослідження; зловживання алкоголем і нарко-

тичними речовинами; вагітність і лактація; онкологічні, тяжкі соматичні захворювання; гострі захворювання менше ніж за 2 місяці до початку дослідження.

Дослідження було виконано **за дизайном** відкритого порівняльного рандомізованого паралельного дослідження у 2 етапи: перший етап скринінгу тривалістю до 5 діб і другий етап терапії порівнюваними схемами впродовж 12 тижнів. Протягом етапів дослідження пацієнти контролювались на амбулаторній основі з відвідуванням дослідного центру (кафедра внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця) згідно з графіком візитів. Загалом до участі в дослідженні було відібрано 115 пацієнтів, з яких 7 було виключено з дослідження (3 — за власним бажанням, 4 — за порушення регламентованих дат візитів). Повністю завершили всі етапи дослідження 108 пацієнтів, які були випадковим чином розподілені на 2 групи порівняння: контрольна група (n = 51), якій призначалась монотерапія холестираміном 4 г 2 рази на добу, і дослідна група (n = 57), якій призначалась комбінована терапія — холестираміну 4 г 2 рази на добу і одна капсула, що містить живі ліофілізовані бактерії різних штамів (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* і *Saccharomyces boulardii*), 2 рази на добу. Усі пацієнти отримали рекомендації щодо дієти, включно з дієтою low-FODMAP, і модифікації способу життя згідно з міжнародними клінічними настановами [16, 17]. Протягом дослідження пацієнтам заборонялось приймати інші пробіотичні препарати, пребіотичні дієтичні добавки, антибіотики, протидіарейні засоби.

Досліджувані препарати:

1. Пакетики з порошком для оральної суспензії, що містять холестираміну резину 4 г («ПМС-холестирамін регуляр зі смаком апельсина» виробництва «Фарма-сайнс Інк.» (Pharmascience Inc.), Канада).

2. Капсули, що містять живі ліофілізовані бактерії $1,94 \times 10^9$ КУО (*Lactobacillus rhamnosus* — $0,5 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus plantarum* — $0,2 \times 10^9$ КУО, *Streptococcus thermophilus* — $0,5 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus acidophilus* — $0,5 \times 10^9$ КУО, *Bifidobacterium* spp. (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*) — $0,24 \times 10^9$ КУО); *Saccharomyces boulardii* — 65 мг; сухий екстракт квіток ромашки аптечної (*Matricaria chamomilla* L.) — 50 мг; інулін — 200 мг) — препарат Опефера виробництва World Medicine, Румунія.

Графік візитів учасників дослідження: дослідження передбачало 5 відвідувань учасниками дослідного центру, перші два з яких становили перший скринінговий етап, а наступні 3 — етап лікування за досліджуваними схемами (через 4, 8 і 12 тижнів від початку прийому препаратів).

Клінічні опитувальники. Під час 1, 3, 4, 5 візитів усі учасники дослідження заповнювали опитувальник, що містив запитання про форму випорожнень згідно з Брістольською шкалою, денну частоту випорожнень, вираженість абдомінального болю та здуття за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) від 0 до 10 балів.

Оцінка тяжкості СПК. Тяжкість СПК визначалась за допомогою індексу тяжкості функціональних кишкових захворювань (ІТФКЗ) (FBDSI — the Functional bowel

disorder severity index) [21] під час 1, 3, 4, 5 візитів. Загальний показник ІТФКЗ < 37 балів відповідав легкому перебігу, 37–110 балів — перебігу помірної тяжкості та > 110 балів — тяжкому перебігу СПК.

Оцінка вісцеральної чутливості виконувалась шляхом розрахунку індексу вісцеральної чутливості (ІВЧ) [22], що дозволяє визначити тяжкість ШКТ-направленої тривоги.

Оцінка клінічного ефекту лікування виконувалась шляхом застосування опитувальників «СПК — адекватне поліпшення» (СПК-АП) (IBS-Adequate relief) і «Глобальна шкала оцінки поліпшення СПК» (ГШОП-СПК) (IBS-GAI — IBS global assessment of improvement scale) [23].

Кінцеві точки ефективності лікування. Первинними кінцевими точками були зміни абсолютних значень форми випорожнень згідно з Бристольською шкалою, денної частоти випорожнень, вираженості абдомінального болю і здуття згідно з ВАШ, ІТФКЗ, ІВЧ, наявність адекватного поліпшення за шкалою СПК-АП і ГШОП-СПК.

Лабораторна оцінка активності бактеріальної ГСЖК капсул із пробіотичними бактеріями проводилась методом ультраефективної рідинної хроматографії із мас-спектрометрією згідно з описаною раніше методикою [24].

Статистичний аналіз. Статистична обробка результатів дослідження здійснювалась із застосуванням статистичного пакета IBM SPSS Statistics Base v.22 for Windows. Кількісні дані перевірялись на нормальність розподілу критерієм Шапіро — Уїлка. При нормальному розподілі дані наводились у вигляді середнього арифметичного зі стандартним відхиленням (Mean ± SD), а при розподілі, відмінному від нормального, — у вигляді медіани з першим і третім квантилями (Median (Q1-Q3)). Для перевірки вірогідності різниці між середніми значеннями при нормальному розподілі даних застосовувався непарний t-критерій Стьюдента, а при розподілі, відмінному від нормального, — критерій Вілкоксона. При повторних вимірюваннях вірогідність різниці між трьома і більше середніми значеннями при нормальному розподілі перевірялась методом RMANOVA, при відмінному від нормального розподілі — тестом Фрідмена.

Вірогідність відмінностей між категорійними даними перевірялась із застосуванням критерію хі-квадрат. Клінічний ефект оцінювався за показником співвідношення шансів (СШ). Відмінності вважались вірогідними за умови значення $p < 0,05$.

Результати

Активність ГСЖК досліджуваних капсул із пробіотичними бактеріями. Для селекції потенційно ефективніших пробіотичних препаратів перед призначенням схем лікування проводилась лабораторна оцінка активності ГСЖК досліджуваних капсул. Було виявлено, що одна капсула досліджуваного пробіотичного препарату мала відносну активність ГСЖК ($2,07 \pm 0,06$) од/мл порівняно з ($1,00 \pm 0,04$) од/мл капсули з *L.plantarum* у кількості 2×10^9 КУО і ($0,03 \pm 0,01$) од/мл капсули з *L.plantarum* у кількості 2×10^9 КУО з попередньо елімінованими генами ГСЖК, $p < 0,05$.

Вихідні дані. Базові показники контрольної та дослідної груп статистично не відрізнялись між собою до початку лікування за досліджуваними схемами (табл. 1).

Клінічні показники впродовж етапів лікування. Вираженість абдомінального болю, тип випорожнень за Бристольською шкалою, частота випорожнень, значення ІТФКЗ та ІВЧ вірогідно розрізнялися між часовими проміжками дослідження в обох групах. Вираженість здуття вірогідно розрізнялась між часовими проміжками дослідження тільки в дослідній групі. При апостеріорному аналізі в контрольній групі порівняно з вихідними значеннями вірогідно нижчими були вираженість абдомінального болю та ІТФКЗ тільки через 4 тижні, значення типу випорожнень за Бристольською шкалою і денна частота випорожнень — через 4, 8 і 12 тижнів, а ІВЧ — через 4 і 12 тижнів; додатково денна частота випорожнень була нижчою через 12 тижнів порівняно із значеннями через 4 тижні, $p < 0,05$ у всіх порівняннях. При апостеріорному аналізі в дослідній групі порівняно з вихідними значеннями вірогідно нижчими були вираженість абдомінального болю, здуття, значення типу випорожнень за Бристольською шкалою, ІТФКЗ та ІВЧ через 4, 8 і 12 тижнів, але денна частота випорожнень — через 8 і 12 тижнів, $p < 0,05$ у всіх порівняннях.

Таблиця 1 — Вихідні дані контрольної та дослідної груп

Показник	Контрольна група (n = 51)*	Дослідна група (n = 57)*	p**
Стать, жінки, n (%)	35 (68,6)	42 (73,7)	0,712
Вік, роки	30 (23–38)	31 (26–36)	0,978
ВАШ, абдомінальний біль, бали	4,35 ± 1,64	4,74 ± 1,48	0,203
ВАШ, здуття, бали	4 (3–5)	5 (3–6)	0,067
Форма випорожнень за Бристольською шкалою	5,61 ± 0,92	5,58 ± 0,94	0,873
Частота випорожнень, кількість/день	2,96 ± 1,04	2,77 ± 1,10	0,365
ІТФКЗ, бали	156 (51–68)	156 (51–68)	0,82
ІВЧ, бали	36,33 ± 7,15	36,11 ± 7,02	0,865

Примітки: * — дані наведені у вигляді Mean ± SD або Median (Q1-Q3) при нормальному й відмінному від нормального розподілі відповідно; ** — непарний t-критерій Стьюдента або критерій Вілкоксона застосовувались при нормальному й відмінному від нормального розподілі відповідно.

Таблиця 2 — Клінічні показники досліджуваних груп упродовж етапів лікування

Термін	ВАШ, абдо- мінальний біль, бали*	ВАШ, здуття, бали*	Форма випорожнень за Брістольською шкалою, тип*	Частота випорожнень, кількість/ день*	ІТФКЗ, бали*	ІВЧ, бали*
Контрольна група						
Вихідні	4,35 ± 1,64	4 (3–5)	5,61 ± 0,92	3 (2–3)	156 (51–168)	36,33 ± 7,15
4 тижні	3,69 ± 1,33 [#]	3 (2–4)	4,69 ± 1,30 [#]	3 (2–3) [#]	137 (51–158) [#]	33,10 ± 6,52 [#]
8 тижнів	3,84 ± 1,41	3 (2–4)	4,67 ± 1,34 [#]	2 (1–3) [#]	136 (52–157)	32,84 ± 5,56
12 тижнів	3,71 ± 1,25	3 (2–4)	4,67 ± 1,34 [#]	2 (1–3) ^{#,§}	136 (51–158)	31,14 ± 5,02 [#]
P**	0,046	0,057	< 0,001	< 0,001	0,037	< 0,001
Дослідна група						
Вихідні	4,74 ± 1,48	4,51 ± 1,68	5,58 ± 0,94	3 (2–3)	156 (51–168)	36,11 ± 7,02
4 тижні	3,90 ± 1,36 [#]	3,23 ± 1,27 [#]	4,68 ± 1,35 [#]	2 (2–3)	146 (50–157) [#]	32,77 ± 6,96 [#]
8 тижнів	3,86 ± 1,27 [#]	2,67 ± 1,43 [#]	4,60 ± 1,32 [#]	2 (1–3) [#]	137 (51–157) [#]	30,16 ± 6,11 [#]
12 тижнів	3,84 ± 1,45 [#]	2,51 ± 1,45 [#]	4,14 ± 1,22 ^{#,§}	1 (1–2) ^{#,§,&}	137 (51–157) [#]	28,88 ± 5,72 ^{#,§,&}
P**	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,001

Примітки: * — дані наведені у вигляді Mean ± SD або Median (Q1-Q3) при нормальному й відмінному від нормального розподілі відповідно; ** — RMANOVA або критерій Фрідмена застосовувались при нормальному і відмінному від нормального розподілі відповідно; [#] — вірогідна різниця порівняно з вихідними значеннями, p < 0,05; [§] — вірогідна різниця порівняно зі значеннями через 4 тижні, p < 0,05; [&] — вірогідна різниця порівняно зі значеннями через 8 тижнів, p < 0,05.

Таблиця 3 — Порівняння клінічних показників контрольної та дослідної груп протягом часових проміжків дослідження

Показник	Контрольна група (n = 51)*	Дослідна група (n = 57)*	P**
Через 4 тижні			
ВАШ, абдомінальний біль, бали	3,69 ± 1,33	3,90 ± 1,36	0,425
ВАШ, здуття, бали	3,26 ± 1,31	3,23 ± 1,27	0,913
Форма випорожнень за Брістольською шкалою	4,69 ± 1,30	4,68 ± 1,35	0,992
Частота випорожнень, кількість/день	2,37 ± 0,92	2,27 ± 0,94	0,577
ІТФКЗ, бали	137 (51–158)	146 (50–157)	0,978
ІВЧ, бали	33,10 ± 6,52	32,77 ± 6,96	0,811
Через 8 тижнів			
ВАШ, абдомінальний біль, бали	3,84 ± 1,41	3,86 ± 1,27	0,952
ВАШ, здуття, бали	3,22 ± 1,33	2,67 ± 1,43	0,042
Форма випорожнень за Брістольською шкалою	4,67 ± 1,34	4,6 ± 1,32	0,788
Частота випорожнень, кількість/день	2 (1–3)	2 (1–3)	0,528
ІТФКЗ, бали	136 (52–157)	137 (51–157)	0,763
ІВЧ, бали	32,84 ± 5,55	30,16 ± 6,11	0,019
Через 12 тижнів			
ВАШ, абдомінальний біль, бали	3,71 ± 1,25	3,84 ± 1,45	0,604
ВАШ, здуття, бали	3,2 ± 1,3	2,51 ± 1,45	0,024
Форма випорожнень за Брістольською шкалою	4,67 ± 1,34	4,14 ± 1,22	0,035
Частота випорожнень, кількість/день	2 (1–3)	1 (1–2)	0,017
ІТФКЗ, бали	136 (51–158)	137 (51–157)	0,77
ІВЧ, бали	31,14 ± 5,02	28,88 ± 5,72	0,032

Примітки: * — дані наведені у вигляді Mean ± SD або Median (Q1-Q3) при нормальному й відмінному від нормального розподілі відповідно; ** — непарний t-критерій Стюдента або критерій Вілкоксона застосовувались при нормальному і відмінному від нормального розподілі відповідно.

Таблиця 4 — Досягнення клінічного ефекту в досліджуваних групах протягом часових проміжків дослідження

Термін	СПК-АП, % (95% ДІ)			ГШОП-СПК, % (95% ДІ)		
	Контрольна група	Дослідна група	P*	Контрольна група	Дослідна група	P*
4 тижні	52,9 (39–66,7)	56,1 (42,9–68,9)	0,889	41,2 (27,9–55,2)	38,6 (26,2–51,8)	0,936
8 тижнів	58,5 (44,8–72,1)	66,7 (53,7–78,4)	0,524	47,1 (33,3–61)	52,6 (39,4–65,6)	0,697
12 тижнів	62,7 (48,8–75,7)	82,5 (69,3–90)#	0,038	52,9 (39–66,7)	63,2 (50–75,3)#	0,381
P**	0,6	0,01		0,492	0,031	

Примітки: * — критерій *хі-квадрат* для порівняння двох груп; ** — критерій *хі-квадрат* для множинних порівнянь всередині групи протягом часових проміжків дослідження; # — вірогідна різниця порівняно зі значеннями через 4 тижні, $p < 0,05$.

Додатково значення типу випорожнень за Брістольською шкалою були вірогідно нижчими через 12 тижнів порівняно із значеннями через 4 тижні, $p < 0,05$. Денна частота випорожнень та ІВЧ були вірогідно нижчими через 12 тижнів порівняно зі значеннями через 4 і 8 тижнів, $p < 0,05$ в обох порівняннях (табл. 2).

Порівняння клінічних показників між групами показало, що в дослідній групі вираженість здуття і значення ІВЧ були нижчими через 8 і 12 тижнів дослідження, а значення типу випорожнень за Брістольською шкалою та денна частота випорожнень — через 12 тижнів порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$ у всіх порівняннях (табл. 3).

Досягнення клінічного ефекту. За шкалою СПК-АП і ГШОП-СПК частота досягнення клінічного поліпшення протягом 12 тижнів лікування в контрольній групі вірогідно не відрізнялась, а в дослідній — відрізнялась з більшими значеннями через 12 тижнів порівняно із частотою, що була через 4 тижні, $p < 0,05$ (табл. 4). При порівнянні показників між групами було показано, що за шкалою СПК-АП частота досягнення клінічного ефекту була вірогідно вищою в дослідній групі порівняно з контрольною через 12 тижнів, $S_{P} = 1,31$ (95% ДІ 1,03–1,68), $p = 0,038$. За ГШОП-СПК вірогідної різниці між групами знайдено не було (табл. 4).

Обговорення

Останні систематичні огляди й клінічні настанови відзначають ефект різних штамів пробіотичних бактерій у лікуванні СПК [16, 17, 25]. Серед механізмів їхньої дії виділяють бар'єрний ефект, метаболічні взаємодії, синтез бактеріоцинів, зменшення кишкової проникності, модуляцію синтезу цитокинів та обміну ЖК тощо [26]. У контексті впливу на порушений обмін ЖК, що є одним з чинників розвитку СПК, синтез рядом бактерій ГСЖК може пояснювати їх ефект у лікуванні пацієнтів із СПК і можливою МЖК [27]. Основними продуцентами даного ферменту є представники типів *Bacteroidetes* і *Firmicutes*, включно зі штамми з родів *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* [29], а також *Saccharomyces* [28]. Тому перед початком дослідження нами було прийняте рішення обрати пробіотичний препарат, що містив би різні штами ГСЖК-синтезуючих бактерій. Для перевірки потенційної активності препарату визначалась активність ГСЖК. Нами було виявлено, що відносна активність ГСЖК досліджуваного препа-

рату (що містив *L.rhamnosus*, *L.plantarum*, *S.thermophilus*, *L.acidophilus*, *B.bifidum*, *B.longum*, *B.infantis*, *S.boulardii*) в середньому була більше ніж у 60 разів вищою порівняно з ГСЖК-елімінованим штамом *L.plantarum* і у 2 рази вищою порівняно з капсулами з лише ГСЖК-вмісним *L.plantarum*. Такі результати вказують на те, що комбінації пробіотичних бактерій мають вищу сукупну ферментативну активність і потенційно можуть мати кращий терапевтичний ефект, але це потребує додаткового підтвердження в інших дослідженнях.

12-тижневе призначення порівнюваних схем терапії показало, що обидві схеми мали ефект у зменшенні клінічних проявів СПК упродовж різних етапів лікування, включно зі зменшенням абдомінального болю, денної частоти випорожнень, зміною типу випорожнень за Брістольською шкалою в бік більш оформлених, індексу тяжкості та індексу вісцеральної чутливості. Проте вираженість здуття вірогідно не зменшилась у пацієнтів контрольної групи, які отримували тільки холестирамін, що, імовірно, пов'язано з тим, що даний препарат часто викликає таку побічну дію [30]. Тоді як у дослідній групі, у якій разом з холестираміном призначались капсули з пробіотичними бактеріями, здуття зменшилось уже через 4 тижні, і такий ефект спостерігався і після 12 тижнів. Порівняння обох груп виявило, що комбіноване лікування з пробіотиком було вірогідно більше ефективним у зменшенні здуття через 8 і 12 тижнів, а також поліпшенні форми випорожнень за Брістольською шкалою і зменшенні денної частоти випорожнень через 12 тижнів лікування. Такі результати нашого дослідження порівнянні з даними попередніх досліджень [31], які показали клінічну ефективність комбінації з 8 пробіотичних бактерій при лікуванні СПК і зв'язок її з гідролізом ЖК. Проте варто зазначити, що нами не було знайдено аналогічних досліджень, у яких би порівнювались монотерапія секвестрантами жовчних кислот і комбінована терапія — поєднання їх з пробіотичними препаратами. Досліджень щодо застосування пробіотиків при СПК багато [25], однак досліджень у контексті їх впливу на модуляцію обміну ЖК украй мало [19]. Окрім впливу на клінічні показники, комбіноване лікування було більш ефективним у зменшенні вісцеральної чутливості: ІВЧ був вірогідно нижчим через 8 і 12 тижнів порівняно з контрольною групою. Попередні дослідження також вказували на здатність пробіотичних бактерій зменшувати вісцеральну чутливість [32]. Що стосується досяг-

нення клінічного ефекту, то додаткове призначення в нашому дослідженні комбінованого пробіотика було в 1,3 раза більш ефективним у досягненні терапевтичної мети через 12 тижнів лікування порівняно з монотерапією холестираміном.

Висновки

У пацієнтів з СПК-Д додаткове до холестираміну призначення комбінованого пробіотичного препарату на основі *L.rhamnosus*, *L.plantarum*, *S.thermophilus*, *L.acidophilus*, *B.bifidum*, *B.longum*, *B.infantis*, *S.Boulardii* є ефективнішим у зменшенні здуття, проявів діареї та вісцеральної чутливості, ніж монотерапія холестираміном. Додавання комплексного пробіотика дозволяє частіше досягати клінічного ефекту при лікуванні СПК-Д у контексті ймовірної корекції метаболізму ЖК. Тому додаткове призначення досліджуваного пробіотичного препарату може бути розглянуте лікарями при веденні пацієнтів з СПК-Д і можливою мальабсорбцією ЖК. Проте отримані результати потребують підтвердження в наступних клінічних дослідженнях.

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

Інформація про фінансування. Не заявлено.

Вклад авторів. Поліщук С.П., Неверовський А.В. — концепція і дизайн дослідження, збір та обробка результатів, аналіз отриманих даних, написання тексту статті, фінальне затвердження.

Список літератури

1. Fikree A., Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clin Med. (Lond.)*. 2021. № 21. P. 44-52. doi: 10.7861/clinmed.2020-0980.
2. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study / A. Sperber, S.I. Bangdiwala, D.A. Drossman et al. *Gastroenterology*. 2021. № 160. P. 99-114. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
3. Functional gastrointestinal disorders: an update for the psychiatrist / M.P. Jones, M.D. Crowell, K.W. Olden, F. Creed. *Psychosomatics*. 2007. № 48. P. 93-102. doi: 10.1176/appi.psy.48.2.93.
4. High prevalence of irritable bowel syndrome in medical outpatients in Japan / M. Shinozaki, S. Fukudo, M. Hongo et al. *J Clin Gastroenterol*. 2008. № 42. P. 1010-1016. doi: 10.1097/MCG.0b013e318150d006.
5. Lacy B.E., Patel N.K. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017. № 6. P. 99. doi: 10.3390/jcm6110099.
6. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis / P. Oka, H. Parr, B. Barberio et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. № 5. P. e8.
7. Holtmann G.J., Ford A.C., Talley N.J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016. № 1. P. 133-146. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1.
8. Camilleri M., Sellin J.H., Barrett K.E. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Chronic Watery Diarrhea. *Gastroenterology*. 2017. № 152. P. 515-532. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.014.
9. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome — A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy / P.P. Chong, V.K. Chin, C.Y. Looi et al. *Front Microbiol*. 2019. № 10. P. 1136. doi: 10.3389/fmicb.2019.01136.
10. Min Y.W., Rezaie A., Pimentel M. Bile Acid and Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022. № 28. P. 549-561. doi: 10.5056/jnm22129.
11. Camilleri M. Bile Acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver*. 2015. № 9. P. 332-339. doi:10.5009/gnl14397.
12. Farrugia A., Arasaradnam R. Bile acid diarrhoea: pathophysiology, diagnosis and management. *Frontline Gastroenterol*. 2020. № 12. P. 500-507. doi: 10.1136/flgastro-2020-101436.
13. Bowel Disorders / F. Mearin, B.E. Lacey, L. Chang et al. *Gastroenterology*. 2016. S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
14. Lee K.J. Pharmacologic Agents for Chronic Diarrhea. *Intest Res*. 2015. № 13. P. 306-312.
15. Guts and Gall: Bile Acids in Regulation of Intestinal Epithelial Function in Health and Disease / P. Hegyi, J. Maléth, J.R. Walters et al. *Physiol Rev*. 2018. № 98. P. 1983-2023. doi: 10.1152/physrev.00054.2017.
16. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome / D.H. Vasant, P.A. Paine, C.J. Black et al. *Gut Liver*. 2021. № 70. P. 1214-1240. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598.
17. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome / B.E. Lacy, M. Pimentel, D.M. Brenner et al. *Am J Gastroenterol*. 2021. № 116. P. 17-44. doi: 10.14309/ajg.0000000000001036.
18. Managing Chronic Diarrhea From a Gut Microbiota-Bile Acid Perspective / Z. Ling, F. Xiao-dong, J. Wei et al. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2020. № 11. e00208. <https://doi.org/10.14309/ctg.000000000000208>.
19. Pathophysiology and Clinical Management of Bile Acid Diarrhea / J. Marasco, C. Cremon, M.R. Barbaro et al. *J Clin Med*. 2022. № 11. P. 3102. doi: 10.3390/jcm11113102.
20. A positive diagnostic strategy is safe and saves endoscopies in patients with irritable bowel syndrome: A five-year follow-up of a randomized controlled trial / A.L. Engsbrov, L.M. Begtrup, P. Haastруп et al. *Neurogastroenterol Motil*. 2021. № 33. e14004. doi: 10.1111/nmo.14004.
21. Functional bowel disorders. A multicenter comparison of health status and development of illness severity index / D.A. Drossman, Z. Li, B.B. Toner et al. *Dig Dis Sci*. 1995. № 40. P. 986-995.
22. The Visceral Sensitivity Index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale / J.S. Labus, R. Bolus, L. Chang et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004. № 20. P. 89-97. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02007.x.
23. Miller L.E. Study design considerations for irritable bowel syndrome clinical trials. *Ann Gastroenterol*. 2014. № 27. P. 338-345.
24. New insight into the catalytic properties of bile salt hydrolase / J. Bi, F. Fang, S. Lu et al. *J Mol Catal B-Enzym*. 2013. № 96. P. 46-51. doi: 10.1016/j.molcatb.2013.06.010.
25. Efficacy of Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / T. Zhang, C. Zhang, J. Zhang et al. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022. № 12. P. 859967. doi: 10.3389/fcimb.2022.859967.
26. Probiotics and irritable bowel syndrome / C. Dai, C.Q. Zheng, M. Jiang et al. *World J Gastroenterol*. 2013. № 19. P. 5973-5980. doi: 10.3748/wjg.v19.i36.5973.

27. *Manipulating the Microbiome: An Alternative Treatment for Bile Acid Diarrhoea* / E.M. Hillman, S. Rijpkema, D. Carson et al. *Microbiology Research*. 2021. № 12. P. 335-353. <https://doi.org/10.3390/microbiolres12020023>.

28. *In Vitro Bile Salt Hydrolase (BSH) Activity Screening of Different Probiotic Microorganisms* / J.G. Hernández-Gómez, A. López-Bonilla, G. Trejo-Tapia et al. *Foods*. 2021. № 10. P. 674. doi: 10.3390/foods10030674.

29. *Taxonomic profiling and populational patterns of bacterial bile salt hydrolase (BSH) genes based on worldwide human gut microbiome* / Z. Song, Y. Cai, X. Lao et al. *Microbiome*. 2019. № 7. P. 9. doi: 10.1186/s40168-019-0628-3.

30. *Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline on the Management of Bile Acid Diarrhea* / D.C. Sadowski,

M. Camilleri, W.D. Chey et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020. № 18. P. 24-41. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.062.

31. *Probiotic VSL#3 Treatment Reduces Colonic Permeability and Abdominal Pain Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome* / P. Boonma, J.M. Shapiro, E.B. Hollister et al. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2021. № 2. P. 691689. doi: 10.3389/fpain.2021.691689.

32. *Li Y.J., Dai C., Jiang M. Mechanisms of Probiotic VSL#3 in a Rat Model of Visceral Hypersensitivity Involves the Mast Cell-PAR2-TRPV1 Pathway*. *Dig Dis Sci*. 2019. № 64. P. 1182-1192.

Отримано/Received 06.04.2023

Рецензовано/Revised 20.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 26.04.2023 ■

Information about authors

Serhii Polishchuk, MD, PhD student, Assistant Professor, Department of internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, e-mail: dr.endo108@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6926-9911>
Artem Neverovskiy, MD, PhD, Assistant Professor, Department of internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, e-mail: artemneverovskiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2618-6347>

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. Not declared.

Authors' contribution. S.P. Polishchuk, A.V. Neverovskiy — research concept and design, collection and processing of results, analysis of the obtained data, writing the text of the article, final approval.

S.P. Polishchuk, A.V. Neverovskiy
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Efficacy of bile salt hydrolase synthesizing probiotic bacteria in the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea

Abstract. Background. One of the mechanisms of the of irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) is bile acid malabsorption (BAM). In addition to the use of bile acid sequestrants, probiotic bacteria synthesizing bile salt hydrolase (BSH) are promising in the treatment of probable BAM. The purpose of the study was to compare the effectiveness of combined treatment (a probiotic based on strains of *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii* and cholestyramine) with cholestyramine monotherapy in the treatment of IBS-D. **Materials and methods.** A 12-week randomized study included 108 patients with IBS-D divided into a control group (n = 51) receiving only cholestyramine and an experimental group (n = 57) receiving a combination of cholestyramine and the study probiotic. At baseline, the relative activity of BSH of the study probiotic capsules was determined. During the stages of the study, patients were examined using clinical scales. **Results.** The relative activity of BSH of the

capsules with the studied probiotic was (2.07 ± 0.06) U/ml compared to (1.00 ± 0.04) U/ml of capsules with *L.plantarum* and (0.03 ± 0.01) U/ml — with *L.plantarum* without BSH genes. In the experimental group, the severity of bloating and visceral sensitivity index were lower after 8 and 12 weeks, and the value of the stool type according to the Bristol scale and its daily frequency — after 12 weeks compared to the control group, $p < 0.05$. According to the scale of IBS-adequate relief, the percentage of achieving a clinical effect was higher in the experimental group compared to the controls after 12 weeks, odds ratio was 1.31 (95% confidence interval 1.03–1.68), $p = 0.038$. **Conclusions.** Additional prescription of a probiotic with BSH synthesizing bacterial strains is more effective in improving clinical manifestations of IBS-D and achieving a therapeutic effect compared to cholestyramine monotherapy.

Keywords: irritable bowel syndrome; probiotics; bile acid malabsorption; bile salt hydrolase

УДК 616.348-002+616-018

Stephan Miehke¹, Bas Verhaegh², Gian Eugenio Tontini³,
Ahmed Madisch⁴, Cord Langner⁵, Andreas Münch⁶

¹ Centre for Digestive Diseases, Internal Medicine Centre Eppendorf, Hamburg, Germany;
Centre for Oesophageal Disorders, University Hospital Eppendorf, Hamburg, Germany

² Division of Gastroenterology-Hepatology, Department of Internal Medicine, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Netherlands

³ Gastroenterology and Endoscopy, Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

⁴ Department of Gastroenterology, CRH Clinic Siloah, Hannover, Germany

⁵ Institute of Pathology, Medical University of Graz, Graz, Austria

⁶ Department of Gastroenterology, Linköping University, Linköping, Sweden

Мікроскопічний коліт: патофізіологія та клінічне лікування

Резюме. Мікроскопічний коліт — це хронічне запальне захворювання товстої кишки, яке часто викликає хронічну водянисту діарею, що може супроводжуватися болем у животі, нічною діареєю, невідкладними позивами й нетриманням калу. Ці симптоми призводять до погіршення якості життя і збільшення витрат на охорону здоров'я. Діагноз ґрунтується на гістологічному дослідженні множинних зразків біопсії слизової оболонки товстої кишки, які часто при ендоскопії не мають жодних або мають лише незначні аномалії. Можна виділити два основних гістологічних підтипи — колагенозний коліт і лімфоцитарний коліт, але повідомлялося про неповні та варіативні форми з меншою кількістю характерних ознак. У цій статті ми узагальнюємо останні дані щодо епідеміології, патогенезу і факторів ризику, а також обговорюємо визнані та нові варіанти лікування для досягнення клінічної ремісії. Зрештою, ми пропонуємо оновлений алгоритм лікування. Для з'ясування природного анамнезу мікроскопічного коліту, підтвердженого перевіреними критеріями для оцінки активності захворювання, необхідні подальші проспективні дослідження.

Ключові слова: мікроскопічний коліт; гістологічні дослідження; критерії оцінки; лікування

Вступ

Мікроскопічний коліт є все більш визнаним запальним захворюванням кишечника (ЗЗК). Він має два основних гістологічних підтипи: колагенозний коліт і лімфоцитарний коліт. Хвороба вперше була описана Ліндстремом і його колегами в 1976 році [1], які повідомили про випадок колагенозного коліту. У 1982 році Лазенбі та його колеги ввели терміни «лімфоцитарний коліт» і «мікроскопічний коліт» [2]. Епідеміологічні дослідження показали зростання захворюваності й поширеності мікроскопічного коліту, які у деяких популяціях досягли рівня, подібного до рівня хвороби Крона і виразкового коліту [3]. Макроскопічні аномалії слизової оболонки товстої кишки зазвичай відсутні, тому діагноз ґрунтується на специфічних гістологічних результатах зразків біопсії товстої кишки. З огляду на великий загальний симптоматичний тягар і серйозне погіршення якості життя, діагностичне відокремлення пацієнтів з мікроскопічним колітом від пацієнтів із синдромом подразненого кишечника є надзвичайно важливим. Для полегшення симптомів і поліпшення якості життя слід проводити лікування, яке ґрунту-

ється на доказах. Мікроскопічний коліт не пов'язаний з підвищеним рівнем смертності або, на відміну від інших ЗЗК, довгостроковими несприятливими наслідками, такими як колоректальний рак або необхідність хірургічного втручання. Європейські й американські наукові товариства розробили кілька настанов з клінічної практики, які містять рекомендації щодо діагностики і лікування мікроскопічного коліту [4–6]. У цьому огляді ми обговорюємо останні розробки в епідеміології та патогенезі мікроскопічного коліту і розуміння їх сутності та пропонуємо алгоритм діагностики й лікування.

Епідеміологія

У всьому світі сукупний рівень захворюваності на мікроскопічний коліт становить 4,1 випадку на 100 000 людино-років для колагенозного коліту і 4,9 випадку на 100 000 людино-років для лімфоцитарного коліту [3]. Середній вік на момент встановлення діагнозу становить 60–65 років, а також спостерігається чітке переважання жінок (від 3 : 1 до 9 : 1 на користь жінок) [3]. Пояснення такої різниці між статями ще не визначено.

Більшість попередніх розрахунків рівня захворюваності походять з Європи та Північної Америки. З часом і між регіонами були відзначені значні відмінності в захворюваності. Наприклад, у Європі найнижчий рівень захворюваності спостерігається в Нідерландах (1,8 випадку на 100 000 людино-років для колагенозного коліту та 1,3 випадку на 100 000 людино-років для лімфоцитарного коліту) [7], а найвищий — у Данії (16,4 випадку на 100 000 людино-років для колагенозного коліту та 11,1 випадку на 100 000 людино-років для лімфоцитарного коліту) [8]. Загалом з часом рівень захворюваності збільшився. Наприклад, у Данії рівень захворюваності на колагенозний коліт зріс з 2,9 до 14,9 випадку на 100 000 людино-років у період з 2002 по 2011 рік і з 1,7 до 9,8 випадку на 100 000 людино-років для лімфоцитарного коліту [9]. У деяких популяціях захворюваність на мікроскопічний коліт досягла рівня, подібного до класичного ЗЗК [3]. Наприклад, популяційне дослідження, проведене у Франції у період з 2005 по 2007 рік, виявило, що в Національному реєстрі епідеміології запальних захворювань кишечника щорічний рівень захворюваності на мікроскопічний коліт у цілому становив 7,9 випадку на 100 000 населення (колагенозний коліт — 5,3 і лімфоцитарний коліт — 2,6 випадку на 100 000 осіб), 7,4 випадку на 100 000 населення в цілому для хвороби Крона і 4,9 випадку на 100 000 населення в цілому для виразкового коліту [10]. Крім того, в азіатських країнах, включно з Південною Кореєю, Китаєм і Японією, повідомлялося про серії випадків і невеликі когортні дослідження мікроскопічного коліту [11–13]. Відмінностям у рівні захворюваності в часі та за регіонами можуть сприяти різні фактори, такі як доступність колоноскопії, підвищення обізнаності про мікроскопічний коліт серед гастроентерологів і гістологів і різноманітність факторів ризику.

Фактори ризику

Підвищений ризик розвитку мікроскопічного коліту був пов'язаний з різними факторами. Часто повідомлялося про зв'язок із супутніми аутоімунними розладами, такими як ревматоїдний артрит, тиреоїдит і целиакія [14, 15], але переконливі імунологічні докази, що підтверджують ці асоціації, відсутні. Неодноразово з мікроскопічним колітом асоціювалося паління, при цьому в курців ризик був у три-п'ять разів більшим, а початок захворювання відбувався принаймні на 10 років раніше, ніж у тих, хто не палить [16, 17]. Інші фактори способу життя, такі як вплив алкоголю, раціон харчування, вивчені мало, а зв'язок між ними є неясним або суперечливим [18–20]. З огляду на домінування літніх жінок (у постменопаузі) у популяції пацієнтів було висловлено припущення про зв'язок із жіночими гормонами. В одному дослідженні ризик розвитку мікроскопічного коліту збільшувався в 2,6 раза в жінок у постменопаузі, які отримували замісну гормональну терапію [21]. Ризик збільшувався зі збільшенням тривалості впливу екзогенних гормонів і знижувався після відміни гормонів [21]. Чіткий основний механізм цього зв'язку не ідентифіковано.

Мікроскопічний коліт тісно пов'язаний з впливом лікарських засобів. Підтверджено зв'язок з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) та інгібіторами протонної помпи (ІПП) [22–25], особливо в тих, хто приймає їх зараз і приймав нещодавно [24, 25], і вважається, що із селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну є сильний зв'язок [22]. В останньому загальнонаціональному датському дослідженні зв'язок із застосуванням ІПП є особливо сильним, зі скоригованим співвідношенням шансів 6,98 (95% ДІ 6,45–7,55) для колагенозного коліту і 3,95 (95% ДІ 3,60–4,33) для лімфоцитарного коліту [25]. Здається, що одночасне застосування НПЗП та ІПП посилює зв'язок [24, 25]. Частка пацієнтів із захворюваннями, спричиненими дією лікарських засобів, є невідомою, але 35–55 % пацієнтів застосовували ІПП або НПЗП протягом року до встановлення діагнозу [24, 25]. Окрім часу впливу важливою є тривалість застосування [24, 25]. На жаль, немає систематичних клінічних даних про ефекти відміни та повторного прийому вищезазначених препаратів, а також неможливо зробити чіткі висновки щодо клінічної значущості повідомлених асоціацій з лікарськими засобами.

Патофізіологія

Біологічні механізми, що в основному призводять до розвитку мікроскопічного коліту, досі не з'ясовані та, імовірно, є гетерогенними. Специфічні імунні профілі й особливості захворювання свідчать про неконтрольовану імунну відповідь на різні агенти просвіту та слизової оболонки в генетично схильних осіб [26].

Схоже, що мікроскопічний коліт є імуноопосередкованим захворюванням з помітною участю адаптивної імунної системи і цитотоксичних відповідей. У слизовій оболонці пацієнтів з активним захворюванням спостерігалася активація Т-клітин, позитивних до CD4 і CD8, і зниження частки Т-лімфоцитів, позитивних до CD8, FOXP3 і CD4 [27, 28]. Еозинофіли також відіграють ключову роль, принаймні при колагенозному коліті, при якому в зразках калу концентрація еозинофільного катіонного білка та еозинофільного Х-білка підвищується [29, 30].

Передбачається, що однією з основних біологічних подій, що призводять до імунозапального каскаду при мікроскопічному коліті (рис. 1) та інших шлунково-кишкових розладах, є аномальна транслокація імунних тригерів із просвіту кишечника через шари слизової оболонки, включно з мікробіологічними агентами й екзогенними токсинами [31]. Мікроскопічний коліт був пов'язаний зі зниженою експресією білків щільного з'єднання клаудину-1 та оклюдіну [32, 33], а також підвищеною проникністю кишечника [32, 34]. Проте роль кишкової мікробіоти в пацієнтів з мікроскопічним колітом досі оцінювалася лише в кількох невеликих дослідженнях. У зразках калу, взятих у десяти пацієнтів з активним захворюванням, були виявлені знижені концентрації *Akkermansia muciniphila* [35]. Поздовжній аналіз, оснований на дослідженні мікробіоти калу 11 пацієнтів під час активної фази захворювання та фази ремісії, виявив дисбактеріоз, подібний до дисбактеріозу,

що спостерігається при класичному ЗЗК [36]. Необхідно додатково дослідити, чи є ці зміни в мікробіоті кишечника основними патогенними особливостями мікроскопічного коліту, кофакторами або просто епіфеноменами, що виникли на фоні запальної активації, впливу екзогенних токсинів (наприклад, наркотиків і куріння) та діареї.

