



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

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Том 57, № 3, 2023

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



Національній академії
медичних наук України

30 років

Том 57,
№ 3,
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



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, № 3, 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, № 3, 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 № 5 від 05.09.2023 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. 13,02.
Тираж 3000 прим. Зам. 2023-gastro-89.

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, № 3, 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 5 dated 05.09.2023.

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 № 20330-101301IP.

Issued by State Registration Service of Ukraine 22.08.2013

Folio 60×84/8. Printer's sheet 13,02.

Circulation 3000 copies. Order 2023-gastro-89.

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

Оригінальні дослідження

Патологія верхніх відділів
травного каналу

- Клисть Ю.Г., Керімов Т.Р., Савосько С.І.,
Осадчук Ю.С., Смірнов С.М., Натрус Л.В.*
Відгук неструктурованих протеїнів
у гландулоцитах шлунка щурів
із цукровим діабетом 2 типу
на тлі фармакологічного впливу 11
- Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М.,
Татарчук О.М., Шевцова О.М., Петішко О.П.*
Вплив вісцерального ожиріння на стан
цитокінової та гормональної регуляції
в пацієнтів із гастроєзофагеальною
рефлюксною хворобою 19

Патологія підшлункової залози

- Філіппова О.Ю., Кривошей В.В.*
Рівень панкреатичної фекальної еластази-1
та ризик кардіоваскулярних ускладнень
у пацієнтів із хронічним панкреатитом,
поєднаним з артеріальною гіпертензією 25

Патологія печінки
і жовчовивідної системи

- Діденко В.І., Кленіна І.А., Грабовська О.І.,
Гайдар Ю.А., Галінський О.О.,
Карачинова В.А., Милостива Д.Ф.*
Структура печінки та маркери фіброзу
при моделюванні алкогольного ураження
печінки й корекції виявлених порушень 31
- Дідик О.К., Чернявський В.В., Шипулін В.П.*
Взаємозв'язок між рівнем зонуліну
й показниками вуглеводного обміну
в пацієнтів з метаболічно-асоційованою
жировою хворобою печінки в поєднанні
із цукровим діабетом 2 типу 38
- Діденко В.І., Ягмур В.Б., Кленіна І.А.,
Татарчук О.М., Рубан К.А., Петішко О.П.*
Клінічні прояви і показники
системи гемостазу у хворих
на неалкогольну жирову хворобу печінки
з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 43
- Шейко А.Г., Юрко К.В.*
Значення остеопонтину
у прогнозуванні фіброзу у пацієнтів
з хронічним вірусним гепатитом С 50

Original Researches

Pathology of Upper
Gastrointestinal Tract

- Y.G. Klysi, T.R. Kerimov, S.I. Savosko,
Y.S. Osadchuk, S.M. Smirnov, L.V. Natrus*
Unfolded protein response
in gastric glandulocytes of rats
with the pharmacological correction
of type 2 diabetes 11
- Yu.M. Stepanov, L.M. Mosiychuk,
O.M. Tatarchuk, O.M. Shevtsova, O.P. Petishko*
Effects of visceral obesity
on cytokine and hormonal regulation
in patients with gastroesophageal
reflux disease 19

Pancreatic Pathology

- A.Yu. Filippova, V.V. Kryvoshei*
The level of pancreatic fecal elastase-1
and the risk of cardiovascular complications
in patients with chronic pancreatitis
combined with arterial hypertension 25

Pathology of Liver
and Biliary Excretion System

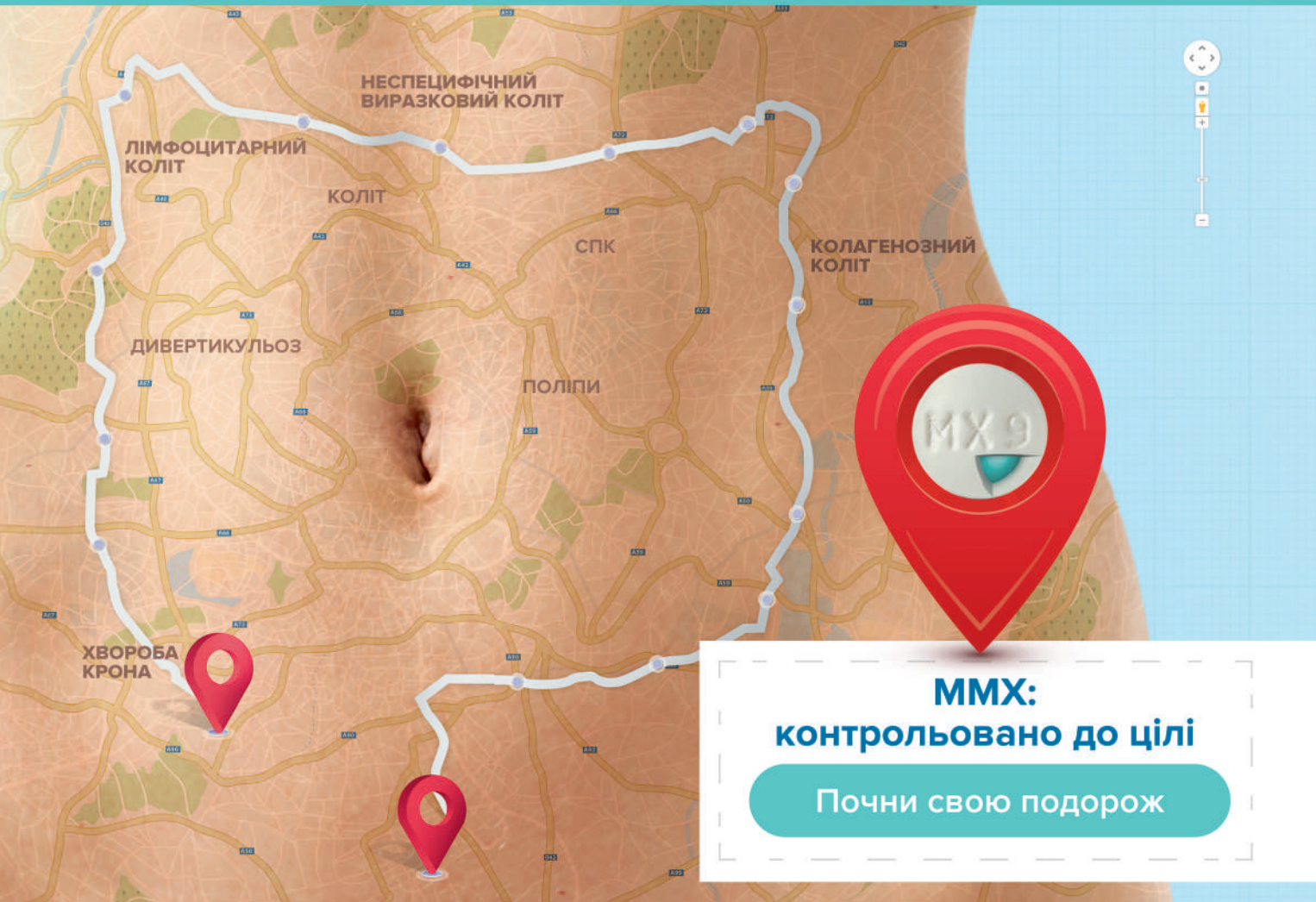
- V.I. Didenko, I.A. Klenina, O.I. Hrabovska,
Yu.A. Gaidar, O.O. Halinskyi,
V.A. Karachynova, D.F. Mylostyva*
Liver structure and fibrosis markers
in modeling alcohol-induced liver injury
and correction of detected disorders 31
- O.K. Didyk, V.V. Chernyavskiy, V.P. Shypulin*
The relationship between zonulin level
and indicators of carbohydrate metabolism
in patients with metabolic-associated
fatty liver disease combined
with type 2 diabetes mellitus 38
- V.I. Didenko, V.B. Yagmur, I.A. Klenina,
O.M. Tatarchuk, K.A. Ruban, O.P. Petishko*
Clinical manifestations and indicators
of the hemostasis system in patients
with nonalcoholic fatty liver disease
with an immune response to SARS-CoV-2 43
- A.G. Sheiko, K.V. Yurko*
The value of osteopontin
in predicting fibrosis in patients
with chronic viral hepatitis C 50

**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 «MX9» 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. Приймають 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 антідоту 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. Термін придатності. 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 Лайанте (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 розміння 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

АФОСИЛ

PHOSPHOcomplex®

у 10

разів потужніший*



Суперсила АФОСИЛА®

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

PHOSPHOcomplex® – торговельна марка Gnosis.

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

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

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах. **АФОСИЛ®**. Дієтична добавка. Звіт № 3/28-A-477-21-69524 АЕ від 15.04.2021 р. **Склад:** екстракт артишоку 350 мг, ФОСФОкомплекс силібіну 80 мг, вітамін Е 24 мг, сухий екстракт чорного перцю 5 мг. Не є лікарським засобом. **Спосіб споживання та рекомендована добова доза:** дорослим по 1 капсулі 1-2 рази на добу (ранку та ввечері) після прийому їжі, запиваючи водою. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально. Інформація з листка-вкладкиша дієтичної добавки АФОСИЛ® подана скорочено. UA-APHO-IMI-102022-013

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

 **acino**

Патологія кишечника**Bowel Pathology**

Степанов Ю.М., Стойкевич М.В., Гайдар Ю.А., Кленіна І.А., Татарчук О.М. Клінічне значення сироваткових рівнів IgA, IgG до <i>Saccharomyces cerevisiae</i> та перинуклеарних антинейтрофілних цитоплазматичних антитіл у диференційній діагностиці запальних захворювань кишечника 56	<i>Yu.M. Stepanov, M.V. Stoikevich, Yu.A. Gaydar, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk</i> Clinical significance of serum levels of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> IgA, IgG and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in the differential diagnosis of inflammatory bowel diseases 56
---	--

Огляди та лекції**Reviews and Lectures**

<i>Чистик Т.</i> Важливість контролю больового синдрому при функціональних і запальних захворюваннях кишечника 62	<i>T. Chistyuk</i> The importance of pain control in functional and inflammatory bowel diseases 62
<i>Чистик Т.</i> Диференційна діагностика функціональних і запальних захворювань кишечника 65	<i>T. Chistyuk</i> Differential diagnosis of functional and inflammatory bowel diseases 65
<i>Морева Д.Ю., Кононенко О.А.</i> Місце комбінованих препаратів у корекції функціональних розладів біліарного тракту і якісного складу жовчі 69	<i>D.Yu. Moreva, O.A. Kononenko</i> The role of combination drugs in correcting functional disorders of the biliary tract and the qualitative composition of bile 69
<i>Джанелідзе Д.Т.</i> Особливості досягнення й підтримання ремісії функціональних порушень роботи кишечника 73	<i>D.T. Dzhanelidze</i> Features of achieving and maintaining remission in functional bowel disorders 73
<i>Чистик Т.</i> Мастикозин — новий натуральний засіб для підвищення ефективності ерадикації <i>Helicobacter pylori</i> 79	<i>T. Chistyuk</i> Masticosin is a new natural agent for increasing the effectiveness of <i>Helicobacter pylori</i> eradication 79
<i>Чистик Т.</i> Еупатілекс — перший український гастро- протектор для створення захисного шару слизу і регенерації оболонки шлунка 85	<i>T. Chistyuk</i> Eupatilex is a first Ukrainian mucosal protective agent for creating a protective mucus layer and regeneration of the stomach lining 85
<i>Чистик Т.</i> Есбуларді — новий пробіотичний засіб подвійної дії. Французькі сахароміцети буларді, посилені цинком 89	<i>T. Chistyuk</i> Esbulardi is a new dual action probiotic. French <i>Saccharomyces boulardii</i> enriched with zinc 89
<i>Чистик Т.</i> Пантофітол — новий рослинний засіб для зменшення симптомів функціональної диспепсії 95	<i>T. Chistyuk</i> Pantophytol is a herbal alternative to drug treatment of functional dyspepsia 95
<i>Чистик Т.</i> Місце будесоніду в лікуванні неспецифічного виразкового коліту та мікроскопічного коліту 101	<i>T. Chistyuk</i> The role of budesonide in the treatment of ulcerative colitis and microscopic colitis 101