При колагенозному і лімфоцитарному коліті спостерігається змішаний цитокіновий профіль слизової оболонки, який включає наявність Т-хелперів (Th) 1 і цитотоксичних Т-клітин (Tc) 1 або Th17 і Tc17, що призводить до надмірної експресії фактора некрозу пухлини (ФНП) α , інтерферону γ та інтерлейкіну (IL) 17, IL-21, IL-22 та IL-23 (рис. 1), але не IL-2, IL-4 або IL-37 [26, 37–39]. Ці молекулярні шляхи беруть участь в інфільтрації та проліферації лімфоцитів у кишечнику і внутрішньоепітеліальному шарі, порушенні здатності

еліминувати активовані Т-клітини, інфільтрації та дегрануляції еозинофілів, активації макрофагів, залученні нейтрофілів, порушенні функції слизового бар'єра та відкладенні колагену в міофібробластах, які є встановленими біологічними механізмами, пов'язаними з мікроскопічним колітом. Водяниста діарея є результатом багатьох патофізіологічних факторів, що включають порушення всмоктування натрію, спричинене пригніченням підвищеної регуляції епітеліальних натрієвих каналів у відповідь на альдостерон [40], збільшення потоку молекул, спричинене зниженням регуляції щільних з'єднань епітелію [33], зниженням всмоктування води внаслідок зниження експресії аквапоринів колоноцитів [41] і порушенням всмоктування жовчних кислот [42].

Незважаючи на схожість кількох регуляторних та ефекторних механізмів, колагенозний коліт і лімфоцитарний коліт є різними імунологічними захворювання-

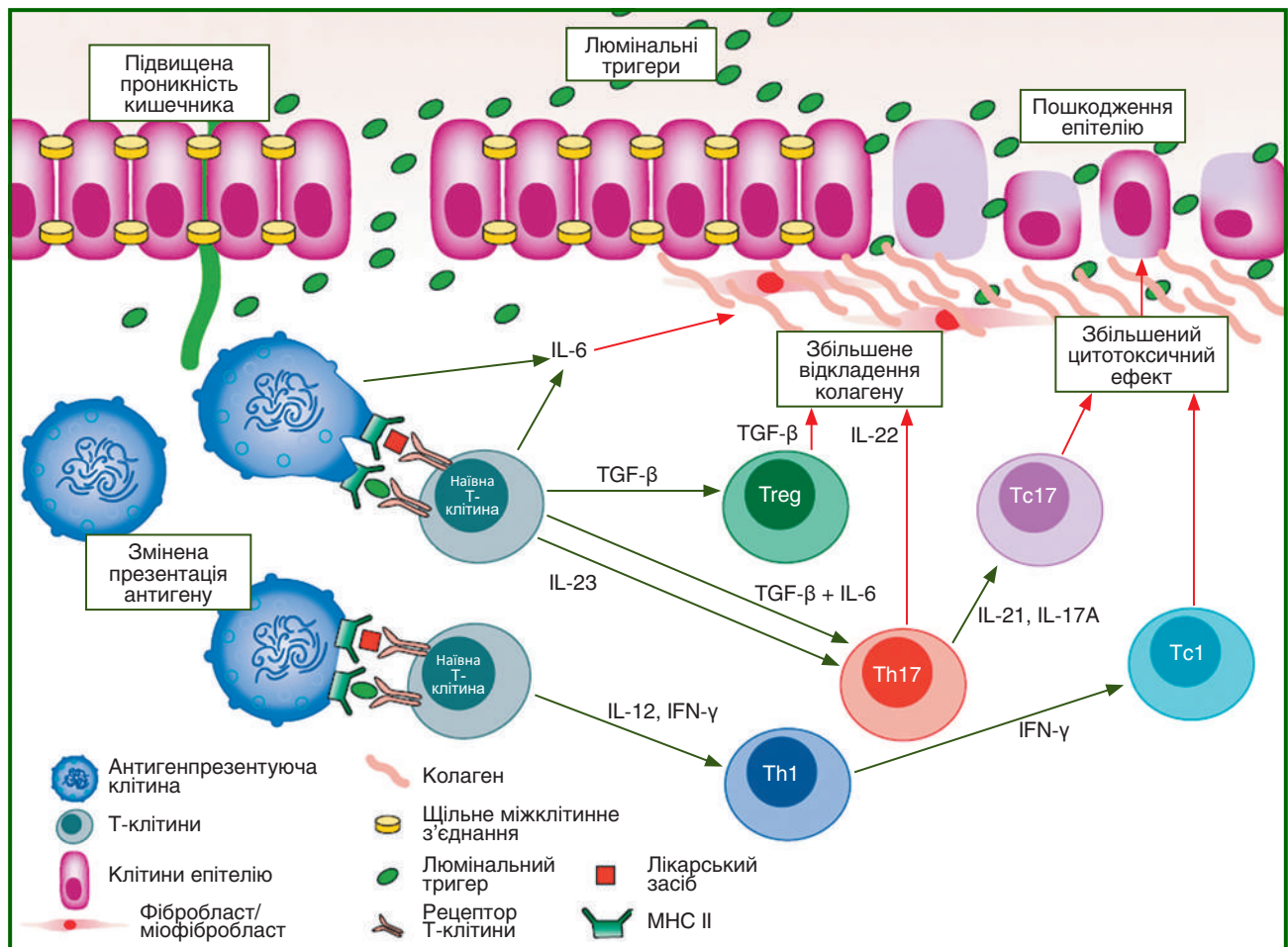


Рисунок 1 — Патофізіологія мікроскопічного коліту. Вважається, що вплив конкретних лікарських засобів і бактеріальних антигенів неналежним чином викликає запальний каскад. Незважаючи на те, що цей факт не є загальноприйнятим, припускають, що приплив люмінальних антигенів через слизову оболонку кишечника посилюється зниженням функції епітеліального бар'єра, що призводить до підвищення проникності епітелію та проникнення бактерій. Генетичний збіг HLA із целіацією свідчить про те, що презентація антигену у власній пластинці змінюється, призводячи до надмірної активації імунних відповідей Th1 і Th17 і, зрештою, до посилення цитотоксичних ефектів, опосередкованих Tc1 і Tc17. Підвищені концентрації профіброгенних цитокінів у слизовій оболонці, таких як TGF- β , IL-6 та IL-22, імовірно, більше пов'язані з колагенозним колітом, ніж з іншими формами мікроскопічного коліту, та, імовірно, пов'язані із субепітеліальним відкладенням колагену, який є основною гістологічною ознакою колагенозного коліту. IFN — інтерферон; IL — інтерлейкін; Tc — цитотоксична Т-клітина; Th — Т-хелпер; TGF- β — трансформуючий фактор росту β . За матеріалами Pisani et al. [26] з дозволу Lippincott, Williams & Wilkins

ми зі специфічними профілями лімфоцитів [43], які, імовірно, відображають різні люмінальні тригери, дисфункції бар'єра слизової оболонки [40] і зв'язки HLA [44]. У дослідженні типу «випадок — контроль», що оцінює зв'язок між мікроскопічним колітом та однонуклеотидними поліморфізмами генів, що кодують тісні з'єднання, зниження експресії *MAG11* було вибірково пов'язане з лімфоцитарним колітом, а зниження експресії *PTEN* було вибірково пов'язане з колагенозним колітом [44].

Загальновідомо, що генетична схильність має основне значення для розвитку мікроскопічного коліту, але цей аспект вивчають деякі генетичні дослідження, і більшість з них є недостатньо потужними. У трьох незалежних когортах зі Швеції та Німеччини матричний аналіз генотипування імуночіпу виявив повногеномні зв'язки між колагенозним колітом та однонуклеотидними поліморфізмами та специфічними варіантами гаплотипу HLA 8.1, які в пацієнтів націлені на локуси імунної відповіді, що є фактором ризику, порівняно з контрольною групою [45]. У ділянці MHC на хромосомі 6 (серотип HLA DQ2) було виявлено чіткий генетичний збіг із целиацією. У людей з хворобою Крона та виразковим колітом також була виявлена підвищена узгодженість ефектів генетичного ризику через гени, відмінні від *HLA*. Застосовуючи таку саму стратегію у 166 пацієнтів із лімфоцитарним колітом зі Швеції, не виявили жодного повногеномного результату, що підтверджує різні *HLA*-асоційовані причинно-наслідкові патогенетичні механізми колагенозного коліту [46].

Клінічна картина

Пацієнти з мікроскопічним колітом зазвичай мають хронічну водянисту діарею без крові. Інші симптоми можуть включати нічну діарею, біль у животі, позиви до випорожнення, нетримання калу й незначну втрату ваги (рис. 2) [47–49]. Крім того, пацієнти з мікроскопічним колітом повідомляли про сильну втому, тривогу й депресію [50]. Клінічна картина мікроскопічного коліту може бути подібною до клінічної картини функціональних розладів кишечника, включно із синдромом

підразненого кишечника з діареєю, і збігатися з нею. У метааналізі 26 досліджень, що включали понад 5000 дорослих пацієнтів, загальна поширеність будь-якого типу функціональних розладів кишечника становила 39 % серед пацієнтів, які на момент звернення відповідали діагностичним критеріям мікроскопічного коліту [51]. Серед пацієнтів з лімфоцитарним колітом поширеність функціональних розладів кишечника становила 41 % порівняно з 28 % серед пацієнтів з колагенозним колітом. Поширеність мікроскопічного коліту серед пацієнтів із функціональними розладами кишечника в цілому становить 7 %, причому найбільша поширеність (10 %) спостерігається серед пацієнтів із синдромом підразненого кишечника з діареєю [51].

Природний перебіг мікроскопічного коліту є різним. Симптоми виникають раптово в 42 % пацієнтів, а періодичні епізоди діареї спостерігаються в 65–89 % пацієнтів [52, 53]. Повідомлялося про спонтанну ремісію приблизно в 15 % пацієнтів, але в більшості пацієнтів до досягнення тривалої клінічної ремісії спостерігаються періоди клінічної ремісії з рецидивами.

У людей з мікроскопічним колітом макроскопічний вигляд товстої кишки під час ендоскопії зазвичай є нормальним, але при систематичному огляді неспецифічні зміни, такі як плямиста еритема, гіперемія слизової оболонки, набряк, ерозії, мозаїчний рисунок слизової оболонки або втрата судинного рисунка, спостерігалися приблизно в 39 % пацієнтів [54]. Тяжкі ускладнення, такі як стриктура і виразка товстої кишки, ентеропатія з втратою білка і спонтанна перфорація товстої кишки, зустрічаються дуже рідко. Біомаркери, які могли б бути корисними в діагностиці або моніторингу мікроскопічного коліту, не визначені. Було досліджено декілька фекальних біомаркерів, у тому числі кальпротектин, мієлопероксидаза, лактоферин, еозинофільний X-білок, еозинофільний катіонний білок або триптаза, але жоден з них не спостерігався настільки часто, щоб бути надійним біомаркером [55].

Було запропоновано і підтверджено діагностичну систему оцінки, яка включає клінічні фактори ризику розвитку мікроскопічного коліту, такі як вік, стать,

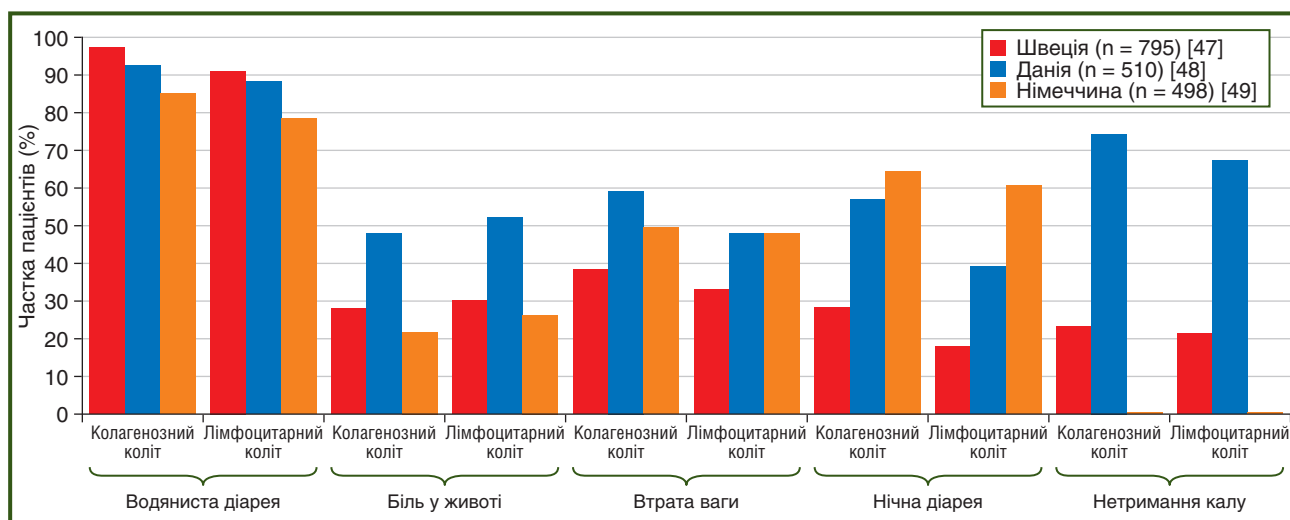


Рисунок 2 — Симптоматичне навантаження мікроскопічного коліту

прийом НПЗП та ІПП, кількість випорожнень і нічна діарея [56, 57]. Ця система поліпшила прогноз мікроскопічного коліту і може зменшити кількість процедур біопсії товстої кишки в пацієнтів із хронічною діареєю і нормальною ендоскопією. Можливість застосування цієї системи оцінки в рутинній практиці, не пропускаючи випадків мікроскопічного коліту, потребує додаткового вивчення.

Якість життя та оцінка активності захворювання

Мікроскопічний коліт суттєво погіршує пов'язану зі здоров'ям якість життя пацієнтів [58]. За відсутності надійних біомаркерів для визначення активності захворювання використовувалися клінічні симптоми та їх вплив на пов'язану зі здоров'ям якість життя. При обстеженні 116 пацієнтів з колагенозним колітом Hjortswang і колеги [59] визначили, що три випорожнення або більше на день або одне водянисте випорожнення або більше на день протягом однотижневої оцінки симптомів були пов'язані зі серйозним негативним впливом на якість життя, пов'язану зі здоров'ям. Ці значення використовуються як основні порогові значення для активної фази захворювання [59]. Індекс активності мікроскопічного коліту [60], який включає кількість неоформлених випорожнень на день, наявність нічних випорожнень, біль у животі, втрату ваги, позиви до випорожнення та нетримання калу, було запропоновано як інший інструмент оцінювання. У проспективному когортному дослідженні за участю 162 пацієнтів з мікроскопічним колітом цей показник суттєво корелював із загальною оцінкою лікаря щодо тяжкості захворювання й обернено корелював з результатами опитувальника із запальних захворювань кишечника [60].

Гістопатологія

Діагностика двох основних форм мікроскопічного коліту, лімфоцитарного коліту та колагенозного коліту, ґрунтується на патологічних результатах, але вони тісно корелюють з ендоскопічною та клінічною картинами. Отже, для точної оцінки необхідні всі дані [61, 62].

Лімфоцитарний коліт

Ключовою гістологічною ознакою лімфоцитарного коліту є інтраепітеліальний лімфоцитоз, який характеризується збільшенням кількості поверхневих інтраепітеліальних лімфоцитів (ІЕЛ) з незначним порушенням архітектури крипт або його відсутністю (табл. 1,

рис. 3А). ІЕЛ зазвичай мають круглі компактні ядра з щільним рисунком хроматину й перинуклеарним ореолом. У зразках біопсії, забарвлених гематоксилином та еозином (нормальний діапазон — до п'яти ІЕЛ), повинні спостерігатися принаймні 20 ІЕЛ на 100 поверхневих епітеліальних клітин [61, 62]. У поверхневому епітелії можуть спостерігатися легкі дегенеративні або регенеративні зміни або обидва типи, такі як вакуолізація, сплющення і дефіцит муцину [62, 63]. Може спостерігатися невелике потовщення субепітеліального колагенового шару. Якщо товщина цього шару перевищує 10 мкм, слід поставити діагноз колагенозного коліту.

Насиченість власної пластинки клітинами дифузно збільшується. У запалених ділянках найбільш поширені мононуклеарні клітини (лімфоцити й плазматичні клітини), але також можуть спостерігатися деякі еозинофіли та нейтрофіли [62, 63]. У деяких пацієнтів повідомлялося про активне запалення крипт з випадковим утворенням абсцесів крипт. Гостре запалення має бути вогнищевим і помірним і не домінувати в запальному інфільтраті [64]. У більшості пацієнтів збільшення кількості ІЕЛ буде очевидним, і підрахунок таких клітин не потрібен [62]. Якщо кількість ІЕЛ є межевою, імуногістохімічне дослідження для ідентифікації внутрішньоепітеліальних Т-клітин за позитивністю до CD3 може бути корисним для виділення запальних клітин (рис. 3В). Слід зазначити, що число ІЕЛ, підраховане за допомогою імуногістохімічного дослідження, зазвичай є вищим, ніж підраховане в зрізах, забарвлених гематоксилином та еозином [65, 66]. Така різниця може бути сумнівною, оскільки діагностичне граничне значення було визначено для звичайного аналізу зрізу без додаткового імуногістохімічного дослідження.

Колагенозний коліт

Ключовою гістологічною ознакою колагенозного коліту є суттєво потовщений колагеновий шар (> 10 мкм) [62] під поверхневим епітелієм (табл. 1, рис. 3С). Цей шар є найбільш помітним між криптами і може містити захоплені капіляри, еритроцити й запальні клітини [61, 62]. Пошкодження поверхневого епітелію зустрічається частіше, ніж при лімфоцитарному коліті, і, як правило, є більш вираженим; відшарування поверхневих епітеліальних клітин від субепітеліального колагену є характерною ознакою (рис. 3D) [62, 63]. Кількість ІЕЛ може бути збільшеною, але меншою мірою, ніж при лімфоцитарному коліті, і ця ознака не є важливою для діагностики. Як і при лімфоцитарному

Таблиця 1 — Основні гістологічні характеристики лімфоцитарного і колагенозного коліту, у тому числі неповних форм

Характеристика	Лімфоцитарний коліт	Неповний лімфоцитарний коліт	Колагенозний коліт	Неповний колагенозний коліт
Мононуклеарне запалення у власній пластинці	Помірно збільшене	Незначно збільшене	Помірно збільшене	Незначно збільшене
Кількість інтраепітеліальних лімфоцитів	> 20/100 клітин	> 10 — ≤ 20/100 клітин	Нормальна або незначно збільшена	Нормальна або незначно збільшена
Товщина субепітеліального колагенового шару	Нормальна або незначно збільшена	Нормальна або незначно збільшена	> 10 мкм	> 5 — ≤ 10 мкм

коліті, насиченість власної пластинки клітинами є дифузно збільшеною переважно мононуклеарним запальним інфільтратом [62, 63]. Морфологічні ознаки, подібні до ознак, характерних при ЗЗК, наприклад активне запалення крипт, можуть бути присутніми, але, як і при лімфоцитарному коліті, вони не повинні домінувати над запальним інфільтратом [64]. Товщину колагенового шару слід оцінювати за допомогою правильно орієнтованих біопсійних зразків (тобто вирізати перпендикулярно до поверхні слизової оболонки) [62]. У більшості пацієнтів діагноз можна встановити шляхом оцінки предметних скелець, забарвлених гематоксилином та еозином. У граничних випадках корисним може бути забарвлення сполучної тканини, наприклад забарвлення за Массоном — Гольднером, хромотропно-аніліновим синім або червоним сіріусом (рис. 3Е). Як діагностичний інструмент використовувалося імуногістохімічне забарвлення антитілами проти тенасцину, глікопротеїну позаклітинного матриксу, який виявляється у зв'язку з субепітеліальними відкладеннями колагену [67, 68], але це якісний тест (тобто допомагає візуалізувати структуру колагенового шару), і він не може використовуватися для вимірювання товщини шару (рис. 3F).

Неповний мікроскопічний коліт

Були описані неповні форми мікроскопічного коліту, які включають пацієнтів з чіткими клінічними ознаками мікроскопічного коліту, чия гістопатологія не

відповідає морфологічним критеріям ні лімфоцитарного, ні колагенозного коліту [62]. Гістологія характеризується більшою за норму кількістю ІЕЛ, але меншою, ніж 20 на 100 епітеліальних клітин (неповний лімфоцитарний коліт), або потовщенням субепітеліального колагенового шару, яке є аномальним, але меншим за 10 мкм (неповний колагенозний коліт). У 2015 році група експертів з Європейського товариства патології та Європейської групи з вивчення мікроскопічного коліту рекомендувала граничні значення 10 ІЕЛ для неповного лімфоцитарного коліту та товщину колагенового шару 5 мкм для неповного колагенозного коліту (табл. 1) [62].

Відбір зразків біопсії та варіабельність між спостерігачами

При мікроскопічному коліті морфологічні прояви можуть бути фрагментарними, а не безперервними, тому для встановлення діагнозу рекомендується взяти кілька зразків біопсії з різних сегментів товстої кишки [3, 5, 62]. Слід зазначити, що в пацієнтів, які не хворіють на мікроскопічний коліт, кількість ІЕЛ може бути численною в слизовій оболонці проксимальних відділів товстої кишки, а власна пластинка в цьому місці може мати підвищену насиченість клітинами й демонструвати втрату градієнта плазматичних клітин, що спостерігається в решті товстої кишки. Крім того, оцінка надмірної насиченості власної пластинки клітинами є

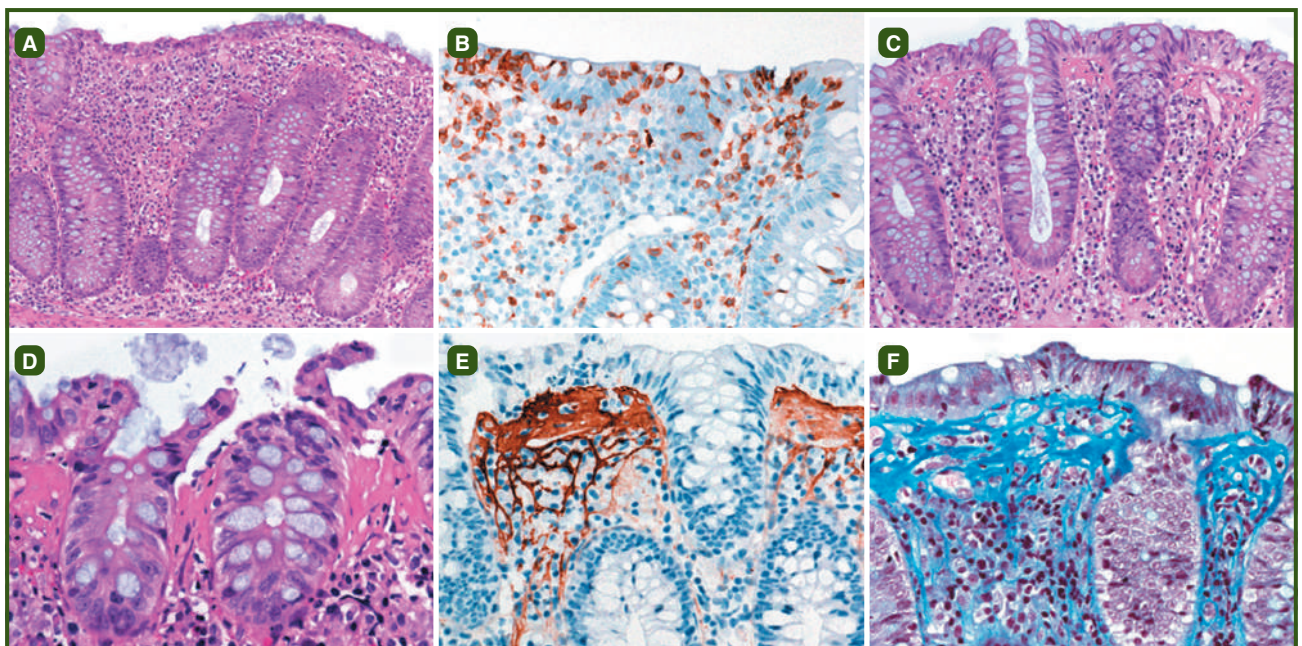


Рисунок 3 — Ключові гістологічні ознаки мікроскопічного коліту: А) лімфоцитарний коліт характеризується значним збільшенням поверхневих внутрішньоепітеліальних лімфоцитів і дифузним збільшенням клітин у власній пластинці (збільшення в 100 разів); В) імунне забарвлення демонструє інтраепітеліальні Т-клітини при лімфоцитарному коліті шляхом позитивного результату на CD3 (збільшення у 200 разів); С) колагенозний коліт із суттєво потовщеним колагеновим шаром безпосередньо під поверхневим епітелієм і дифузним збільшенням клітин у власній пластинці (збільшення в 100 разів); D) при колагенозному коліті можна побачити захоплені капіляри й запальні клітини в колагеновому матриксі та помітні дегенеративні зміни поверхневого епітелію з характерним відшаруванням поверхневих епітеліальних клітин від субепітеліального колагенового шару (збільшення в 400 разів); Е) забарвлення хромотропно-аніліновим синім (збільшення у 200 разів); F) імунне забарвлення тенасцином (збільшення у 200 разів) виділяє колагеновий шар та ілюструє на глибшій межі нерівний вигляд, характерний для колагенозного коліту

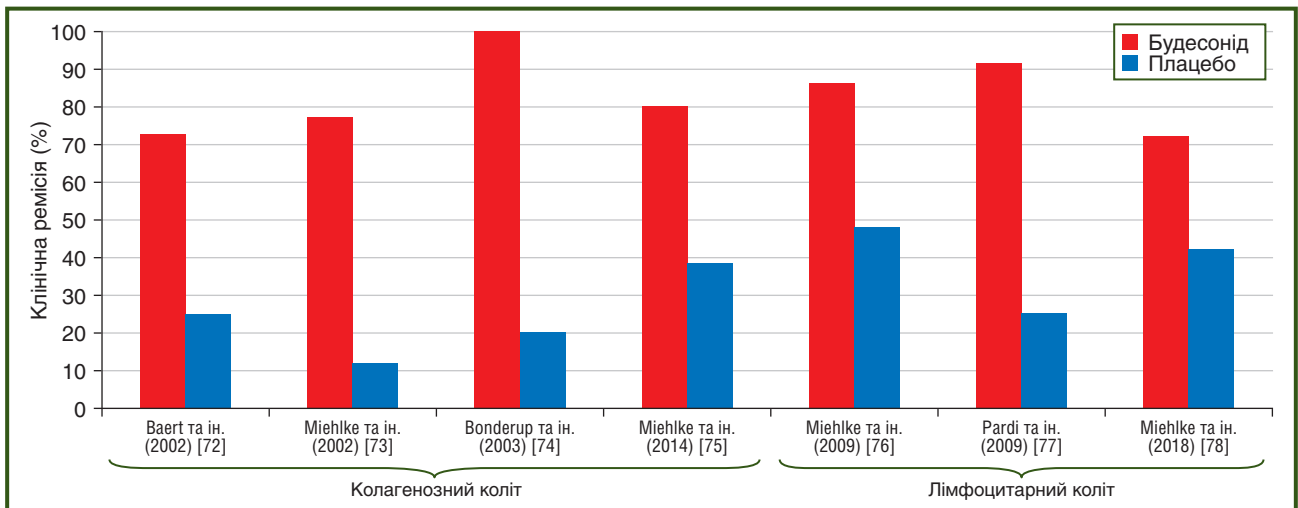


Рисунок 4 — Рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження будесоніду для індукції ремісії при мікроскопічному коліті

суб'єктивною, що може призвести до гіпердіагностики, особливо якщо місце походження біопсії невідоме [62]. З цієї причини для встановлення остаточного діагнозу неповного лімфоцитарного колагенозного коліту важливе значення має тісний зв'язок між гістопатологічними результатами та даними, отриманими у відповідній клінічній практиці.

У кількох дослідженнях оцінювали варіації при встановленні діагнозу мікроскопічного коліту в спостерігачів і між ними [69, 70]. Загалом згода між спостерігачами перевищує 90 %, із зареєстрованими значеннями k понад 0,8. Однак для неповного лімфоцитарного або колагенозного коліту значення є нижчими [69]. Допоміжне забарвлення, наприклад, для перевірки позитивності на CD3 може зменшити варіації в цих пограничних випадках між спостерігачами [67].

Лікування

Основною метою лікування мікроскопічного коліту є досягнення клінічної ремісії, поліпшення якості життя пацієнта й дотримання рекомендацій, що ґрунтуються на доказах, таких як рекомендації, опубліковані Європейською групою з вивчення мікроскопічного коліту [3], Американською асоціацією гастроентерологів [4] та Іспанською групою з вивчення мікроскопічного коліту [5].

Будесонід

Пероральний будесонід є єдиним препаратом, визнаним ефективним засобом лікування мікроскопічного коліту на основі рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень і метааналізів. Цей кортикостероїд другого покоління забезпечує місцеве селективне лікування шлунково-кишкового тракту, виявляючи потужну протизапальну дію в місці запалення завдяки високоафінному зв'язуванню з внутрішньоклітинним глюкокортикоїдним рецептором [71]. Екстенсивний (90 %) пресистемний метаболізм у слизовій оболонці тонкого кишечника та печінці визначає низьку системну доступність, що усуває потребу в зниженні дози після індукційної терапії.

Здатність перорального будесоніду викликати ремісію оцінювали в чотирьох рандомізованих контрольованих дослідженнях колагенозного коліту [72–75] і трьох дослідженнях лімфоцитарного коліту [76–78]. Частка пацієнтів, які досягли фази клінічної ремісії через 6–8 тижнів лікування, коливалася від 73 до 100 % для колагенозного коліту і від 72 до 91 % для лімфоцитарного коліту (рис. 4). Частота випадків водянистої діареї швидко зменшується, зазвичай протягом 2 тижнів після початку лікування [75, 78]. Якість життя пацієнтів нормалізується протягом 6 тижнів лікування [79].

У пацієнтів з колагенозним колітом рецидив симптомів є поширеним явищем після припинення короткочасної терапії будесонідом [80]. Під час трьох рандомізованих досліджень підтримуючої терапії, у яких будесонід призначався в дозах 4,5 або 6,0 мг/день протягом 6–12 місяців після настання ремісії, було встановлено, що ремісія зберігалася в 60–75 % пацієнтів і що лікування добре переносилося без проблем щодо безпеки [79–82]. Однак в одному дослідженні приблизно у 80 % пацієнтів після припинення тривалої терапії будесонідом знову стався рецидив [83]. Така картина рецидивів підкреслює необхідність тривалого лікування в більшості пацієнтів, хоча даних щодо тривалої терапії будесонідом при лімфоцитарному коліті бракує. Для підтримуючої терапії колагенозного коліту слід застосовувати дозу до 6 мг будесоніду на добу.

Інші протизапальні та антисекреторні засоби

Як альтернатива будесоніду використовуються такі препарати, як преднізолон, месалазин, холестирамін і субсаліцилат вісмуту, але вони менш вивчені. Метааналіз [84] і ретроспективне когортне дослідження [85] доводять, що преднізолон є менш ефективним, ніж будесонід, як при колагенозному, так і при лімфоцитарному коліті. У пацієнтів з колагенозним колітом [75] або лімфоцитарним колітом [78] месалазин у дозі 3 г/день, який застосовували протягом 8 тижнів, не був більш ефективним, ніж плацебо. У невеликому рандомізованому дослідженні за участю 14 пацієнтів [86] субсалі-

цилат вісмуту був кращим за плацебо, але повного звіту про дослідження не опубліковано. Лоперамід систематично ніколи не вивчався, але його можна розглядати як варіант симптоматичної терапії в пацієнтів з легким мікроскопічним колітом.

Імуномодулятори

У рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях існує невелика кількість даних про ефективність імуномодуляторів у лікуванні мікроскопічного коліту. У когортному дослідженні, проведеному Коттером та його колегами [87], тіопурин застосовували 49 пацієнтів протягом в середньому 4,0 місяця (IQR 1,5–15,0).

Повна або часткова відповідь спостерігалася в 43 % пацієнтів з колагенозним колітом і 22 % — з лімфоцитарним колітом. Побічні ефекти, що призвели до припинення лікування, виникали в 17 (35 %) пацієнтів. В іншому ретроспективному багатоцентровому дослідженні серії випадків 13 (28 %) із 46 пацієнтів, які отримували азатіопрін, досягли клінічної ремісії та підтримували її протягом 57 місяців, але в 31 (67 %) пацієнта розвинулася непереносимість, що призвело до припинення лікування [88]. Тринадцять із цих пацієнтів з непереносимістю перевели на терапію меркаптопурином, у шести з них (48 %) клінічна ремісія відновилася. Отже, загалом на лікування відповіли 19 (41 %) пацієнтів. У ретроспективному дослідженні в 19 пацієнтів оцінювали низькі дози перорального метотрексату (середня доза 7,5–10,0 мг/тиждень), тривалість застосування якого розрізнялася, для лікування колагенозного коліту [89]. Повідомлялося, що 14 пацієнтів мали добру відповідь, хоча критерії для цього

результату не були визначені. У серії випадків дев'яти пацієнтів, у яких спостерігалася непереносимість або відсутність відповіді на будесонід, жоден не відповів на терапію метотрексатом у дозі 15–25 мг/тиждень протягом 12 тижнів [90]. У дослідженні Коттера та його колег [87] 12 пацієнтів отримували метотрексат у дозі 25 мг/тиждень підшкірно або перорально, семеро з них досягли повної відповіді (частота випорожнень менше від трьох разів та одне водянисте випорожнення на день), а двоє досягли часткової відповіді ($\geq 50\%$ поліпшення частоти випорожнення). Проте дев'ять (75 %) із 12 пацієнтів одночасно приймали будесонід, що обмежує висновки, які можна зробити щодо метотрексату як монотерапії.

Біологічна терапія

Мало відомо про вплив біологічної терапії мікроскопічного коліту. Щодо інгібіторів ФНП (інфліксимаб та адаліумаб) було опубліковано лише три невеликі серії випадків і два звіти про ці випадки [91–94]. В американському дослідженні серії випадків терапія інгібіторами ФНП застосовувалася в десяти пацієнтів протягом у середньому 4,0 місяця (IQR 2,3–5,5), що призвело до повної відповіді в 40 % і часткової відповіді в інших 40 % пацієнтів [87]. Небажані явища, що призвели до припинення терапії, виникли у двох пацієнтів. У невеликому одноцентровому дослідженні, проведеному у Швеції [92], клінічної ремісії досягли вісім (57 %) із 14 пацієнтів із колагенозним колітом, які мали резистентність до будесоніду, а ще в чотирьох (29 %) пацієнтів спостерігалася клінічна відповідь на лікування інгібіторами ФНП. Жодних серйозних небажаних явищ не спостерігалось,



Примітки: * — куріння, нестероїдні протизапальні засоби, інгібітори протонної помпи та постменопаузальна гормональна терапія; † — порушення всмоктування жовчних кислот, целіакія, непереносимість лактози, недостатність підшлункової залози, надмірний ріст бактерій у тонкій кишці.

Рисунок 5 — Запропонований алгоритм лікування мікроскопічного коліту

хоча сім із 14 пацієнтів мали застосовувати два інгібітори ФНП, більшість із яких перейшли з інфліксимабу на адаліумаб [92].

Ведоліумаб досліджували в 11 пацієнтів із високорезистентним мікроскопічним колітом, які раніше отримували імуномодулятори та інгібітори ФНП [95]. Після трьох інфузій клінічна ремісія спостерігалась у п'яти пацієнтів, з яких у трьох пацієнтів ремісія зберігалась після підтримуючої терапії (середня тривалість 13 місяців). Гістологічна ремісія спостерігалась у трьох із чотирьох пацієнтів із клінічною ремісією і в жодного з п'яти пацієнтів без клінічної відповіді.

Хірургічне лікування

Хірургічне втручання при мікроскопічному коліті слід розглядати як останній варіант лікування і призначати пацієнтам із захворюванням, резистентним до будь-якої медикаментозної терапії.

Невеликій групі пацієнтів виконували відвідну ілеостомію, субтотальну колектомію або ілеоанальний резервуарний анастомоз ($n = 10$) [34, 96]. Однак клінічний досвід показав, що в пацієнтів часто розвивається високий вихід стоми, що призводить до втрати рідини і вимагає стаціонарного лікування.

Висновки та перспективи на майбутнє

Незважаючи на те, що мікроскопічний коліт все частіше визнається поширеною причиною діареї, необхідно додатково підвищити обізнаність лікарів загальної практики, гастроентерологів і патологів, особливо в країнах, де захворюваність є низькою. Слід також звернути особливу увагу на існування неповних форм мікроскопічного коліту, які часто можна пропустити в рутинній практиці. Роль будесоніду в лікуванні неповного мікроскопічного коліту вивчається в рандомізованому плацебо-контрольованому багатоцентровому дослідженні (NCT02142634). На базовому науковому рівні необхідно поліпшити розуміння основних патофізіологічних процесів і біомаркерів, які відображають активність захворювання. Ключове спостереження про те, що відведення фекального потоку майже усуває запалення, вказує на важливість люмінальних факторів у підтримці запального процесу. Необхідне подальше дослідження патогенетичних тригерів захворювання. На основі наявних даних ми пропонуємо оновлений алгоритм лікування мікроскопічного коліту (рис. 5). У більшості пацієнтів для індукції та підтримки ремісії препаратом вибору став пероральний будесонід. Проте необхідні додаткові дані щодо потенційних ризиків і користі тривалого лікування будесонідом. Мікроскопічний коліт, який не відповідає на лікування будесонідом, залишається важливою клінічною проблемою. Жодних рандомізованих контрольованих досліджень застосування імуномодуляторів або біологічних препаратів не проводилося, хоча низка випадків свідчить про сприятливі результати. Необхідно провести дослідження ефективності та безпеки застосування імуномодуляторів або біологічних засобів лікування, у тому числі для підтримуючої терапії. У цьому сенсі мікроскопічний коліт заслуговує на таку ж увагу, як і інші ЗЗК. Нарешті,

необхідні додаткові дослідження для розробки й валідації методів оцінки клінічної активності захворювання для використання як дійсної кінцевої точки клінічних досліджень, а також у щоденній практиці. Європейські клінічні настанови, які гармонізують і стандартизують клінічну допомогу при мікроскопічному коліті, знаходяться в процесі розробки.

Стратегія пошуку та критерії відбору

Ми шукали в базі даних PubMed статті, опубліковані з моменту створення бази даних до 30 вересня 2018 року, використовуючи терміни медичних предметних заголовків «мікроскопічний коліт», «колагенозний коліт» і «лімфоцитарний коліт». Відповідні статті були відібрані на основі підзаголовків, використаних у цьому огляді. У переліку посилань на огляди, опубліковані за останні 10 років, було проведено пошук подальших релевантних посилань. Ми також шукали тези основних міжнародних зустрічей у галузі гастроентерології та запальних захворювань кишечника, проведених за останні 2 роки, без мовних обмежень.

Дослідники

Усі автори брали участь у пошуку літератури, підготовці рукопису та рисунків, редагуванні та створенні переліку літератури.

Конфлікт інтересів. Stephan Miehle був консультантом Dr Falk Pharma та Tillotts і отримував гонорари від Falk Foundation. Ahmed Madisch працював консультантом Dr Falk Pharma й Tillotts. Andreas Münch був консультантом Dr Falk Pharma, Ferring і Tillotts. Усі інші автори заявляють про відсутність конкуруючих інтересів.