Історія медицини**History of Medicine**

<i>Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В.</i> Лікар Юхим Павловський — відданий патріот України 108	<i>M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov</i> Doctor Yukhym Pavlovskiy is a loyal patriot of Ukraine 108
---	---

Колонзак™

Запурика легкої роботи кишківника



Масляна кислота

Bifidobacterium bifidum,
Bifidobacterium lactis

Інулін

- Сприяє усуненню дискомфорту в животі¹
- Допомагає нормалізувати стул¹
- Сприяє покращенню психоемоційного стану людини¹

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

Звіт № 3/8-A-2714-19-67901 Е від 24.09.2019 р.
Склад: масляна кислота (бутират кальцію) 250 мг, фруктоолігосахариди (інулін) 100 мг, Bifidobacterium bifidum BB-06 SD6576 1,8 x 10⁹ КУО, Bifidobacterium lactis BI-04 ATCC SD521 9 0,9 x 10⁹ КУО. Не є лікарським засобом. **Спосіб споживання та рекомендована добова доза:** дорослим по 1-2 капсули на добу після прийому їжі. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально. Колонзак™ може використовуватись при: станах організму, що супроводжуються порушеннями роботи кишківника та розладами регуляції випорожнення; необхідності підтримки нормального мікробіоценозу кишківника після прийому антибіотиків, під час вікових змін, фізичних навантажень; впливу негативних екологічних, кліматичних, стресових та соціальних факторів.

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

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

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

UA-COLO-PIM-012021-020

Unfolded protein response in gastric glandulocytes of rats with the pharmacological correction of type 2 diabetes

Abstract. Background. The cellular and molecular mechanisms underlying gastrointestinal complications caused by type 2 diabetes mellitus (T2DM) may involve accumulation of misfolded proteins in the endoplasmic reticulum that disrupts protein homeostasis and activates a signaling pathway termed the unfolded protein response (UPR). The goal of the present study was to assess the state of the UPR system in gastric glandulocytes of untreated and metformin- and propionate-treated T2DM rats. **Materials and methods.** Rats with induced T2DM received metformin, propionate, and their combination. Analysis of the levels of 78-kDa glucose-regulated protein (GRP78), activating transcription factor 6 (ATF6), protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK), and inositol-requiring enzyme 1 (IRE1) was performed by Western blotting and immunohistochemical assessment of slices. **Results.** In T2DM rats, an increase in GRP78 vs. control (normal) group was found. Metformin and propionate treatment led to an increase in GRP78; under combination therapy, its content was registered at the level in untreated T2DM group. An increase in the ATF6 in T2DM rats was found, and all treatment regimens contributed to its growth. The PERK level in T2DM rats exceeded that in controls, and propionate treatment caused its decrease to the level observed in control group. An immunohistochemical assessment revealed a tendency to increase the intensity of immunoreaction for GRP78 in T2DM rats. With metformin treatment, an intensive immunoreaction for GRP78 was revealed. The general trend in T2DM rats was a significant increase in ATF6 expression. **Conclusions.** Combination treatment with metformin and propionate led to a significant decrease in GRP78, which may indicate a positive effect of such therapy. New data on propionic acid effect on UPR in the stomach have been obtained that may be beneficial for developing possible treatment strategies in complications of gastropathy caused by diabetes. **Keywords:** metformin; propionate; endoplasmic reticulum stress; gastropathy; experimental diabetes mellitus model

Introduction

Among diabetic complications, there are those associated with changes in the enteric nervous system often known as diabetic enteropathy [1]. Diabetes-induced neuronal damage causes impaired motility and changes in secretion along the gastrointestinal (GI) tract [2]. At present, there are practically no available data on the secretory function of gastric glandulocytes affected by type 2 diabetes mellitus (T2DM). Taking into account the significant T2DM prevalence and long-term oral therapies of diabetic patients, it is considered appropriate to study the features of structural and functional changes in the main glandular cells of the stomach. This is

relevant because the secretory function of the stomach is directly associated not only with digestive functions and the chyme formation, but also with the drug absorption in the stomach [3]. The cellular and molecular pathogenic mechanisms underlying GI complications in T2DM have not been fully elucidated. It is assumed that these mechanisms may include cellular disorders, namely mitochondrial dysfunction and accumulation of misfolded proteins in the endoplasmic reticulum (ER) that disrupts protein homeostasis and causes ER stress. To restore ER homeostasis, ER stress activates a signaling pathway called the unfolded protein response (UPR).

Numerous current studies identify propionic acid (PA) as an important part in maintaining tissue homeostasis. Treatment with propionate is reasonably considered to be a promising pharmacological strategy. Firstly, short-chain fatty acids (SCFAs) such as acetate, propionate, and butyrate are released during the breakdown of dietary fiber. They are responsible for affecting the intestinal epithelial barrier, immune system, the gut microbiota and are natural substances sometimes acting as bacterial inhibitors [4]. Secondly, there is a significant amount of experimental evidence on successful correction of pathological conditions by using propionate as a dietary supplement [5–8]. However, despite the beneficial effect of SCFA on host gastrointestinal activity, excessive PA concentrations were accompanied by propionic acidemia which confirms the need for reasonable administration of SCFA [9]. SCFAs cause a number of direct effects on GI physiology [10]. It was likely that the effect of SCFA on the host microbiota suggested a significant functional load on GI cells and resulted in ER stress. Current preventive and/or therapeutic measures for the T2DM complications include diet and nutritional supplement administration. Therefore, there is a need to test our hypothesis on the response system of unstructured proteins in glandulocytes as baseline indicators of ER stress in the background of an experimental T2DM rat model and with various pharmacological strategies.