Список літератури

1. Lindstrom C.G. 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea — a new entity? *Pathol Eur.* 1976. 11. 87-89.
2. Lazenby A.J., Yardley J.H., Giardiello F.M., Jessurun J., Bayless T.M. Lymphocytic ("microscopic") colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol.* 1989. 20. 18-28.
3. Tong J., Zheng Q., Zhang C., Lo R., Shen J., Ran Z. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015. 110. 265-76.
4. Münch A., Aust D., Bohr J. et al. Microscopic colitis: current status, present and future challenges — statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohn's Colitis.* 2012. 6. 932-45.
5. Pardi D.S., Tremaine W.J., Carrasco-Labra A. American Gastroenterological Association Institute Technical review on the medical management of microscopic colitis. *Gastroenterology.* 2016. 150. 247-74.
6. Fernandez-Banares F., Casanova M.J., Arguedas Y. et al. Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016. 43. 400-26.
7. Verhaegh B.P., Jonkers D.M., Driessen A. et al. Incidence of microscopic colitis in the Netherlands. A nationwide population-based study from 2000 to 2012. *Dig Liver Dis.* 2015. 47. 30-36.

8. Davidson S., Sjoberg K., Engel P.J.H. et al. Microscopic colitis in Denmark and Sweden: incidence, putative risk factors, histological assessment and endoscopic activity. *Scand J Gastroenterol.* 2018. 53. 818-24.
9. Bonderup O.K., Wigh T., Nielsen G.L., Pedersen L., Fenger-Gron M. The epidemiology of microscopic colitis: a 10-year pathology-based nationwide Danish cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2015. 50. 393-98.
10. Fumery M., Kohut M., Gower-Rousseau C. et al. Incidence, clinical presentation, and associated factors of microscopic colitis in northern France: a population-based study. *Dig Dis Sci.* 2017. 62. 1571-79.
11. Park Y.S., Baek D.H., Kim W.H. et al. Clinical characteristics of microscopic colitis in Korea: prospective multicenter study by KASID. *Gut Liver.* 2011. 5. 181-86.
12. Gu H.X., Zhi F.C., Huang Y. et al. Microscopic colitis in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings in southern China. *Int J Colorectal Dis.* 2012. 27. 1167-73.
13. Okamoto R., Negi M., Tomii S., Eishi Y., Watanabe M. Diagnosis and treatment of microscopic colitis. *Clin J Gastroenterol.* 2016. 9. 169-74.
14. Olesen M., Eriksson S., Bohr J., Jarnerot G., Tysk C. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut.* 2004. 53. 536-41.
15. Fernandez-Banares F., de Sousa M.R., Salas A. et al. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013. 19. 411-17.
16. Vigren L., Sjoberg K., Benoni C. et al. Is smoking a risk factor for collagenous colitis? *Scand J Gastroenterol.* 2011. 46. 1334-39.
17. Fernandez-Banares F., de Sousa M.R., Salas A. et al. Impact of current smoking on the clinical course of microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013. 19. 1470-76.
18. Yen E.F., Pokhrel B., Du H. et al. Current and past cigarette smoking significantly increase risk for microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012. 18. 1835-41.
19. Roth B., Gustafsson R.J., Jeppsson B., Manjer J., Ohlsson B. Smoking and alcohol habits in relation to the clinical picture of women with microscopic colitis compared to controls. *BMC Women's Health.* 2014. 14. 16.
20. Larsson J.K., Sonestedt E., Ohlsson B., Manjer J., Sjoberg K. The association between the intake of specific dietary components and life-style factors and microscopic colitis. *Eur J Clin Nutr.* 2016. 70. 1309-17.
21. Burke K.E., Ananthakrishnan A.N., Lochhead P. et al. Identification of menopausal and reproductive risk factors for microscopic colitis — results from the Nurses' Health Study. *Gastroenterology.* 2018. 155. 1764-75.
22. Beaugerie L., Pardi D.S. Review article: drug-induced microscopic colitis — proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005. 22. 277-84.
23. Masclee G.M., Coloma P.M., Kuipers E.J., Sturkenboom M.C. Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol.* 2015. 110. 749-59.
24. Verhaegh B.P., de Vries F., Masclee A.A. et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016. 43. 1004-13.
25. Bonderup O.K., Nielsen G.L., Dall M., Pottegard A., Hallas J. Significant association between the use of different proton pump inhibitors and microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018. 48. 618-25.
26. Pisani L.F., Tontini G.E., Vecchi M., Pastorelli L. Microscopic colitis: what do we know about pathogenesis? *Inflamm Bowel Dis.* 2016. 22. 450-58.
27. Kumawat A.K., Strid H., Elgbratt K. et al. Microscopic colitis patients have increased proportions of Ki67+ proliferating and CD45RO+ active/memory CD8+ and CD4+8+ mucosal T cells. *J Crohns Colitis.* 2013. 7. 694-705.
28. Bai S., Siegal G.P., Jhala N.C. Foxp3 expression patterns in microscopic colitides: a clinicopathologic study of 69 patients. *Am J Clin Pathol.* 2012. 137. 931-36.
29. Lettesjo H., Hansson T., Peterson C. et al. Detection of inflammatory markers in stools from patients with irritable bowel syndrome and collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2006. 41. 54-59.
30. Wagner M., Peterson C.G., Stolt I. et al. Fecal eosinophil cationic protein as a marker of active disease and treatment outcome in collagenous colitis: a pilot study. *Scand J Gastroenterol.* 2011. 46. 849-54.
31. van Hemert S., Skonieczna-Żydecka K., Loniewski I. et al. Microscopic colitis-microbiome, barrier function and associated diseases. *Ann Transl Med.* 2018. 6. 39.
32. Barmeyer C., Erko I., Awad K. et al. Epithelial barrier dysfunction in lymphocytic colitis through cytokine-dependent internalization of claudin-5 and -8. *J Gastroenterol.* 2017. 52. 1090-100.
33. Burgel N., Bojarski C., Mankertz J. et al. Mechanisms of diarrhea in collagenous colitis. *Gastroenterology.* 2002. 123. 433-43.
34. Munch A., Soderholm J.D., Wallon C., Ost A., Olaison G., Strom M. Dynamics of mucosal permeability and inflammation in collagenous colitis before, during, and after loop ileostomy. *Gut.* 2005. 54. 1126-28.
35. Fischer H., Holst E., Karlsson F. et al. Altered microbiota in microscopic colitis. *Gut.* 2015. 64. 1185-86.
36. Morgan D.M., Chin S., Bellavance D. et al. Longitudinal analyses of the gut microbiota in microscopic colitis. *Gastroenterology.* 2018. 154. S-424 (abstr Sa1865).
37. Tagkalidis P.P., Gibson P.R., Bhathal P.S. Microscopic colitis demonstrates a T helper cell type 1 mucosal cytokine profile. *J Clin Pathol.* 2007. 60. 382-87.
38. Gunaltay S., Nyhlin N., Kumawat A.K. et al. Differential expression of interleukin-1/Toll-like receptor signaling regulators in microscopic and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2014. 20. 12249-59.
39. Kumawat A.K., Strid H., Tysk C. et al. Microscopic colitis patients demonstrate a mixed Th17/Tc17 and Th1/Tc1 mucosal cytokine profile. *Mol Immunol.* 2013. 55. 355-64.
40. Barmeyer C., Erko I., Fromm A. et al. ENaC dysregulation through activation of MEK1/2 contributes to impaired Na+ absorption in lymphocytic colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016. 22. 539-47.
41. Holm A., Mancebo Gimenez A., Loitto V. et al. Decreased expression of aquaporins in colonic biopsies from collagenous colitis patients. A novel diarrhoeal pathomechanism? *J Crohns Colitis.* 2017. 11. S102 (abstr P048).
42. Fernandez-Banares F., Esteve M., Salas A. et al. Bile acid malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional chronic diarrhea. *Dig Dis Sci.* 2001. 46. 2231-38.
43. Carrasco A., Esteve M., Salas A. et al. Immunological differences between lymphocytic and collagenous colitis. *J Crohns Colitis.* 2016. 10. 1055-66.
44. Noren E., Mellander M.R., Almer S., Soderman J. Genetic variation and gene expression levels of tight junction genes indicates relationships between PTEN as well as MAGI1 and microscopic colitis. *Dig Dis Sci.* 2018. 63. 105-12.

45. Westerlind H., Mellander M.-R., Bresso F. et al. Dense genotyping of immune-related loci identifies HLA variants associated with increased risk of collagenous colitis. *Gut*. 2017. 66. 421-28.
46. Westerlind H., Bonfiglio F., Mellander M.R. et al. HLA associations distinguish collagenous from lymphocytic colitis. *Am J Gastroenterol*. 2016. 111. 1211-13.
47. Mellander M.R., Ekblom A., Hultcrantz R., Lofberg R., Ost A., Bjork J. Microscopic colitis: a descriptive clinical cohort study of 795 patients with collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016. 51. 556-62.
48. Bjornbak C., Engel P.J., Nielsen P.L., Munck L.K. Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups *Aliment Pharmacol Ther*. 2011. 34. 1225-34.
49. Madisch A., Miehke S., Bartosch F., Bethke B., Stolte M. Microscopic colitis: clinical presentation, treatment and outcome of 494 patients. *Z Gastroenterol*. 2014. 52. 1062-65 (in German).
50. Kane J.S., Irvine A.J., Derwa Y., Ford A.C. Fatigue and its associated factors in microscopic colitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018. 11. 1756284818799599.
51. Guagnozzi D., Arias A., Lucendo A.J. Systematic review with meta-analysis: diagnosis overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders *Aliment Pharmacol Ther*. 2016. 43. 851-62.
52. Bohr J., Tysk C., Eriksson S., Abrahamsson H., Jarnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut*. 1996. 39. 846-51.
53. Calabrese C., Gionchetti P., Liguori G. et al. Clinical course of microscopic colitis in a single-center cohort study. *J Crohns Colitis*. 2011. 5. 218-44.
54. Marlicz W., Skonieczna-Żydecka K., Yung D.E., Loniewski I., Koulaouzidis A. Endoscopic findings and colonic perforation in microscopic colitis: a systematic review. *Dig Liver Dis*. 2017. 49. 1073-85.
55. Pisani L.F., Tontini G.E., Marinoni B. et al. Biomarkers and microscopic colitis: an unmet need in clinical practice. *Front Med*. 2017. 4. 54.
56. Kane J.S., Rotimi O., Everett S.M., Samji S., Michelotti F., Ford A.C. Development and validation of a scoring system to identify patients with microscopic colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015. 13. 1125-31.
57. Kane J.S., Sood R., Law G.R. et al. Validation and modification of a diagnostic scoring system to predict microscopic colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016. 51. 1206-12.
58. Nyhlin N., Wickbom A., Montgomery S.M., Tysk C., Bohr J. Long-term prognosis of clinical symptoms and health-related quality of life in microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014. 39. 963-72.
59. Hjortswang C., Tysk J., Bohr C. et al. Health-related quality of life is impaired in active collagenous colitis. *Dig Liver Dis*. 2011. 43. 102-09.
60. Cotter T.G., Binder M., Loftus E.V. Jr et al. Development of a microscopic colitis disease activity index: a prospective cohort study. *Gut*. 2018. 67. 441-46.
61. Magro F., Langner C., Driessen A. et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013. 7. 827-51.
62. Langner C., Aust D., Ensari A. et al., Working Group of Digestive Diseases of the European Society of Pathology (ESP) and the European Microscopic Colitis Group (EMCG). Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology*. 2015. 66. 613-26.
63. Langner C. Colorectal normal histology and histopathologic findings in patients with chronic diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012. 41. 561-80.
64. Ayata G., Ithamukkala S., Sapp H. et al. Prevalence and significance of inflammatory bowel disease-like morphologic features in collagenous and lymphocytic colitis. *Am J Surg Pathol*. 2002. 26. 1414-23.
65. Fiehn A.M., Engel U., Holck S., Munck L.K., Engel P.J. CD3 immunohistochemical staining in diagnosis of lymphocytic colitis. *Hum Pathol*. 2016. 48. 25-31.
66. Fiehn A.K., Clausen L.N., Engel U. et al. Is revision of cut-off values needed when using CD3 immunohistochemical staining in histopathological diagnosis of lymphocytic colitis? *Hum Pathol*. 2018; published online Sept 18. DOI: 10.1016/j.humpath. 2018.08.031.
67. Muller S., Neureiter D., Stolte M. et al. Tenascin: a sensitive and specific diagnostic marker of minimal collagenous colitis. *Virchows Arch*. 2001. 438. 435-41.
68. Salas A., Fernandez-Banares F., Casalots J. et al. Subepithelial myofibroblasts and tenascin expression in microscopic colitis. *Histopathology*. 2003. 43. 48-54.
69. Fiehn A.M., Bjornbak C., Warnecke M., Engel P.J., Munck L.K. Observer variability in the histopathologic diagnosis of microscopic colitis and subgroups. *Hum Pathol*. 2013. 44. 2461-66.
70. Limsui D., Pardi D.S., Smyrk T.C. et al. Observer variability in the histologic diagnosis of microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009. 15. 35-38.
71. Miehke S., Barreiro-de Acosta M., Bouma G. et al. Oral budesonide in gastrointestinal and liver disease: a practical guide for the clinician. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; published online March 30. DOI: 10.1111/jgh.14151.
72. Baert F., Schmit A., D'Haens G. et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology*. 2002. 122. 20-25.
73. Miehke S., Heymer P., Bethke B. et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology*. 2002. 123. 978-84.
74. Bonderup O.K., Hansen J.B., Birker-Smith L., Vestergaard V., Teglbjaerg P.S., Fallingborg J. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut*. 2003. 52. 248-51.
75. Miehke S., Madisch A., Kupcinskis L. et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology*. 2014. 146. 1222-30.
76. Miehke S., Madisch A., Karimi D. et al. Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2009. 136. 2092-100.
77. Pardi D.S., Loftus E.V. Jr, Tremaine W.J., Sandborn W.J. A randomized double-blind, placebo controlled trial of budesonide for the treatment of active lymphocytic colitis. *Gastroenterology*. 2009. 136 (suppl. 1). A-519-20 (abstr T1193).
78. Miehke S., Aust D., Mihaly E. et al. Efficacy and safety of budesonide versus mesalazine or placebo as induction therapy for lymphocytic colitis. *Gastroenterology*. 2018. 155. 1795-804.
79. Madisch A., Heymer P., Voss C. et al. Oral budesonide therapy improves quality of life in patients with collagenous colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2005. 20. 312-16.
80. Miehke S., Madisch A., Voss C. et al. Long-term follow-up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005. 22. 1115-19.
81. Bonderup O.K., Hansen J.B., Teglbjaerg P.S., Christensen L.A., Fallingborg J.F. Long-term budesonide treatment of col-

lagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut*. 2009. 58. 68-72.

82. Miehke S., Madisch A., Bethke B. et al. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2008. 135. 1510-16.

83. Munch A., Bohr J., Miehke S. et al. Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomised, placebo-controlled, 12-month trial. *Gut*. 2016. 65. 47-56.

84. Stewart M.J., Seow C.H., Storr M.A. Prednisolone and budesonide for short- and long-term treatment of microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011. 9. 881-90.

85. Gentile N.M., Abdalla A.A., Khanna S. et al. Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2013. 108. 256-59.

86. Fine K., Ogunji F., Lee E., Lafon G., Tanzi M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bismuth subsalicylate for microscopic colitis. *Gastroenterology*. 1999. 116. A880.

87. Cotter T.G., Kamboj A.K., Hicks S.B. et al. Immune modulator therapy for microscopic colitis in a case series of 73 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017. 46. 169-74.

88. Munch A., Fernandez-Banares F., Munck L.K. Azathioprine and mercaptopurine in the management of patients with chronic, active microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013. 37. 795-98.

89. Riddell J., Hillman L., Chiragakis L., Clarke A. Collagenous colitis: oral low-dose methotrexate for patients with difficult symptoms: long-term outcomes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007. 22. 1589-93.

90. Munch A., Bohr J., Vignen L. et al. Lack of effect of methotrexate in budesonide-refractory collagenous colitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013. 6. 149-52.

91. Esteve M., Mahadevan U., Sainz E. et al. Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *J Crohns Colitis*. 2011. 5. 612-18.

92. Daferera N., Ignatova S., Munch A. Single-centre experience with biological treatment in budesonide-refractory microscopic colitis patients. *J Crohn's Colitis*. 2018. 12 (suppl 1). S421-22 (abstr. P617).

93. Pola S., Fahmy M., Evans E., Tipps A., Sandborn W.J. Successful use of infliximab in the treatment of corticosteroid dependent collagenous colitis. *Am J Gastroenterol*. 2013. 108. 857-58.

94. Anderson R.J., Makins R. Successful use of adalimumab in patient with treatment-refractory microscopic colitis. *BMJ Case Rep* 2016; published online Aug 16. DOI: 10.1136/bcr-2016-215639.

95. Riviere P., Munch A., Michetti P. et al. Vedolizumab in refractory microscopic colitis: an international case series. *J Crohn Colitis*. 2018; published online Oct 17. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy169.

96. Jarnerot G., Tysk C., Bohr J. et al. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology*. 1995. 109. 449-55.

Оригінал статті надрукований у
Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019. 4. 305-14
doi: 10.1016/S2468-1253(19)30048-2.
PMID: 30860066 ■

Stephan Miehke¹, Bas Verhaegh², Gian Eugenio Tontini³, Ahmed Madisch⁴, Cord Langner⁵, Andreas Münch⁶

¹ Centre for Digestive Diseases, Internal Medicine Centre Eppendorf, Hamburg, Germany; Centre for Oesophageal Disorders, University Hospital Eppendorf, Hamburg, Germany

² Division of Gastroenterology-Hepatology, Department of Internal Medicine, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Netherlands

³ Gastroenterology and Endoscopy, Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

⁴ Department of Gastroenterology, CRH Clinic Siloah, Hannover, Germany

⁵ Institute of Pathology, Medical University of Graz, Graz, Austria

⁶ Department of Gastroenterology, Linköping University, Linköping, Sweden

Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management

Abstract. Microscopic colitis is a chronic inflammatory disease of the colon that frequently causes chronic watery diarrhoea that might be accompanied by abdominal pain, nocturnal diarrhoea, urgency, and faecal incontinence. These symptoms lead to poor quality of life and increased health-care costs. Diagnosis relies on histological examination of multiple biopsy samples from the colonic mucosa, which often show no or only few abnormalities on endoscopy. Two major histological subtypes can be distinguished: collagenous colitis and lymphocytic colitis, but incomplete and variant forms with

fewer characteristic features have been reported. Here we summarize the latest evidence on epidemiology, pathogenesis, and risk factors, and discuss established and novel therapeutic options for clinical remission. Finally, we propose an updated treatment algorithm. Further prospective studies are needed to clarify the natural history of microscopic colitis, supported by validated criteria for the assessment of disease activity.

Keywords: microscopic colitis; histological studies; assessment criteria; treatment

Степанов Ю.М.¹, Будзак І.Я.²

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

² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Характер порушень кишкової мікрофлори при кардіоваскулярних захворюваннях

Резюме. У статті проведено огляд літератури стосовно взаємозв'язку кишкової мікрофлори та кардіометаболічних порушень. Давно відоме та доведене патофізіологічне значення порушення мікрофлори у розвитку кишкової патології. Проте наукові дослідження останніх десятиліть впевнено довели, що позитивна роль кишкової мікробіоти не обмежується лише кишечником. Порушення кишкової мікробіоти можуть впливати на інші органи та системи, зокрема на кардіометаболічні процеси. Механізм взаємозв'язку між дисбіотичними порушеннями та кардіоваскулярною системою може відбуватися шляхом погіршення бар'єрної функції кишечника та шляхом впливу різних метаболітів кишкової мікрофлори на кардіометаболічні процеси. При погіршенні інтестинального бар'єра прозапальні шкідливі компоненти кишкової мікрофлори — ліпополісахариди — можуть негативно впливати на кардіоваскулярну систему. Серед метаболітів кишкової мікрофлори, які можуть різнобічно впливати на кардіометаболічні процеси, найбільш вагоме значення мають коротколанцюгові жирні кислоти, жовчні кислоти, триметиламіно-N-оксид. Накопичені дані досліджень, що вказують на можливий вплив порушень кишкової мікрофлори на атеросклероз, артеріальну гіпертензію, хронічну серцеву недостатність. Проводиться пошук методів корекції кишкової флори, які б дозволили усунути вказаний негативний вплив.

Ключові слова: кишкова мікрофлора; дисбіоз; кардіоваскулярні захворювання; метаболічні порушення

Будь-який лікар сьогодні добре усвідомлює позитивну роль нормальної кишкової флори у доброму функціонуванні тонкого та товстого кишечника, в усуненні кишкових симптомів. Пробиотики широко використовуються в сьогоденній практиці багатьма лікарями. Останніми десятиліттями в усьому світі спостерігається значна кількість різноманітних наукових досліджень стосовно кишкової мікрофлори.

Як відомо, кількість мікробів збільшується в дистальному напрямку шлунково-кишкового тракту від 10^2 у кислому середовищі шлунка до 10^8 у тонкому кишечнику з максимальним умістом 10^{11-12} у товстому кишечнику. У підсумку вважається, що сумарна кількість мікроорганізмів в шлунково-кишковому тракті становить близько 10 трильйонів мікробних тіл з масою 1–2 кг, причому вони містять у 150 разів більше генів, ніж макроорганізм. Зрозуміло, що в такому разі кишкова мікрофлора відіграє вкрай важливу роль.

Деякі автори розглядають її як «прихований орган», або «забутий орган», або «орган в органі» у нашому організмі [1].

Відомо, що переважну більшість нормальної мікрофлори становлять *Firmicutes* та *Bacteroidetes*. Відповідне співвідношення між цими основними класами мікроорганізмів є важливим для успішного функціонування кишкової мікрофлори [2]. Проте важливим також є і різноманіття мікрофлори: окрім основних класів — *Firmicutes* та *Bacteroidetes* — мають бути достатньо представлені інші класи мікроорганізмів.

Вже добре відоме патофізіологічне значення порушення мікрофлори у розвитку кишкової патології. Численні клінічні дослідження довели позитивний вплив пробіотиків у лікуванні хвороб кишечника.

Проте наукові дослідження останніх десятиліть впевнено довели, що позитивна роль кишкової мікробіоти не обмежується лише кишечником. Встановлені

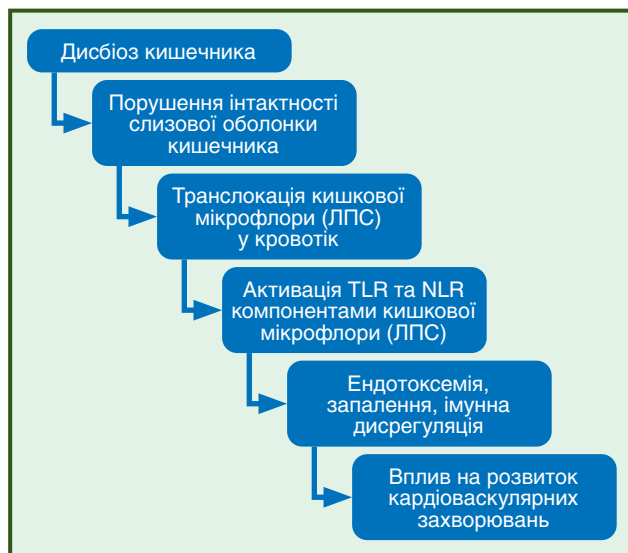


Рисунок 1 — Механізм впливу дисбіозу кишечника на розвиток кардіоваскулярних захворювань

фізіологічні та патофізіологічні взаємозв'язки між кишковою мікробіотою та позакишковою патологією. На сьогодні існують численні дані про ймовірний вплив кишкової мікробіоти на низку різноманітних захворювань: неалкогольну жирову хворобу печінки, ожиріння, атеросклероз, серцеву недостатність, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, депресію, алергію та інші. Цей вплив може бути не лише причинним, але й корелятивним, тобто взаємозалежним [3]. Виникає закономірне питання: яким чином мікрофлора, що локалізована в кишковому тракті, здатна реалізувати свій вплив на різні органи та системи організму, що розташовані доволі далеко від кишечника?

У нормальних умовах між кишковою мікробіотою та іншими системами знаходиться інтестинальний бар'єр — структура, що складається з епітеліальних клітин, слизу, імунних клітин, антитіл тощо [4]. Проте кишкова мікробіота для комунікації з макроорганізмом здатна проходити через цей бар'єр за допомогою продукції особливих речовин — метаболітів. Ці метаболіти здатні індукувати певні як фізіологічні, так і патологічні впливи на організм хазяїна. Зокрема, це стосується впливу на енергетичний метаболізм, абсорбцію поживних нутрієнтів, регуляцію складу мікробіоти тощо [5]. За допомогою метаболітів відбувається певний діалог між макроорганізмом та кишковою мікробіотою.

За сучасними уявленнями, відомо про такі мікробні метаболіти: коротколанцюгові жирні кислоти (масляна, ацетатна, пропіонова), жовчні кислоти (холати та інші), нейротрансмітери (дофамін, катехоламіни, серотонін, гамма-аміномасляна кислота), вітаміни (група В, К), гази (водень, вуглекислий газ, оксид азоту), триптофан та індольні деривати, метаболіти холіну (триметиламін та інші), ліпіди (ліпополісахариди, кон'юговані жирні кислоти тощо), інші сполуки [3]. Серед функцій цих метаболітів кишкової мікробіоти слід виділити наступні: регуляція складу та функції кишкової мікрофлори, вплив на абсорбцію нутрієнтів, модуляція метаболізму макроорганізму, вплив на інтестинальний бар'єр та мо-

торику кишечника, вплив на системну імунну відповідь, вплив на нервову систему, модуляція циркадних ритмів, вплив на ефективність та токсичність медикаментів [3].

Вплив кишкової мікробіоти на кардіометаболічні процеси може також реалізуватися через порушення проникності кишкової стінки. У нормі кишкова мікрофлора дозволяє підтримувати інтактний бар'єр слизової оболонки кишечника (за допомогою міцних контактів) та відповідний імунний гомеостаз. Це перешкоджає транслокації мікрофлори в системний кровоток. При дисбіозі кишечника міцні контакти уражаються, проникність кишечника посилюється (так званий leaky gut), кишкова мікрофлора транслокується в кров. Компоненти мікрофлори ліпополісахариди (ЛПС) активують специфічні рецептори toll-like receptors (TLR) та nod-like receptors (NLR). Це сприяє запаленню, ендотоксемії, імунній дисрегуляції, може впливати на розвиток кардіоваскулярних захворювань (рис. 1) [6].

У цьому огляді хотілося б зупинитися на питаннях взаємозв'язку кишкової мікрофлори з серцево-судинною та метаболічною патологією. Але перш за все слід розглянути питання кореляції між характером харчування людини та станом кишкової мікрофлори.

Численні дослідження довели, що на стан кишкової мікрофлори впливає характер харчування хазяїна. Так, при переважанні в раціоні рослинних білків знижується вміст *Bacteroidetes* та збільшується вміст *Firmicutes*. Натомість при значному вживанні тваринного білка збільшується вміст бактерій, що продукують шкідливу речовину — триметиламіно-N-оксид [7]. У разі вживання більш корисних ненасичених жирів підвищується вміст корисних лактобактерій, але при більшому вживанні насичених жирів збільшується вміст *Bacteroidetes* та *Bilophila*. Подібна тенденція спостерігається і стосовно вуглеводів: переважно розчинні вуглеводи (цукор, крохмаль) сприяють дисбіотичним змінам у кишечнику; нерозчинні вуглеводи (харчові волокна) сприяють посиленню флори, що продукує бутират, а також збільшує різноманіття кишкової мікрофлори. Нещодавні дослідження показали, що так зване західне харчування (з переважанням насичених жирів та тваринних білків, з низьким вмістом харчових волокон) зменшує різноманіття кишкової мікрофлори, зменшує корисні *Bifidobacterium* та *Eubacterium*. Абсолютно протилежний ефект спостерігається стосовно вживання так званого середземноморського харчування (з великою кількістю харчових волокон та ненасичених жирних кислот) — збільшуються корисні *Bifidobacterium* та *Eubacterium* [8]. Раціон, що є багатим на фрукти, овочі, бобові та із зменшеною кількістю тваринних жирів, має позитивне значення також для кишкової флори. Здорове харчування приводить до більшого різноманіття кишкової флори, отже, сприяє достатній кількості та різноманітності корисної кишкової флори [1, 9].

Нещодавно було показано, що дієта, збагачена насиченими жирами, асоціюється із запальними процесами у білій жировій тканині та розвитком метаболічних захворювань. Було встановлено, що кишкова мікрофлора впливає на запалення білої жирової тканини через сигнальні TLR. Також при цьому підвищилась

сироваткова концентрація ЛПС, що також підтверджує роль порушення мікробіоти у розвитку запалення білої жирової тканини. Було зроблено висновок, що кишкова мікробіота — це незалежний фактор, що посилює запалення внаслідок надмірного споживання насичених жирів [1, 10].

Спостереження останніх років також показали, що при хворобах, пов'язаних з метаболічними порушеннями (наприклад, атеросклероз, неалкогольна жирова хвороба печінки), визначаються певні порушення у стані кишкової мікробіоти [2]. Вплив кишкової мікробіоти на метаболізм ліпідів може мати місце за різними механізмами, насамперед це стосується коротколанцюгових жирних кислот, вторинних жовчних кислот, триметиламіну, а також прозапальних бактеріальних фрагментів некорисної кишкової флори — ЛПС [11].

За останні десятиліття накопичені достатні дані стосовно взаємозв'язку між станом кишкової мікробіоти та метаболічної системи макроорганізму. Порушення кишкової мікробіоти спричиняє підвищення проникності кишкового бар'єра, виділення ЛПС у загальний кровоток, що може впливати на розвиток інсулінорезистентності, підвищення маси тіла та запалення низького ступеня. Дослідження останнього десятиріччя підтверджують, що ЛПС, пов'язані з порушенням кишкової флори, відіграють ключову роль у розвитку запалення, пов'язаного з цукровим діабетом другого типу. Пацієнти з метаболічним синдромом та діабетом другого типу мають значну ендотоксемию [1]. Amar et al. зазначили так звану концепцію метаболічної інфекції, щоб визначити внесок кишкової мікробіоти в запальний процес, пов'язаний з ендотоксемиєю, у хворих на цукровий діабет другого типу та інсулінорезистентність [12, 13].

Дослідження показали, що важливу роль у метаболічних процесах відіграють метаболіти кишкової мікрофлори — коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК). Було виявлено, що КЛЖК впливають на чутливість до інсуліну та пригнічують опосередковане інсуліном накопичення жиру. Також встановлено, що КЛЖК регулюють споживання енергії за рахунок стимуляції секреції гормонів насичення — глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP1) та панкреатичного поліпептиду (PPY) [14–16].

За сучасними даними, важливу роль у взаємозв'язку між порушенням метаболізму та кишковою флорою також відіграє ендоканабіноїдна система, яка бере участь у регуляції енергетичного гомеостазу, апетиту, а також бар'єрної функції кишечника через вісь «мікробіота — кишечник — мозок». Отже, кишкова мікрофлора відіграє певну роль у регуляції ожиріння та метаболічної ендотоксемії, пов'язаної з ожирінням, через ендоканабіноїдну систему [1].

Важливим є зв'язок між масою тіла та станом кишкової мікрофлори. Деякі дослідження вказують на те, що за наявності ожиріння змінюється пропорція між *Firmicutes* та *Bacteroides* зі збільшенням у бік *Firmicutes* порівняно з особами з нормальною масою тіла. При корекції надлишкової маси співвідношення між *Firmicutes* та *Bacteroides* спрямовується до нормалізації [1, 18, 19]. На сьогодні вже відомо, що основні класи корисної мікробіоти по-різному впливають на метаболічні про-



Рисунок 2 — Шляхи взаємодії між кишковою мікрофлорою та кардіоваскулярною системою

цеси. Так, *Firmicutes* допомагають контролювати гомеостаз глюкози та позитивно впливають на артеріальний тиск. Натомість *Bacteroidetes* впливають на деградацію полісахаридів, що має значення в регуляції абсорбції калорій [20]. Зайвим доказом того, що *Firmicutes* та *Bacteroidetes* активно беруть участь у метаболічних процесах, може слугувати той факт, що співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) корелює з індексом маси тіла. У дослідженні, проведеному в Україні в 2017 році, була показана кореляція між співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes* та збільшенням маси тіла (OR = 1,23) [21].

Дослідження останніх десятиліть довели ймовірний зв'язок між станом кишкового мікробіому та розвитком кардіоваскулярних захворювань. Розглядаються три імовірні напрямки, за якими кишкова мікробіота може впливати на атерогенез. По-перше, локальні інфекційні чинники здатні викликати запальну відповідь, що здатна сприяти розвитку атеросклеротичних бляшок або навіть впливати на можливий їх розрив. По-друге, вплив кишкової мікробіоти на метаболізм холестерину та ліпідів може діяти на стан атеросклеротичних бляшок. По-третє, метаболізм певних поживних речовин за допомогою кишкової мікробіоти може впливати на користь або шкоду цих метаболітів [22].

Важливим доказом впливу кишкової мікробіоти на стан кардіоваскулярної системи є те, що частина біологічно активних речовин, що продукуються різними компонентами кишкової мікробіоти, можуть впливати на роботу серцево-судинної системи. На сьогодні найбільші відомими метаболітами кишкової мікрофлори, що можуть впливати на кардіоваскулярну систему, є коротколанцюгові жирні кислоти, триметиламіно-N-оксид (ТМАО), жовчні кислоти (рис. 2).

Коротколанцюгові жирні кислоти — ацетат, пропіонат, бутират відіграють важливу роль у нормальному функціонуванні кишкової мікрофлори, насамперед забезпечуючи взаємодію між макроорганізмом та мікрофлорою, утилізують енергію, контролюють кишковий пасаж. Найбільш важливою є їх інтегруюча роль у підтриманні міцного інтерстиціального бар'єра завдяки експресії протеїнів щільних контактів. *Firmicutes* — це грампозитивні бактерії, які продукують переважно бутират. *Bacteroidetes* — це грамнегативні бактерії, які продукують ацетат та пропіонат [23–25]. КЛЖК відіграють ключову роль у здоровому стані макроорганізму, у профілактиці та лікуванні метаболічних і кишкових розладів, а також певних типів раку [1]. Існують також дослідження, які показують, що КЛЖК здатні зменшувати продукцію холестерину та направляти його до



Рисунок 3 — Негативний вплив триметиламіно-N-оксиду на кардіоваскулярну систему

печінки, відповідно позитивно впливають на профілактику кардіоваскулярних захворювань. Наявні результати досліджень дозволяють припустити, що КЛЖК здатні зменшувати систолічний артеріальний тиск, знижувати сироватковий холестерин, поліпшувати чутливість тканин до інсуліну [2]. Проте ці механізми ще потребують подальшого уточнення.

Триметиламіно-N-оксид — інший метаболіт, що продукується кишковими мікроорганізмами, навпаки, негативно діє на кардіоваскулярну систему. TMAO інгібує метаболізм холестерину, посилює атеросклероз, індукує агрегацію тромбоцитів та тромбоз [26, 27]. Підвищення продукції TMAO вірогідно корелює з високими показниками ліпідів, C-реактивного білка, ендотеліальної дисфункції та кардіоваскулярного ризику. TMAO зменшує видалення холестерину, сприяє накопиченню холестерину в макрофагах та ентероцитах, уражає корисні ліпопротеїди високої щільності, підвищує реактивність тромбоцитів та тромботичний ризик, підвищує вивільнення кальцію, збільшує продукцію прозапальних цитокінів, несприятливо впливає на нирки тощо. TMAO продукується кишковою мікрофлорою з харчового холіну та L-карнітину. Є кореляція між підвищенням проникності у кишечнику і високим рівнем екзотоксину ЛПС та рівнем TMAO. Як відомо, частина кишкової флори, насамперед *Firmicutes*, асоціюється з підвищенням TMAO, а отже, дисбаланс кишкової флори може таким чином впливати на розвиток та прогресування кардіоваскулярної патології (рис. 3) [8]. Основним дієтичним джерелом фосфатидилхоліну та холіну є продукти тваринного походження (зокрема, червоне м'ясо). Вживання продуктів тваринного походження, що спричиняє продукцію TMAO, корелює з підвищеним ризиком кардіоваскулярної патології [2]. В експериментальних дослідженнях було показано, що збільшення сироваткового вмісту TMAO корелює з розвитком інфаркту міокарда, інсульту та кардіоваскулярною смертністю. Натомість зниження сироваткового TMAO запобігає розвитку атеросклерозу.

Жовчні кислоти також можуть відігравати певну роль у цих процесах. Є припущення, що кишкова мікрофлора здатна моделювати співвідношення між первинними та вторинними жовчаними кислотами, виправляти його, якщо воно є порушеним або якщо є якийсь несприятливий стан. Таким чином, кишкова мікробіота здатна зменшувати вторинні жовчні кислоти і тим самим запобігати зростанню холестерину та розвитку кардіоваску-

лярних захворювань. Проте більш точні механізми цього процесу повинні ще бути дослідженими [8]. Сьогодні також із цього приводу досліджують зв'язок між TMAO та жовчаними кислотами. Можливе порушення метаболізму жовчних кислот з причини розладу кишкової флори відіграє роль у підвищенні TMAO [28].

Хотілося б дещо нагадати метаболізм холестерину. Як відомо, існують різні шляхи потрапляння холестерину до організму людини, приблизно 1/4 холестерину є екзогенним, тобто надходить з їжею, решта холестерину є ендогенною, тобто синтезується в організмі. Частина холестерину локалізується у кишечнику — так званий люмінальний (внутрішньопросвітний) холестерин. Цей люмінальний холестерин має 3 шляхи потрапляння в кишечник: з їжею, біліарним шляхом та шляхом так званого трансінтестинального холестеринового ефлюксу, коли холестерин з крові через ентероцит потрапляє в просвіт кишечника. Стосовно подальшої долі люмінального холестерину можливі два варіанти: перший — він всмоктується через ентероцит і потрапляє у вигляді хіломікронів у циркуляторні системи крові, другий — за допомогою кишкової мікробіоти він перетворюється в погано всмоктувальний копростенол, який переважно виділяється з калом [8].

Позитивним внеском кишкової мікробіоти у зниження холестерину є здатність частини кишкової флори конвертувати добре всмоктувальний холестерин у майже невсмоктувальний копростенол, який виділяється з калом. На сьогодні вже встановлені певні штами кишкової флори, які здатні посилити трансформацію холестерину в копростенол [8]. Йде пошук інших штамів, які здатні були б це робити. Наявні певні експериментальні дослідження, що дозволили зменшити концентрацію холестерину в плазмі шляхом додавання в харчування тварин спеціальних штамів, які посилюють трансформацію холестерину [8]. У деяких дослідженнях також встановлено зворотний зв'язок між концентрацією холестерину в плазмі та співвідношенням копростенол/холестерин в калі пацієнтів. Проте багато питань суто практичної реалізації цих напрямків у лікуванні поки що залишаються недостатньо вивченими [8].

На сьогодні накопичено чимало досліджень, що пов'язують порушення кишкової флори з такими кардіологічними патологічними станами, як коронарний атеросклероз, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність [17].

Серед патологічних станів, до розвитку яких може бути залучена кишкова флора, слід насамперед відзначити атеросклероз. Уперше про зв'язок між розвитком атеросклерозу та порушенням кишкової мікрофлори почали говорити, коли було винайдено певні мікроорганізми в самих атеросклеротичних бляшках (наприклад, *Chryseomonas*, *Streptococcus*, *Veillonella*) [2]. Більш того, було виявлено, що склад мікроорганізмів в атеросклеротичних бляшках має подібність до складу мікрофлори в ротовій порожнині та кишечнику. У деяких дослідженнях було показано, що надлишок в кишечнику певних мікроорганізмів, зокрема *P. gingivalis* та *Actinomyces comitans*, корелює з їх надлишком у бляшках [29]. Отже, це вказує на ймовірний зв'язок між порушенням киш-

кової мікрофлори та розвитком атеросклерозу, мікрофлора в атеросклеротичних бляшках може певною мірою розглядатися як віддалена бактеріальна сукупність. Але є й інші напрямки патогенної дії певної кишкової мікрофлори стосовно атеросклерозу. Як відомо, при порушенні кишкової мікрофлори частина її виділяє метаболіти, які мають проатеросклеротичний ефект. Насамперед це стосується продукції ТМАО. В експериментальних моделях було показано, що зниження сироваткового ТМАО корелює зі зниженням розвитку атеросклерозу в легеневій артерії. ТМАО також викликає гіперреактивність тромбоцитів, зокрема посилення їх адгезії та агрегації [30, 31]. У підсумку це посилює ризик формування тромбів. Усі ці негативні чинники ТМАО дозволяють деяким фахівцям розглядати ТМАО як певний маркер уразливості кардіоциркуляторної системи. Натомість інший метаболіт кишкової флори бутират, що виділяється корисними мікроорганізмами, чинить протилежний атеропротективний ефект. Також при кишковому дисбіозі спостерігається посилення проникності кишкового епітелію з підвищеною циркуляцією ЛПС. Реакція рецепторів TLR4 на ЛПС спричиняє посилення запалення та формування піністих клітин — все це сприяє розвитку атеросклеротичних бляшок [32]. Як вже було сказано, частина корисних бактерій здатна перетворювати холестерин в копростенон. Таким чином, кишкова мікрофлора може впливати на розвиток атеросклерозу як метаболічним, так і запальним шляхом.

Інший важливий напрямок взаємозв'язку між кишковою мікрофлорою та кардіоциркуляторною системою — це артеріальна гіпертензія. В експериментальному дослідженні Yang et al. було помічено, що склад та різноманітність кишкової мікрофлори різняться у щурів з високим та нормальним артеріальним тиском [33]. При підвищеному тиску кишкова мікрофлора менш різноманітна та співвідношення F/V підвищується. В інших експериментальних дослідженнях було показано, що при артеріальній гіпертензії зменшується продукція ацетату та бутирату. Додатковим доказом впливу кишкової мікрофлори на артеріальний тиск можуть слугувати дані досліджень з використанням фекальної трансплантації. Так, фекальна трансплантація від гіпертензивних до нормотензивних мишей викликала у них підвищення артеріального тиску. Навпаки, трансплантація калу від нормотензивних мишей до гіпертензивних не викликала зниження артеріального тиску [2]. Один з відомих механізмів, який може пояснити вплив певної кишкової мікрофлори на артеріальну гіпертензію, це продукція за їх участю ТМАО, який сприяє підвищенню артеріального тиску. Серед інших механізмів розглядаються системне запалення та порушення з боку КЛЖК. Проведений метааналіз показав, що застосування пробіотиків зменшило систолічний тиск на 3,56 мм рт.ст., дістолічний тиск — на 2,38 мм рт.ст. [34]. Цікавим фактом у даній тематиці є також те, що деякі антигіпертензивні засоби (зокрема, з групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та блокаторів рецепторів ангіотензину II) можуть позитивно впливати на кишкову мікрофлору, зокрема поліпшуючи співвідношення F/V [35, 36].

Дуже цікавим і актуальним може бути також взаємозв'язок між кишковою мікрофлорою та хронічною серцевою недостатністю. При затримці рідини в кардіоциркуляторній системі при хронічній серцевій недостатності може відбуватися ішемія або набряк слизової оболонки кишечника, що порушує бар'єрну функцію кишечника, спричинює транслокацію бактерій та їх токсинів у кардіоциркуляторну систему, посилюючи запальний процес у хворих на хронічну серцеву недостатність [37, 38]. Успішна діуретична терапія може зменшувати вміст ендотоксинів у сироватці крові. При хронічній серцевій недостатності збільшується контамінація кишечника патогенними бактеріями та грибами, причому при декомпенсації серцевої недостатності більш виражено, ніж при компенсації. Також рівень ТМАО в сироватці хворих на хронічну серцеву недостатність є вищим, ніж у хворих без неї [39]. Загалом рівень ТМАО корелює зі смертністю, отже, ТМАО може слугувати прогностичним маркером [40]. Доведено, що при підвищенні ТМАО збільшується сприйнятливість до ремоделювання та фіброзу міокарда. Натомість пропріонат зменшує фіброз та гіпертрофію міокарда [41].

Серед засобів корекції кишкової мікрофлори, що можуть мати позитивний вплив на кардіоциркуляторну систему, на сьогодні розглядають такі напрямки: корекція харчування, застосування пробіотиків та пребіотиків, фекальна трансплантація, інгібітори малих молекул [2].

Дієта, що багата на харчові волокна, посилює кишкову мікрофлору, яка продукує ацетат, що є ефективним у зниженні артеріального тиску, зменшенні ризику ішемічної хвороби серця, зменшенні фіброзу та гіпертрофії міокарда. Дієта зі збільшенням цільнозернових продуктів посилює біфідобактерії та послаблює ентеробактерії. Дуже популярна та корисна середземноморська дієта знижує рівень ТМАО [42, 43].

Пребіотики можуть також відігравати позитивну роль у корекції кишкової мікрофлори. Олігофруктоза посилює корисні біфідобактерії та лактобактерії, знижує проникність кишкової стінки та запалення, при ожирінні поліпшує толерантність до глюкози та регуляцію ліпідного профілю [44]. Інулін в експериментальних дослідженнях на мишах зменшує атеросклеротичні ураження [45].

Пробіотики можуть позитивно впливати на серцеву діяльність: у деяких дослідженнях було показано, що *Lactobacillus rhamnosus GR1* можуть позитивно впливати на серцеву функцію, *Saccharomyces boulardii* — на фракцію викиду лівого шлуночка, *L. reuteri* — на інсулінову секрецію [46–48]. В експериментальних дослідженнях на мишах у частини бактерій (*L. rhamnosus GG*, *L. acidophilus ATCC 4358*, *A. muciniphila*) виявлені антиатеросклеротичні ефекти. Вивчаються гіпотензивні ефекти застосування деяких пробіотиків. Проте треба бути уважними: в осіб зі зниженим імунітетом пробіотики можуть викликати і негативні наслідки (зокрема, описувався розвиток ендокардиту у цієї категорії хворих). Отже, не завжди доцільним та безпечним є призначення пробіотиків [49]. Слід зазначити, що частина досліджень впливу пробіотиків на кардіоциркуляторну систему проводилися на тваринах. Важливим є підтвердження по-

зитивного впливу окремих штамів мікроорганізмів у добре спланованих клінічних дослідженнях. Як відомо, за сучасними стандартами, ефективність пробіотика має бути доведена в дослідженнях на людях з чітким визначенням складу та дози пробіотичного засобу.

Застосування фекальної трансплантації загалом є перспективним напрямком, але є певні обмеження та недостатність доказової бази. Перспективним може бути застосування інгібіторів малих молекул, які спрямовані на зниження ТМАО.

Постійно йде пошук нових напрямків застосування пробіотиків у лікуванні різноманітних захворювань. Цікавою в цьому плані слід вважати розробку так званих пробіотиків наступного покоління — next-generation probiotics (NGPs). Ці пробіотики містять особливі штами, які визначаються технологією секвенування. До NGPs належать важливі штами, які довели важливий потенційний ефект у лікуванні деяких захворювань — *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium hallii* та *Roseburia* spp. Очікуються клінічні дослідження, які б довели клінічне значення пробіотиків нового покоління [50].

Ще одна нова категорія засобів, що здатні модулювати кишкову мікрофлору, — постбіотики. За своїм визначенням постбіотики — це препарати неживих мікроорганізмів та/або їх компонентів, що можуть мати позитивний вплив на організм хазяїна. Компоненти постбіотиків містять коротколанцюгові жирні кислоти, екзополісахариди, вітаміни, тейхоеві кислоти, бактеріоцини, ензими, пептиди. Постбіотики можуть позитивно впливати на посилення кишкового бар'єра, зменшення запалення, посилення антимікробної активності проти кишкових патогенів. Вивчається можливий вплив постбіотиків на інші органи [51].

Підсумовуючи, на сьогодні накопичено чимало доказів можливого та імовірного впливу кишкової мікробіоти на перебіг кардіальної та метаболічної патології. Експериментальні та клінічні дослідження показали певні напрямки взаємодії між кишковою мікробіотою та кардіоваскулярною системою, особливо це стосується гіперхолестеринемії та атеросклерозу. Наявні знання показують певну перспективу застосування корекції кишкової мікрофлори як можливого елемента лікування кардіоваскулярної системи. Проте для цього треба провести відповідні клінічні дослідження, що є непростим завданням, зважаючи на значну гетерогенність кишкової мікрофлори, складність її діагностики, а також те, що на патологічні процеси впливає не лише кишкова мікрофлора. Незважаючи на досить перспективні отримані дані, поки що бракує чітких практичних рекомендацій з цього приводу. Очікуються подальші дослідження у даному напрямку.

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

Джерела фінансування. Робота виконана самостійно.

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція та дизайн дослідження; Будзак І.Я. — аналіз літературних джерел, огляд літератури, редагування статті.

Список літератури

1. Patterson E., Ryan P.M., Cryan J.F., et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J.* 2016 May. 92(1087). 286-300. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133285.
2. Bhat M.A., Mishra A.K., Tantray J.A., et al. Gut Microbiota and Cardiovascular System: An Intricate Balance of Health and the Diseased State. *Life (Basel).* 2022 Nov 28. 12(12). 1986. doi: 10.3390/life12121986.
3. Liu J., Tan Y., Cheng H., Zhang D., Feng W., Peng C. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis.* 2022 Jul 11. 13(4). 1106-1126. doi: 10.14336/AD.2022.0104.
4. Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017. 11. 821-834. doi: 10.1080/17474124.2017.1343143.
5. Perino A., Demagny H., Velazquez-Villegas L., Schoonjans K. Molecular physiology of bile acid signaling in health, disease, and aging. *Physiol Rev.* 2021. 101. 683-731. doi: 10.1152/physrev.00049.2019.
6. Wang L., Wang S., Zhang Q., He C., Fu C., Wei Q. The role of the gut microbiota in health and cardiovascular diseases. *Mol Biomed.* 2022 Oct 11. 3(1). 30. doi: 10.1186/s43556-022-00091-2.
7. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014 Jan 23. 505(7484). 559-63. doi: 10.1038/nature12820.
8. Kazemian N., Mahmoudi M., Halperin F., Wu J.C., Pakpour S. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome.* 2020 Mar 14. 8(1). 36. doi: 10.1186/s40168-020-00821-0.
9. Kong L.C., Holmes B.A., Cotillard A., et al. Dietary patterns differently associate with inflammation and gut microbiota in overweight and obese subjects. *PLoS One* 2014. 9. e109434. doi: 10.1371/journal.pone.0109434.
10. Caesar R., Tremaroli V., Kovatcheva-Datchary P., et al. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metab.* 2015. 22. 658-68. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.026.
11. Schoeler M., Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019 Dec. 20(4). 461-472. doi: 10.1007/s11154-019-09512-0.
12. Amar J., Chabo C., Waget A., et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med.* 2011. 3. 559-72. doi: 10.1002/emmm.201100159.
13. Amar J., Serino M., Lange C., et al. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia.* 2011. 54. 3055-61. doi: 10.1007/s00125-011-2329-8.
14. Ahmadmehrabi S., Tang W.H.W. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol.* 2017 Nov. 32(6). 761-766. doi: 10.1097/HCO.0000000000000445.
15. Kimura I., et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun.* 2013 May. 4. 1829. doi: 10.1038/ncomms2852.
16. Psichas A., et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes.* 2015 Mar. 39(3). 424-429. doi: 10.1038/ijo.2014.153.
17. Qian B., Zhang K., Li Y., Sun K. Update on gut microbiota in cardiovascular diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Nov 10. 12. 1059349. doi: 10.3389/fcimb.2022.1059349.
18. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009. 457. 480-4. doi: 10.1038/nature07540.

19. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006. 444. 1022-3. doi: 10.1038/4441022a.
20. Kallus S.J., Brandt L.J. The Intestinal Microbiota and Obesity. *J Clin Gastroenterol*. 2012. 46. 16-24. doi: 10.1097/MCG.0b013e31823711fd.
21. Koliada A., Syzhenko G., Moseiko V., et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol*. 2017 May 22. 17(1). 120. doi: 10.1186/s12866-017-1027-1.
22. Jonsson A.L., Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Feb. 14(2). 79-87. doi: 10.1038/nrcardio.2016.183.
23. Louis P., Flint H.J. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009. 294. 1-8. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x.
24. Louis P., Flint H.J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017. 19. 29-41. doi: 10.1111/1462-2920.13589.
25. Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G., et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol*. 2019. 10. 277. doi: 10.3389/fimmu.2019.00277.
26. Zhen J., Zhou Z., He M., et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 7. 14. 1085041. doi: 10.3389/fendo.2023.1085041.
27. Tacconi E., Palma G., De Biase D., et al. Microbiota Effect on Trimethylamine N-Oxide Production: From Cancer to Fitness — A Practical Preventing Recommendation and Therapies. *Nutrients*. 2023 Jan 21. 15(3). 563. doi: 10.3390/nu15030563.
28. Wilson A., McLean C., Kim R.B. Trimethylamine-N-oxide: a link between the gut microbiome, bile acid metabolism, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2016 Apr. 27(2). 148-54. doi: 10.1097/MOL.0000000000000274.
29. Calandrini C., Ribeiro A.C., Gonnelli A.C., et al. Microbial composition of atherosclerotic plaques. *Oral Dis*. 2014. 20. e128-e134. doi: 10.1111/odi.12205.
30. Zhu W., Gregory J.C., Org E., et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell*. 2016. 165. 111-24. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011.
31. Qi J., You T., Li J., et al. Circulating trimethylamine N-oxide and the risk of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis of 11 prospective cohort studies. *J Cell Mol Med*. 2017. 22. 185-194. doi: 10.1111/jcmm.13307.
32. Lau K., Srivatsav V., Rizwan A., et al. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2017. 9. 859. doi: 10.3390/nu9080859.
33. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V., et al. Gut Dysbiosis Is Linked to Hypertension. *Hypertension*. 2015. 65. 1331-1340. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
34. Khalesi S., Sun J., Buys N., Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014. 64. 897-903. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469.
35. Yang T., Aquino V., Lobaton G.O., et al. Sustained Captopril-Induced Reduction in Blood Pressure Is Associated with Alterations in Gut-Brain Axis in the Spontaneously Hypertensive Rat. *J Am Heart Assoc*. 2019. 8. e010721. doi: 10.1161/JAHA.118.010721.
36. Wu D., Tang X., Ding L., et al. Candesartan attenuates hypertension-associated pathophysiological alterations in the gut. *Biomed. Pharmacother*. 2019. 116. 109040. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109040.
37. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A., et al. Altered Intestinal Function in Patients with Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007. 50. 1561-1569. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.016.
38. Nagatomo Y., Tang W.H.W. Intersections Between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. *J Card Fail*. 2015. 21. 973-980. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.09.017.
39. Kanitsoraphan C., Rattanawong P., Charoensri S., Senthong V. Trimethylamine N-Oxide and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality. *Curr. Nutr. Rep*. 2018. 7. 207-213. doi: 10.1007/s13668-018-0252-z.
40. Tang W.W., Wang Z., Fan Y., et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: Refining the Gut Hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014. 64. 1908-1914. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.617.
41. Bartolomeaus H., Balogh A., Yakoub M., et al. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects from Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation*. 2019. 139. 1407-1421. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036652.
42. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018. 378. e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389.
43. Papadaki A., Martínez-González M., Alonso-Gómez A., et al. Mediterranean diet and risk of heart failure: Results from the PREDIMED randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017. 19. 1179-1185. doi: 10.1002/ehf.750.
44. Parnell J., Reimer R. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr*. 2009. 89. 1751-1759. doi: 10.3945/ajcn.2009.27465.
45. Jin M., Qian Z., Yin J., Xu W., Zhou X. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med*. 2019 Apr. 23(4). 2343-2350. doi: 10.1111/jcmm.14195.
46. Simon M.-C., Strassburger K., Nowotny B., et al. Intake of *Lactobacillus reuteri* Improves Incretin and Insulin Secretion in Glucose-Tolerant Humans: A Proof of Concept. *Diabetes Care*. 2015. 38. 1827-1834. doi: 10.2337/dc14-2690.
47. Gan X.T., Ettinger G., Huang C.X., et al. Probiotic Administration Attenuates Myocardial Hypertrophy and Heart Failure After Myocardial Infarction in the Rat. *Circ. Heart Fail*. 2014. 7. 491-499. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978.
48. Costanza A.C., Moscovitch S.D., Neto H.C.F., Mesquita E.T. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol*. 2015. 179. 348-350. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.034.
49. Kothari D., Patel S., Kim S.-K. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. *Biomed. Pharmacother*. 2018. 111. 537-547. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.104.
50. Zhang H., Duan Y., Cai F., et al. Next-Generation Probiotics: Microflora Intervention to Human Diseases. *Biomed Res Int*. 2022 Nov 16. 2022. 5633403. doi: 10.1155/2022/5633403.
51. Scott E., De Paep K., Van de Wiele T. Postbiotics and Their Health Modulatory Biomolecules. *Biomolecules*. 2022 Nov 4. 12(11). 1640. doi: 10.3390/biom12111640.

Отримано/Received 23.03.2023

Рецензовано/Revised 07.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 12.04.2023

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>

Budzak I.Y., MD, PhD, associate professor of Chair of Therapy, cardiology and family medicine of Postgraduate faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: igor.budzak@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0001-5370-8414>.

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. Work performed independently.

Authors' contribution. Stepanov Yu.M. — concept and design of the article, text editing; Budzak I.Ya. — search and analysis of scientific sources, writing an article.

Yu.M. Stepanov¹, I.Ya. Budzak²

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

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Nature of intestinal microflora disorders in cardiovascular diseases

Abstract. The article reviews the literature on the relationship between intestinal microflora and cardiometabolic disorders. The pathophysiological significance of microflora disturbance in the development of intestinal pathology has long been known and proven. However, scientific research in recent decades has convincingly proven that the positive role of intestinal microbiota is not limited only to the intestines. Disturbances of the intestinal microbiota can affect other organs and systems, in particular, cardiometabolic processes. The mechanism of the relationship between dysbiotic disorders and the cardiovascular system can occur due to the deterioration of the intestinal barrier function and through the influence of various metabolites of the intestinal microflora on cardiometabolic processes. When the intestinal

barrier deteriorates, pro-inflammatory harmful components of the intestinal microflora such as lipopolysaccharides can have a negative effect on the cardiovascular system. Short-chain fatty acids, bile acids, and trimethylamine N-oxide are of the greatest importance among the metabolites of the intestinal microflora, which can have a diverse effect on cardiometabolic processes. Accumulated research data indicate the possible impact of intestinal microflora disturbances on atherosclerosis, hypertension, and chronic heart failure. The search for methods of correcting the intestinal flora is underway, which would allow to eliminate the specified negative impact.

Keywords: intestinal microflora; dysbiosis; cardiovascular diseases; metabolic disorders

Тези науково-практичної конференції
з міжнародною участю
«ХІ наукова сесія Інституту гастроентерології
НАМН України. Новітні технології в теоретичній
та клінічній гастроентерології»
(14–15 червня 2023 р., м. Дніпро, Україна)

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

**Biochemical indicators
of gastric juice in hiatal
hernia**

The purpose: to determine the peculiarities of gastric secretion activity in patients with hiatal hernia.

Materials and methods. Biochemical studies of gastric juice (GJ) were conducted in 23 patients with hiatal hernia (HH) who were undergoing inpatient treatment at the SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". GJ samples were collected during endoscopic examination. pH, pepsin concentration, and total glycoprotein concentration were determined using the methods described by Rudenko et al. (2004). Ca^{2+} concentration was measured using the standard kit ("Philisit-Diagnostics"). The obtained results were statistically processed on a personal computer using licensed software packages, Microsoft Excel, employing paired comparisons. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. In patients with HH, it was found that the volume of gastric juice available for endoscopic collection averaged (5.86 ± 0.48) mL. Gastric contents were predominantly acidic, with a pH level of 3.66 ± 0.29 , which was 46 % higher than the reference group value of (2.51 ± 0.35) ($p < 0.05$). Pepsin concentration remained within reference values, at (0.78 ± 0.10) mg/mL, indicating preserved functional activity of the chief cells of the gastric glands. An increase in total glycoprotein concentration by 55 % ($p < 0.05$) compared to reference values was observed. Considering the frequent association of HH with pylorospasm, this may be a functional response of the surface epithelial cells to prolonged exposure to aggressive factors in the gastric juice.

Considering that the imbalance of Ca^{2+} concentration can disrupt the processes of neuromuscular transmission and muscle contraction in the digestive tract and may contribute to the development of dyskinesia in the upper parts of the digestive tract, as well as affect the weakness of the diaphragm muscles, it was found that in patients with HH, the concentration of Ca^{2+} in the gastric juice was (1.02 ± 0.13) mmol/L, which was 51 % lower ($p < 0.01$) compared to intact data $((2.1 \pm 0.1)$ mmol/L).

Conclusions. It was established that in patients with HH, the main indicators characterizing the aggressiveness of gastric juice remained within normal limits, accompanied by an increase in mucosal protection factors and a decrease in Ca^{2+} concentration. Further prospective research is needed to investigate changes in the aforementioned indicators in saliva and to differentiate characteristic changes regarding types of HH.

Koshurba I.V., Hladkykh F.V.
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine
of the National Academy of Sciences of Ukraine,
Kharkiv, Ukraine

**Gender aspect of placental
cryoextract hepatotropic
effect during coadministration
with esomeprazole, clarithromycin
and metronidazole**

Background. Currently, treatment regimens for eradicating *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection typically involve a combination of bismuth drugs, proton pump inhibitors, and 2–3 antibacterial drugs selected from a list that includes amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, tetracycline, levofloxacin, rifabutin, or furazolidone. The use of different combinations is necessary due to the increasing prevalence

of antibiotic resistance in *H.pylori* strains. Furthermore, the indiscriminate use of antibacterial agents can elevate the risk of adverse drug reactions. Hepatotoxicity is a commonly observed side effect associated with antibacterial agents used for *H.pylori* treatment. Consequently, our attention has been drawn to placental cryoextract, a biotechnological drug with potential hepatoprotective properties.

The purpose of the study: to investigate the gender-specific effects of placental cryoextract on hepatotropic action in a model of tetrachloromethane-induced hepatitis with underlying cirrhosis induced by ethanol and liver damage caused by antiulcer agents.

Materials and methods. Research was conducted on 112 male and female rats. Tetrachloromethane hepatitis with background ethanol-induced liver cirrhosis was reproduced by injecting an oil solution of CCl_4 in combination with a 5.0% ethanol solution for 45 days. Modulation of the content of sex hormones was achieved by surgical ovariectomy or testectomy.

Results. Administration of esomeprazole, clarithromycin, and metronidazole in chronic liver damage in animals without changes in hormonal status led to a statistically significant ($p = 0.01$) 27.6 % increase in the level of bilirubin in homogenates of liver tissues in female rats ((78.7 ± 4.5) mmol/l) than in males. The greatest decrease in the content of bilirubin (41.7 %, $p < 0.001$) with the use of cryoextract of the placenta was noted in castrated female rats with simulated tetrachloromethane hepatitis with background ethanol-induced cirrhosis of the liver, which were injected with antiulcer agents.

Conclusions. Administration of cryoextract of the placenta has a pronounced hepatoprotective effect in animals of both sexes. In male rats with no change in hormonal status with simulated liver injury and the administration of antiulcer drugs, placenta cryoextract therapy was more effective than in female rats, as indicated by a more than 1.6-fold decrease in the content of bilirubin in the liver homogenates of male rats (43.1 %, $p < 0.001$) than in females (27.4 %, $p < 0.01$).

Абатуров О.Є., Товарницька А.О.
Дніпровський державний медичний університет,
м. Дніпро, Україна

Епігенетичний вплив грудного молока на імунну толерантність у передчасно народжених новонароджених

Актуальність. Імунна толерантність — це стан активної, високо регульованої несприятливості імунної системи до власних антигенів або проти певного антигену, що може викликати імунну відповідь в організмі. Регуляторні Т-клітини (Treg) відіграють провідну роль у підтриманні імунної толерантності й контролі імунної відповіді на дію патогена або новоутворення. Фактор транскрипції FOXP3 був ідентифікований як специфічний маркер Treg-клітин, який необхідний для підтримання їх супресивної активності, розвитку й дозрівання. У кишечнику Foxp3⁺Treg-клітини стримують запальні імунні реакції на мікробіоту й харчові антигени. Крім того, ці клітини шляхом пригнічення або стимулювання формують імунну відповідь на інвазивні кишкові патогени і таким чином визначають сприйнятливості хазяїна

до кишкових інфекцій. Попередні дослідження доводять можливу епігенетичну регуляцію експресії FOXP3. Грудне молоко (ГМ) — важливе джерело мікроРНК, що можуть мати потенційний вплив на експресію факторів транскрипції в немовляти. На сьогодні бракує даних про вплив miR-155 ГМ на експресію FOXP3.

Мета дослідження: встановити вплив miR-155 на рівень експресії FOXP3 у передчасно народжених новонароджених.

Матеріали та методи. Нами обстежено 74 новонароджених, які проходили лікування в неонатальних відділеннях. Нами визначено рівень miR-155 у ГМ 44 матерів дітей, які перебували на виключно грудному вигодовуванні (ГВ). Паралельно проводилось визначення експресії генів фактора транскрипції FOXP3 у зскрібку букальної слизової оболонки всіх новонароджених. Було виділено три групи порівняння: першу становили новонароджені до 37 тижнів гестації на ГВ (32 дитини); другу — недоношені новонароджені на штучному вигодовуванні (30 дітей); контрольну — доношені новонароджені на ГВ (12 дітей).

Результати. Рівень miR-155 у ГМ матерів першої групи був в 6,2 раза вище порівняно з групою контролю ($p < 0,001$). Рівень експресії FOXP3 був нижчий у недоношених дітей і найнижчий — у немовлят другої групи ($p < 0,001$). Було виявлено прямий помірний зв'язок між рівнями експресії miR-155 ГМ та експресією FOXP3 у клітинах слизової оболонки недоношених новонароджених, які перебували на ГВ: $r = 0,442$; $p = 0,014$.

Висновки. Експресія miR-155 ГМ вище в матерів, діти яких народились передчасно. Вищий рівень miR-155 сприяє експресії FOXP3 кишечника, що потенціює посилення імунної та харчової толерантності дитини, перешкоджає кишковим інфекціям.

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

Якість життя пацієнтів після відомих способів антирефлюксних втручань при грижах стравохідного отвору діафрагми

Мета дослідження: оцінити ефективність хірургічного лікування грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД), порівнявши якість життя (ЯЖ) пацієнтів після лапароскопічної фундоплекції за Nissen, Toupet, Dor.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне дослідження ефективності відомих способів антирефлюксних оперативних втручань при ГСОД у терміні спостереження від 2 до 4 років у 131 пацієнта, у тому числі 74 (56,5 %) пацієнтів після фундоплекції за Nissen (1 група), 37 (28,2 %) пацієнтів після фундоплекції за Toupet (2 група) і 20 (15,3 %) пацієнтів після фундоплекції за Dor (3 група). Для суб'єктивної оцінки ЯЖ застосовували опитувальник GERD-HRQL і MOS SF-36. При клінічному обстеженні невдалих результатів лікування проводили ендоскопічне й рентгенологічне дослідження.

Результати. Дані порівняння якості життя в обстежених пацієнтів з використанням опитувальника якості життя GERD-HRQL: незадоволені хірургічним втручанням за методикою Nissen 21,6 % хворих проти 19,0 % після Toupet і 15,0 % після Dor. За шкалами опитувальника MOS SF-36 встановлено, що вірогідно найгірша ЯЖ була в пацієнтів після фундоплекції за Nissen за показниками як фізичного ($p < 0,05$), так і психічного ($p < 0,05$) компонентів здоров'я, у той час як у пацієнтів після фундоплекції за Toupet і Dor — лише за фізичним компонентом здоров'я ($p < 0,05$). У віддаленому післяопераційному періоді на тлі зниження ЯЖ пілороспазм, дисфагію, диспептичні розлади, рефлюкс-езофагіт, стриктури стравоходу частіше діагностовано в пацієнтів після фундоплекції за Nissen (40/54,1 %, $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами після фундоплекції за Toupet (14/37,8 %) і за Dor (6/30,0 %). При аналізі скарг обстежених хворих у пацієнтів 1 групи найбільш характерними були дисфагія (28/37,8 %, $p < 0,05$), здуття живота (25/33,8 %, $p < 0,05$), відрижка (14/18,9 %, $p < 0,05$). Для 2 групи були характерні відрижка (8/10,8 %, $p < 0,05$) і відсутність дисфагії ($p < 0,05$). У 3 групі характерними скаргами були регургітація та печія (3/15,0 %, $p < 0,05$), кашель (3/15,0 %, $p < 0,05$). При оцінці окремих видів ускладнень встановлено, що дисфагія та пілороспазм в 7,0 і 5,0 раза частіше виявлялися в 1 групі порівняно як з 2, так і з 3 групою відповідно ($p < 0,05$). Диспептичні розлади частіше спостерігалися також у 1 групі (33,8 %), що переважало частоту виявлення у 2 і 3 групах у 6,7 і 4,1 раза відповідно ($p < 0,05$). Рецидиви ГСОД виявлено в 13,5 % пацієнтів після фундоплекції за Nissen, у 13,5 % — після фундоплекції за Toupet, у 10,0 % — після фундоплекції за Dor ($p > 0,05$).

Висновки. За опитувальником GERD-HRQL доведено, що незадоволені хірургічним втручанням після фундоплекції за Nissen були 21,6 % пацієнтів ((11,0 ± 5,5) бала) проти 19,0 % ((19,0 ± 8,0) бала) після Toupet і 15,0 % ((16,0 ± 7,3) бала) після Dor. За опитувальником MOS SF-36 найгірша ЯЖ — у пацієнтів після фундоплекції за Nissen ($p < 0,05$). У віддаленому післяопераційному періоді пілороспазм, дисфагію, диспептичні розлади частіше діагностовано в пацієнтів після фундоплекції за Nissen (54,1 %, $p < 0,05$). За частотою виявлення стриктур стравоходу й рефлюкс-езофагіту вірогідної різниці не визначено ($p > 0,05$).

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

Ультразвукова оцінка структурно-функціонального стану жовчного міхура при органозберігаючій операції холецистолітомії

Мета дослідження: оцінити структурно-функціональний стан жовчного міхура (ЖМ) при ультразвуковому дослідженні до і після виконання холецистолітомії.

Матеріали та методи. За період з 2017 по 2022 р. досліджено 38 пацієнтів з неускладненим симптомним/безсимптомним холецистолітазом. Чоловіки — 10/26,3 %, жінки — 28/73,7 %, вік 21–70 (36,2 ± 4,6) років. УЗД виконано до і через 4–6 років після ендоскопічної холецистолітомії. Оцінка структурного стану ЖМ: об'єм, товщина стінки, деформація; кількість, розміри, рухливість конкрементів. Оцінка скоротливої функції ЖМ: після визначення початкового об'єму (V1) ЖМ призначали холекінетичний сніданок (сорбіт) і визначали об'єм ЖМ через 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 хв. За об'ємом максимального скорочення (V2) ЖМ визначали ефективність жовчовиділення (ЕЖ): (V1–V2)/V1 × 100 %. Оцінку функціонального стану ЖМ проводили з урахуванням первинної реакції, латентного періоду, часу максимального скорочення ЖМ.

Результати. Об'єм ЖМ становив 22,5–36,6 (29,9 ± 1,4) мл. Товщина стінки ЖМ 1,8–4,2 (3,4 ± 0,2) мм. Деформації ЖМ визначались у 24 (63,2 %) випадках: 16/42,1 % — перегини, 8/21,1 % — перетяжки, 12/31,6 % — складні деформації (перегини + перетяжки) з переважанням у ділянці тіла й шийки — 6/15,7 %. Ознаки перипроцесу — у 4 (10,5 %) випадках. У порожнині ЖМ лоцирувалися від одного до 60 рухливих конкрементів округлої, овальної, трикутної форми з гладкою або нерівною поверхнею, з акустичною тінню розміром 5–36 (20,3 ± 2,2) мм. Негомогенний вміст ЖМ у вигляді осаду або сладжу — 9/23,7 %. Нормотонія (< 30 %) ЖМ визначена в усіх хворих. ЕЖ 32,3–68,6 (46,7 ± 2,1) %. Дискінезія ЖМ — 9/23,7 %. У віддаленому періоді після холецистолітомії ЕЖ вірогідно не змінювалась — (48,5 ± 2,4) % ($p > 0,05$). У 17 (44,7 %) випадках відмічалось зменшення товщини стінки з 3,1–4,2 (3,6 ± 0,1) мм до 2,0–3,4 (2,6 ± 0,2) мм ($p < 0,05$). Рецидив холецистолітазу — у 3/7,8 % пацієнтів з поодиноким конкрементом (можливі причини — набутий гіпотиреоз, розвиток метаболічного синдрому, тяжкий перебіг COVID-19), сладж-синдром — у 8/21,1 % пацієнтів. Дискінезія ЖМ залишалась і після операції.

Висновки. У пацієнтів з діагнозом «холецистолітаз» УЗД з оцінкою структурно-функціонального стану жовчного міхура дозволяє провести відбір для виконання органозберігаючої операції — холецистолітомії та дослідити результати у віддаленому післяопераційному періоді.

Бондаренко О.О.

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

НПЗП-гастропатії: експертна думка в практичних рекомендаціях і коментарях

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) щодня застосовують понад 70 млн людей у світі. Проте ефективне й доступне лікування болю й запалення дається ціною небажаних ефектів. Серед основних побічних наслідків — ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), такі як гастрит, виразки, перфорації та кровотечі, у тому числі небезпечні для життя. З огляду

на масштаби проблеми НПЗП-індукованої гастропатії виникла необхідність розробки відповідних клінічних настанов для лікарів терапевтичних спеціальностей.

У 2019 р. три авторитетні професійні організації — Європейське товариство з вивчення клінічних і економічних аспектів остеопорозу, остеоартрозу та захворювань опорно-рухового апарату (ESCEO), Міжнародне товариство з дослідження остеоартрозу (OARSI) та Американський коледж ревматології (ACR) — оновили рекомендації щодо ведення пацієнтів з остеоартрозом (ОА).

Які акценти та нюанси привертають увагу?

1. Робочі групи ESCEO та ACR надали використанню пероральних НПЗП категорію сильної рекомендації, а OARSI — умовної.

2. При виборі й застосуванні цих ліків слід враховувати наявні у хворого фактори ризику.

3. Відповідно до ESCEO та OARSI пацієнтам без коморбідної патології ШКТ варто призначати неселективні НПЗП у комбінації з інгібіторами протонної помпи (ІПП) або селективні НПЗП.

4. При підвищеному гастроінтестинальному ризику слід віддавати перевагу селективним інгібіторам ЦОГ-2 (целекоксибу) з ІПП.

5. При підвищеному серцево-судинному ризику необхідно обмежити застосування будь-яких НПЗП (ESCEO пропонує за потреби використовувати целекосиб тривалістю < 30 діб або неселективні НПЗП < 7 діб).

6. Уникати призначення НПЗП необхідно також при підвищеному нирковому ризику (ESCEO) і пацієнтам зі старечою дряхлістю (OARSI).

Стандартні методи діагностики НПЗП-гастропатії включають ретельний збір анамнезу на предмет захворювань ШКТ, особливо виразкової хвороби та шлунково-кишкових кровотеч, клінічне обстеження пацієнта, аналізи на гемоглобін і гематокрит.

Також бажано провести тестування на *H. pylori* за підозри на таку інфекцію.

Для підтвердження діагнозу гастропатії, якщо є обґрунтована підозра, необхідна ендоскопія верхніх відділів ШКТ.

Висновки систематичних оглядів і метааналізів вказують на переконливі переваги терапії ІПП порівняно з плацебо чи Н₂-блокаторами щодо зниження частоти НПЗП-гастропатій, особливо виразок і кровотеч з верхніх відділів ШКТ. За даними С. Scarpignato, R. Hunt (2010), у когорті пацієнтів з виразковими кровотечами в анамнезі, які приймали неселективні НПЗП, частота повторних кровотеч сягала 37,6 випадку на 100 пацієнто-років. Якщо ж пацієнти з обтяженим анамнезом приймали НПЗП разом з ІПП, ризик кровотеч знижувався до 12,8 випадку на 100 пацієнто-років.

Ми, як клініцисти, серед численних препаратів ІПП, які наявні на ринку, обираємо той ІПП, що має переконливу доказову базу та виправдав довіру в клінічній практиці.

Додаткове призначення ІПП є найкращою профілактикою розвитку НПЗП-гастропатії з переконливою доказовою базою. ІПП слід призначати на весь період, упродовж якого пацієнт приймає НПЗП.

Бондаренко О.О.

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

Стратегічні питання розробки нових підходів до лікування синдрому подразненої кишки

Синдром подразненої кишки (СПК) — поширене в усіх вікових групах хронічне захворювання та один з найчастіших діагнозів у практиці сімейного лікаря. Враховуючи не до кінця з'ясований етіопатогенез порушення, до факторів, які підвищують ризик виникнення СПК, відносять нервово-психічні порушення, зокрема дисфункцію вегетативної нервової системи, незбалансоване харчування й малорухливість, гостру кишкову інфекцію, спадковість.

На тлі зростання частоти звернень надання адекватної медичної допомоги при СПК ускладнене відмінностями клінічних характеристик пацієнтів, що нерідко призводить до поліпрагмації.

Щоб визначити стратегічні питання розробки нових підходів до лікування в разі патології, дослідники з відділення патології шлунково-кишкової та гепатобілярної системи клініки Майо (MayoClinic), США, провели аналіз наявних проблем і внесли доповнення в чинні рекомендації з використанням методології GRADE. Результати опубліковані в *The American Journal of Gastroenterology* («Американський журнал гастроентерології»).

Рекомендації з діагностики СПК:

1) серологічне дослідження крові рекомендоване пацієнтам із клінічними симптомами СПК і хронічною діареєю з метою виключення целиакії;

2) визначення показників кальпротектину й фекального лакторферину в пацієнтів із СПК рекомендоване з метою виключення запальних захворювань кишечника. З тією ж метою рекомендовано визначити рівень С-реактивного білка за відсутності достатнього ресурсу;

3) з огляду на значне переважання вірусної етіології гострого ентериту над бактеріальними чинниками рутинне дослідження фекалій на збудники кишкової інфекції не рекомендоване;

4) рутинне проведення колоноскопії пацієнтам із СПК не рекомендоване.

Рекомендації з лікування СПК:

1) визначення підтипу СПК відповідно до IV Римських критеріїв сприяє адекватному вибору лікувальної стратегії;

2) рутинне дослідження на харчову алергію не рекомендоване за умови відсутності прямого зв'язку виникнення клінічних симптомів із застосуванням харчових продуктів;

3) аноректальне дослідження в пацієнтів із клінічними симптомами СПК рекомендоване з метою диференціальної діагностики СПК із запорами і/або больовим синдромом і функціональними розладами органів малого таза і/або з рефрактерними до традиційного лікування запорами;

4) з метою зменшення вираженості клінічних симптомів і поліпшення якості життя пацієнтам із СПК з

порушенням режиму дефекації рекомендований режим харчування з обмеженням ферментованих оліго-, ди-, моносахаридів і багатоатомних спиртів (етиленгліколь);

5) для поліпшення клінічної картини в пацієнтів із СПК рекомендоване застосування розчинних волокон клітковини;

6) застосування спазмолітиків із прокінетичною дією в пацієнтів із клінічними симптомами СПК не рекомендоване. Як знеболювальний засіб добре зарекомендувало себе застосування м'яти;

7) застосування пробіотиків, продуктів з поліетиленгліколем або трансплантація фекальної мікробіоти в лікувальній стратегії пацієнтів із СПК не виправдані;

8) з лікувальною метою при ознаках СПК із діареєю рекомендоване застосування блокаторів хлоридних каналів;

9) препарати — активатори аденілатциклази є ефективними в лікуванні пацієнтів із СПК усіх підтипів і рекомендовані для зменшення вираженості загальних симптомів;

10) з метою поліпшення клінічного стану жінкам віком < 65 років з ≤ 1 фактором ризику виникнення серцево-судинної коморбідності рекомендоване застосування агоністів 5HT₄-серотонінових рецепторів;

11) застосування рифаксиміну зумовлює задовільну клінічну відповідь і зменшує вираженість симптомів СПК;

12) алосетрон рекомендований як препарат вибору в жінок із СПК і запором, рефрактерним до конвенційного лікування;

13) препарати групи трициклічних антидепресантів рекомендовані для зменшення вираженості клінічних симптомів СПК;

14) психотерапевтичні методики можуть зумовити значний лікувальний ефект у пацієнтів із СПК.