So, **the goal of the research** was to assess the state of UPR signaling system in gastric glandulocytes of diabetic rats and to study the effects of metformin and PA to compare treatment strategies. To achieve the principal goal, we determined the levels of 78-kDa glucose-regulated protein (GRP78), activating transcription factor 6 (ATF6), protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK), inositol-requiring enzyme 1 (IRE1) by Western blotting in the stomach fundus of T2DM rats after treatment with metformin and PA and their combination. In addition, gastric sections after metformin and PA administration were examined using immunohistochemical markers GRP78, ATF6 to assess their distribution.

Materials and methods

Male Wistar rats weighing (176.8 ± 8.3) g were kept on a standard balanced rodent diet and freely available water. T2DM was induced by a combination of a high-fat diet according to the method [11] for 3 months followed by a single intravenous administration of streptozotocin at a dose of 25 mg/kg of body weight. To confirm stable hyperglycemia in the rats, serum glucose and glycosylated hemoglobin levels were measured. The study examined rats in 5 groups, each group consisted of 6 rats: 1) a control (normal) group; 2) a group of rats with experimentally induced T2DM; 3) T2DM rats received the oral hypoglycemic agent metformin (Glucophage, Merck Sante, France, 60 mg/kg of body weight); 4) T2DM rats received the oral sodium salt of propionic acid (Propicum®, Flexopharm Brain GmbH & Co, Germany, 60 mg/kg of body weight); 5) T2DM rats received both medicines. The treatment period was 2 weeks.

The rats were removed from the experiment by decapitation after intraperitoneal injection of a sodium thiopental (200 mg/kg) in the lethal dose; the stomach fundus samples were dissected for further Western blotting and immunohistochemical assessment.

All experimental procedures with the rats were carried out in accordance with national instructions and international laws on the humane treatment of laboratory animals: European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), the law of Ukraine “On the protection of animals from cruelty” No. 3447-IV (Ukraine, 2006). The protocol of experiments on rats was approved by the Bioethics Commission of the Bogomolets National Medical University (Protocol No. 123 dated 26.09.2022).

The levels of GRP78, PERK, ATF6, and IRE1 proteins were detected by Western blotting. Protein lysates from the stomach fundus were prepared according to a standard protocol using a RIPA buffer as a homogenizer. 0.1 g of tissue was lysed for 20 min in RIPA (1 : 9) in the presence of a mixture of protease inhibitors (Sigma, USA). After being lysed, the samples were centrifuged (+4 °C, 16,000 g, 45 min), and then the supernatant was aliquoted. The aliquot of each lysate with an equal amount of protein (70 micrograms per lane) was separated using 10–15% SDS-PAGE. After the proteins being transferred to a nitrocellulose membrane (#HATF00010, pore size 0.45 microns, Merck Millipore, USA), protein-binding sites have been blocked with 5% non-fat milk in a phosphate-salt buffer with 0.05% Tween-20 (PBST) for 1 hour. The membranes were incubated overnight at +4 °C with primary GRP78 antibodies (1 : 2000, #PA5-34941, Invitrogen, USA), PERK (1 : 250, #PA5-79193, Invitrogen, USA), ATF6 (1 : 1000, #PA5-85935, Invitrogen, USA), IRE1 (1 : 250, #PA5-20190, Invitrogen, USA) and β -actin (1 : 5000, A3854, Sigma-Aldrich, USA) in a 3% bovine serum albumin with PBST. Membranes for target protein identifying were washed and incubated with antirabbit IgG, secondary antibody, HRP-conjugated (1 : 10000, #31460, Sigma-Aldrich, USA), and visualized immediately to actin determination. Enhanced chemiluminescence with p-coumaric acid (Sigma-Aldrich, USA) and luminol (Sigma-Aldrich, USA) was performed to visualize the protein bands. Relative levels of GRP78, PERK, ATF6, and IRE1 were normalized with β -actin and quantified using Gel-Pro Analyzer32, v3.1. The data were presented in conventional optical density units as a multiplicity of changes compared to the control values.

For immunohistochemical assessment, samples of the studied part of the stomach were fixed in a 10% formalin solution and processed by the paraffin technique (Leica Surgipath Paraplast Regular). Cross sections 4 μ m thick were cut with a Thermo Microm HM 360 microtome and fixed on adhesive slides (HistoBond®+, Paul Marienfeld GmbH & Co. KG). GRP78 Polyclonal Antibody (#PA5-34941, Invitrogen, USA) and ATF6 (#PA5-85935, Invitrogen, USA) were used in a 1 : 200 dilution. The reaction product visualization was performed using a detection system based on diaminobenzidine (EnVision FLEX; Dako, Glostrup, Denmark). Incubation of the sections with primary and secondary antibodies was carried out at 24 °C for 20 and 10 min, respectively. The slides were examined with an Olympus BX51 microscope and photographed with an Olympus C-3040 Zoom digital camera using Olympus DP-Soft 3.2 software (Olympus, Tokyo, Japan). Quantification was performed on micrographs with a 400 \times magnification (2272 \times 1704 RGB pixels, photo lumi-

nance mode, standardized exposure). ImageJ 1.46 was used as a system for image analysis (ver. 64-bit Java 1.8.0_172, Wayne Rasband, NIH, USA). Digital image processing was carried out according to the method [12]: the image deconvolution was performed, the integral intensity of the regions studied was obtained and then recalculated per the image unit area of 1 mm².

Statistical processing of the research results was performed using the IBM SPSS Statistics software, version 23.0 (SPSS Inc., USA). Data distribution was analyzed using the Shapiro-Wilk test, and statistical intergroup differences were analyzed using a one-way ANOVA with Tukey or Bonferroni correction. The intergroup differences were considered to be statistically significant at $p < 0.05$. All data were obtained on the basis of two or three independent experiments.