З огляду на багатофакторність патофізіології СПК та особливості клінічних характеристик кожного пацієнта однією з оптимальних лікувальних стратегій може стати персоналізований підхід на позиціях доказовості. Ферментаза Дуо® може з успіхом призначатися всім пацієнтам з СПК незалежно від його типу як джерело панкреатичних ферментів і альфа-галактозидази для нормалізації функціонування ШКТ. Препарат рекомендується як дієтична добавка до раціону харчування, що сприяє поліпшенню засвоєння їжі, зменшенню проявів здуття й газоутворення в кишечнику.

Бондаренко О.О., Сімонова С.А.,

Гайдар Ю.А., Сімонова О.В.

Дніпровський державний медичний університет,
м. Дніпро, Україна

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

Гетеротопія слизової оболонки шлунка у дванадцятипалу кишку: морфологічні особливості

Гетеротопія слизової шлунка в дванадцятипалу кишку (ДПК), або дуоденальна гетеротопія шлунка (ДГШ) — стан, при якому ділянка слизової оболонки (СО) шлунка локалізується в ДПК і проявляється по-

ліпоподібними й нодулярними утвореннями в цибуліні ДПК. Морфологічні особливості даної патології продовжують вивчатися.

Мета: на основі гістологічного дослідження біоптатів, отриманих при езофагогастроуденоскопії в пацієнтів із ДГШ, проаналізувати морфологічні особливості ділянок гетеротопії з метою подальшого удосконалення діагностики даної патології.

Матеріали та методи. Проведено ендоскопічне й гістологічне обстеження 6 пацієнтів з поліпоподібними або нодулярними утвореннями в цибуліні ДПК віком 27–67 років, серед них 3 жінки і 3 чоловіки.

Гістологічні препарати з біоптатів, отриманих з ділянок нодулярних утворень у цибуліні ДПК під час ендоскопії, забарвлювали гематоксилін-еозинном, проводили імуногістохімічне дослідження (виявлення G-клітин) і морфометричний підрахунок G-клітин у ділянці гетеротопії та інтактній дуоденальній слизовій у програмі ZEN (Carl Zeiss, Німеччина) з подальшою статистичною обробкою.

Результати. Гістологічне дослідження в усіх випадках виявило наявність у структурі СО ДПК тісно розташованих залоз фундального відділу шлунка, що включали парієтальні й головні клітини. При імуногістохімічному дослідженні виявлено, що ділянки гетеротопованої СО шлунка включали G-клітини, кількість яких була суттєво вищою, ніж у розташованих поряд дуоденальних залозах ($p < 0,01$).

Висновки. Отже, в усіх випадках гістологічно було встановлено гетеротопію СО фундального відділу шлунка в ДПК, що підкріплювалось суттєво більшою кількістю G-клітин у ділянках ДГШ. Для проведення точної морфологічної ідентифікації поліпоподібних уражень у цибуліні ДПК необхідне взяття біоптатів з цих ділянок для встановлення точного діагнозу й виключення іншої патології, у тому числі поліпозу, гіперплазії брунерових залоз, що мають інші тактику лікування і прогноз.

Гайдар Ю.А., Стойкевич М.В.,

Кленіна І.А., Милостива Д.Ф.

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

Взаємозв'язки морфологічних показників слизової оболонки кишечника з рівнем жирних кислот крові в пацієнтів з виразковим колітом

Мета: оцінити взаємозв'язки між показниками морфологічних змін слизової оболонки (СО) товстого кишечника і рівнем жирних кислот сироватки крові у хворих на виразковий коліт.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 16 пацієнтів з виразковим колітом віком від 30 до 66 років. Мікроскопічне дослідження проводили на колонобіоптатах. Морфологічним і морфометричним шляхом у біоптатах підраховували товщину СО, щільність запального інфільтрату та його склад, розміри крипт, їх архітекtonіку, наявність крипт-абцесів, атрофічних і

фібротичних змін. Рівень жирних кислот у сироватці крові визначали за допомогою газової хроматографії. Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою прикладних програм Statistica 10.0. Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче ніж 95,0 % ($p < 0,05$). Взаємозв'язки між показниками оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

Результати. Було встановлено, що концентрація пальмітинової кислоти (C16:0) мала кореляційний зв'язок з чисельністю еозинофілів ($r = 0,64$; $P < 0,01$), лімфоцитів ($r = 0,56$; $P < 0,01$), базофілів ($r = 0,55$; $P < 0,05$). Також виявлено кореляційний зв'язок між рівнем лінолевої кислоти (C18:2) і кількістю тканинних еозинофілів ($r = 0,67$; $P < 0,01$), що свідчить про участь цих жирних кислот у процесах запалення. Також відмічався негативний взаємозв'язок ($r = -0,61$; $P < 0,05$) рівня запального інфільтрату з концентрацією лауринової кислоти (C12:0) і міристинової кислоти (C14:0) ($r = -0,52$; $P < 0,05$), які мають стимулюючі властивості щодо імунної відповіді організму. Морфометричні показники лінійних змін крипт — ширина і глибина — мали кореляційні паралелі з рівнем міристинової кислоти (C14:0) ($r = 0,60$; $P < 0,05$) і деканової кислоти (C10:0) ($r = 0,66$; $P < 0,01$).

Висновки. Виявлені кореляційні взаємозв'язки підтверджують асоціацію між зміною рівня клітин тканинного запалення і жирними кислотами сироватки крові (пальмітинової та лінолевої кислот) у пацієнтів з виразковим колітом. Гіперпластичність крипт при виразковому коліті супроводжується підвищенням вмісту міристинової і деканової кислот у сироватці крові.

Гайдар Ю.А., Стойкевич М.В.,
Милостива Д.Ф., Шевцова З.І.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Зв'язок морфологічних змін слизової оболонки кишечника і клінічних показників крові при виразковому коліті

Мета: оцінити зв'язок морфологічних змін слизової оболонки (СО) товстого кишечника (ТК) і клінічних показників крові у хворих на виразковий коліт (ВК).

Матеріали та методи. Дослідження проведені на біологічному матеріалі (кров і колонобіоптати) 86 пацієнтів з ВК. Морфологічним і морфометричним шляхом у біоптатах підраховували товщину СО, щільність запального інфільтрату і його склад, розміри крипт, їх архітекτονіку, наявність крипт-абцесів, атрофічних і фібротичних змін. З клінічних показників враховували кількість еритроцитів, лейкоцитів, рівень гемоглобіну, показники лейкоцитарної формули. Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою прикладних програм Statistica 10.0. Для перевірки нормальності вибірок використовували W -критерій Шапіро — Уїлка. Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче ніж 95,0 % ($p < 0,05$). Взаємозв'язки між показниками

оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

Результати. При гістологічному дослідженні колонобіоптатів відзначалась картина неспецифічного запалення (зміни архітектоники крипт, атрофічні зміни, помірна поліморфно-клітинна запальна інфільтрація власної пластинки). З боку показників крові виявлені зміни вмісту еритроцитів і гемоглобіну, лейкоцитів і лейкоцитарної формули, що в сукупності свідчить про розвиток загального запалення на фоні прогресування запальних змін у стінці ТК. Запальний інфільтрат є причиною пошкодження клітин епітелію з утворенням виразок та ерозій, причому ерозії зустрічались у 3,5 раза частіше, ніж виразки. Середній рівень інфільтрації зустрічався в 1,44 раза частіше за посилений. Показник клітинної інфільтрації мав прямі кореляційні зв'язки зі складом запального інфільтрату: лімфоцитами ($r = 26$; $P < 0,05$), нейтрофілами ($r = 53$; $P < 0,01$), макрофагами ($r = 46$; $P < 0,01$), фібробластами ($r = 41$; $P < 0,01$), а також з лімфоцитами ($r = 45$; $P < 0,01$), лейкоцитами ($r = 26$; $P < 0,05$) крові. Також відзначалась позитивна кореляція між товщиною СО та рівнем лейкоцитів крові ($r = 26$; $P < 0,05$), лімфоцитів крові ($r = 45$; $P < 0,01$) і негативна — з моноцитами, % ($r = -30$; $P < 0,05$) і сегментоядерними формами лейкоцитів, % ($r = -31$; $P < 0,05$).

Висновки. Кореляційні зв'язки між показниками крові у вигляді значного збільшення загального числа лейкоцитів, нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, лімфоцитів і моноцитів і наявністю в тканинному інфільтраті СО ТК клітин запалення відображають наявність системного гострого запалення. Збільшення популяції лімфоцитів у крові, імовірно, свідчить про активне залучення в патологічний процес клітин імунної системи та участь реакцій гострої фази.

Галінський О.О., Галінська А.М., Пролом Н.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Співвідношення тону анатомічних звужень шлунка у пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії

Мета дослідження: оцінити тонус м'язового апарату езофагогастроуденальної зони в пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми та ахалазією кардії за допомогою цифрової пневмобалонної манометрії.

Матеріали та методи. Дослідження проведено в 121 пацієнта з грижами стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) — I група ($n = 38$) та ахалазією кардії (АК) — II група ($n = 83$), які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Для вимірювання тону застосовували пневмобалонну манометрію під ендоскопічним контролем. Показники тиску вимірювались як відносна величина піку тиску при проведенні балона через зону звуження з урахуванням фонового рівня в дистальній частині травного каналу. Використовували датчик Art-line AS-00013,

який був підключений до блоку цифрової обробки сигналів МНХ-01. Різницю між показниками оцінювали методом парних порівнянь, вважаючи дані вірогідно відмінними при похибці $< 0,05$.

Результати. У пацієнтів I групи тиск на балон під час проходження зони нижнього стравохідного сфінктера (НСС) у середньому знаходився на рівні $(8,48 \pm 1,09)$ мм рт.ст., що було на 51 % ($p < 0,01$) нижче за референтне значення $((17,46 \pm 1,89)$ мм рт.ст.). У той же час був зареєстрований значний спротив просуванню балона через пілородуоденальний сфінктер (ПДС) і відзначалось зростання тиску в балоні на $(37,57 \pm 2,59)$ мм рт.ст., що на 121 % вище ($p < 0,01$) за референтне значення $((16,98 \pm 4,19)$ мм рт.ст.). Референтні значення коефіцієнта співвідношення тону анатомічних звужень — $0,97 \pm 0,05$, а в пацієнтів з ГСОД він становив $31,57 \pm 15,07$, що свідчило про переважання тиску в ПДС у 31 раз порівняно з тиском у НСС. У пацієнтів II групи тиск у балоні під час проходження НСС зростає на 223 % ($p < 0,01$) порівняно з референтним значенням $((56,47 \pm 6,65)$ мм рт.ст.). Тиск у зоні ПДС був вищим на 52 % порівняно з референтним значенням $((16,98 \pm 4,19)$ мм рт.ст.). Коефіцієнт відношення тону ПДС до НСС при АК становив $(0,46 \pm 0,77)$. Отже, зміни тону анатомічних звужень у пацієнтів з ГСОД і АК мають однаправлений вектор.

Висновки. Встановлено, що ГСОД характеризується зниженням тону НСС і спазмом ПДС. Тоді як АК супроводжувалася зростанням тиску в зоні НСС у 3 рази і зростанням тиску в зоні ПДС в 1,5 рази. У подальших дослідженнях перспективним буде простежити взаємозв'язок встановлених змін з біохімічними маркерами систем регуляції гладенької мускулатури травного каналу.

Гладких Ф.В., Кошурба І.В., Чиж М.О., Белочкіна І.В.
Інститут проблем кріобіології і кріомедицини
Національної академії наук України, м. Харків, Україна

Сучасні підходи до доклінічних досліджень противиразкової дії біологічно активних сполук *in vivo*

Мета роботи: узагальнити літературні дані про сучасні тенденції в методології досліджень противиразкової дії біологічно активних сполук.

Матеріали та методи. Підбір літературних джерел проводили за ключовими словами: противиразкова активність, експериментальні дослідження, модель виразкової хвороби. На другому етапі вивчалися резюме статей і публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на релевантність досліджень.

Результати. Сучасні підходи до доклінічних досліджень противиразкової дії біологічно активних сполук *in vivo* включають використання різноманітних тваринних моделей, оцінку параметрів вразливості слизової оболонки шлунка (СОШ), вивчення механізмів захисту слизової оболонки, аналіз біохімічних

показників, вимірювання гастроінтестинальних функцій і проведення гістологічного аналізу. Одним з найпоширеніших підходів до моделювання виразкового ураження СОШ є застосування ульцерогенних агентів, найуживанішими з яких є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) — ацетилсаліцилова кислота в 50% ульцерогенній дозі (УД₅₀) 240 мг/кг, диклофенак натрію (УД₅₀ = 45 мг/кг), індометацин (УД₅₀ = 10 мг/кг), ібупрофен (УД₅₀ = 310 мг/кг), кетопрофен (УД₅₀ = 62 мг/кг), напроксен (УД₅₀ = 49 мг/кг), піроксикам (УД₅₀ = 36 мг/кг), мелоксикам (УД₅₀ = 15 мг/кг) та ін. (Гладких Ф.В., 2022). Указані засоби можуть вводиться як перорально, так і парентерально, адже ульцерогенна дія НПЗЗ є їх системним побічним ефектом. Крім НПЗЗ-індукованих виразок шлунка при дослідженні противиразкової активності широко застосовують модель спиртово-преднізолонного ураження СОШ, яке відтворюють внутрішньошлунковим одноразовим введенням преднізолону (20 мг/кг), розчиненого у 80,0% етиловому спирті (0,6 мл/100 г маси тіла тварини), пошкодження СОШ в умовах водно-імобілізаційного стресу за методикою К.У. Takagi et al., гостре серотонінове (30 мг/кг) і хронічне оцтовокисле пошкодження СОШ (0,05 мл 30,0% розчину оцтової кислоти субсерозно в стінку шлунка).

Висновки. Сучасні підходи до доклінічних досліджень противиразкової дії біологічно активних сполук *in vivo* включають використання різноманітних тваринних моделей і методів, таких як оцінка параметрів СОШ, вивчення механізмів захисту, аналіз біохімічних показників, вимірювання функцій і гістологічний аналіз. Однією з найпоширеніших моделей для вивчення противиразкової дії є НПЗЗ-індуковане ураження СОШ.

Гладких Ф.В.

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

Сучасні відомості про ризики гепато- і нефротоксичних ефектів нестероїдних протизапальних засобів

Мета роботи: узагальнити сучасні відомості про механізми гепатотоксичної дії нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) за даними відкритих джерел інформації та результатами власних досліджень.

Матеріали та методи. Підбір літературних джерел проводили за ключовими словами: нестероїдні протизапальні засоби, гепатотоксичність, медикаментозний гепатит, нефротоксичність. На другому етапі вивчалися резюме статей і виключалися публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти на релевантність.

Результати. Токсичний вплив НПЗЗ на печінку має складний і багатокомплексний механізм. Однією з ключових ланок є порушення екскреції жовчі внаслідок утворення комплексів із жовчними кислотами та ентеропечінкової рециркуляції НПЗЗ, що призводить до прогресуючого накопичення реактивних лікарських

метаболітів у гепатоцитах та індукції холестази. Оцінка відносного ризику розвитку гострої печінкової недостатності показала, що німесулід менш небезпечний, ніж парацетамол та ібупрофен, і фактично дорівнює за гепатотоксичністю диклофенаку і кетопрофену. Диклофенак частіше викликає змішаний цитолітично-холестатичний гепатит, суліндак — холестатичний або цитолітично-холестатичний гепатит, ацетилсаліцилова кислота (у високих дозах) може спричинити помірний цитоліз або мікровезикулярний стеатоз. Сумарний ризик ураження печінки на тлі застосування НПЗЗ (відношення шансів) становить 1,69 (95% довірчий інтервал (ДІ): 1,21–2,37), для німесуліду — 2,1 (95% ДІ: 1,28–3,47), для ібупрофену — 1,92 (95% ДІ: 1,13–3,26), для диклофенаку — 1,5 (95% ДІ: 0,74–3,06), для парацетамолу — 2,97 (95% ДІ: 2,09–4,21) (Donati M., 2016; Гладких Ф., 2022).

Іншим загрозливим ускладненням застосування НПЗЗ є їх токсична дія на нирки. Застосування не-селективних НПЗЗ розглядається як одна з ключових причин розвитку хронічної ниркової недостатності, а також збільшення ризику гострого порушення функції нирок (скоригований відносний ризик (ВР)) становить 1,82 (95% ДІ: 1,68–1,98). Ризик ураження нирок значно варіює залежно від НПЗЗ, при цьому токсичність препарату зростає зі зменшенням його селективності щодо ЦОГ-2. Так, рофекоксиб (ВР 0,95), целекоксиб (ВР 0,96) і мелоксикам (ВР 1,13) практично не мають негативного впливу на функцію нирок, у той час як індометацин (ВР 1,94), кеторолак (ВР 2,07), ібупрофен (ВР 2,25) і високі дози ацетилсаліцилової кислоти (ВР 3,64) значно підвищують ризик порушення функції нирок.

Висновки. Гепато- і нефротоксична дія НПЗЗ має складний механізм, включно з порушенням екскреції жовчі та ризиком розвитку гострої печінкової та ниркової недостатності.

Господарський І.Я., Бойко Т.В.,
Прокопчук О.В., Бойчак Н.М.
Тернопільський національний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

Особливості патогенетичної терапії у хворих з неспецифічним виразковим колітом із застосуванням пробіотичних засобів на основі бактерій роду *Bacillus*

Актуальність. Запальні захворювання кишечника — неспецифічний виразковий коліт і хвороба Крона — належать до актуальних проблем сучасної охорони здоров'я. Упродовж останніх десятиліть ми бачимо стрімке зростання захворюваності на ці патології. З огляду на тяжкість перебігу, частоту серйозних ускладнень та інвалідизації ці хвороби, безумовно, також є важливою соціальною проблемою.

Мета: вивчення можливості використання препарату ремедіум (Sirion, Україна) у комплексному лікуванні хворих на неспецифічний виразковий коліт, з'ясування його ефективності й безпечності.

Матеріали та методи. Усього було обстежено 39 хворих на неспецифічний виразковий коліт середньої тяжкості у фазі неповної ремісії. Неповну ремісію визначали як слабку активність хвороби, що встановлювали за підрахунком часткового індексу Мейо [14, 15], який у таких пацієнтів становив від 2 до 4. До обстеження і через 1 місяць лікування всім пацієнтам проводили клінічне обстеження, лабораторне обстеження: загальний аналіз крові, С-реактивний білок, копрограма, кальпротектин калу, комплексне імунологічне обстеження.

Результати. Додаткове призначення ремедіуму пацієнтам з неспецифічним виразковим колітом сприяло вірогідному зменшенню вираженості таких симптомів хвороби, як частота дефекації, наявність слизу в калі, метеоризм, болі в животі ($p < 0,05$). Відзначалася також тенденція до поліпшення стану за інтенсивністю таких проявів хвороби, як наявність астенії і оцінка тяжкості стану пацієнта лікарем ($p > 0,05$). Як результат, спостерігалось вірогідне зниження часткового індексу Мейо ($p < 0,05$), що дозволило трактувати стан більшості пацієнтів як досягнення клінічної ремісії. При оцінці лабораторних показників відзначено вірогідне зниження рівня кальпротектину в калі та зменшення відсотка пацієнтів, у яких виявлялися запальні зміни в копрограмі. У групі пацієнтів, які отримували ремедіум, виявлена тенденція до зниження рівня CD4-лімфоцитів ($p > 0,05$) при одночасному наростанні вмісту CD8-лімфоцитів, що сприяло зниженню CD4/CD8-коефіцієнта. Це свідчить про зниження інтенсивності запального процесу за автоімунним механізмом.

Висновки. Використання пробіотика ремедіум у хворих на неспецифічний виразковий коліт як додаткового засобу щодо лікування аміносаліцилатами дозволило вірогідно поліпшити самопочуття пацієнтів, суттєво зменшивши вираженість таких проявів захворювання, як частота дефекації, наявність слизу в калі, метеоризм, болі в животі, а також забезпечило зниження часткового індексу Мейо ($p < 0,05$). Застосування ремедіуму сприяло зниженню рівня фекального кальпротектину, зменшенню запальних змін у копрограмі та інтенсивності запального процесу за показниками імунограми. Призначення вітчизняного пробіотика ремедіум безпечно в пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом і не зумовило розвитку небажаних явищ у жодного пролікованого пацієнта.

Господарський І.Я., Козак О.А.,
Прокопчук О.В., Гаврилюк Н.М.
ДВНЗ «Тернопільський національний медичний
університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»,
м. Тернопіль, Україна

Стеатогепатит: проблеми скринінгу і лікування

Актуальність. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — це захворювання, яке щороку стає все більш поширеним. Цьому сприяють як зовнішні фактори, зокрема неправильне харчування, знижена фі-

зична активність, так і супутні стани й захворювання, що можуть призвести до появи НАЖХП і прискорити розвиток і появу ускладнень. Одним з таких факторів є підвищений рівень лептину в крові пацієнтів, що потребує детального вивчення.

Матеріали та методи. До дослідження увійшли 32 пацієнти — 21 жінка та 11 чоловіків віком від 35 до 60 років, які були поділені на 2 групи залежно від проведеного лікування. До першої групи увійшли пацієнти, яким згідно з настановами EASL були рекомендовані зміна дієти (середземноморська дієта зі зменшеною кількістю простих вуглеводів і насичених жирів на користь моно- і поліненасичених жирів), збільшення фізичного навантаження, а також прийом вітаміну E 800 МО/добу і гепатопротекторна терапія — препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у дозі 1000 мг/добу. Пацієнти другої групи, окрім вищезазначеного лікування, приймали метформін 250 мг двічі на день. Усі пацієнти мали ознаки стеатозу при НАЖХП і підвищений рівень лептину. Критеріями включення в дослідження були: клінічні, інструментальні й лабораторні прояви стеатозу і НАЖХП (у тому числі результати валідизованих тестів для виявлення фіброзу при НАЖХП — Fib-4, NAFLD Fibrometer), підвищений лептин у крові, відсутність алкогольного анамнезу, а також цукрового діабету (показник глюкози натще в більшості пацієнтів був на верхній межі норми, але не перевищував рекомендовані норми). Обрахунок проводився через 3 місяці від початку терапії для контролю змін.

Результати. У результаті аналізу змін суб'єктивних скарг, результатів лабораторних та інструментальних досліджень можна стверджувати, що лікування в обох групах має позитивну динаміку. Варто відзначити, що показники в групі 2, яка приймала метформін, мають тенденцію до швидкого поліпшення. Особливо це стосується показників глюкози ($(6,1 \pm 0,9)$ ммоль/л — до лікування, $(5,7 \pm 0,5)$ ммоль/л — після лікування в пацієнтів першої групи і $(6,4 \pm 0,95)$ ммоль/л — до лікування і $(5,1 \pm 0,4)$ ммоль/л — після лікування в пацієнтів другої групи) і лептину в крові (показник лептину $(38,5 \pm 5,7)$ нг/мл — до лікування і $(34,1 \pm 4,9)$ нг/мл — після лікування в першій групі і $(38,7 \pm 5,7)$ нг/мл — до лікування і $(32,2 \pm 5,3)$ нг/мл — після лікування в пацієнтів другої групи). Також кореляційно значущими є зміни в самопочутті пацієнтів, скаргах, а саме проявах астеновегетативного синдрому, таких як відчуття слабкості (у пацієнтів першої групи до лікування — 18 (100 %), після — 13 (72,3 %), у пацієнтів другої групи до лікування — 14 (100 %), після — 9 (64,3 %)), швидка втомлюваність (у пацієнтів першої групи 18 (100 %) — до лікування, 12 (66,9 %) — після лікування, у пацієнтів другої групи 14 (100 %) — до лікування і 8 (57,2 %) — після лікування) і диспептичного синдрому — зниження апетиту (17 (94,5 %) — до лікування, 11 (61,2 %) — після лікування в першій групі; 13 (92,9 %) — до лікування і 8 (57,2 %) — після лікування в другій групі), нудота (15 (83,4 %) — до лікування і 11 (61,2 %) — після лікування в пацієнтів першої групи і 12 (85,8 %) — до лікування, 7 (49,9 %) — після лікування в пацієнтів другої групи). Були також відзначені зміни при контрольній

перевірці УЗД та еластографії, а саме: зменшення розмірів печінки (17 (94,5 %) — до лікування і 15 (83,4 %) — після лікування в першій групі і 13 (92,9 %) — до лікування і 11 (78,6 %) — після лікування в другій групі) та ехогенності (15 (83,4 %) — до лікування і 13 (72,3 %) — після лікування в пацієнтів першої групи і 11 (78,6 %) — до лікування і 8 (57,14 %) — після лікування в пацієнтів другої групи). Варто відзначити і скарги на спрагу (9 (50 %) — до лікування і 6 (33,4 %) — після лікування в першій групі і 7 (50 %) — до лікування і 5 (35,8 %) — після лікування в другій групі), які за результатами лікування дали протилежні результати — дана скарга більшою мірою нівелювалась у пацієнтів, які не приймали метформін. Це можна пояснити фармакокінетикою і дією препарату протягом першого місяця лікування.

Висновки. Імовірно, результати дослідження свідчать про позитивний лікувальний ефект субгіпоглікемізуючих доз метформіну в пацієнтів з гіперлептинемією фенотипом НАЖХП. Після 3 місяців прийому метформіну ми спостерігали поліпшення клінічного стану і даних лабораторних та інструментальних методів дослідження порівняно з групою, яка отримувала лише УДХК і вітамін E. Отримані дані дозволяють зробити висновки, що проведене лікування ефективне і слід продовжувати спостереження і контроль результатів даної схеми лікування.

Гріднев О.Є.

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

Можливості корекції дисфункції сфінктерного апарату біліарного тракту

Поширеність функціональних захворювань біліарного тракту постійно зростає — кожне десятиріччя вона фактично подвоюється. Дана патологія обумовлена моторно-тонічною дисфункцією жовчного міхура, сфінктерного апарату біліарного тракту і жовчних проток за відсутності органічної патології. Згідно з Римськими критеріями IV (2016) частина «Функціональні розлади жовчного міхура і сфінктера Одді (СО)» включає два основних розділи: E1 «Біліарний біль» (який має два підрозділи: E1a «Функціональні розлади жовчного міхура» та E1b «Функціональні розлади біліарного СО») і E2 «Функціональні розлади панкреатичного СО». Однією з основних терапевтичних мішеней при функціональних порушеннях біліарного тракту є вплив на тонічні порушення СО, тому що це надасть змогу знизити внутрішньопротоковий тиск, зменшити більові відчуття, відновити пасаж жовчі. Враховуючи те, що в переважній більшості випадків тонічні порушення СО проявляються його гіпертонусом, препаратом вибору в такій клінічній ситуації стають спазмолітики. Ця група препаратів є достатньо численною — спазмолітичну дію мають нітрати, блокатори кальцієвих каналів, міотропні й нейротропні спазмолітики. Але хотілося б привернути увагу до такого високоселективного (щодо СО) спазмолітика, як гемікримон. Він

є похідним кумарину, але не має антикоагулянтних властивостей, при тому що, окрім спазмолітичної дії, чинить холеретичний вплив. Спазмолітична дія реалізується за рахунок збільшення вмісту циклічних мононуклеотидів і оксиду азоту в гладеньком'язовій мускулатурі CO. Його тропність до CO є найвищою серед усіх спазмолітиків, що забезпечує відсутність системних побічних ефектів (не знижує перистальтику шлунково-кишкового тракту, не впливає на артеріальний тиск тощо). Холеретична дія гемікромону обумовлена його здатністю зв'язуватися з глюкуровою кислотою та дисоціювати, утворюючи органічні аніони, висока концентрація яких і створює осмотичний градієнт між жовчю і кров'ю, обумовлюючи фільтрацію води й електrolітів у жовчні капіляри. З огляду на вищенаведене лікування пацієнтів з дискінезіями біліарного тракту й гіперкінезом сфінктерного апарату з використанням високоселективного спазмолітика гемікромону є адекватним і патогенетично обґрунтованим, тому що він швидко і ефективно усуває симптоми, асоційовані з спазмом CO та застоєм жовчі, знижує внутрішньо-протоковий тиск і поліпшує реологію жовчі, що дає можливість лікарю в короткий строк нормалізувати або значно полегшити стан хворого.

Демешкіна Л.В., Мосійчук Л.М.,
Ягмур В.Б., Меланіч С.А.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Взаємозв'язки між емоційними особливостями харчової поведінки та психоемоційним станом і віком у хворих з гастроентерологічною патологією

Мета: дослідити взаємозв'язки між особливостями харчової поведінки та психоемоційним станом у хворих з гастроентерологічною патологією.

Матеріали та методи. В обстеження включені 40 хворих із захворюваннями травної системи, середній показник віку пацієнтів становив $(37,53 \pm 1,59)$ року. Серед обстежених було 13 жінок (32,5 %) і 27 (67,5 %) чоловіків. Дане обстеження не суперечило положенням біоетики.

Особливості харчової поведінки досліджувалися за допомогою Голландського опитувальника харчової поведінки (Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ). Для вивчення тривоги та депресії була використана шкала HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale).

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

Результати. Встановлено позитивні кореляційні взаємозв'язки між показниками тривоги та депресії ($r = 0,647$; $p = 0,0001$), показниками тривоги та емоційним типом харчової поведінки ($r = 0,381$, $p = 0,015$), а емоційний тип харчової поведінки позитивно корелював з рівнем депресії та тривоги

($r = 0,34$; $p = 0,03$ і $r = 0,38$; $p = 0,015$ відповідно), тобто з підвищенням кількості балів за шкалою депресії та тривоги проявляється схильність до емоційно-генної харчової поведінки, коли при психоемоційній напрузі, хвилюванні або відразу після закінчення дії стресогенного фактора в людини різко посилюється апетит і виникає бажання поїсти, тобто мотивацією приймання їжі є не голод, а емоційний дискомфорт, і їжа стає відповіддю на стрес.

Спостерігався негативний кореляційний взаємозв'язок між емоційним типом харчової поведінки та віком хворих ($r = -0,51$; $p = 0,001$), тобто чим старше людина, тим менше в неї виникає бажання «заїдати» стрес, людина краще контролює свої емоційні харчові звички.

Висновки. Встановлено, що емоційний тип харчової поведінки позитивно корелює з рівнем депресії та тривоги ($r = 0,34$; $p = 0,03$ і $r = 0,38$; $p = 0,015$ відповідно), тобто хворі з вищим рівнем тривоги частіше «заїдають» стрес, і з віком у них формується кращий контроль емоційного типу харчової поведінки ($r = -0,51$; $p = 0,001$).

Діденко В.І., Татарчук О.М., Кленіна І.А.,
Петішко О.П., Ягмур В.Б., Косенко Л.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Особливості цитокинової регуляції організму у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 при неалкогольній жировій хворобі печінки

Мета: оцінити стан цитокинової регуляції організму у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП).

Матеріали та методи. Обстежено 37 пацієнтів з НАЖХП, у яких виявлено IgG до SARS-CoV-2. Серед обстежених хворих було 6 (16,2 %) жінок і 31 (83,8 %) чоловік.

Усі обстежені хворі були розподілені на дві групи: I групу становили 17 пацієнтів, у яких в анамнезі не виявлений SARS-CoV-2 за даними полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР); II — 17 хворих, у яких в анамнезі був виявлений SARS-CoV-2 за даними ПЛР. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Рівень IgG до SARS-CoV-2 визначали імуноферментним методом тест-системою фірми Vitrotest. У роботі використовували набори реактивів фірми LDN Labor Diagnostika (Germany) для визначення кількості TNF- α , IL-6.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалась методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0.

Результати. Медіана значення рівня IL-6 у сироватці крові I і II груп хворих вірогідно перевищувала контрольні значення в 17,1 раза ($p < 0,05$) і 14,5 раза ($p < 0,05$) відповідно.

Концентрація TNF- α була вірогідно вищою в 15,7 раза ($p < 0,05$) у I групі, у 16,5 раза ($p < 0,05$) — у хворих II групи порівняно з контрольною групою. Статистично значимої різниці рівнів цитокінів між групами не встановлено.

Водночас медіана рівня ІЛ-10 у хворих вірогідно не відрізнялась від значень групи контролю. У результаті визначення співвідношення рівня прозапальних і протизапальних цитокінів (TNF- α /ІЛ-10) були встановлені зміни їх балансу в бік прозапальних цитокінів в обстежених хворих порівняно з групою контролю. А саме: збільшення співвідношення TNF- α /ІЛ-10 у 10,1 раза ($p < 0,05$) у хворих I групи і 12,6 раза ($p < 0,05$) — у хворих II групи.

Висновки. Встановлене підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-6, TNF- α) у сироватці крові вказує на прогресування запальних процесів і сприяє розвитку стеатогепатиту і фіброзу у хворих на НАЖХП.

Діденко В.І., Татарчук О.М., Кленіна І.А.,
Петішко О.П., Меланіч С.Л., Рубан К.А.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Особливості вуглеводного обміну у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 при неалкогольній жировій хворобі печінки

Мета: оцінити стан показників вуглеводного обміну у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП).

Матеріали та методи. Обстежено 37 пацієнтів з НАЖХП, у яких виявлено IgG до SARS-CoV-2. Серед обстежених хворих було 6 (16,2 %) жінок і 31 (83,8 %) чоловік.

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.

Рівень IgG до SARS-CoV-2 визначали імуноферментним методом тест-системою фірми Vitrotest. У роботі використовували набори реактивів фірми «Хема» (Україна) для визначення інсуліну. Визначення показника інсулінорезистентності проводили за допомогою індексу НОМА-IR, який розраховували за формулою:

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

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0.

Результати. Щодо показників вуглеводного обміну хворі з НАЖХП продемонстрували статистично вірогідні відмінності за рівнем інсуліну та індексу НОМА-IR. У хворих I (в 2,5 раза, $p < 0,05$) і II груп (в 2,4 раза, $p < 0,05$) встановлено вірогідне збільшення рівня ін-

суліну відносно показників групи контролю. Значення індексу НОМА-IR у 84,2 % хворих I групи і 94,4 % — II групи були вище за 3,0. Медіани вірогідно відрізнялись від даних у групі контролю, а саме: підвищення НОМА-IR у 3,1 раза ($p < 0,05$) у I групі та в 3,0 раза ($p < 0,05$) — у хворих II групи.

Висновки. Порушення вуглеводного обміну у вигляді інсулінорезистентності характерні для хворих на НАЖХП.

Дідик О.К.

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Кореляційний зв'язок між зонуліном і гомоцистеїном у пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу

Мета дослідження: визначити взаємозв'язок між рівнями зонуліну та гомоцистеїну в сироватці крові в пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки (МАЖХП) у поєднанні із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. Проведено комплексне, динамічне, клінічне й лабораторно-інструментальне обстеження 35 пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу. Проведено стандартні загальноклінічні дослідження. Для кількісного визначення зонуліну в сироватці крові використовувався метод ELISA. Гомоцистеїн у сироватці крові визначали за допомогою хемілюмінесцентного аналізу. Статистичну обробку результатів було виконано за допомогою комп'ютерних програм Excel 2016 (Microsoft), MedStat, версія 5.2 (НМУ імені Богомольця, Київ). Для визначення характеру розподілу отриманих даних використовували критерій Шапіро — Уїлка. Для визначення залежності між змінними проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Результати. Серед 35 пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу, які взяли участь у дослідженні, жінок було 63 % (22), чоловіків — 37 % (13). Середній вік пацієнтів становив ($55,0 \pm 2,2$) року. Групу контролю становили 12 практично здорових осіб. При дослідженні рівня зонуліну в сироватці крові було виявлено вірогідне його підвищення в пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД типу — ($67,75 \pm 9,96$) нг/мл порівняно з контрольною групою — ($15,18 \pm 4,78$) нг/мл ($p < 0,001$), а також зростання рівня гомоцистеїну в сироватці пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу — ($17,83 \pm 0,31$) мкмоль/л порівняно з контрольною групою — ($8,57 \pm 0,42$) мкмоль/л ($p < 0,001$). Під час аналізу кореляційного зв'язку між рівнями зонуліну й гомоцистеїну в сироватці крові не було виявлено ($r = 0$; $p > 0,05$).

Висновки. Отримані результати свідчать про підвищення кишкової проникності та легкий ступінь гіпергомоцистеїнемії в пацієнтів з МАЖХП у поєднанні

із ЦД 2 типу, а також про відсутність кореляційного зв'язку між рівнями зонуліну й гомоцистеїну в сироватці крові.

Дорофеев А.Е., Гуркало Ю.З.,
Дорофеева А.А.¹, Криворук О.М.
Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
¹ Національний інститут раку, м. Київ, Україна

Генетичні особливості неспецифічного виразкового коліту в людей похилого віку

Актуальність. Розвиток неспецифічного виразкового коліту (НВК) у пацієнтів у похилому віці найчастіше обумовлений сумациєю несприятливих факторів як зовнішнього середовища, так і генетичної схильності, що не була реалізована в молодому віці за відсутності додаткових чинників.

Мета: оцінити генетичні особливості НВК у хворих похилого віку.

Матеріали та методи. Було обстежено 190 пацієнтів із НВК віком від 18 до 72 років. З них 98 хворих мали початок НВК у молодому віці, а в 92 хворих НВК уперше був діагностований у віці старше за 55 років. У всіх пацієнтів були вивчені поліморфізми генів сімейства Toll-подібних рецепторів (TLR2, TLR3, TLR4), а також NOD2/CARD15, Jak2 і IL-10.

Результати. При проведенні аналізу зв'язку однонуклеотидних поліморфізмів з розвитком НВК виявлено, що у хворих похилого віку частіше виявлявся поліморфізм генів патернрозпізнавальних сигнальних рецепторів (PRR) TLR2, TLR3 і TLR4 Asp299Gly, а також цитоплазматичних PRR — NOD2/Card15, що може модифікувати імунну відповідь і сприяти розвитку НВК. У пацієнтів молодого віку з НВК частіше зустрічався поліморфізм генів Jak2 і IL-10, що відповідають за цитокиновий каскад імунної відповіді, що може обумовлювати більш агресивний перебіг захворювання в цих пацієнтів.

При аналізі зв'язку SNP поліморфізмів досліджуваних генів з розвитком НВК використані мультиплікативні моделі при дотриманні рівноваги Харді — Вайнберга і загальні моделі — у випадках відсутності цієї рівноваги. У пацієнтів з НВК виявлено асоціацію між захворюванням і поліморфізмом генів TLR, IL-10, NOD2/Card15. У той же час асоціації з однонуклеотидними поліморфізмами в пацієнтів з НВК різного віку дещо відрізнялися як за кількістю, так і за варіантами поліморфізмів. У хворих НВК похилого віку ці асоціації мали полігенний характер і спостерігалася тенденція до зв'язку з гетерозиготними поліморфізмами, тоді як у молодих пацієнтів з НВК визначені більш часті й тісні асоціації з гомозиготними поліморфізмами.

Висновки. Генетичний профіль хворих на НВК різного віку дещо відрізняється. Проведений аналіз моделей успадкування дозволив визначити наявність зв'язку генотипу AG + GG гена TLR2 і генотипу GA + AA гена NOD2/Card15 як основних маркерів, що

вказують на можливість виникнення і розвитку НВК у пацієнтів похилого віку (старше за 55 років), а також генотипу AA + AG гена TLR4, який має протективний характер щодо розвитку захворювання в цій когорті пацієнтів.

Журавльова Л.В., Шеховцова Ю.О.,
Цівенко О.І., Лахно О.В.
Харківський національний медичний університет,
м. Харків, Україна

Зв'язок між показниками ліпідного профілю і даними еластометрії у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

Актуальність. У сучасній науці важливу роль у розвитку захворювань печінки відіграють метаболічні порушення, що виникають переважно в пацієнтів з метаболічним синдромом і полягають насамперед у дисліпідемії.