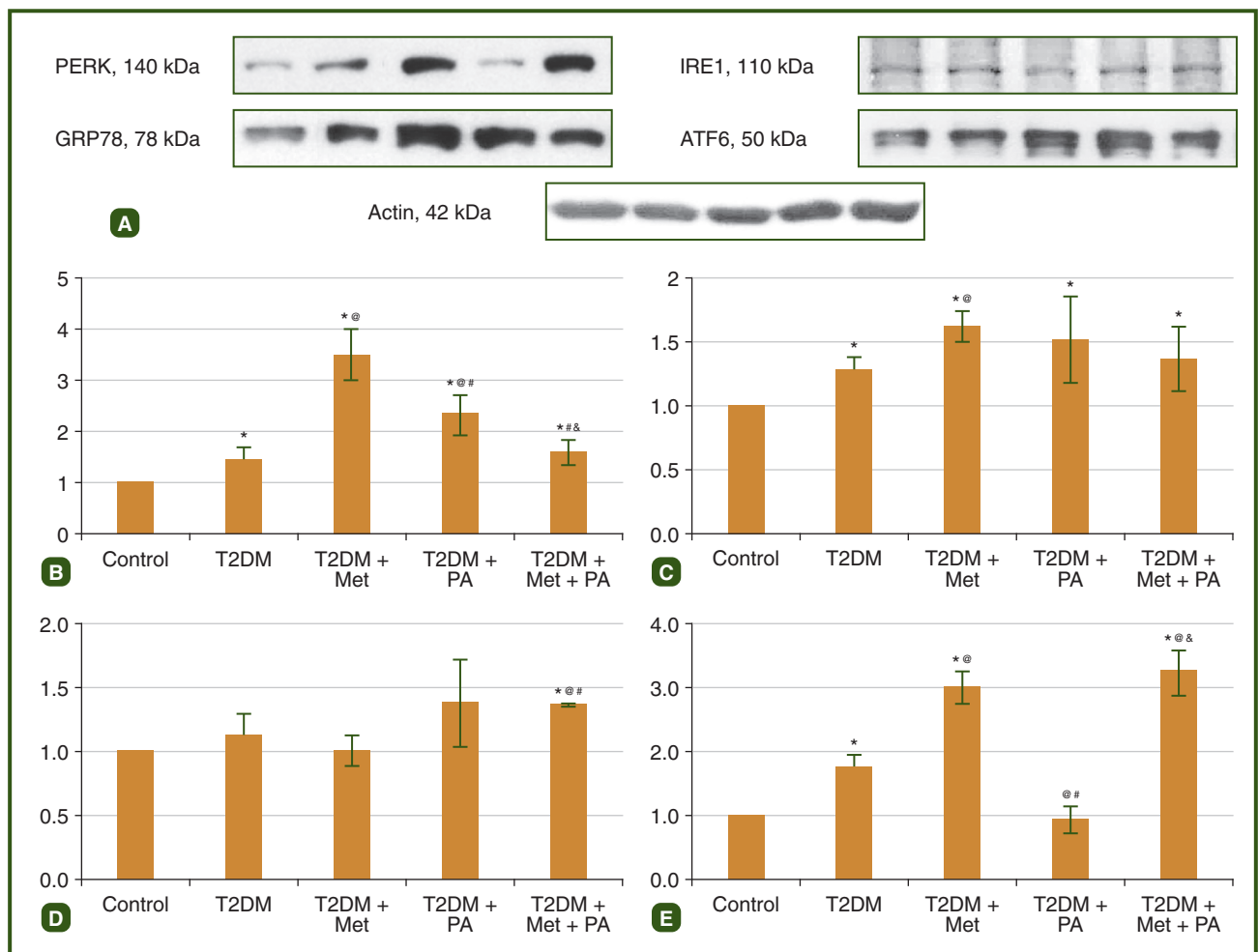
Results

To assess the state of the UPR system, a content of GRP78, PERK, ATF6, and IRE1 in homogenates of the stomach fundus was detected by Western blotting. In T2DM rats, GRP78 level was 1.5 times higher vs. control group ($p < 0.05$) (Fig. 1). Metformin and propionate treatment led

to a 2.4- and 1.6-fold increase in GRP78, respectively, compared to the experimental untreated T2DM group ($p < 0.05$). When metformin was co-administered with propionate, GRP78 content was at the level of untreated T2DM group.

The ATF6 content in experimental untreated T2DM rats increased by 1.3 times vs. control group ($p < 0.05$) (Fig. 1). When metformin was administered to T2DM rats, an increase by 1.6 times in the level of ATF6 was found vs. control group ($p < 0.05$). In gastric homogenates of T2DM rats receiving PA and combination therapy, the ATF6 content increased by 1.5 and 1.4 times, respectively, vs. control group.

The PERK level increased, as well as of all components in the UPR system (1.8 times vs. control group, $p < 0.05$) (Fig. 1). Metformin treatment and combination therapy led to a 1.7- and 1.9-fold increase in PERK levels, respectively ($p < 0.05$), compared to those in non-treated T2DM rats. Propionate-treated rats showed a decrease in PERK levels in gastric tissue to the control level. No changes in the IRE1 content were detected in untreated T2DM and metformin-treated groups (Fig. 1). PA administration led to a nonsignificant increase in the IRE1 level; with co-administration of drugs, it exceeded the control group by 1.4 times ($p < 0.05$).



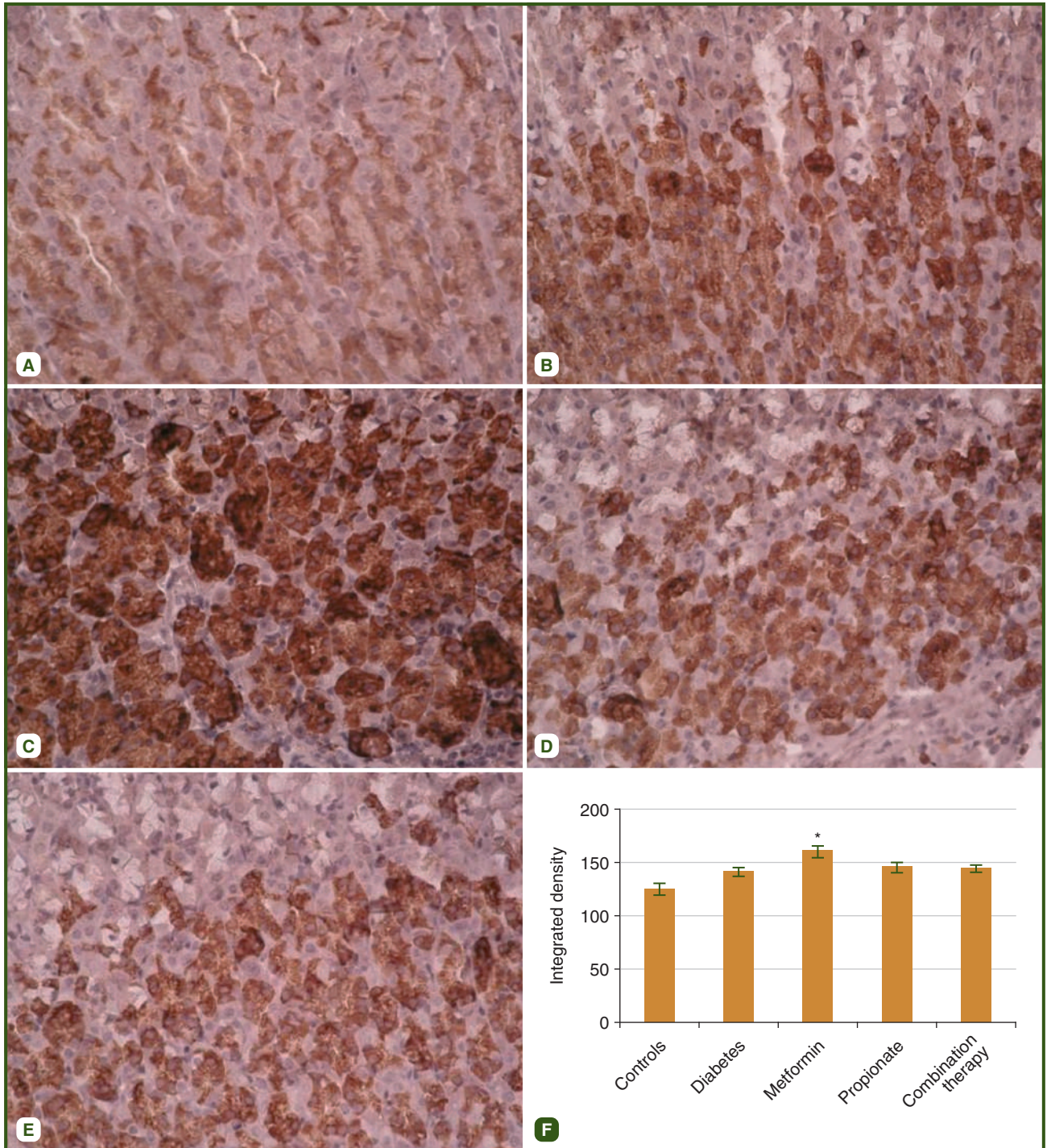
Notes: * — $p < 0.05$ vs. control; [@] — $p < 0.05$ vs. T2DM; [#] — $p < 0.05$ vs. metformin treatment; [&] — $p < 0.05$ vs. PA treatment.

Figure 1 — Effects of metformin and PA treatment on relative levels of GRP78, PERK, ATF6, and IRE1 (-fold) in stomach fundus of T2DM rats. Immunoblotting analysis: representative immunoblots (A), levels of GRP78 (B), ATF6 (C), IRE1 (D) and PERK (E) was quantified using beta-actin as a loading control

The immunohistochemical detection of GRP78 in the gastric fundus wall showed a significant specificity in the localization of the expression of this protein in cells (Fig. 2). GRP78-positive cells were mainly found in the lamina propria of gastric mucosa, and only individual cells were identified in the tela submucosa. However, the cytoplasmic immunoreaction to GRP78 was intense in the epithelial cells of the gastric glands. The dependence of the localization of GRP78-positive

cells in the glands was also found. In the control group, these cells were identified at the bottom of the glands and up to 1/2 of the height (depth or lumen) of the gland.

Expression was weak (compared to the experimental groups) in individual cells or groups of cells in each gland. In the diabetic group, GRP78-positive cells were found at the level of 1/3 to 1/2 of the depth of the gastric glands. A tendency to increase the intensity of immunoreaction to