Мета: вивчення зв'язків між показниками ліпідного профілю і даними еластометрії в пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

Матеріали та методи. Обстежено 36 пацієнтів (17 чоловіків і 19 жінок віком $(52,1 \pm 2,8)$ року) з НАЖХП; контрольна група — 20 осіб. Ми виключили тих, у кого було надмірне споживання алкоголю, невдача вимірювання жорсткості печінки (LSM) або ненадійні значення LSM. $LSM \geq 8,0$ кПа було використано як порогове значення, що свідчить про клінічно значущий фіброз. План обстеження включав: антропометричні дані, показники вуглеводного обміну (інсулін, глюкоза, HbA1C, HOMA-IR), ліпідного обміну (загальний холестерин, тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ)). Еластометрію проводили апаратом Ultima Pro 30 фірми «Радмир» (Україна).

Результати. Індекс маси тіла (ІМТ) був вищим у досліджуваних групах, ніж у контрольній — $(33,2 \pm 3,7)$ кг/м² проти $(25,8 \pm 4,2)$ кг/м² ($p < 0,05$). У досліджуваній групі дисліпідемії спостерігалися вірогідно частіше, ніж у контрольній (67,4 % проти 44,2 % відповідно, $p < 0,05$). Гіпертригліцеридемія виявлялася частіше в групі дослідження порівняно з групою контролю (76,3 % проти 38,4 % відповідно, $p < 0,05$). Рівні загального холестерину, ТГ і ЛПНЩ в основній групі були вищими, ніж у контрольній групі (у середньому на 29 і 18 %; 19 і 17 %; 34 і 26 % відповідно, $p < 0,05$). Рівень ЛПВЩ був нижчим у досліджуваній групі, ніж у контрольній групі (в середньому на 19 і 15 % відповідно, $p < 0,05$). Рівень загального холестерину в групі дослідження був підвищений пропорційно ІМТ ($r = 0,39$; $p < 0,05$). Співвідношення ТГ/ЛПВЩ в основній групі було вищим, ніж у контрольній (у середньому 38 і 22 % відповідно, $p < 0,05$). Рівні ЛПНЩ корелювали з рівнем загального холестерину ($r = 0,67$; $p < 0,001$), ІМТ ($r = 0,38$; $p < 0,001$), HOMA-IR ($r = 0,18$; $p < 0,001$).

У пацієнтів досліджуваної групи рівень LSM був понад $9,1 \pm 9,3$. Показники LSM корелювали з LDL ($r = 0,55$; $p < 0,001$), ІМТ ($r = 0,52$; $p < 0,001$), рівнем загального холестерину ($r = 0,64$; $p < 0,001$), ЛПВЩ ($r = -0,55$; $p < 0,001$), TG ($r = 0,55$; $p < 0,001$).

Висновки. Пацієнти з НАЖХП мають найвищий рівень атеросклеротичних уражень судин і ризик розвитку фіброзу.

Журавльова Л.В., Федоров В.А.,
Сікало Ю.К., Олійник М.О.
Харківський національний медичний університет,
м. Харків, Україна

Зміни гепатобіліарної системи у хворих на ревматоїдний артрит

Мета роботи: оцінка стану гепатобіліарної системи у хворих на ревматоїдний артрит (РА).

Матеріали та методи. Обстежено 67 хворих на РА з тривалістю захворювання від 5 років і наявністю скарг з боку гепатобіліарної системи. Діагноз РА був верифікований за критеріями Американського коледжу ревматологів. Серопозитивні за ревматоїдним фактором варіанти захворювання діагностовано в 31 хворого (46,2 %). Серед хворих було 39 жінок і 28 чоловіків, середній вік — $(36,4 \pm 8,3)$ року. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. Усім хворим виконано загальноклінічне обстеження, проводилось вивчення рівнів загального білка і білкового спектра сироватки крові, серомукоїдів, сіалових кислот, С-реактивного білка, ревматоїдного фактора, АСТ, АЛТ, лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази, виконано рентгенологічне дослідження опорно-рухового апарату, УЗД органів черевної порожнини. Для оцінки стану жовчовивідної системи у 28 хворих (41,8 %) проведено багатомоментне дуоденальне зондування з наступним вивченням фізико-хімічних і біохімічних властивостей жовчі.

Результати. За частотою суб'єктивних проявів переважали скарги на гіркоту в роті (92,5 % обстежених), ниючі, тупі болі в правому підребер'ї (79,1 %), нудоту (71,64 %), відрижку повітрям (64,1 %), розлади випорожнення (у 34,3 %). Пальпаторно відзначалася болючість у точці проєкції жовчного міхура (ЖМ) (40,3 % обстежених), гепатомегалія (24,3 %), болючість при пальпації печінки (17,9 %).

За даними УЗД: гіпотонія ЖМ — у 26,9 % хворих, гіпертонус ЖМ — у 17,9 %, потовщення стінок ЖМ — у 14,9 %, гіперехогенність ЖМ — у 14,9 % хворих. Відмічено збільшення печінки (24,3 %), підвищення її ехощільності (16,4 %), неоднорідність структури (11,8 %).

При мікроскопічній оцінці жовчного осаду в 11,8 % виявлено циліндричний епітелій, кристали холестерину й еозинофіли. При біохімічній оцінці виявлено зниження рівнів білірубину і суми жовчних кислот у міхуровій порції жовчі при одночасному підвищенні рівнів холестерину, що описує порушення концентраційної та видільної функції ЖМ. Також у 16,4 % хворих спостерігалось вірогідне підвищення в сироватці крові рівнів

трансаміназ: АСТ — до $(41,63 \pm 5,89)$ од/л, АЛТ — до $(45,32 \pm 6,83)$ од/л і ЛФ — до $(183,45 \pm 21,96)$ од/л. Виявлені прояви обумовлені, імовірно за все, розвитком вторинного гепатиту.

Висновки. Наведені дані свідчать, що у хворих на РА при тривалому перебігу розвиваються порушення функціонального стану гепатобіліарної системи, які, імовірно, як обумовлені розвитком імуноопосередкованих вісцеритів, так і пов'язані з тривалим застосуванням гепатотоксичних лікарських засобів.

Кидибиц С.С., Філак Я.Ф., Сірчак Є.С.
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород, Україна

Особливості зміни рівня нейрогормонів у сироватці крові у хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою після холецистектомії

Мета: визначити зміни рівня мелатоніну (МТ) і серотоніну (СТ) у сироватці крові у хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) після проведеної холецистектомії (ХЕ).

Матеріали та методи. Обстежено 52 хворих з ГЕРХ після ХЕ. Контрольну групу становили 20 фактично здорових осіб. Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні методи обстеження. Для підтвердження діагнозу ГЕРХ в обстежуваних пацієнтів після ХЕ виконано фіброєзофагогастроуденоскопію, а також проведено добовий рН-моніторинг. У сироватці крові за допомогою радіоімунного аналізу проведено визначення рівня МТ із використанням тест-систем LDN Labor Diagnostika Nord GmbH, Німеччина. Забір крові в обстежених проводили в той самий час з 07:30 до 08:00. За допомогою високоефективної рідинної хроматографії на хроматографі Agilent 1100 з використанням тест-системи Agilent Technologies, США, визначено рівень СТ у крові.

Результати. У хворих після ХЕ ГЕРХ часто проявляється позастравохідною симптоматикою, а саме: атипові (бронхолегеневі, кардіологічні, отоларингологічні, стоматологічні) ознаки встановлено у 28 (53,8 %) обстежених, тоді як типові стравохідні ознаки — у 24 (46,2 %) хворих. Аналіз рівня нейрогормонів (НГ) МТ і СТ у сироватці крові у хворих на ГЕРХ після ХЕ вказує на їх зниження порівняно з показниками контрольної групи. При цьому встановлено різні рівні НГ в обстежених пацієнтів залежно від клінічної форми ГЕРХ. У хворих після ХЕ з типовими клінічними ознаками ГЕРХ рівень МТ у сироватці крові становив $(21,56 \pm 0,08)$ пг/мл при нормі $(29,11 \pm 0,05)$ пг/мл у контрольній групі ($p < 0,05$). У пацієнтів після ХЕ з атиповими клінічними проявами ГЕРХ рівень МТ у сироватці крові становив $(15,26 \pm 0,07)$ пг/мл ($p < 0,01$). Рівень СТ у сироватці крові також був нижче за норму у хворих після ХЕ з ГЕРХ, при цьому більш виражені відхилення від норми встановлено в пацієнтів з атиповими клінічними ознаками ГЕРХ (його зниження до $(238,77 \pm 5,26)$ мкг/л при нормі $(336,55 \pm 7,42)$ мкг/л

у контрольній групі, $p < 0,01$). У хворих після ХЕ зі стравохідною симптоматикою ГЕРХ рівень СТ у крові становив $(285,44 \pm 7,12)$ мкг/л ($p < 0,01$). Отже, у хворих на ГЕРХ після ХЕ встановлено зниження рівня НГ у сироватці крові, що вимагає подальших досліджень щодо визначення їх ролі у формуванні клінічних проявів рефлюксної хвороби в даних пацієнтів.

Висновки. У хворих на ГЕРХ після ХЕ встановлено зниження рівня МТ і СТ у сироватці крові з максимальним відхиленням від норми в пацієнтів з позастравохідними клінічними ознаками ГЕРХ.

*Кислова Р.М., Ягмур В.Б., Меланіч С.Л.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна*

Показники еласто- і стеатометрії в пацієнтів із хронічною патологією печінки після перенесеного COVID-19

Мета: вивчити показники жорсткості печінки й стеатозу в пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки після перенесеного COVID-19.

Матеріали та методи. Обстежено 37 хворих, які були розподілені на групи згідно з анамнезом і серологічними показниками під час обстеження: І групу становили 19 (51,4 %) хворих з підвищеними IgG до SARS-CoV-2 з ПЛР-негативним аналізом під час гострих проявів інфекції; ІІ групу становили 18 (48,6 %) хворих з підвищеними IgG до SARS-CoV-2 з ПЛР-позитивним аналізом. Визначення еластичності печінки й показників контрольованого параметра ультразвукового згасання (CAP) проводилось на апараті FibroScan 502 Touch F 60156 фірми Echosens, Франція. Отримані параметри жорсткості печінки оцінювались залежно від чинника ураження. Так, при неалкогольній жировій хворобі печінки: показники еластометрії до 5,9 кПа відповідали стадії фіброзу F0, від 6,0 до 6,9 кПа — стадії F1, від 7,0 до 8,6 кПа — F2, від 8,7 до 10,2 кПа — F3, вище за 10,3 — F4 за шкалою Metavir. При алкогольній хворобі печінки й токсичному гепатиті стадії фіброзу F0 відповідали показники до 5,9 кПа, F1 — 6,0–7,1 кПа, F2 — 7,2–9,4 кПа, F3 — 9,5–12,5 кПа, F4 — вище за 12,6 кПа. Дані вимірювання показника CAP оцінювались таким чином: S0 — до 232 дБ/м, S1 — 233–255 дБ/м, S2 — 256–289 дБ/м, S3 — вище за 290 дБ/м.

Результати. Більшість пацієнтів (52,9 %) мали показники жорсткості печінки (LSM) у діапазоні 6,0–12,2 кПа, у 48,1 % жорсткість печінки була нижчою за 6,0 кПа — переважно це були пацієнти І групи. Показники контрольованого параметра ультразвукового згасання в різних групах були в діапазоні від 206,0 до 360,0 дБ/м. У І і ІІ групі дані LSM свідчили про виражений фіброз (F3-F4), стеатоз 2–3-го ступеня також був більше притаманий І групі пацієнтів.

Висновки. За даними еластометрії (FibroScan 502) найбільші показники жорсткості печінки (LSM) спостерігались у пацієнтів з JgG+ПЛР– ($(8,5 \pm 1,6)$ кПа), менші показники — у хворих із JgG+ПЛР+ ($(5,1 \pm 0,5)$ кПа)

($p < 0,05$). Показник контрольованого згасання ультразвуку був найвищим у І групі — з JgG+ПЛР–. Він становив $(319,3 \pm 19,7)$ дБ/м. Менші показники були у хворих із JgG+ПЛР+ ($(273,3 \pm 19,7)$ дБ/м).

*Кошурба І.В., Чиж М.О., Гладких Ф.В.
Інститут проблем кріобіології і кріомедицини
Національної академії наук України, м. Харків, Україна*

Кріоекстракт плаценти — перспективний вітчизняний біотехнологічний препарат з гепатопротективною активністю

Мета роботи: узагальнити результати власних експериментальних досліджень гепатопротективної активності кріоекстракту плаценти.

Матеріали та методи. Дослідження гепатотропної дії кріоекстракту плаценти проводили при профілактичному, лікувальному й лікувально-профілактичному режимах застосування на моделях тетрахлорметан-індукованого, D-галактозамін-індукованого і парацетамол-індукованого уражень печінки.

Результати. Застосування кріоекстракту плаценти проявляло виражену гепатозахисну дію на моделях гострих токсичних уражень печінки. Профілактичне введення кріоекстракту плаценти призвело до зниження вмісту реактантів з 2-тіобарбітуровою кислотою ($p < 0,01$) на 35,6 %, зниження рівнів аланінамінотрансферази та аспаратамінотрансферази ($p < 0,001$) — на 56,0 і 48,6 % відповідно, зниження на 37,8 % рівня γ -глутамілтранспептидази і зростання рівня енергетичного заряду в гомогенатах тканин печінки ($p = 0,02$) на 18,2 % відносно показників щурів із тетрахлорметан-індукованим гепатитом без лікування.

Лікувально-профілактичне введення кріоекстракту плаценти супроводжувалось зниженням вмісту реактантів з 2-тіобарбітуровою кислотою ($p < 0,001$) на 43,8 %, зниженням рівнів аланінамінотрансферази ($p < 0,001$) у 2,4 раза і аспаратамінотрансферази ($p < 0,001$) на 45,3 % і зниженням рівня загального білірубину ($p < 0,001$) на 53,5 % відносно показників тварин з D-галактозаміновим гепатитом без лікування.

Кріоекстракт плаценти при лікувальному режимі застосування приводив до зростання значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах печінки ($p < 0,01$) у 2,3 раза, а також до зниження активності аланінамінотрансферази й аспаратамінотрансферази ($p < 0,001$) на 44,0 і 29,6 % відповідно і зниження рівня прямого білірубину ($p < 0,001$) на 52,5 % у периферичній крові відносно показників тварин з парацетамол-індукованим гепатитом без лікування.

Висновки. Результати досліджень підтверджують, що застосування кріоекстракту плаценти має виражену гепатозахисну дію на моделях гострих токсичних уражень печінки. Застосування кріоекстракту плаценти сприяє підвищенню антиоксидантної активності й поліпшенню енергетичного метаболізму гепатоцитів, що підкреслює його потенційну користь у забезпеченні захисту й регенерації печінки.

Кулініч Г.В., Гладких Ф.В.

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

Нові горизонти в застосуванні інгібіторів протонної помпи в онкологічній практиці

Мета роботи: охарактеризувати перспективність застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) в онкологічних пацієнтів як радіо- і хемосенсибілізуючих агентів за даними відкритих джерел інформації.

Матеріали та методи. Підбір літературних джерел проводили за ключовими словами: інгібітори протонної помпи, радіосенсибілізація, променева терапія, хіміотерапія, онкологічні захворювання. На другому етапі вивчали резюме статей і виключали публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на релевантність досліджень.

Результати. Стійкість ракових клітин до радіаційного і хіміотерапевтичного лікування є основною клінічною проблемою, яка знижує ефективність вказаних методів лікування (Hebert K.A., 2021). F. Luciani та співавт. дослідили чутливість 28 стійких до хіміотерапії ліній ракових клітин людини після попередньої їх обробки ІПП омепразолом та езомепразолом. Вони виявили, що попередня обробка ракових клітин ІПП призвела до вираженого зниження величини половини максимальної інгібувальної концентрації (IC_{50}) хіміотерапевтичних засобів — цисплатину, вінбластину і 5-фторурацилу порівняно з контролем без попереднього лікування ІПП. У низці досліджень продемонстровано значне поліпшення чутливості пухлинних клітин раку нирки, шлунка, стравоходу, аденокарциноми, остеосаркоми і лімфом до протипухлинних препаратів після попереднього застосування ІПП (Spugnini E.P., 2011; Patel K.J., 2013; Huang S., 2013; Ferrari S., 2013; Pham N., 2019).

Наведені дані свідчать про потенційний вплив ІПП на ракові клітини — указані засоби здатні впливати на інвазію, міграцію та адгезію ракових клітин. Інгібування цих процесів може сприяти зниженню поширення циркулюючих пухлинних клітин і запобігати метастазуванню. Крім того, ІПП можуть мати вплив на кисле мікрооточення пухлини. Вони можуть буферизувати кисле середовище, що є характерним для ракових клітин. Це може сприяти зниженню проліферації та виживання ракових клітин. Одна з додаткових можливостей ІПП полягає у їх впливі на поглинання хіміотерапевтичних препаратів пухлинними клітинами. Крім того, ІПП можуть поліпшити доставку й концентрацію лікарських засобів у пухлинній тканині.

Висновки. ІПП виявляють потенціал у лікуванні раку шляхом впливу на пухлинні клітини, кисле мікрооточення пухлини і поглинання хіміотерапевтичних препаратів, що відкриває нові перспективи для їх застосування в онкологічній практиці.

Лісецька І.С.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Особливості стоматологічного статусу в підлітків із хронічними гастродуоденітами

Мета: вивчити особливості стоматологічного статусу в підлітків із хронічними гастродуоденітами.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети було проведено стоматологічне обстеження 236 підлітків віком від 12 до 18 років, які проживали в Івано-Франківську та області: основна група — 122 підлітки, які перебували на стаціонарному лікуванні в ОДКЛ м. Івано-Франківська з верифікованим діагнозом «хронічний гастродуоденіт» (ХГД), і група порівняння — 114 підлітків без соматичних захворювань. Клінічне обстеження підлітків здійснювали за загальноприйнятною методикою з використанням суб'єктивних і об'єктивних методів і заповненням медичної документації. Отримані дані кожного пацієнта вносили в амбулаторну карту стоматологічного хворого і розроблену нами карту обстеження.

Результати. Захворювання тканин пародонта зустрічалися в 66,53 % обстежених, що згідно з критеріями ВООЗ відповідає високому рівню поширеності захворювань тканин пародонта, причому в підлітків основної групи поширеність була в 1,4 раза вища, ніж у підлітків групи порівняння, і становила 77,87 % проти 54,39 %. Водночас серед обстежених підлітків із ХГД здоровий пародонт був діагностований у 22,13 %, що в 2,1 раза менше, ніж у групі підлітків без соматичної патології — 45,61 % відповідно. Структурний аналіз показав, що в підлітків основної групи частіше діагностували пародонтит і гіпертрофічний гінгівіт — 3,28 і 4,1 %, ніж у підлітків групи порівняння — 1,75 і 2,63 % відповідно. Діагноз катарального гінгівіту (КГ) різного ступеня тяжкості був верифікований у 143 підлітків, причому поширеність КГ у підлітків основної групи була вища в 1,4 раза порівняно з обстеженими підлітками групи порівняння. При дослідженні стану твердих тканин зубів виявлено, що в усіх обстежених згідно з критеріями, рекомендованими ВООЗ, поширеність карієсу відповідала високому рівню, однак у підлітків основної групи цей показник був вищим.

Висновки. Отже, виявлена висока поширеність захворювань тканин пародонта і карієсу в підлітків із ХГД порівняно із соматично здоровими підлітками, що потребує раннього їх виявлення і підвищення ефективності профілактики й лікування.

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

Характеристика складу тіла в гастроентерологічних хворих при змінах індексу маси тіла

Мета: визначити особливості складу тіла в гастроентерологічних хворих залежно від індексу маси тіла (ІМТ).

Матеріали та методи. Обстежено 40 пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями віком від 18 до 66 років, серед яких було 13 жінок (32,5 %) і 27 чоловіків (67,5 %). Для діагностики структури тіла використовували ваги-аналізатори складу тіла TANITA MC-780MA (Японія), визначали індекс маси тіла (ІМТ), оцінювали баланс тіла (фізичний рейтинг, оцінка м'язів ніг), а також визначали такі показники, як співвідношення талія/стегно, вісцеральний жир, саркопенічний індекс, жирова і м'язова маса, водний баланс організму. Групу пацієнтів з надмірною вагою ($n = 20$) становили особи з ІМТ понад $25,0 \text{ кг/м}^2$, групу хворих із недостатньою вагою — особи з ІМТ менше за $18,5 \text{ кг/м}^2$ ($n = 11$), у 9 пацієнтів ІМТ відповідав нормальним значенням.

Результати. Встановлено, що 50 % пацієнтів з високим ІМТ мали підвищений показник вісцерального жиру, але 80 % серед пацієнтів цієї групи за фізичним рейтингом увійшли до числа міцно складених і мали підвищений показник м'язової маси. При цьому практично в усіх відзначені слабкі м'язи ніг. Усі пацієнти з низьким показником ІМТ мали недостатню м'язову масу тіла, 72,7 % — саркопенія, при цьому в 70 % пацієнтів цієї групи були надто натреновані м'язи ніг. Незважаючи на те, що коефіцієнт співвідношення талія/стегно у пацієнтів з нормальним показником ІМТ становив $0,87 \pm 0,04$, у кожного третього (33,3 %) спостерігалось підвищення даного показника. Коефіцієнт співвідношення м'язової та жирової маси був найвищим у хворих зі зниженим ІМТ і становив 10,2 проти 2,3 у хворих з надмірною вагою. Встановлено обернений кореляційний зв'язок між ІМТ і коефіцієнтом співвідношення м'язової та жирової маси ($r = -0,45$; $p < 0,05$). Серед пацієнтів з високим показником ІМТ кожен третій мав недостатній питний режим, а в групі з низьким ІМТ майже така ж кількість пацієнтів споживала забагато рідини. Водночас при 100% нормальному питному режимі в групі зі зниженим ІМТ 77,8 % осіб мали схильність до набряків.

Висновки. Виявлені за даними біоімпедансометрії зміни складу тіла в гастроентерологічних хворих залежно від індексу маси тіла дозволять обґрунтувати нові підходи до тактики ведення пацієнтів з порушенням нутритивного статусу, що сприятиме поліпшенню якості надання медичної допомоги населенню України.

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

Лептин при формуванні ожиріння в пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями

Мета: оцінити рівень лептину при розвитку ожиріння в пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями.

Матеріали та методи. Обстежено 40 пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Серед обстежених хворих було 13 (32,5 %) жінок і 27 (67,5 %) чоловіків, середній вік становив $(36,9 \pm 1,7)$ року.

Усім обстеженим проведені антропометричні дослідження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ). За результатами ІМТ всі хворі були поділені на три групи: I група — 20 хворих з високим ІМТ, II група — 11 хворих з низьким ІМТ і III група — 9 хворих з нормальним показником ІМТ. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Рівень лептину в сироватці крові визначали імуноферментним методом набором реактивів фірми LDN LaborDiagnostika, Germany.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0.

Результати. Вміст лептину у досліджених хворих коливався від 0,1 до 43,2 нг/мл. Найвищий його рівень встановлено у хворих I групи, у якій медіана показника становила 9,5 (5,3; 17,4) нг/мл у чоловіків і 40,5 (27,7; 41,9) нг/мл у жінок.

У хворих I групи рівень лептину в чоловіків був вірогідно збільшеним у 27,1 раза ($p < 0,05$) порівняно з II групою і в 3,6 раза ($p < 0,05$) порівняно із III групою. Така закономірність встановлена й у жінок: у хворих I групи — збільшення в 10,6 раза ($p < 0,05$) порівняно з II групою і в 6,2 раза ($p > 0,05$) порівняно з III групою.

У жінок рівень лептину був статистично значимо вищим ($p < 0,05$), ніж у чоловіків, а саме: у 4,3 раза ($p < 0,05$) — у хворих I групи, у 10,9 раза ($p < 0,05$) — у хворих II групи й у 2,5 раза ($p < 0,05$) — у хворих III групи. Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем лептину та ІМТ ($r = +0,574$; $p = 0,0001$).

Висновки. Рівень лептину в сироватці крові залежав від ІМТ хворих ($r = +0,574$; $p = 0,0001$). Зі збільшенням маси тіла підвищувався вміст лептину в чоловіків I групи у 27,1 раза ($p < 0,05$) порівняно з II групою і в 3,6 раза ($p < 0,05$) порівняно з III групою. У жінок I групи встановлено збільшення його рівня в 10,6 раза ($p < 0,05$) порівняно з II групою і в 6,2 раза ($p > 0,05$) порівняно з III групою. Його рівень у жінок був вірогідно вищим, ніж у чоловіків.

Осьодло Г.В.

Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Безпека тривалого застосування ІПП при медикаментозно-індукованих гастропатіях

Глобальний, регіональний і національний тягар пептичної виразки (ПВ) з 1990 по 2019 рік почав зростати після 2016 року, що може бути пов'язано з поступовим зміщенням основних факторів ризику пептичної виразки від НР-інфекції до широкого застосування НПЗП. У профілактичних дослідженнях гастропротектори знижували розвиток ендоскопічних виразок (співвідношення шансів (OR) 0,27; 95% ДІ 0,25–0,29; $p < 0,0001$). ІПП виявилися більш ефективними (OR 0,20; 95% ДІ 0,17–0,23), ніж аналоги простагландинів (OR 0,26; 95% ДІ 0,20–0,32) або H2RA (OR 0,32; 95% ДІ 0,28–0,35; $p < 0,0001$). У профілактиці виразки ДПК найефективнішим класом були ІПП, за ними йшли H2RA і, нарешті,

аналоги простагландинів. Для профілактики виразки шлунка в порядку ефективності розмістилися аналоги простагландинів, ІПП і H2RA (Scally B. et al., 2018).

Безпека пантопразолу заснована на великому багаторічному рандомізованому дослідженні пацієнтів, які отримували ривароксабан або аспірин (2019). У цьому високоякісному дослідженні 17 598 пацієнтів віком 65 років і старше зі стабільною серцево-судинною хворобою або захворюванням периферичних артерій, які отримували ривароксабан і/або аспірин, були випадковим чином розподілені на прийом ІПП пантопразолу (40 мг на добу, n = 8791) або плацебо (n = 8807). Після рандомізації дані збирали з 6-місячними інтервалами протягом 3 років, зокрема, з метою виявлення потенційних побічних ефектів ІПП, що включали пневмонію, інфекцію *Clostridium difficile*, інші кишкові інфекції, переломи, атрофію шлунка, хронічну хворобу нирок, деменцію, серцево-судинні захворювання, рак і смерть з усіх причин (Moayyedi P. et al., 2019).

Не було суттєвої різниці в первинних результатах ефективності ривароксабану/аспірину для комбінованого результату інфаркту міокарда, інсульту або смерті від серцево-судинних захворювань (співвідношення ризиків (HR) 1,04; 95% ДІ 0,93–1,15) при супутньому застосуванні пантопразолу порівняно з плацебо. Не було статистично значущої різниці в результатах вторинної серцево-судинної ефективності ривароксабану/аспірину, а також різниці між пантопразолом і плацебо при інфаркті міокарда (HR 0,94; 95% ДІ 0,79–1,12), інсульті (HR 1,16; 95% ДІ 0,94–1,44) і гострій ішемії кінцівок (HR 1,13; 95% ДІ 0,73–1,75), які розглядали окремо. Не було статистично значущої різниці між пантопразолом і плацебо в частці учасників, у яких спостерігалися попередньо визначені несерцево-судинні події, що становлять інтерес і пов'язані із застосуванням ІПП в обсерваційних дослідженнях, вони включають пневмонію, переломи, новий діагноз цукрового діабету, хронічне захворювання нирок, деменцію, хронічну обструктивну хворобу легень, атрофію шлунка. Дослідники не виявили суттєвих відмінностей між групами ІПП і плацебо в частоті виникнення будь-якого з цих потенційних побічних ефектів, за винятком кишкових інфекцій (1,4 % проти 1,0 % у групах ІПП і плацебо відповідно; OR 1,33; 95% ДІ 1,01–1,75).

Автори дійшли висновку, що застосування пантопразолу протягом 3 років не було пов'язане з будь-якими побічними ефектами, окрім помірно підвищеного ризику розвитку кишкових інфекцій.

Осьодло Г.В.

Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Діагностика та лікування синдрому подразненого кишечника в умовах воєнного стану

Поширеність синдрому подразненого кишечника (СПК) у загальній популяції оцінюється в середньому в 11 %. У жінок СПК зустрічається приблизно в 2 рази частіше, ніж у чоловіків. Постінфекційний СПК (ПІ-СПК) розвивається у 8–31 % пацієнтів, які перене-

сли гострий інфекційний гастроентерит. На сьогодні є підстави для очікування зростання вперше виявленого СПК, ПІ-СПК, а також збільшення вираженості гастроінтестинальних симптомів у пацієнтів зі встановленими функціональними розладами.

У зоні військового конфлікту відбувається активація інфекційних захворювань, які притаманні для багатьох конфліктів, а також тих, які поширені серед місцевого населення і збудники яких існують в природі в даній місцевості в мирний час. Гострі кишкові інфекції посідають у структурі таких хвороб одне з перших місць. У Перській затоці гастроентерити зустрічались у понад 50 % особового складу (ОС); під час операції «Чистий канал» у Єгипті (1975 р.) 80 % ОС захворіли на діарейні інфекції (60 % — на дизентерію); під час операції «Яскрава зірка» в Єгипті (1980 р.) — 93 % ОС США перенесли гострі діарейні інфекції, у тому числі дизентерію. Основними тригерами ПІ-СПК є *Campylobacter*, *Salmonella*, *E.coli*, *Shigella*, ієрсинії, ентеро- і ротавіруси. При ПІ-СПК інфекційні агенти та гостре запалення призводять до підвищення проникності епітеліоцитів і посилення експресії антигенів у просвіті кишки. Унаслідок персистуючого запального процесу відбувається інфільтрація СО макрофагами й лімфоцитами, порушується сенсорно-моторна функція кишечника.

Рифаксимін рекомендований для лікування пацієнтів із СПК вітчизняними й міжнародними настановами: Українською гастроентерологічною асоціацією (2019), Римським консенсусом IV (2016), Консенсусом Американського коледжу гастроентерології (2020), Європейською гастроентерологічною асоціацією (2020), Американською гастроентерологічною асоціацією (2022), Європейською гастроентерологічною асоціацією і Європейським союзом нейроімунології та порушення моторики (2022). Автори гайдлайну ACG (2020) рекомендують використовувати рифаксимін для лікування загальних симптомів СПК без заборів. Ефективність рифаксими́ну підтверджена в метааналізі, який узагальнив 5 контрольованих досліджень із застосуванням рифаксими́ну в пацієнтів із СПК з діареєю. Препарат продемонстрував значний позитивний ефект порівняно з плацебо (Ford A.C. et al., 2018).

Ефективність рифаксими́ну 550 мг в усуненні симптомів СПК і досягненні ремісії до 9 міс. підтверджена в дослідженнях TARGET 1-3. UEG/ESNM (2022) рекомендує для використання рифаксимін у пацієнтів із СПК з діареєю. Рівень доказовості високий, рекомендація сильна.

Провідна роль у терапії пацієнтів із СПК, у яких основною скаргою є абдомінальний біль, і хворих із СПК змішаного типу належить спазмолітикам. Ефективність цього класу препаратів була продемонстрована в метааналізі, який включав 26 рандомізованих контрольованих досліджень. Серед пацієнтів, які отримували спазмолітики, у меншій кількості осіб зберігалися загальні симптоми або біль у животі (ВР 0,65; 95% ДІ 0,56–0,76) (Ford A.C. et al., 2018).

При проведенні лікування абдомінального болювого синдрому необхідно використовувати препарати з доведеною клінічною ефективністю. У дослідженні

OBIS було продемонстровано перевагу отилонію броміду над плацебо відносно частоти припинення лікування внаслідок рецидиву симптомів, а ефект, досягнутий після закінчення лікування, зберігався при подальшому спостереженні, що підтверджує довгострокову ефективність отилонію броміду в пацієнтів із СПК. Особливостями отилонію броміду є подвійний механізм дії з усунення спазму і зниження вісцеральної гіперчутливості, що забезпечує ефективне зменшення частоти болю в животі та вираженості здуття живота, запобігання виникненню рецидивів у пацієнтів із СПК, які досягли позитивного ефекту. При виборі препарату для довготривалого лікування варто звернути увагу на протирецидивний ефект отилонію броміду.

Осьодло Г.В.

Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Ефективність застосування адеметіоніну в лікуванні неалкогольного стеатогепатиту: зарубіжний і вітчизняний досвід

Сучасна кількість доказів вимагає ретельного моніторингу й оцінки ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Такі пацієнти, особливо хворі на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), є кандидатами не тільки для раннього лікування захворювання печінки, але й для раннього й агресивного лікування, спрямованого на пов'язані з ним фактори серцево-судинного ризику. У багатьох пацієнтів з більш тяжкими формами НАЖХП є вищою смертність від серцево-судинних захворювань ще до того, як розвинеться тяжке захворювання печінки.

Втрату маси тіла внаслідок зміни способу життя як кращий засіб для поліпшення гістологічної картини печінки при НАСГ показало рандомізоване клінічне дослідження, яке містило 30 пацієнтів з ожирінням і НАСГ. Інтенсивні зміни дали 9,3 % втрати ваги (порівняно з 0,2 % лише при зміні дієти) і привели до зменшення стеатозу, некрозу й запалення, але не вплинули на ступінь фіброзу. Учасники з ≥ 7 % втрати ваги мали значне зменшення стеатозу, лобулярного запалення, балонної дистрофії і показників NAFLD Activity Score (NAS) (Promrat K.L. et al., 2010).

Клінічні практичні рекомендації Американської асоціації клінічної ендокринології спільно з Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки щодо діагностики і лікування НАЖХП (2022) пропонують до супроводу НАЖХП включати лікування АГ та атерогенної дисліпідемії. Рекомендовано використовувати статини середньої або високої інтенсивності: розувастатин 20–40 мг/д, аторвастатин 40–80 мг/д, якщо немає протипоказань.

Останні публікації встановили, що ангіотензин II відіграє важливу роль у стимулюванні прогресування НАЖХП, викликаючи порушення ліпідного обміну й резистентність до інсуліну через головний рецептор ангіотензину II типу 1 (AT1R). Досліджено

ефект S-аденозилметіоніну (SAME), який є основним біологічним донором метилу, на регуляцію AT1R-асоційованого пептиду (ATRAP), який є негативним регулятором AT1R. Отримані дані свідчать про те, що SAME може позитивно регулювати ATRAP при НАЖХП і мати потенційні переваги при лікуванні НАЖХП. Поява на фармацевтичному ринку України вітчизняного адеметіоніну в дозі 500 мг може бути корисною для медикаментозного супроводу НАСГ.

Палій І.Г.

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

Диспепсія та особливості захворювань шлунка в осіб похилого віку

Оскільки старіння населення є глобальним явищем, кількість людей похилого і старечого віку в усьому світі постійно зростає. Відомо, що в таких осіб перебіг більшості захворювань має свої особливості. У доповіді розглядаються особливості діагностики й лікування функціональної диспепсії (ФД) у літніх хворих.

Увага приділена модифікованим Римським критеріям IV, які були переглянуті й змінені у 2022 році. Розглядаються особливості диспепсії при новоутвореннях верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), імовірність яких є вищою в осіб похилого віку. Крім того, наголошується на ролі *Helicobacter pylori* як фактора ризику виникнення як диспепсії, так і онкологічних захворювань шлунка.

У літніх пацієнтів диспепсія може бути асоційована з целіакією, серцево-судинними захворюваннями, прийомом певних лікарських препаратів (особливо це стосується прийому нестероїдних протизапальних препаратів) та іншими захворюваннями. Відповідно основними проблемами лікування диспепсії в осіб похилого віку є врахування поліпрагмазії та підвищених ризиків небажаних явищ.

У доповіді розглянуто взаємозв'язок між підвищеною клітинною проникністю слизової оболонки та розвитком патології ШКТ. Розширення міжклітинних проміжків є біомаркером таких захворювань, як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ФД, *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит. У зв'язку з цим важливим є включення ребаміпиду, який поліпшує захисні властивості слизової оболонки, у схеми лікування ФД, що вірогідно приводить до поліпшення симптоматики і якості життя.

Палій І.Г.

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

Мінімальний цитоліз: що робити?

Доповідь присвячена одному з основних клініко-лабораторних синдромів при захворюваннях печінки — цитолізу. Розглядаються особливості оцінки таких

функціональних проб печінки, як АСТ, АЛТ, печінкові (неалкогольна жирова хвороба печінки) і позапечінкові причини їх підвищення.

У доповіді наведений клінічний випадок з особистого лікарського архіву проф. І.Г. Палій. Молода пацієнтка звернулась по допомогу в клініко-діагностичну гастроентерологічну лабораторію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова зі скаргами на біль в епігастрії, печію, здуття живота, слабкість і нерегулярні менструації. Після обстеження їй був встановлений діагноз: хронічний гастродуоденіт, загострення (ФГДС); стеатоз печінки, F0 за Metavir, гіпокінезія жовчного міхура (УЗД). Ступінь цитолізу в межах стеатозу вимагав уточнення. Після додаткового обстеження (УЗД щитоподібної залози) було встановлено, що в пацієнтки гіпотиреоз, вперше виявлений, у результаті аутоімунного тиреоїдиту. Хворій було призначено лікування, у результаті якого трансамінази нормалізувались, відновились місячні. При подальшому спостереженні протягом року трансамінази не підвищувались.

У доповіді наведений перелік діагностичних заходів при цитолізі та алгоритм дій лікаря при безсимптомному ізольованому цитолізі.

*Поліщук С.П., Неверовський А.В., Шипулін В.П.
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна*

Розлади обміну жовчних кислот у пацієнтів із синдромом подразненої кишки

Мета: оцінити показники обміну жовчних кислот (ЖК) у пацієнтів із синдромом подразненої кишки (СПК).

Матеріали та методи. Дослідження, проведене за дизайном «випадок — контроль», включало 28 здорових дорослих (контрольна група), 108 пацієнтів із СПК із діареєю (СПК-Д) і 37 — із запором (СПК-З) віком 18–44 роки. Усі учасники були оцінені за допомогою клінічних опитувальників, індексу вісцеральної чутливості (ІВЧ), індексу тяжкості функціональних кишкових захворювань (ІТФКЗ). Метод високоефективної рідинної хроматографії з мас-спектрометрією використовувався для вимірювання рівнів сироваткових ЖК (сЖК) і фекальних ЖК (фЖК). Метод ультраефективної рідинної хроматографії із мас-спектрометрією (УЕРХ-МС) використовувався для оцінки відносної активності (ВА) кишкової бактеріальної гідролази солей жовчних кислот (ГСЖК).

Результати. Рівні первинних сЖК в абсолютних і відносних (відсоткових) значеннях, загальних фЖК, первинних фЖК в абсолютних і відносних (відсоткових) значеннях були вищими, а вторинних сЖК і фЖК — у відносних (відсоткових) значеннях були нижчими в групі СПК-Д порівняно з контрольною групою та СПК-З, $p < 0,01$. ВА кишкової бактеріальної ГСЖК була нижчою в групі СПК-Д порівняно з контрольною групою та СПК-З, $p < 0,01$. ВА кишкової бактеріальної ГСЖК,

рівні вторинних сЖК і фЖК негативно корелювали з абдомінальним болем і здуттям живота згідно з візуально-аналоговою шкалою, частотою випорожнень, значеннями форми випорожнень за Брістольською шкалою, ІВЧ та ІТФКЗ, $p < 0,05$. Тоді як рівні загальних фЖК, первинних сЖК і фЖК позитивно корелювали з тими самими клінічними параметрами, $p < 0,05$.

Висновки. Пацієнти з СПК-Д мали змінені параметри метаболізму ЖК, які були асоційовані з тяжкістю клінічних симптомів, тяжкістю захворювання, вісцеральною чутливістю, формою і частотою випорожнень. Отже, порушення обміну ЖК можуть мати значення в патогенезі СПК-Д, що потенційно повинно враховуватись при лікуванні таких пацієнтів.