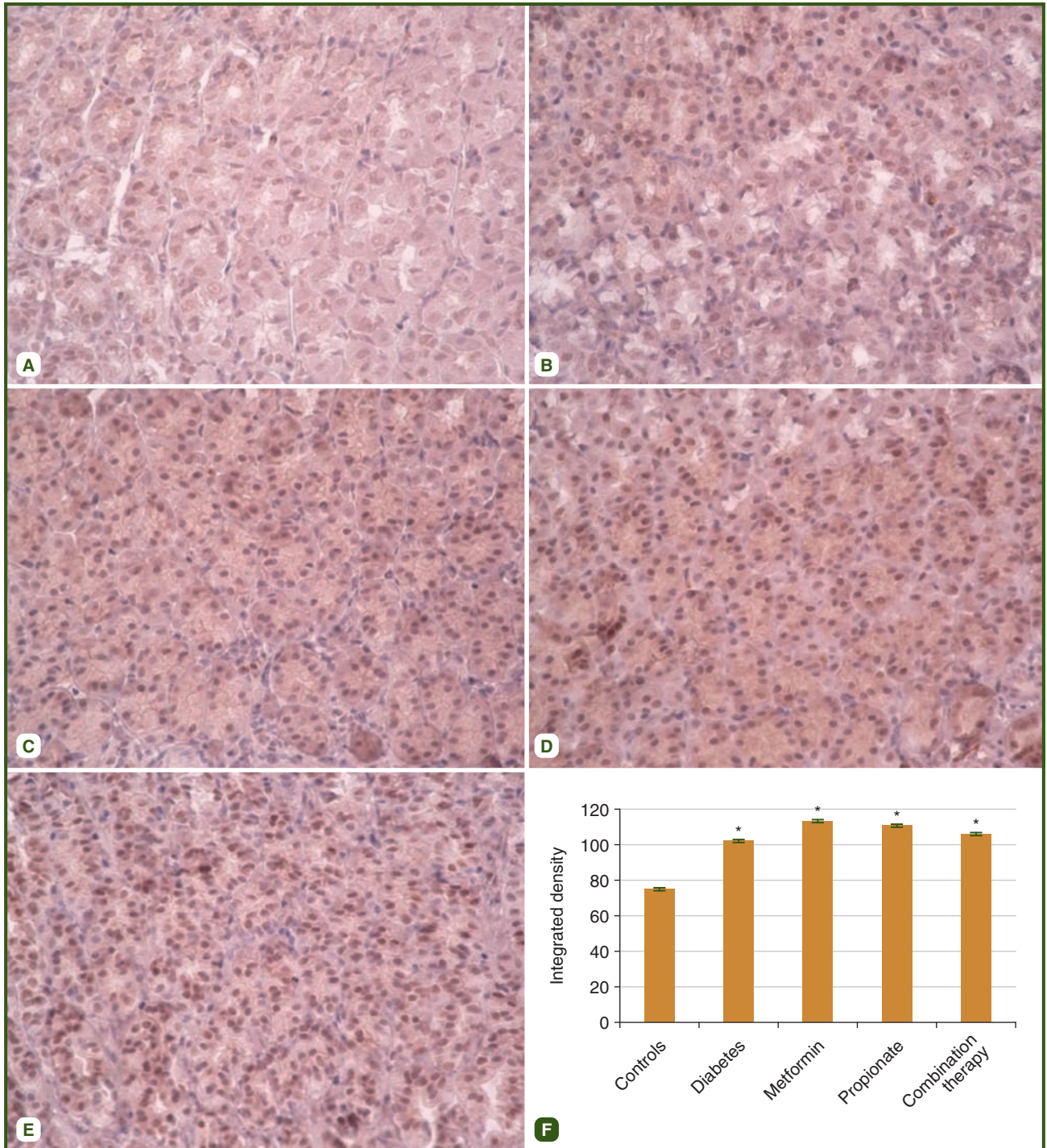


Note. * — $p < 0.05$ vs. controls.

Figure 2 — Immunohistochemical detection of GRP78 in the stomach fundus affected by the diabetes and in the background of pharmacocorrection: A) controls; B) diabetes; C) metformin; D) propionate; E) combination therapy. A micrograph, 400×. The result of quantitative assessment of the immunopositive response to GRP78 in the stomach fundus (F)

GRP78 was found. In metformin-treated T2DM rats, intensive immunoreaction was detected for GRP78 (vs. control group, $p < 0.001$, ANOVA post-hoc Bonferroni test; it was higher compared to T2DM ($p < 0.001$) according to the Tukey-Kramer test), and a visually increased number of GRP78-positive cells was observed. In the group of propionate-treated T2DM rats, the immunohistochemical features of GRP78-positive cells were similar to those in the diabetic

untreated group. There was no significant difference in the integral immunoreaction density for GRP78 between the compared groups. In T2DM group receiving combination therapy, some heterogeneity in the detection of GRP78-positive cells was found. A general trend was an increase in GRP78 expression in epitheliocytes compared to the control group, but no significant differences were found compared to the untreated diabetic group.



Note. * — $p < 0.05$ compared to the controls.

Figure 3 — Immunohistochemical detection of ATF6 in the stomach fundus affected by T2DM and in the background of pharmacocorrection: A) controls; B) diabetes; C) metformin; D) propionate; E) combination therapy. A micrograph, 400×. The result of quantitative assessment of the immunopositive response for ATF6 in the stomach fundus (F)

We investigated the features of the immunohistochemical response to ATF6. In the control group, a weak positive reaction to ATF6 was found in the epitheliolytic nuclei of the fundic glands (Fig. 3). Reaction products were typically not found in the cytoplasm. In the diabetic group, both nuclei with a significantly more intense positive response (vs. control group) and ATF6-negative epitheliolytic nuclei were identified. Signs of weak cytoplasmic immunoreaction were also noted.

In T2DM group, a general trend to a significant increase in ATF6 expression in epithelial cells vs. control group ($p < 0.001$) and an increase in the number of such cells in the tubular gland (along its length) were registered. In metformin-treated T2DM group, significantly more intense immunoreaction to ATF6 vs. control group ($p < 0.001$) was also found, and both a nuclear and weak cytoplasmic responses were also detected. In propionate-treated group, the morphological pattern was similar to that in untreated T2DM rats and metformin-only treated T2DM rats. The integral density of the immunopositive response to ATF6 has no differences from the other groups studied, but it was significantly higher than that in controls, by almost 48 % ($p < 0.001$). In T2DM rats receiving combination therapy, cytoplasmic immunoreaction to ATF6 exceeded this indicator in control group ($p < 0.001$). At the bottom of the glands, cytoplasmic and, somewhat less often, nuclear immunoreactions were observed. The overall trend of ATF6 expression was similar to that in other groups studied. It should be noted that diabetic mucocytes increased ATF6 expression compared to the mucocytes in control group.

Discussion

The endoplasmic reticulum is a specialized perinuclear organelle involved in the synthesis of secretory and membrane proteins and lipids. ER stress activates the UPR mechanism instigating three main ER signaling pathways: PERK, IRE1, and ATF6 [13].

The primary functional stress sensor is considered to be the GRP78 chaperone. It regulates folding in the ER, responds to patterns that cause disruption of protein synthesis or assembly. It is believed that the presence of misfolded proteins forces GRP78 to split off from the ER to enter the cistern and bind to the damaged product. By this way, a release of incorrectly folded proteins from the ER is delayed. At the same time, the transmembrane sensors of chaperone ATF6, PERK, and IRE1 also detach from the ER membrane, move to the nucleus, and activate the intranuclear transcription chain. As a result of transcriptional activation, the GRP78 level is established/restored, and the endoplasmic reticulum-associated protein degradation (ERAD) of misfolded structures is initiated. It seems that this mechanism is absolutely logical and quite simple. However, the study of these elements of the UPR system on experimental models showed that there is no clear understanding of the role of each regulator, no correlation between the content of these proteins in cells and the degree of ER stress, recovery after stress, cellular adaptation, processes of nuclear transcription of components, etc. These issues remain to be further investigated. It is considered that PERK signaling is activated immediately as a rapid response to the action of a damaging pattern; it inhibits the overall protein synthesis in the cell. However, this early protective process is unfavorable for long-term cellular function.