Потабашній В.А., Фесенко В.І.

*Дніпровський державний медичний університет,
м. Кривий Ріг, Україна*

Кардіоваскулярні ризики при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки: напрямки корекції

Актуальність. Серед пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) поширеними є компоненти метаболічного синдрому (МС), а саме: ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет (ЦД), дисліпідемія (Lee S.Y. et al., 2021; Viccirè F.G. et al., 2022), які збільшують кардіоваскулярний ризик (КВР) (Pastori D. et al., 2020). Поширеність МС на тлі ССЗ коливається від 21,9 до 71 % (Viccirè F.G. et al., 2022). Починаючи з 2020 року кардіометаболічні фактори ризику на тлі жирової хвороби печінки в багатьох публікаціях розглядаються в контексті метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЗХП). МАЗХП у поєднанні з ССЗ зустрічається у 27,4–42,2 % пацієнтів (Long M.T. et al., 2017; Pastori D. et al., 2020).

Мета дослідження: провести аналіз публікацій в базі Medline, PubMed з питань КВР у пацієнтів з МАЗХП і напрямів їх корекції.

Матеріали та методи. До огляду включено 122 публікації, з них 10 систематичних оглядів і 6 погоджувальних документів, які розроблені експертами Американської асоціації серця/Американського коледжу кардіології (АНА/ACC), Європейського кардіологічного товариства (ESC), Американської і Європейської асоціації з вивчення печінки (AASLD/EASL).

Результати. МАЗХП негативно впливає на КВР, особливо пов'язаний з атеросклерозом, і поширеність МС. У свою чергу, МС також асоційований з підвищеним ризиком стеатогепатиту і цирозу (АНА, 2022). Базисним критерієм МАЗХП є стеатоз. Діагностичні критерії МАЗХП повинні включати надлишкову масу тіла/ожиріння, або ЦД 2 типу, або принаймні дві ознаки МС при нормальній або низькій масі тіла. Існують також фенотипи МАЗХП: з повільним і швидко прогресуючим перебігом. Формування фенотипів ураження печінки залежить від взаємодії генетичних і епігенетичних факторів, стилю життя, особливостей

харчування, стану мікробіоти кишечника, метаболічних порушень. Ці чинники значною мірою впливають на відповідь на лікування. Запропоновано алгоритм визначення фіброзу печінки на основі тестів Fib-4 або NFS для стратифікації ризику в пацієнтів з МАЖХП. Для передбачення КВР при МС у пацієнтів з фібриляцією передсердь запропонована шкала 2MACE (Pastori D. et al., 2016). МАЖХП позитивно корелює з КВР (Jung Min Choi et al., 2022). Передбачається декілька механізмів асоціації МАЖХП з КВР: системне запалення, оксидативний стрес, дисліпідемія, інсулінорезистентність і активація ренін-ангіотензинової системи. Утім, існує думка, що ССЗ можуть несприятливо впливати на перебіг МАЖХП через додатковий стимул щодо прогресування фіброзу печінки та її дисфункції на тлі застійної гепатопатії (Van Kleef L.A. et al., 2021). Є сподівання, що ідентифікація МАЖХП та її лікування будуть сприяти зменшенню КВР (Donnellan E. et al., 2020). На жаль, на сьогодні не існує якогось одного унікального методу лікування МАЖХП. Лікування ССЗ на тлі МАЖХП здійснюється згідно з існуючими рекомендаціями, а з метою корекції МАЖХП показано призначення метформіну, піоглітазону, вітаміну Е, урсодезоксихолевої кислоти, орлістату, адеметіоніну (Hagbin N. et al., 2020). Вибір конкретних препаратів для лікування МАЖХП має бути індивідуалізованим залежно від конкретного етапу континууму МАЖХП (стеатоз, стеатогепатит, цироз) і ССЗ, з урахуванням несприятливого впливу певних кардіологічних препаратів на структурно-функціональний стан печінки. Базисною є середземноморська дієта (Vicciè F.G. et al., 2022).

Висновки. У майбутньому необхідні епідеміологічні й рандомізовані клінічні дослідження для з'ясування причинних взаємозв'язків між ССЗ, КВР і МАЖХП, що дозволить на доказовій основі досягти персоналізованого підходу до профілактики й лікування цієї часті коморбідності.

Потабашній В.А., Фесенко В.І.

*Дніпровський державний медичний університет,
м. Кривий Ріг, Україна*

Чи впливає метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки на перебіг фібриляції передсердь? (Результати власного дослідження)

Актуальність. На даний час у вивченні жирової хвороби печінки парадигма поступово зміщується від неалкогольної жирової хвороби печінки в бік визнання більш розширеного контенту метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП), запропонованої міжнародним консенсусом у 2020 році. МАЖХП асоційована із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), ожирінням та іншими компонентами метаболічного синдрому (МС). Розширюється визнання кардіометаболічних факторів ризику, серед яких достатньо з'ясовано вплив МАЖХП на розвиток фібриляції передсердь (ФП), що визначило мету нашого дослідження.

Матеріали та методи. Обстежено 36 пацієнтів (22 чоловіки і 14 жінок) з МАЖХП з коморбідною ФП віком від 41 до 85 років (середній вік 65,3 року). Групу порівняння становили 20 пацієнтів із ФП без ознак МАЖХП. У діагностиці МАЖХП використовували алгоритм і рекомендації міжнародного консенсусу (2020). Для визначення стеатозу печінки застосовували УЗД печінки, а фіброзу — неінвазивний тест Fib-4. У кожному випадку розраховували стан функції печінки за шкалою Чайлда — Пью. Враховували також ультразвукові ознаки застійної гепатопатії. Діагностику й лікування ФП проводили згідно з рекомендаціями ЄКТ (2020) і Всеукраїнської асоціації аритмологів (2021). За допомогою ЕхоДКГ визначали профіль структурно-функціональних змін лівих і правих відділів серця, а також фракцію викиду лівого шлуночка (ФВлш) за методом Сімпсона. Визначали тяжкість симптомів за шкалою EHRA. Для стратифікації ризику інсульту та геморагічних ускладнень використовували шкали CHADSVASc і HAS-BLED. Діагностику хронічної серцевої недостатності (ХСН) проводили згідно з рекомендаціями ЄКТ (2021) і Всеукраїнської асоціації кардіологів (2021).

Результати. Стан функції печінки був компенсованим у більшості випадків ($n = 27$; 75%), у решти пацієнтів знаходився в межах субкомпенсації. Рівень Fib-4 у 15 (41,7%) пацієнтів був менше за 1,3, у 12 (33,3%) — у межах 1,3–2,67, а в 9 (25,0%) — понад 2,67, що свідчило про низький, проміжний і високий ризик фіброзу печінки з можливим розвитком цирозу і портальної гіпертензії відповідно. Найбільш частими коморбідними захворюваннями були АГ ($n = 35$; 97,2%), стабільна ІХС ($n = 32$; 88,9%) і ЦД 2-го типу ($n = 9$; 25,0%). Середній рівень індексу маси тіла (ІМТ) становив 30,4 кг/м² (мін 19,3 кг/м²; мах 42,5 кг/м²). Нормальна маса тіла встановлена в 9 (25,0%), надлишкова маса тіла — у 10 (27,8%) пацієнтів. У цілому ожиріння діагностовано в 17 (47,2%) пацієнтів, з них I ступеня — у 4 (23,5%), II ступеня — у 7 (41,2%) і III ступеня — у 6 (35,3%). Тобто в переважній більшості пацієнтів (75%) мала місце надлишкова маса тіла і ожиріння. Найменша кількість пацієнтів мали хронічну хворобу нирок ($n = 4$; 11,1%). У всіх випадках була неклапанна ФП, з них у 8 (22,2%) встановлено пароксизмальну, в 17 (47,2%) — персистоючу і в 11 (30,6%) — постійну форму ФП. У 8 (22,2%) пацієнтів діагностовано шлуночкову екстрасистолію. Тяжкість симптомів ФП за шкалою EHRA відповідала 2b класу (мін 2a; мах 3). Середній рівень ризику інсульту за шкалою CHA2DS2VASc становив 5 балів (мін 3; мах 7), а геморагічних ускладнень за шкалою HAS-BLED — 2 бали (мін 1; мах 3). ХСН I стадії (стадія B) виявлена в 19 (52,8%) випадках. ХСН IIa стадії (стадія C) діагностовано в 17 (47,2%) пацієнтів. Середня ФВ дорівнювала 54,6% (мін 22%; мах 65%). СНнФВ діагностована у 9 (25%) пацієнтів, СНпзФВ — у 6 (16,7%) і СНзбФВ — у 21 (58,3%). Отже, у переважній кількості пацієнтів мала місце СНзбФВ. У пацієнтів з ФП без МАЖХП у цілому була тенденція до меншої кількості постійних форм ФП і тяжкості симптомів ФП, менший ризик

тромбоемболічних і геморагічних ускладнень, відсутність ознак стеатозу печінки на тлі порушень вуглеводного обміну на предіабетичному рівні та неморбідного ожиріння.

Обмеження дослідження. Це було скринінгове дослідження, одноразове, без застосування транз'єнтної еластографії печінки та інших неінвазивних тестів визначення фіброзу печінки, за винятком FIB-4.

Висновки. Отримані результати вказують на необхідність подальших досліджень для визначення ролі конкретних факторів ризику МАЖХП у розвитку й прогресуванні фібриляції передсердь.

Сімонова О.В., Стойкевич М.В., Шевцова З.І.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Визначення ендоскопічної активності виразкового коліту

Актуальність. Запропоновано кілька індексів ендоскопічної активності виразкового коліту (ВК): J.H. Varon (1962), D. Rachmilewitz (1989), S. Truelove і L. Witts, Mayo Score Assignment (1987) тощо. Критерії, що дозволяють оцінити ступінь активності запалення слизової оболонки (СО), включають вираженість судинного рисунка, наявність і вираженість гіперемії, кровоточивості, ерозій, виразок, гнійного нальоту. Визначення індексу активності ВК (частіше за Mayo Score Assignment) застосовується переважно в клінічних випробуваннях і вкрай рідко — у практичній роботі.

Мета: оцінити ефективність і зручність оцінки ендоскопічної активності ВК за допомогою індексу Mayo Score Assignment.

Матеріали та методи. Ендоскопічне дослідження товстої кишки (ТК) виконано 92 хворим на ВК. У всіх випадках проводили верифікацію діагнозу, визначення протяжності ураження ТК (за Монреальською класифікацією) та індексу активності ВК (за Mayo Score Assignment), де 0-й ст. — нормальна СО або СО, що загоїлась, 1-й ст. — стертий судинний рисунок, помірна рихлість, еритема, 2-й ст. — судинний рисунок відсутній, виражена рихлість, ерозії, 3-й ст. — спонтанна кровоточивість, великі виразки.

Результати. У всіх пацієнтів було виявлено ВК з різними поширеністю (ураження прямої кишки — 15,2 %, лівобічне ураження — 60,9 %, тотальне — 23,9 %) і ступенем активності процесу (0-й ст. — 3,3 %, 1-й ст. — 13,0 %, 2-й ст. — 36,9 %, 3-й ст. — 46,7 %). Ендоскопічні ознаки, на яких базується індекс активності, чітко візуалізувались і визначались під час дослідження.

В уражених частинах ТК переважно був однаковий ступінь активності ВК (84,8 %), але в низці випадків у різних ділянках ураженої частини ТК спостерігали різний ступінь, що може бути наслідком характеру лікування.

Відома кореляція між клінічними проявами й ендоскопічною активністю ВК підтверджена і в нашому дослідженні, але в окремих випадках (9,8 %) мали місце розбіжності між цими показниками, обумовлені не-

відповідністю протяжності й активності ураження, що важливо розуміти при виборі тактики лікування, спостереженні й визначенні прогнозу.

Висновки. Вираженість ступеня ендоскопічної активності ВК у кожному випадку є важливою характеристикою, що впливає передусім на вибір лікувальної тактики. Визначення активності ВК за індексом Mayo Score Assignment є досить зручним і легко відтворюваним методом, що без утруднень може бути використаний у практичній роботі лікарів-ендоскопістів.

Сірчак Є.С.

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

Функціональні захворювання органів травлення в умовах військового часу в Україні

Частота захворювань біліарного тракту перевищує 15,0 % у популяції в економічно розвинутих країнах. Кожна п'ята жінка і кожен п'ятнадцятий чоловік віком понад 20 років страждають від біліарної дисфункції, холециститу, жовчнокам'яної хвороби або перенесли холецистектомію, і в половини з них наявні симптоми диспепсії.

Численними дослідженнями продемонстровано, що ізольована функціональна диспепсія (ФД) зустрічається відносно рідко і, як правило, поєднується з іншими захворюваннями і патологічними станами шлунково-кишкового тракту (ШКТ), включаючи синдром подразненої товстої кишки (СПК), синдром надмірного бактеріального росту (СНБР), а також функціональні захворювання жовчного міхура та сфінктера Одді. Майже в половини хворих із СПК можна говорити про функціональні порушення біліарного тракту, що підтверджує генералізований характер моторних порушень ШКТ при функціональній патології. На сучасному етапі не можна розглядати ізольовано функціональні захворювання органів травлення (ФЗОТ), не кажучи вже про двонаправлену вісь «головний мозок — органи травлення (кишечник, біліарна система, мікробіом)». У хворих з ФЗОТ відзначено вірогідне зниження якості життя за рахунок емоційного компонента й обмеження в прийомі деяких продуктів. Проведені дослідження вказують, що в пацієнтів з ФЗОТ частіше, ніж у здорових осіб, виявлено тривогу, депресію, вони частіше перенесли сексуальну травму в минулому і фізичне згвалтування.

Лікування даних пацієнтів має бути комплексним і включати консолідований підхід декількох спеціалістів — гастроентеролога, психотерапевта, дієтолога тощо. Перспективним є використання у хворих з ФЗОТ семи-компонентного рослинного препарату, до складу якого входять: полин гіркий, перстач гусячий, трава кардобендикту, солодка, звіробій звичайний, ромашка лікарська, дягель лікарський. Рослинний препарат має прокінетичний, репаративний, спазмолітичний, протизапальний і знеболюючий ефекти, а також стимулює вироблення травних ферментів. При цьому поліпшує перистальтичну активність шлунка, нормалізує секрецію парієталь-

них клітин, відновлює репаративні можливості слизової оболонки, нормалізує ферментативну активність ШКТ, нормалізує тонус вегетативної та центральної нервової системи, проявляє седативну дію, а також має жовчогінний ефект, що важливо для лікування хворих з біліарною дисфункцією, особливо при її поєднанні з ФД, СПК.

Сірчак Є.С., Марошан М.Т.
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород, Україна

Доцільність визначення рівня калістатину в сироватці крові у хворих на цироз печінки, інфікованих вірусом COVID-19

Мета: дослідити зміни рівня калістатину (КС) у сироватці крові хворих на цироз печінки (ЦП), інфікованих вірусом COVID-19.

Матеріали та методи. Обстежено 38 хворих на ЦП, які мали підтверджений діагноз COVID-19-пневмонії (позитивна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР-тест) до РНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2)). Контрольну групу становили 20 фактично здорових осіб. Ступінь ураження печінки визначали з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-тестів Fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), ліцензійного фібротесту, а також за результатами еластометрії печінки. Тяжкість ЦП визначали за класифікацією Child-Pugh. У сироватці крові проводили визначення показника КС за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи тест-систему RayBio® Human Serpin A4 ELISA Kit.

Результати. Обстежених хворих на ЦП, інфікованих COVID-19, при надходженні до стаціонару розподілили за ступенями тяжкості за класифікацією Child-Pugh. Клас А (стадія компенсації) — 8 (21,1 %) хворих, клас В (стадія субкомпенсації) — 12 (31,5 %) хворих, а клас С (стадія декомпенсації) — 18 (47,4 %) хворих. В обстежених хворих на ЦП, інфікованих COVID-19, встановлено зниження рівня КС у сироватці крові (до $8,21 \pm 0,05$ нг/мл при нормі $27,33 \pm 0,08$ нг/мл у контрольній групі — $p < 0,01$). Проведено визначення рівня КС у сироватці крові у хворих на ЦП, інфікованих COVID-19, залежно від ступеня тяжкості циротичного процесу. Виявлено прогресивне зниження КС у сироватці крові залежно від ступеня тяжкості захворювання, а саме: у хворих на ЦП класу А за Child-Pugh його показник становив $9,78 \pm 0,06$ нг/мл, у хворих на ЦП класу В за Child-Pugh встановлено його зниження до $7,77 \pm 0,09$ нг/мл, тоді як у пацієнтів на ЦП класу С за Child-Pugh визначено його зниження до $6,28 \pm 0,05$ нг/мл. Отже, дослідження рівня КС у сироватці крові, що переважно секретується в печінці, а його концентрація варіює при різних хронічних патологіях печінки і потенційно відображає ступінь ЦП, дає нам можливість використовувати його як діагностичний показник ступеня ураження печінки у хворих на цироз, особливо при інфікуванні даних пацієнтів вірусом COVID-19.

Висновки. У хворих на ЦП, інфікованих вірусом COVID-19, встановлено зниження рівня КС у сироватці крові, що має тенденцію до прогресивного зменшення залежно від ступеня тяжкості захворювання, а саме: від мінімально виражених відхилень від норми у пацієнтів із ЦП класу А до максимально вираженого його зниження в крові у хворих класу С за Child-Pugh.

Сірчак Є.С., Стегура А.В.
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород, Україна

Біомаркерна діагностика ураження кишечника у хворих на метаболічно-асоційовану жирову хворобу печінки при інфікуванні вірусом COVID-19

Мета: визначити зміни рівня фекального кальпротектину (ФК) у калі й показника α_1 -антитрипсину (α_1 -АТ) у сироватці крові й калі, а також його кліренс у хворих на метаболічно-асоційовану жирову хворобу печінки (МАЖХП) та ураження кишечника, інфікованих вірусом COVID-19.

Матеріали та методи. Обстежено 54 хворих на МАЖХП та ураження кишечника, що мали підтверджений діагноз COVID-19-пневмонії (позитивна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР-тест) до РНК SARS-CoV-2). Контрольну групу становили 20 фактично здорових осіб. Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу (NAFLD fibrosis score, Fibrosis 4 calculator і фібротест), даних еластометрії печінки. У сироватці крові та калі методом імуноферментного аналізу (ІФА) проводили визначення рівня α_1 -АТ із розрахунком його кліренсу (K_{α_1} -АТ) (тест-система Immundiagnostic AG, Німеччина). Методом ІФА визначали активність ФК. Дослідження даних показників проводили на етапі стаціонарного лікування пацієнтів (при надходженні, а також перед випискою із стаціонару) і через 2 місяці після виписки з лікарні.

Результати. Клінічно зміни з боку товстої кишки (ТК) на етапі стаціонарного лікування характеризувались у 44,4 % хворих проносами, у 33,3 % пацієнтів — запорами, а в 33,3 % обстежених з МАЖХП — чергуванням проносів і запорів. Встановлено незначне збільшення рівня ФК у хворих на МАЖХП, інфікованих COVID-19, на стаціонарному етапі лікування ($34,2 \pm 0,8$) мкг/л при надходженні та $46,3 \pm 0,5$) мкг/л при виписці). Більш виражене відхилення від норми встановлено через 2 місяці після стаціонарного лікування — його збільшення до $125,6 \pm 1,4$) мкг/л при нормі $26,3 \pm 1,2$) мкг/л у контрольній групі — $p < 0,01$. Рівень α_1 -АТ у сироватці крові вже при надходженні до лікарні був збільшений у хворих на МАЖХП (до $174,0 \pm 2,5$) мг/дл при нормі $121,7 \pm 2,2$) мг/дл). Максимальне відхилення від норми в даних хворих також встановлено через 2 місяці після інфікування COVID-19 ($434,9 \pm 3,1$) мг/дл), а при виписці цей показник становив $226,8 \pm 3,2$) мг/дл. На порушення кишкового бар'єра і збільшення проник-

ності кишкової стінки вказує збільшення $\text{Ca}_1\text{-AT}$ в обстежених пацієнтів. Максимальне відхилення від норми діагностовано через 2 місяці після негативного повторного ПЛР-тесту на COVID-19 ($(104,2 \pm 0,7)$ мг/добу при нормі ($17,3 \pm 0,5$) мг/добу в контрольній групі — $p < 0,01$). При надходженні в стаціонар $\text{Ca}_1\text{-AT}$ у хворих на МАЖХП становив ($17,8 \pm 0,4$) мг/добу, а при виписці виявлено його збільшення до ($85,3 \pm 0,6$) мг/добу — $p < 0,01$.

Висновки. У хворих на МАЖХП, інфікованих вірусом COVID-19, встановлено збільшення рівня ФК і $\alpha_1\text{-AT}$ у сироватці крові й калі, а також $\text{Ca}_1\text{-AT}$, що вказує на зміни запального характеру у ТК у даних пацієнтів.

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

Мікрофлора товстого кишечника у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

Мета: оцінити стан показників мікробіоценозу товстої кишки у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП).

Матеріали та методи. Обстежено 37 пацієнтів з НАЖХП, у яких виявлено підвищений титр IgG до SARS-CoV-2. Серед обстежених хворих було 6 (16,2 %) жінок і 31 (83,8 %) чоловік.

Усі обстежені хворі були розподілені на дві групи: I групу становили 17 пацієнтів, у яких в анамнезі не виявлений SARS-CoV-2 за даними полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР); II — 17 хворих, у яких в анамнезі був виявлений SARS-CoV-2 за даними ПЛР. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Рівень IgG до SARS-CoV-2 визначали імуноферментним методом тест-системою фірми Vitrotest. Проводили хроматографічне визначення вмісту коротколанцюгових жирних кислот, видового і кількісного складу мікрофлори товстої кишки. Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0.

Результати. Проведені мікробіологічні дослідження виявили наявність змін якісного і 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- і 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 проявлялось у підвищенні медіани оцтової та пропіонової кислот і зниженні медіани масляної кислоти

у пацієнтів I групи. Медіана анаеробного індексу (AI) мала статистично вірогідне зниження в пацієнтів I групи в 1,5 раза ($p < 0,05$) і тенденцію до зниження в пацієнтів II групи. Виявлено вірогідні міжгрупові відмінності AI, медіана якого була в 1,4 раза 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 у калі пацієнтів з НАЖХП, які перенесли SARS-CoV-2.

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

Сироваткові маркери в діагностиці неалкогольного фіброзу печінки в дітей

Мета: дослідити рівні трансформуючого фактора росту бета-1 (TGF- β 1) і глікозаміногліканів (ГАГ), визначити можливість їх використання як малоінвазивних маркерів фіброзу печінки в дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки.

Матеріали та методи. Обстежено 94 дитини віком від 9 до 17 років, які знаходилися на лікуванні у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

За даними транз'єнтної еластографії (FibroScan[®]502 touch, Echosense, Франція) і відповідно до індексу маси тіла діти були розподілені на чотири групи: I група — 27 хворих дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) з фіброзом $\geq F1$, II — 35 дітей з НАЖХП без фіброзу, III — 18 дітей з ожирінням або надмірною вагою без НАЖХП і фіброзу. Контрольну IV групу становили 14 дітей з нормальною вагою без НАЖХП і фіброзу печінки.

У сироватці крові визначали рівень TGF- β 1 методом імуноферментного аналізу (ELISA) за допомогою тест-системи IBL International (ФРН) і спектрофотометрично — рівень ГАГ.

Результати. Найвищий рівень TGF- β 1 виявлено в дітей I групи, він становив 153,4 (99,7; 189,1) пг/мл, що вірогідно перевищувало значення II групи — 72,4 (53,1; 111,3) пг/мл, III групи — 74,0 (50,6; 99,4) пг/мл і IV групи — 56,1 (46,0; 77,4) пг/мл. Крім того, у дітей I групи спостерігалось підвищення вмісту ГАГ до 4,50 (3,21; 4,60) ммоль/л ($p < 0,05$).

Шляхом ROC-аналізу визначено порогові значення рівня TGF- β 1, ГАГ у сироватці крові для виявлення фіброзу печінки. Встановлено, що при значенні TGF- β 1 понад 96,8 пг/мл площа під кривою (AUROC) становила 0,787 ($p < 0,001$), чутливість тесту — 80,0 %, специфічність — 65,7 %. Пороговий рівень ГАГ у сироватці крові склав 4,24 ммоль/л, чутливість тесту — 70,6 %, специфічність — 69,6 %, ділянка під кривою (AUROC) — 0,743 ($p < 0,01$).

Висновки. Порогові значення TGF- β 1 понад 96,8 пг/мл і ГАГ понад 4,24 ммоль/л демонструють високі рівні чутливості й специфічності, що дозволяє використовувати ці показники для неінвазивного скринінгу фіброзу печінки в дітей з НАЖХП.

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

Малоінвазивні маркери неалкогольного фіброзу печінки в дітей з ожирінням

Мета: оцінити рівень сироваткових маркерів фіброзу при формуванні неалкогольного фіброзу печінки в дітей з ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 94 дитини віком від 9 до 17 років.

За даними транз'єнтної еластографії (FibroScan® 502touch, Echoscense, Франція) і відповідно до індексу маси тіла діти були розподілені на групи: I група — 27 дітей, хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) з фіброзом \geq F1, II група — 35 дітей з НАЖХП без фіброзу, III група — 18 дітей з ожирінням або надмірною вагою без НАЖХП і фіброзу. Контрольну IV групу становили 14 дітей з нормальною вагою без НАЖХП і фіброзу.

У сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу визначали рівень судинного ендотеліального фактора росту (Vascular endothelial growth factor — VEGF) (Wuhan Fine Biotech Co Ltd, КНР), трансформуючого фактора росту бета-1 (Transforming growth factor beta 1 — TGF- β 1) (IBL International, ФРН), цитокератину-18 (cytokeratin-18 — СК-18) (IDL Biotech AB, Швеція), спектрофотометрично визначали рівень гідроксипроліну білковозв'язаного (ГП_{б/зв}), гідроксипроліну вільного (ГП_в) і глікозаміногліканів (ГАГ).

Результати. У дітей I групи виявлено вірогідне збільшення медіани рівня СК-18 (у 2,2 раза, $p < 0,05$), VEGF (у 2,4 раза, $p < 0,05$), TGF- β 1 (у 2,7 раза, $p < 0,05$) порівняно з IV групою. Крім того, спостерігалось підвищення рівня СК-18 у хворих I групи порівняно з показниками дітей II групи (в 1,4 раза, $p < 0,05$) і III групи (в 1,8 раза, $p < 0,05$).

У дітей усіх груп виявлено статистично значуще збільшення вмісту ГП_{б/зв} у сироватці крові: у I групі — в 1,2 раза ($p < 0,01$), у II групі — в 1,2 раза ($p < 0,05$), у III групі — у 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з IV групою. Одночасно зі збільшенням рівня ГП_{б/зв} у I групі дітей спостерігалось підвищення вмісту ГАГ в 1,3 раза ($p < 0,001$), що свідчить про активацію фіброгенезу. Дисбаланс вмісту гідроксипролінів призводив до підвищення кГП_{б/зв}/ГП_в у всіх групах: у I і II групах — в 1,4 раза ($p < 0,01$), у III групі — в 1,3 раза ($p < 0,01$) порівняно з IV групою. У дітей з НАЖХП були виявлені негативні кореляційні взаємозв'язки між рівнями ГП_в/САР ($r = -0,408$; $p < 0,01$), ГП_в/СК-18 ($r = -0,469$; $p < 0,01$),

співвідношення кГП_{б/зв}/ГП_в позитивно корелювало з САР ($r = 0,307$; $p < 0,05$), СК-18 — зі ступенем фіброзу (за METAVIR) ($r = 0,468$; $p = 0,008$) і ступенем стеатозу печінки ($r = 0,357$; $p = 0,048$); VEGF — зі ступенем фіброзу печінки ($r = 0,372$; $p = 0,036$).

Висновки. У дітей з неалкогольним фіброзом печінки спостерігається значуще підвищення вмісту СК-18, VEGF, TGF- β 1, ГП_{б/зв} і ГАГ у сироватці крові. Оцінка рівня цих показників може бути корисною для ранньої неінвазивної діагностики фіброзу печінки в дітей з НАЖХП.

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

Фактор росту фібробластів 21 при порушеннях нутритивного статусу в пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями

Мета: оцінити рівень фактора росту фібробластів 21 (FGF-21) при порушеннях нутритивного статусу в пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями.

Матеріали та методи. Обстежено 40 пацієнтів із гастроентерологічними захворюваннями, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Серед обстежених хворих було 13 (32,5 %) жінок і 27 (67,5 %) чоловіків, середній вік становив $(36,9 \pm 1,7)$ року.

Усім обстеженим проведені антропометричні дослідження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ). За результатами ІМТ всі хворі були розподілені на три групи: I група — 20 хворих з високим ІМТ, II група — 11 хворих з низьким ІМТ і III група — 9 хворих з нормальним показником ІМТ. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Методом ІФА (ELISA) у сироватці крові оцінювали рівень FGF-21 за допомогою тест-системи фірми Wuha Fine Test Biotech, China. Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0.

Результати. Встановлено, що розвиток ожиріння супроводжується збільшенням рівня FGF-21 у сироватці крові. Так, у хворих I групи його вміст був вірогідно підвищений відносно рівня у хворих II і III груп.

Сироватковий рівень FGF-21 позитивно корелював з показниками ожиріння: ІМТ ($r = +0,441$; $p = 0,004$), жиром тулуба ($r = +0,492$; $p = 0,001$), вісцеральним жиром ($r = +0,513$; $p = 0,001$). Крім того, встановлено зв'язок між вмістом FGF-21 і метаболічним віком ($r = +0,532$; $p = 0,0001$), інсуліном ($r = +0,548$; $p = 0,0001$), НОМА-IR ($r = +0,583$; $p = 0,0001$), глюкозою натще ($r = +0,400$; $p = 0,012$), лептином ($r = +0,559$; $p = 0,0001$), вільними жирними кислотами — олеїновою ($r = 0,425$; $p = 0,009$), пентодецееновою ($r = 0,439$; $p = 0,007$).

Висновки. Найвищий рівень FGF-21 у сироватці крові було встановлено у хворих на гастроентерологічні захворювання з підвищеним ІМТ. Експресія FGF-21 впливає на розвиток ожиріння й метаболічних порушень у вигляді інсулінорезистентності та порушень ліпідного обміну.

Степанов Ю.М., Стойкевич М.В.,
Гайдар Ю.А., Татарчук О.М., Кленіна І.А.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Імуноглобуліни класу А, G до *Saccharomyces cerevisiae* та перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла у хворих на запальні захворювання кишечника

Мета: визначити особливості вмісту IgA та IgG до *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) і перинуклеарних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (p-ANCA) у хворих на запальні захворювання кишечника (ЗК).

Матеріали та методи. Обстежено 49 хворих на ЗК: 33 хворих на виразковий коліт (ВК) і 16 хворих на хворобу Крона (ХК). Хворі на ВК були поділені на групи залежно від тяжкості перебігу: легкий ступінь ВК — 3 пацієнти, ВК середнього ступеня — 26 пацієнтів і 4 пацієнти — тяжкого ступеня. Серед хворих на ХК було 13 пацієнтів із середнім ступенем тяжкості перебігу і 3 пацієнти — із тяжким ступенем.

Антитіла до p-ANCA класу IgG визначали за допомогою непрямой реакції імунофлюоресценції. У сироватці крові визначали рівень IgA та IgG до ASCA методом ІФА з використанням тест-систем фірми Euroimmun (Germany). Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0.

Результати. У 21,2 % хворих на ВК визначається наявність IgA до ASCA, у 6,1 % — IgG до ASCA і в 42,4 % — p-ANCA. Тоді як у 25,0 % хворих на ХК встановлювалося підвищення вмісту IgA та IgG до ASCA, у 12,5 % — p-ANCA. Необхідно відзначити, що рівень IgG до ASCA був вірогідно вище в 3,7 рази ($p < 0,05$) у хворих на ХК порівняно з рівнем у хворих на ВК.

Найбільший рівень антитіл було встановлено у хворих середнього ступеня тяжкості перебігу ВК, а саме в 15,4 % хворих визначено підвищений рівень IgA до ASCA, у 7,7 % — IgG до ASCA і в 53,8 % — p-ANCA. У 15,4 % хворих із середнім ступенем тяжкості перебігу ХК встановлено підвищений титр IgA та IgG до ASCA, p-ANCA. Тоді як при тяжкому ступені підвищення IgA та IgG до ASCA встановлено в 66,7 % хворих. У хворих на ХК рівень IgA та IgG до ASCA залежав від ступеня тяжкості перебігу хвороби, що підтверджувалося встановленим кореляційним зв'язком їх рівня зі ступенем тяжкості ($r = +0,608$; $p = 0,012$).

Висновки. Для хворих на ВК більш характерно визначення наявності p-ANCA, а для хворих на ХК — під-

вищений рівень IgA та IgG до ASCA. У хворих на ХК рівень IgA та IgG до ASCA залежав від ступеня тяжкості перебігу хвороби.

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

Вміст IgG4 при запальних захворюваннях кишечника залежно від тяжкості перебігу

Мета: визначити зв'язок тяжкості запальних захворювань кишечника (ЗК) з рівнем IgG4 у крові та наявністю IgG4-позитивних плазматичних клітин у слизовій оболонці товстої кишки.

Матеріали та методи. Обстежено 75 хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК) і 25 хворих на хворобу Крона (ХК). Пацієнти були розподілені за ступенем тяжкості відповідно до індексу Меіо для НВК та індексу Беста — для ХК. Серед хворих на НВК було 7 пацієнтів з легким перебігом, 54 пацієнти із середньою тяжкістю захворювання та 14 пацієнтів з тяжким перебігом. Серед хворих на ХК 17 пацієнтів були середньої тяжкості, 8 хворих — з тяжким перебігом. Рівень IgG4 у сироватці крові визначали імуноферментним методом. Виявлення тканинного IgG4 (Т-IgG4) проводили методом імуногістохімічного забарвлення при морфологічному дослідженні біоптату.

Результати. Концентрація IgG4 у крові хворих на НВК була в 2,5 рази вищою, ніж при ХК. Підвищення рівня IgG4 у сироватці крові при НВК було виявлено в 42,8 % хворих з легким ступенем тяжкості, 62,9 % хворих із середнім ступенем тяжкості та 57,1 % пацієнтів із тяжким ступенем. Медіана вмісту була збільшена в 1,4 рази у хворих з легким ступенем тяжкості, у 2,3 рази — із середньою тяжкістю і в 1,5 рази — із тяжкою. У пацієнтів із середньотяжкою ХК вміст IgG4 підвищується в 1,4 рази порівняно з тяжкими хворими. Підвищення рівня IgG4 у сироватці крові виявлено в 41,2 % хворих із середньотяжкою і у 25,0 % пацієнтів — з тяжким перебігом ХК.

Позитивний результат на наявність Т-IgG4 (≥ 10 клітин у полі зору) виявлено у 28,0 % хворих на ЗК: серед хворих на НВК цей показник становить 33,3 %, серед хворих на ХК — 12,0 %. Отже, при НВК підвищений тканинний IgG4 зустрічається в 2,7 рази частіше. При середньому ступені тяжкості НВК позитивний тканинний IgG4 зустрічається в 1,9 рази частіше, ніж при тяжкому. Так, серед пацієнтів із середньотяжкою НВК 42,6 % мають позитивний Т-IgG4, серед пацієнтів з тяжким перебігом — 21,4 %. Серед пацієнтів з легким ступенем тяжкості позитивний Т-IgG4 не визначався. Серед хворих на ХК середньої тяжкості позитивний Т-IgG4 виявлено в 17,6 %. У пацієнтів з тяжкою ХК не було виявлено Т-IgG4.

Висновки. Отже, підвищення рівня IgG4 у сироватці крові та позитивного Т-IgG4 є більш поширеним серед пацієнтів з НВК порівняно з пацієнтами з ХК. Максимальні показники характерні для хворих із середнім ступенем тяжкості ЗК.

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

Можливості застосування IgG4 для оцінки ефективності терапії у хворих на запальні захворювання кишечника

Мета: оцінити можливість використання IgG4 як маркера ефективності терапії виразкового коліту (ВК) і хвороби Крона (ХК).

Матеріали та методи. Обстежено 44 хворих на запальні захворювання кишечника (ЗЗК), у тому числі 37 пацієнтів з виразковим колітом і 7 — з хворобою Крона, які перебували на лікуванні в відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Концентрацію IgG4 у сироватці крові визначали імуноферментним методом. Дослідження проводили відповідно до інструкцій для кожного тест-набору. У роботі використовували набори фірми «Хема» (Україна).

Результати. У всіх обстежених груп хворих після лікування встановлено зниження вмісту IgG4 у сироватці крові: у хворих на ЗЗК — в 1,7 раза ($p < 0,05$), у хворих на ВК — в 1,9 раза ($p < 0,05$), у хворих на ХК — в 1,2 раза ($p > 0,05$).

Для оцінки впливу лікування глюкокортикостероїдами (ГКС) хворі були поділені на дві групи: 30 хворих на ЗЗК (24 хворих з НВК і 6 хворих із ХК), які приймали ГКС, і 14 хворих на ЗЗК (13 із ВК і 1 із ХК), які не приймали ГКС. Так, найбільший рівень зниження вмісту IgG4 у сироватці крові встановлено у 87,5 % (у 21 із 24 хворих) хворих на ВК, які приймали ГКС. Після лікування медіана рівня IgG4 у цих хворих була вірогідно знижена в 2,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з рівнем до лікування. Тоді як у 66,7 % (у 4 із 6 хворих) хворих на ХК із ГКС встановлено тенденцію до зниження. У хворих на ХК без ГКС встановлено підвищення рівня IgG4 у сироватці крові.

Висновки. У всіх обстежених хворих після лікування встановлено зниження вмісту IgG4 у сироватці крові, що дає підстави для використання IgG4 як маркера ефективності лікування. Пацієнти з виразковим колітом з підвищеним рівнем IgG4 краще реагують на терапію, найбільше зниження вмісту IgG4 у сироватці крові встановлено у хворих на НВК, які приймали ГКС, що може дати можливість використовувати IgG4 як маркер ефективності лікування і маркер вибору тактики лікування.

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

Ліпідний і вуглеводний обмін у пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями й ожирінням

Мета: оцінити стан показників ліпідного й вуглеводного обміну в пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями й ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 40 пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Серед обстежених хворих було 13 (32,5 %) жінок і 27 (67,5 %) чоловіків, середній вік становив $(36,9 \pm 1,7)$ року.

Усім обстеженим проведені антропометричні дослідження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ). За результатами ІМТ всі хворі були поділені на три групи: I група — 20 хворих з високим ІМТ, II група — 11 хворих з низьким ІМТ і III група — 9 хворих з нормальним показником ІМТ. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Методом ІФА (ELISA) в сироватці крові оцінювали рівень інсуліну тест-системами фірми «Хема» (Україна). У сироватці крові визначали вміст загального холестерину, тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), глюкози й інсуліну. Розраховували коефіцієнт атерогенності (КА) та індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР).

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0.

Результати. У пацієнтів I групи встановлено розвиток дисліпідемії, на що вказувало вірогідне зниження сироваткового вмісту ХС ЛПВЩ в 1,7 раза ($p = 0,003$) і підвищення ТГ в 1,9 раза ($p = 0,002$), ХС ЛПДНЩ — в 1,4 раза ($p = 0,05$) і КА — у 2 рази ($p = 0,03$) порівняно з контролем. У пацієнтів II і III груп значущих ознак розвитку дисліпідемії встановлено не було. Порушення вуглеводного обміну спостерігалось в 47,5 % гастроентерологічних хворих, причому значення НОМА-ІР у хворих I групи було вищим у 2,9 раза ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами II групи та у 2,5 раза ($p < 0,05$) — III групи.

Висновки. Для хворих на гастроентерологічні захворювання з підвищеним ІМТ характерний розвиток дисліпідемії та інсулінорезистентності, що обґрунтовує доцільність використання показників біоімпедансометрії в алгоритмі прогнозування метаболічних порушень у цієї категорії хворих.

Філіппова О.Ю.

Дніпровський державний медичний університет,
м. Дніпро, Україна

Наслідки хронічного панкреатиту і ризику соматичних ускладнень: пошук рішень у парадигмі різних рекомендацій

Хронічний панкреатит (ХП) — серйозне захворювання, що може істотно негативно позначитися на якості життя, зокрема, мати відстрочені життєзагрозливі клінічні наслідки. Оцінити справжні показники поширеності ХП складно, оскільки не всі пацієнти отримують спеціалізовану стаціонарну допомогу. Оцінка поширеності зовнішньосекреторної недостатності підшлункової за-

лози (ЗНПЗ) серед пацієнтів із ХП коливається від 35 до 50 % протягом 10 і 15 років після встановлення діагнозу, і частота значно підвищується через 15 років. ЗНПЗ не тільки зумовлює зростання смертності хворих на ХП, але також сприяє розвитку різних трофологічних дефектів.

Діагностика ХП, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози ще далека від того, щоб вважатися рутинною. Більшість рекомендацій керівництва НаPanEU з діагностики й лікування ЗНПЗ засновані на помірному рівні доказовості згідно з GRADE, що відображає нечисленність рандомізованих контрольованих досліджень на цю тему. Клінічна картина ЗНПЗ широко варіює в різних пацієнтів. У той час як симптоми ЗНПЗ можуть містити явну стеаторею або інші менш специфічні симптоми, такі як діарея, втрата маси тіла, біль у животі та здуття живота, у деяких пацієнтів перебіг залишається безсимптомним. Однак навіть у безсимптомних пацієнтів часто розвивається дефіцит жиророзчинних вітамінів і мікронутрієнтів через порушення травлення, що також зветься субклінічною ЗНПЗ.

ХП, ЗНПЗ, мальнутриція пов'язані з високим ризиком прогресування і розвитком соматичних ускладнень: серцево-судинної патології, остеопорозу, інфекційних захворювань, нервових порушень, злоякісних новоутворень. Регулярний скринінг і адекватне лікування ЗНПЗ у пацієнтів із ХП має вирішальне значення для зниження ризику ускладнень і поліпшення результатів лікування пацієнтів. З цієї причини сучасні керівництва рекомендують проводити тестування на ЗНПЗ при встановленні діагнозу ХП і щороку надалі. Тільки 21 % міжнародних експертів згодні з щорічним скринінгом на ЗНПЗ, а 65 % рекомендують виконувати тест з оцінки функції підшлункової залози з появою або погіршенням клінічних симптомів ЗНПЗ. Близько 87 % панкреатологів вказують, що в повсякденній практиці вони вважають тест на фекальну еластазу 1 (ФЕ1) діагностичним методом першого вибору з метою оцінки функції підшлункової залози. Немає єдиної думки щодо найбільш придатного порогового значення для цього тесту. Результат ФЕ1 менше ніж 200 мкг/г запропонований як оптимальний поріг. Немає єдиної думки щодо скринінгу дефіциту нутрієнтів у рамках стандартного обстеження на ЗНПЗ. Пацієнтів із ХП найчастіше обстежують на дефіцит кальцію (47 %), заліза (42 %), вітаміну D (61 %) та альбуміну (59 %). Переважна більшість (92 %) згодні з тим, що діагностичне обстеження на ЗНПЗ має включати оцінку клінічних симптомів, дослідження функції підшлункової залози й вимірювання нутритивних лабораторних маркерів, і коли два з цих трьох параметрів вказують на наявність ЗНПЗ, діагноз має бути встановлений. Близько 71 % експертів вважають, що замісна ферментна терапія (ЗФТ) показана за наявності клінічно вираженої стеатореї. 39 % панкреатологів призначають ЗФТ при патологічному результаті тесту з оцінки функції підшлункової залози (ТФПЗ) незалежно від наявності клінічних ознак ЗНПЗ. Проте більшості панкреатологів необхідно, щоб позитивний результат ТФПЗ супроводжувався або клінічними симптомами ЗНПЗ (80 %), втратою маси тіла (64 %), або лабораторними ознаками трофологічної недостатності (60 %) до початку ЗФТ.

ЗНПЗ негативно впливає на якість життя пацієнтів, а адекватна замісна терапія ферментами ПЗ пов'язана з поліпшенням самопочуття пацієнтів. Під час встановлення діагнозу хронічного панкреатиту із ЗНПЗ потрібно призначати ферменти в дозі, що усуває симптоми ЗНПЗ і нормалізує нутритивний статус (середнє дозування 40 000–50 000 ОД ліпази на прийом їжі, половинна доза на перекус). Тривалість терапії — довічна. «Високодозної» замісної ферментної терапії не існує, існують адекватні дози панкреатину. Креон мінімікросфери® створені для максимально точної імітації природного процесу травлення: для кращого перемішування з їжею і одночасного потрапляння з нею у дванадцятипалу кишку.

Філіппова О.Ю.

Дніпровський державний медичний університет,
м. Дніпро, Україна

Синдром подразненого кишечника: Від клініко-психологічних аспектів до лікування

Синдром подразненого кишечника (СПК) є однією з найчастіших патологій органів травлення. За епідеміологічними даними, поширеність цього захворювання становить до 25 % дорослого населення економічно розвинених країн. Пік поширеності цього захворювання припадає на третє і четверте десятиліття з переважанням жінок.

Важливо, що в більшості випадків СПК розвивається в осіб жіночої статі працездатного віку. Середній вік пацієнта на момент встановлення діагнозу становить 25–40 років.

Наприкінці 2021 року було опубліковано глобальне дослідження, у якому взяли участь 26 країн. У світі відзначається варіювання поширеності функціональної патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і СПК залежно від географічного регіону, що досягає максимальних значень у країнах Європи й Америки та Великій Британії.

Якщо раніше СПК розглядався як виключно функціональне захворювання з порушенням моторики та чутливості за відсутності структурних, органічних і біохімічних змін, то сьогодні з'являється все більше даних про морфологічну структурну основу СПК.

Психосоціальні фактори при СПК для діагностики не потрібні, але вони впливають на фізіологічне функціонування ШКТ через вісь «головний мозок — кишечник» (моторика, чутливість, бар'єрна функція), є модуляторами болю і симптомів поведінки пацієнта й у кінцевому підсумку впливають на вибір лікування і клінічні результати.

У пацієнтів із клінічними проявами СПК встановлені виражені коморбідні депресивні й тривожні симптоми, у 3,6 раза вищий ризик розвитку психічних розладів (Hui-Wen Yeh, Wu-Chien Chien, Chi-Hsiang Chung, 2018). Пацієнти із СПК мали підвищений ризик тривоги, депресії, біполярного розладу й розладів сну (Hui-Wen Yeh, Wu-Chien Chien, Chi-Hsiang Chung, 2018). Хворі на СПК виявляли велику емоційну експресивність з переважанням негативу порівняно з контрольною групою (Fournier A., Mondillon L., Dantzer C.,

2018). Поширеність розладу сну була вищою при СПК порівняно зі здоровою контрольною групою і може бути пов'язана з патогенезом СПК. Поширеність розладу сну при СПК може відрізнятися залежно від різних регіонів, віку, статі, професії та діагностичних критеріїв СПК (Ben Wang, Ruqiao Duan, Liping Duan, 2018).

Абдомінальний біль — обов'язкова ознака СПК.

Терапія СПК є складним завданням, зумовленим гетерогенністю клінічних проявів. Універсальної терапії СПК не існує. Лікування має бути спрямоване на ліквідацію провідних клінічних симптомів. Усі пацієнти при різних типах СПК потребують заходів, спрямованих на корекцію способу життя і харчування.

Найбільш вивченими при СПК є спазмолітики, антидепресанти, які, крім впливу на обмін нейромедіаторів, також впливають на моторику кишечника, зменшують час транзиту по тонкому кишечнику.

Високоселективним спазмолітиком є мебеверин — препарат дуспаталін, який контролює спазм, біль, моторику. Результати останнього систематичного огляду від 2022 щодо ефективності мебеверину в лікуванні СПК свідчать, що Мебеверин є ефективним варіантом лікування СПК із гарним профілем безпеки і низькою частотою побічних ефектів.

Чернявський В.В.

НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки: стара знайома з новим ім'ям. Дії гастроентеролога

Мета: провести науковий літературний пошук сучасних міжнародних і вітчизняних рекомендацій щодо діагностики й лікування метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЗХП), проаналізувати ключові відмінності з поняттям неалкогольної жирової хвороби печінки, оцінити наявні дані щодо сучасних можливостей лікування пацієнтів в Україні та створити підґрунтя для удосконалення схем лікування МАЗХП.

Матеріали та методи: літературний пошук з використанням стандартних комп'ютерних пошукових систем.

Результати. Консенсусну пропозицію щодо появи терміна «МАЗХП» опубліковано в лютому 2020 р. Відзначається змішаний генез і гетерогенність цього стану, немає термінологічної відсилки до вживання алкоголю за наявності критеріїв метаболічного синдрому. Критерії діагнозу: жировий гепатоз та один зі станів: надмірна вага/ожиріння, цукровий діабет 2 типу або дані про метаболічну дисрегуляцію. Для діагнозу не потрібно виключати вживання пацієнтом алкоголю або наявність інших хронічних захворювань печінки, які тепер можуть вважатися супутніми захворюваннями. Патогенез МАЗХП включає: ліпотоксичність, дисбаланс цитокінів, запалення, мікробіоту кишечника, імунну дисфункцію, чинники зовнішнього середовища, генетичні чинники. Діагностика включає: ультразвукове дослідження трансабдомінальне, еластометрію, стеатометрію, біохімічні маркери, індекс НОМА, HbA1c,

цитокератин 18-F (CK18-F), визначення інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1), біопсію печінки, онко-скринінг. Лікувальні заходи включають фізичні навантаження, дієтотерапію, ліраглутид. Також дослідження показали ефективність есенціальних фосфоліпідів щодо нормалізації активності трансаміназ і поліпшення показників фіброзу, що пов'язано з антиоксидантним, протизапальним, гіпоглікемічним й гіполіпідемічним ефектами дилінолеїлфосфатидилхоліну.

Висновки. При МАЗХП дії гастроентеролога повинні включати виконання необхідних діагностичних заходів з урахуванням метаболічного і серцево-судинного ризику, консультації відповідних суміжних спеціалістів, призначення есенціальних фосфоліпідів, корекцію способу життя і моніторинг комплаєнсу призначень кардіолога (статици, гіпотензивні засоби, антиагреганти) та ендокринолога (метформін, ліраглутид).

Чернявський В.В.

НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Синдром подразненого кишечника: практичні рішення в сучасних реаліях

Мета: провести науковий літературний пошук сучасних міжнародних і вітчизняних рекомендацій щодо діагностики й лікування синдрому подразненого кишечника (СПК), проаналізувати ключові відмінності від попередніх рекомендацій, оцінити наявні дані щодо можливостей їх практичного застосування в Україні та створити підґрунтя для визначення патогенетично обґрунтованого диференційованого підходу до лікування СПК.

Матеріали та методи: літературний пошук з використанням стандартних комп'ютерних пошукових систем.

Результати. Згідно із сучасними Римськими критеріями IV перегляду для СПК характерна наявність абдомінального болю, асоційованого з дефекацією, зміною частоти і форми випорожнень. Відповідно метою лікування є позбавлення пацієнта болю і нормалізація випорожнень. Аналіз теорій патогенезу СПК своїм результатом мав виявлення сумісного існування психосоматичних та інфекційно-запальних впливів, певної генотипової і фенотипової схильності, особливостей харчових звичок і змін кишкової мікробіоти, які, зрештою, виступають провокуючими й хронізуючими чинниками, що замикають порочне коло патогенезу СПК. Діагностика СПК включає клінічну оцінку критеріїв, визначення тривожних симптомів, проведення загальноклінічних аналізів крові, визначення С-реактивного білка, фекального кальпротектину і показань для проведення колоноскопії, у тому числі вікових. Аналіз лікувальних стратегій і порівняння даних 2014 і 2022 року показав, що більшість рекомендацій умовні, з помірною або низькою доказовістю, позиції «рекомендовано» і «не рекомендовано» можуть змінитися в майбутньому. Разом з тим більшість препаратів для лікування СПК відсутня в Україні, що разом з високою вартістю наявних (рифаксимін) засобів створює значну практичну

проблему. Дослідження також показали перевагу дротаверину над мебевериним у лікуванні СПК.

Висновки. При СПК для лікування болю варто використовувати дротаверин і нейромодулятори (амітриптилін), нормалізувати випорожнення — макрогол при запорах і кишкові антисептики при діарейі. Терапевтична тактика є індивідуалізованою.

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

Ресурсний стан, адаптаційні процеси та стресостійкість у пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями залежно від нутритивного статусу

Мета: оцінити показники варіабельності серцевого ритму для визначення порушень адаптації та стресостійкості в гастроентерологічних хворих залежно від нутритивного статусу.

Матеріали та методи. Обстежено 40 пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями віком ($37,53 \pm 1,59$) року. Оцінку адаптаційних можливостей і стресостійкості проводили за допомогою Precise-діагностики (хмарна технологія автоматизованої інтерпретації) на кардіографі CONTECT 8000GW з блютуз-з'єднанням і програмним забезпеченням, використовувався аналіз варіабельності серцевого ритму. Нутритивний статус оцінювали за показником багатфункціонального монітору складу тіла TANITA MC-780MA (Японія), зокрема використовували аналіз індексу маси тіла (ІМТ).

Результати. У 50,0 % хворих визначено надмірну вагу (індекс маси тіла становив понад $25,0 \text{ кг/м}^2$) і у 27,5 % пацієнтів діагностовано зниження індексу маси тіла менше за $18,5 \text{ кг/м}^2$. Дослідження стану нервової системи показало високу частоту вегетативної дисфункції — 33 (82,5 %) випадки з переважанням у групі пацієнтів з низьким ІМТ — 100,0 % випадків. Аналіз основних показників варіабельності серцевого ритму показав, що більшість пацієнтів — 75,0 % (30 з 40) — мали достатній ресурсний стан організму. Найбільша кількість пацієнтів з виснаженістю — 6 (30,0 %) спостерігалась серед пацієнтів з підвищеним ІМТ. Тільки 2 пацієнти цієї групи мали перевищення показника загальної потужності спектра. У 60,0 % пацієнтів з підвищеним ІМТ показники відповідали підвищеному серцево-судинному ризику, середнє значення становило ($59,16 \pm 5,70$) м/с. Водночас 81,8 % пацієнтів з низьким ІМТ не мали серцево-судинного ризику. Стресостійкість із середнім значенням показника ($73,14 \pm 11,69$) м/с визначено у 88,0 % (33 з 40) обстежених пацієнтів, і 15,0 % (6 з 40) осіб мали тривожний синдром, більшу частину яких становили хворі зі зниженим ІМТ. Також в 11,1 % обстежених цієї групи діагностовано зрив/порушення адаптації.

Висновки. Порушення нутритивного статусу відзначено в 77,5 % гастроентерологічних хворих. Вегетативна дисфункція спостерігалася у 82,5 % пацієнтів з переважанням у групі з низьким ІМТ, також у них частіше

виявляли тривожність і порушення адаптації. У той час як виснаженість і підвищений серцево-судинний ризик більш притаманні пацієнтам з високим показником ІМТ.

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

Морфологічна характеристика слизової оболонки стравохідно-шлункового переходу й антрального відділу шлунка при грижах стравохідного отвору діафрагми

Мета: дослідити особливості морфологічної структури слизової оболонки (СО) стравохідно-шлункового переходу та антрального відділу шлунка при грижах стравохідного отвору діафрагми (ГСОД).

Матеріали та методи. Пацієнти розподілені за типом гриж на дві групи: I група — аксіальна ГСОД ($n = 8$); II група — параезофагеальна ГСОД ($n = 16$). Для гістологічного дослідження використовували біопсійний матеріал СО стравоходу з ознаками езофагіту. Біопсійні препарати забарвлювали гематоксилін-еозином. Основні критерії незміненої СО стравоходу — відсутність макроскопічних проявів запалення при ендоскопії та будь-яких ознак патологічних змін епітелію, подовження сосочків, склерозу, набряку й клітинного інфільтрату при гістологічному аналізі. Відсутність гіперплазії базальних клітин констатували, якщо відсоток товщини базального шару епітелію не перевищував 15 % від загальної товщини епітелію.

Результати. У 4 пацієнтів I групи і 7 пацієнтів II групи відзначалось подовження сполучнотканинних сосочків, розширення міжклітинних контактів, інфільтрація СО стравоходу поліморфно-ядерними лейкоцитами. У 2 пацієнтів I групи і 3 пацієнтів II групи в полі зору зустрічались еозинофільні лейкоцити. У 3 пацієнтів I групи діагностований поверхневий гастрит з морфологічними змінами у вигляді помірного набряку стромы власного шару СО шлунка, клітинної інфільтрації з лімфоцитів, плазматичних клітин, інколи з домішками нейтрофільних лейкоцитів. Залози СО шлунка були без видимих змін. Шлункові ямки були поглиблені, але часто звиті. При атрофічному гастриті (8 пацієнтів II групи) з неповною кишковою метаплазією спостерігалось витончення СО шлунка, перебудова покривного епітелію і клітин залоз. Поряд з явищем атрофії в стромі виявлялася виражена лімфоплазматична інфільтрація (понад 50 клітин лімфоцитів у полі зору) зрілих і незрілих плазматичних клітин. У 4 хворих у тілі шлунка спостерігалась псевдопілоризація головних залоз.

Висновки. Запальні зміни в СО стравохідно-шлункового переходу при ГСОД виявлялись у більшості випадків (51 %). Частіше (43,8 %) ураження СО стравоходу (потовщення базального шару, поглиблення сосочків з поширенням міжклітинних контактів, інфільтрації епітелію лімфоцитами та нейтрофілами) відзначались у пацієнтів II групи. При атрофічному гастриті зміни СО шлунка розвивались у вигляді неповної кишкової метаплазії. ■

УДК 94(477)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.2.2023.543>

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

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

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

³ Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Пантелеймон Зуйченко — автор спогадів про Дмитра Яворницького

Резюме. У статті йдеться про життєвий і професійний шлях лікаря-отоларинголога Пантелеймона Зуйченка. Показано його інтелектуальне оточення. Надана інформація про збереження оригіналу автобіографії видатного українського поета Тараса Шевченка в родині Зуйченків. Наведений матеріал сприятиме популяризації постаті українського земського лікаря.

Ключові слова: Пантелеймон Зуйченко; лікар-отоларинголог; земська медицина; оригінал автобіографії Тараса Шевченка; Дмитро Яворницький; Катеринославщина

Відомий у Катеринославі лікар-отоларинголог Пантелеймон Петрович Зуйченко (1877–1966) мешкав у Катеринославі неподалік Севастопольського парку, на вулиці Севастопольській, 10. У зв'язку зі зміною нумерації навколишніх споруд його будинок нині має номер 12.

Походження та рідня

Мало хто в ті роки здогадувався, що Пантелеймон Зуйченко — спадковий дворянин. Дворянство отримав ще його дідусь — поручик Іван Дмитрович Зуйченко, якого з дружиною і дітьми 1853 року було внесено до родовідної книги Катеринославського дворянства. Дружина Івана Дмитровича, Олександра Степанівна Шульга, у 1897 році ще жила в Катеринославі. Напевне, вона здавала житло офіцерам у своєму будинку («Дом Зуйченковой») на Новодворянській вулиці [1].

Іван Зуйченко (дід Пантелеймона) служив у 63-му Углицькому піхотному полку. Його звільнили з військової служби через хворобу 8 березня 1848 року в чині поручика з мундиром і пансіоном 2/3 жалування [2]. У діда Івана народилося четверо дітей: Петро (1852), Лука (1853), Андрій (1856) і Уляна (1855). У Луки було троє дітей.

Пантелеймонів батько, відставний поручик Петро Іванович Зуйченко (1852–1886), був етнографом, фольклористом, редактором, кореспондентом Панте-



Лікарня Катеринославського губерньського земства, де працював Пантелеймон Зуйченко.
Поштова листівка початку ХХ століття

леймона Куліша, а ще колекціонером, антикваром і винахідником. Розповідати про нього можна багато. Ця постать, безперечно, заслуговує на окрему увагу [2].

Пантелеймонова тітка, Уляна Владикіна (уроджена Зуйченко), вийшла заміж на Дону і народила багато дітей: Олександру (1877), Катерину (1878), Івана (1881), Надію (1882), Віру (1886), Олексія (1889), Сергія (1892), Зою (1894) [3]. Кузина Пантелеймона Зуйченка, Ганна Луківна Зуйченко, з початком Першої світової війни стала сестрою-жалібницею Катеринославської общини [3].

© «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.

Освіта

Майбутній лікар Пантелеймон Петрович Зуйченко народився 22 листопада 1877 року в Катеринославі, він мав молодшу на два роки сестру Інну. Названий батьками, напевно, на честь відомого українського письменника Пантелеймона Олександровича Куліша. Юнак у 1896 році скінчив Катеринославську гімназію та вступив на медичний факультет Харківського університету. У 1900 році слухав сьомий семестр, 1902 року отримав диплом лікаря [4].

Медична служба

Починав Пантелеймон Зуйченко свою працю земським лікарем у селі Багата Чернеччина Костянтинівградського повіту Полтавської губернії (нині входить до складу Сахновщанського району Харківської області). Цей населений пункт розташований на річці Орелі (притока Дніпра) у 27 км від залізничної станції Перешепине на лінії Конград — Новомосковськ.

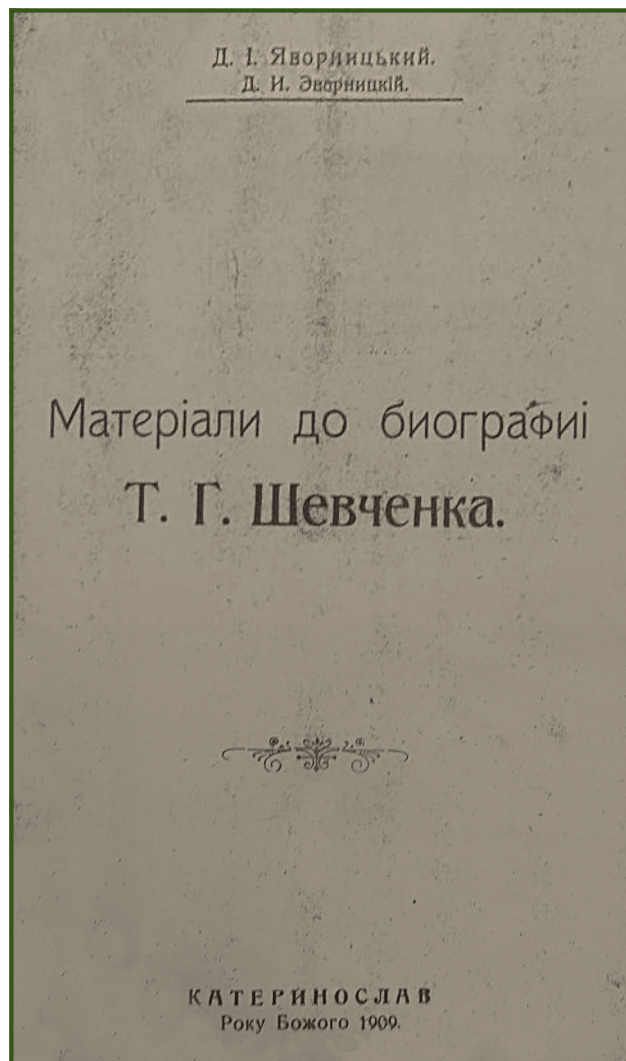
Згодом Пантелеймон Зуйченко почав служити в Катеринославі лікарем з вушних, горлових і носових хвороб (отоларингологом) у земській і залізничній лікарнях. У «Російських медичних списках» за 1910, 1912, 1914 і 1916 роки зазначено, що він одночасно працював лікарем при катеринославській амбулаторії Російського товариства Червоного Хреста. В адрес-календарях на 1915 і 1924 роки значиться: «Зуйченко П.П. — ушные, горловые и носовые (болезни). Проспект, 25» [5].

12 жовтня 1913 року вихованець шостого класу Таврійської духовної семінарії (Сімферополь) Григорій Стоянов звертався до голови Олександрівської повітової земської управи з проханням поклопотатися перед губернською земською управою щодо видачі йому допомоги взамін пенсійних вирахувань, які стягалися з його жалування протягом шестирічної вчительської служби. При цьому прохач посилався на хвороби — катар горла й неврастенію, що підтверджувало медичне свідоцтво лікаря Катеринославської губернської лікарні П. Зуйченка. Прохання Стоянова задоволене не було [6]. У 1924 році П. Зуйченко, як і раніше, працював у залізничній лікарні.

Оригінал автобіографії Тараса Шевченка в родині Зуйченків

Пантелеймон Зуйченко — автор спогадів про Дмитра Яворницького. Лікар зберігав батьків архів і бібліотеку, які згодом передав до обласного музею. У першому каталозі катеринославського музею (за 1905 рік) був запис: «Портретъ К.С. Гладкого, бывшаго Екатеринославскаго губернатора, скончавшагося въ 1830 году. Собствен. д-ра П.П. Зуйченко» [7].

Як пише дослідниця життя і творчості Дмитра Яворницького Марія Шубравська, рукопис автобіографії Шевченка тривалий час зберігала дружина Петра Івановича Зуйченка — Євгенія Олександрівна (мати нашого героя). Після смерті чоловіка від березня 1886 року вона продовжила видавати його газету «Екатеринославский листок», перейменовану згодом на «Екатеринославский листок объявлений». У виданні значилося: «Издательница-редактор Е.А. Зуйченко». У примірниках за 1900 рік уже була



Обкладинка книги Д.І. Яворницького «Матеріали до біографії Т.Г. Шевченка» (Катеринослав, 1909 рік). Найцінніші матеріали надійшли від родини Зуйченків

така вказівка: «Екатеринославский Листок Объявлений выходит по воскресеньям, раздается и разсылается безплатно. Ред.-издательница Е.А. Зуйченко».

Інформація про редаговане Євгенією Зуйченко видання потрапила до кандидатської дисертації Ксенії Сергіївни Корнілової «Российские рекламно-справочные издания в пореформенный период: 1860—1880-е гг.», Москва, 2009.

У Дніпропетровську до 1966 року жив син П.І. Зуйченка — лікар-пенсіонер Пантелеймон Петрович Зуйченко. Він розповів, що оригінал автобіографії Шевченка тривалий час зберігався в їхній сім'ї, поки 1906 року його не придбав Дмитро Яворницький. Зі статті дослідниці Марії Шубравської «Д.І. Яворницький — популяризатор творчості Т.Г. Шевченка» дізнаємося, що на її прохання лікар Пантелеймон Зуйченко написав стислі спогади про те, як потрапила в їхню родину автобіографія Шевченка.

Рукопис Тараса Шевченка, який у 1885 році став власністю катеринославця, поручика у відставці П.І. Зуйченка, після його смерті успадкували на-



**Будинок за адресою: Проспект, 25,
де лікар П. Зуйченко приймав хворих
(нині — проспект Дмитра Яворницького, 25).
Сучасне фото**



**Місто Дніпро. Вулиця Севастопольська, 12.
Будинок, де мешкав Пантелеймон Зуйченко**

щадки. Потім документ опинився в Катеринославському музеї, який очолював Дмитро Яворницький. В описах шевченківських раритетів, що потрапили з Катеринослава до Києва і нині там зберігаються, сказано: «Рукопис складався вчетверо, очевидно, пізніше вкладений в паперову обгортку. На обгортці вгорі невідомою рукою написано: «Собственность Евгении Александровны, Пантелеймона Петровича и Инны Петровны Зуйченко» [10].

Інформація про лікаря Пантелеймона Зуйченка висвітлена мемуаристом Євгеном Берковичем в альманасі «Еврейская старина» за червень — вересень 2013 року: «В Днепропетровске (б. Екатеринославе) ни в одной из городских больниц до Октябрьской революции лор-стационаров не было, не было и приемов амбулаторных больных: почти все тогдашние лор-врачи, за исключением П.П. Зуйченко и С.М. Компанейца, занимались исключительно частной практикой. С.М. Компанеец вел амбулаторный прием по лор-болезням в лечебнице, основанной д-ром Вебером. П.П. Зуйченко занимал должность врача-отоларинголога при губернской земской и железнодорожной больницах; за отсутствием лор-стационара П.П. Зуйченко предоставлено было право помещать лор-больных в хирургическое отделение, однако небольшое число (примерно, не более четырех больных сразу), причем заведующий

отделением хирург был полным хозяином, и с ним надо было согласовывать прием каждого больного. Бесплатный амбулаторный лор-прием производился нерегулярно в амбулатории, устроенной Обществом екатеринославских врачей; дело ограничивалось лишь назначением лечения, без всякой оперативной помощи; мелкие лор-операции — полипы, аденоиды и др. производились врачами у себя на дому, а крупные передавались хирургам, нередко весьма малокомпетентным в лор-заболеваниях. В начале 1920 г. медицинским факультетом Днепропетровского университета был объявлен конкурс на должность доцента по болезням уха, горла и носа с правом читать курс по лор, но без клиники; избран был С.М. Компанеец; через год доцентура была преобразована в самостоятельную кафедру» [11]. Професор Соломон Маркович Компанієць став відомим вченим, засновником кафедри вушних, горлових і носових хвороб Дніпропетровського медичного інституту.

Помер Пантелеймон Зуйченко в 1966 році в Дніпропетровську. Лікар-подвижник зробив вагомий внесок у розвиток отоларингології та сприяв популяризації постаті академіка, історика Дмитра Яворницького.

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

Список літератури

1. Памятная книжка Екатеринославской губернии на 1894 год. Режим доступу: <https://book-olds.ru/BookLibrary/13001-Pam.-kn.-Ekaterinoslavskoy-gub.html>.
2. ГВИА, ф. 330, оп. 58, спр. 304, ПС за 1899 р.
3. Список сестер милосердия Российского общества Красного Креста, назначенных для ухода за ранеными и больными воинами в лечебные учреждения Красного Креста, военного ведомства, общественных организаций и частных лиц. Петроград, 1915. С. 103.
4. Российский медицинский список на 1905 год. СПб., 1905. С. 142.
5. Адрес-календарь на 1915 год. Катеринослав, 1915.
6. Журналы Екатеринославского губернского земского собрания 48-й очередной сессии 1913 года [с 7-го по 20 декабря]. Катеринослав, 1914. С. 1641-1642.
7. Каталог Катеринославского музея. Катеринослав, 1905. С. 70.
8. Корнилова К.С. Российские рекламно-справочные издания в пореформенный период: 1860–1880-е гг.: диссертация на степень кандидата филологических наук: 10.01.10. Москва, 2009. 259 с.
9. Шубравська М.М. Д.І. Яворницький. Життя, фольклористично-етнографічна діяльність. Київ: Наукова думка, 1972. С. 114.
10. Опис рукописів Т.Г. Шевченка. Київ, 1961. С. 219.
11. Компанеец Е. Былое и fuga / сост. и ред. Е. Беркович. Альманах «Еврейская старина», 2013. С. 261-262.

Отримано/Received 19.04.2023

Рецензовано/Revised 06.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.05.2023 ■

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. Chaban¹, Z.I. Shevtsova², V.V. Gaponov³

¹ Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the First Slavic Teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine

² State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

³ Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

**Panteleimon Zuichenko,
the author of the memoirs about Dmytro Yavornytskyi**

Abstract. The article describes the life and professional path of Panteleimon Zuichenko, an otolaryngologist. His intellectual entourage is represented. Information is provided about the preservation of the original autobiography of the outstanding Ukrainian poet Taras Shevchenko in the Zuichenko family. The presented material

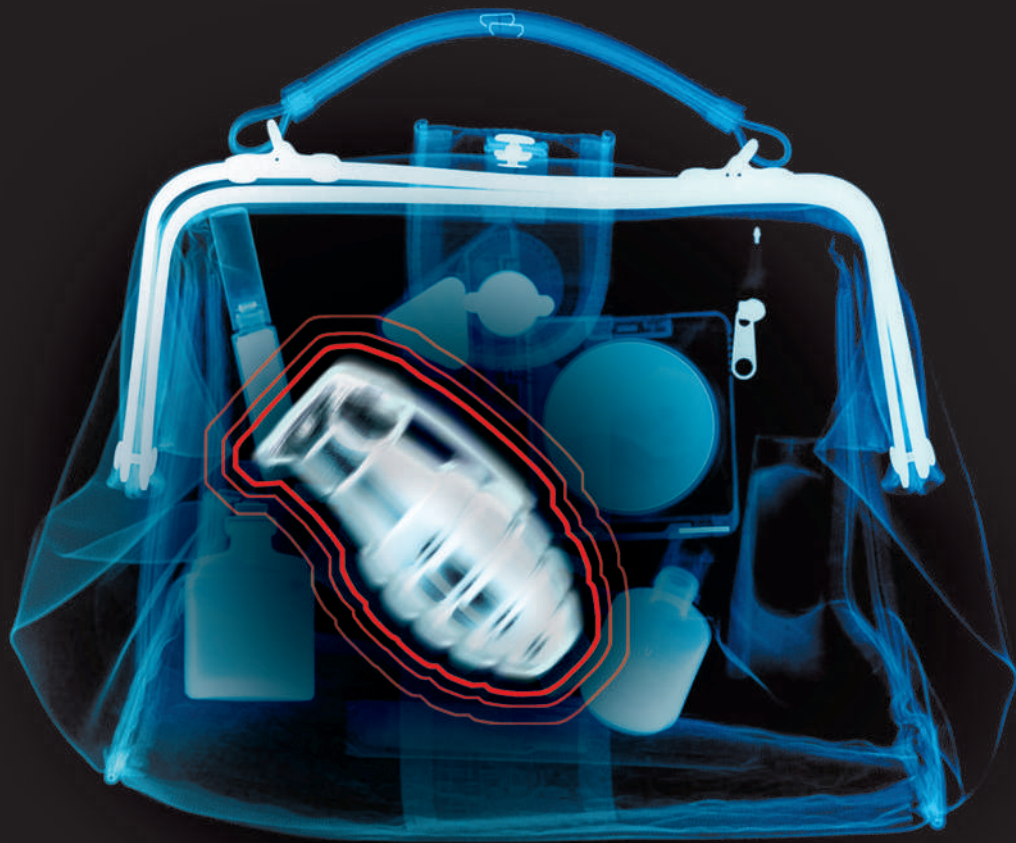
will contribute to the popularization of the figure of the Ukrainian zemstvo doctor.

Keywords: Panteleimon Zuichenko; otolaryngologist; zemstvo medicine; original autobiography of Taras Shevchenko; Dmytro Yavornytskyi; Katerynoslav region

Для нотаток

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 – α -дефенсини і β -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

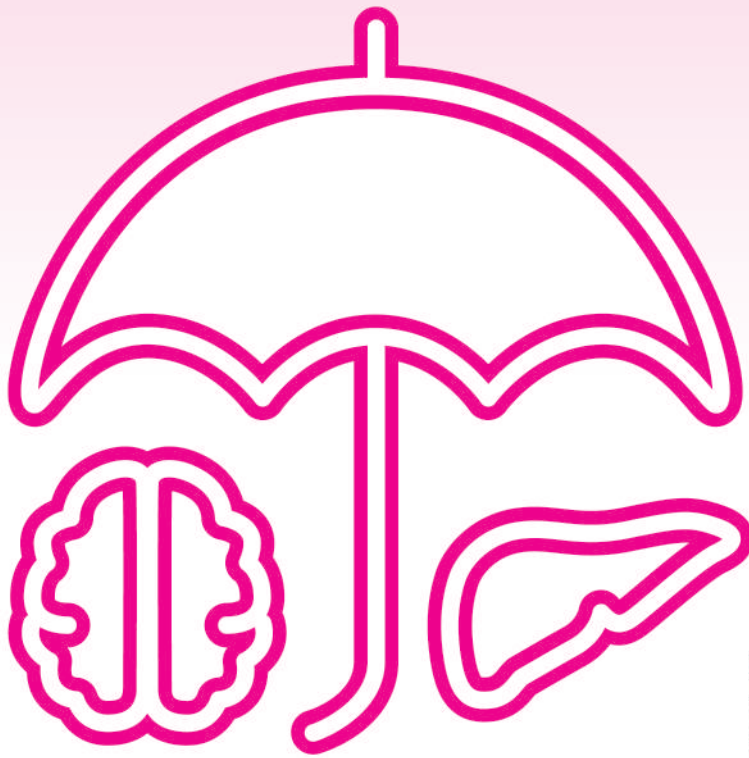
IGP
pharm



Гепта-Мерц

L-орнітин-L-аспарат

ОЧІКУВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ТА ЗАХИСТ МОЗКУ^{1,4}



- Відновлює синтетичну та детоксикаційну функції печінки²⁻⁴
- Зменшує показники цитолізу печінки вже протягом п'яти днів^{1,5}
- Зменшує ступінь енцефалопатії²
- Оригінальний німецький⁶ L-орнітин-L-аспарат



1. Ermolova T. et al., 2009. 2. Korsunskaya I.M. et al., 2008. 3. De Bandt J.P., Cynober L.A., 1998; Zingerenko V.B., 2007; Butrov A.V., Borisov A.Yu., 2008. 4. Мається на увазі зниження печінкових показників протягом першого тижня застосування згідно з: Бурков С.Г. і співавт., 2010; Зингеренко В.Б., 2007; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2008. 5. УДК 616.43:616-008.9:616.39. Жарінова В.Ю., Ігрунова К.М., Бодрецька Л.А., Чижова В.П., Самоць І.А., Бутинець Ж.С., Галецький А.Ю., Бенковська Н.М., Табакович-Ващеба В.А. ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАНМ України», м. Київ. Застосування оригінального L-орнітину-L-аспарату у хворих з комплексною кардіоваскулярною патологією та цукровим діабетом 2-го типу. 6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bonn, 18. Dezember 2018 1.01-04226552; The Federal Institute for Drugs and Medical Devices herewith confirms that the medical product: Hepa-Merc Infusionslösungs-Konzentrat Approval no.: 6718536.00.01; the register no.: H1388.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Гепта-Мерц. Склад. Ампл: 10 мл концентрату містять L-орнітину-L-аспарату 5 г; **саше:** 1 пакет містить L-орнітину-L-аспарату 3,00 г. Фармакотерапевтична група. Гепатотропні препарати. Код АТС А 05ВА 06. **Показання для застосування. Ампл:** симптоматичне лікування латентної та вираженої печінкової енцефалопатії; лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки), із симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії. **Спосіб застосування та дози. Ампл:** застосовувати внутрішньовенно. Зазвичай доза становить до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі прекоми або коми вводити до 8 ампул (80 мл) протягом 24 годин, залежно від тяжкості стану. Інфузійний концентрат Гепта-Мерц можна змішувати зі звичайними інфузійними розчинами. Вміст ампул слід змішувати з розчином для інфузії лише безпосередньо перед застосуванням. Перед введенням вміст ампул додати до 500 мл інфузійного розчину, але не слід розчиняти більше 6 ампул у 500 мл інфузійного розчину. Максимальна швидкість введення L-орнітину-L-аспарату становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування визначає лікар залежно від клінічного стану хворого. **Саше:** вміст 1–2 пакетики

розчинити у достатній кількості рідини (склянки води, чаю або соку). Розчин приймати всередину, 2–3 рази на день. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку у крові та станом хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2–3 місяці. Немає клінічних даних щодо застосування Гепта-Мерц гранулят у дітей. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспарат діє на два основні шляхи детоксикації амонію — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амінокислотам орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється в навіоловенозних гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину карбоаміотрансферази та карбоаміофосфатсинтетази, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається у навіоловенозних гепатоцитах. При патологічних станах аспартат та дикарбоксилати містяться у навіоловенозних клітинах печінки, де відіграють роль субстрату або стимулятора активації синтезу глутаміну, 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-аспарату чи будь-якого компонента препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень креатиніну в сироватці вище 3 мг/100 мл). **Категорія відпуску.** Ампл.: за рецептом; саше: без рецепта. Р.Л. МОЗ України: UA/0039/02/01. **Виробник:** Мерц Фарма ГмБХ і Ко. KGaA / Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «АСІНО Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозиумах.**

UA-HEME-IMI-092021-003