The cellular adaptation to long-term (chronic) stress is determined by the activity of the ATF pathway, which renews overall splicing in the cell including to restore the level of the major chaperone GRP78 and ERAD proteins. The role of IRE1 signaling in mammals has not yet been definitively determined, and the functional pleiotropy of IRE1 by which it can switch its activity from pro-survival to pro-apoptotic thereby defining the fate of cells [14] is still being discussed.

Our study on the functional state of gastric glandulocytes in the T2DM model showed an increase in the content of all UPR elements. This supports the hypothesis that ER stress is present in cells. However, an additional 2.4-fold increase in the GRP78 content in the stomach tissue of metformin-treated T2DM rats occurred unexpectedly. Especially clearly it was demonstrated by the results of the IGH study.

Metformin is widely accepted first-line antihyperglycemic agent for most T2DM patients. Despite practical data about metformin effect on the UPR system in various cells, it has been shown to reduce ER stress in kidney cells [15], angiotensin II-induced ER stress and hypertension in mice [16], and also protect human islet cells from the damaging effects of pro-inflammatory cytokines [17]. In our previous work, we also showed that metformin treatment can restore GRP78 levels to the control one and reduce ATF6 and IRE1 content in the hypothalamus compared to untreated diabetic rats [15]. Considered that metformin for T2DM should be taken orally for a long time, an increase in functional stress on glandulocytes was logical as an additional effect on the glandular epithelium in any treatment regimen.

Our null hypothesis was an increase in functional stress on the gastric glands with additional oral administration of another medicine, propionate. Accordingly, we expected an increase in ER stress in glandulocytes. The addition of propionate to therapy for T2DM is based on an attempt to provide neuroprotection and prevent diabetic encephalopathy, since propionate is actively used in the treatment of neuroinflammation in various conditions and diseases [18–21].

According to our data, propionate treatment for T2DM does not lead to stomach problems in terms of the parameters studied. But metformin and PA combination showed a significant decrease in the GRP78 content, which may indicate a positive effect of this therapeutic strategy. It is possible that propionate has such a positive effect on glandulocytes due to its affinity for propionic acid as a product of intestinal microbiota metabolism. There were no available data on the effect of PA on the UPR in the stomach, so we can conclude that completely new data have been obtained on this issue, which may be beneficial in developing possible strategies for treating complications of diabetic gastropathy. Analysis of fluctuations in transmembrane sensors ATF6, PERK and IRE1 affected by the DM and various therapeutic effects proved the main fact: upon compensation of ER stress and the ERAD system, various pathways are activated that may complement, model, and regulate each other. Hence, we found that metformin treatment caused an increase in ATF6 and PERK and did not activate IRE1 regulation. On the contrary, propionate treatment activated IRE1 signaling and did not affect PERK. Combination therapy with metformin and propionate equally increased ATF6 and IRE1; PERK was increased to values similar to that in metformin use.

Therefore, the study of the UPR system in the gastric glandulocytes and the ER structural features found no increase in functional stress and no increase in ER stress in gastric cells during propionate treatment. On the contrary, we revealed an effective restoration of the ER state on the background of combination therapy with metformin and propionate, which indicates the possible prospects of this therapeutic strategy.

To analyze the effect of T2DM and various pharmacological strategies on the transcription processes, it is advisable to study the expression of the above-mentioned proteins by evaluating mRNA content under these conditions.

Conclusions

In general, T2DM-induced ER stress suggests impaired gastric homeostasis. Metformin treatment worsens the ER stress in gastric glandulocytes. However, the addition of propionate to metformin therapy did not worsen stress indicators, but, on the contrary, resulted in normalization of the state of the fundic glands.

This study allowed us to find out the safety of additional propionate therapy, which can be used for T2DM to improve the condition of various systems, primarily for neuroprotection. PA treatment was more effective than metformin therapy, and partially normalized the ratio of UPR sensors to regulators. However, the most pronounced effect was observed in the group of combination therapy (metformin and PA). Thus, combination therapy with propionic acid and metformin can be considered a promising candidate in T2DM.

To further elucidate the role of transmembrane sensors of the UPR system in transcription processes, it is necessary to study the expression of the above-mentioned proteins by evaluating mRNA content on the background of T2DM and various pharmacological strategies.

References

1. Meldgaard T., Olesen S.S., Farmer A.D. et al. Diabetic Enteropathy: From Molecule to Mechanism-Based Treatment. *J Diabetes Res.* 2018. 2018. 3827301. doi: 10.1155/2018/3827301.
2. Li L., Wang L., Long R., Song L., Yue R. Prevalence of gastroparesis in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2023. 13(1). 14015. doi: 10.1038/s41598-023-41112-6.
3. Falavigna M., Stein P.C., Flaten G.E., di Cagno M.P. Impact of Mucin on Drug Diffusion: Development of a Straightforward in Vitro Method for the Determination of Drug Diffusivity in the Presence of Mucin. *Pharmaceutics.* 2020. 12(2). 168. doi: 10.3390/pharmaceutics12020168.
4. Ney L.M., Wipplinger M., Grossmann M., Engert N., Wegner V.D., Mosig A.S. Short chain fatty acids: key regulators of the local and systemic immune response in inflammatory diseases and infections. *Open Biol.* 2023. 13(3). 230014. doi: 10.1098/rsob.230014.
5. Zhou M., Li D., Xie K. et al. The short-chain fatty acid propionate improved ventricular electrical remodeling in a rat model with myocardial infarction. *Food Funct.* 2021. 12(24). 12580-12593. doi: 10.1039/d1fo02040d.
6. Haghikia A., Zimmermann F., Schumann P. et al. Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism. *Eur Heart J.* 2022. 43(6). 518-533. doi: 10.1093/eurheartj/ehab644.

7. Dürholz K., Schmid E., Frech M. et al. Microbiota-Derived Propionate Modulates Megakaryopoiesis and Platelet Function. *Front Immunol.* 2022. 13. 908174. doi: 10.3389/fimmu.2022.908174.
8. Natrus L., Osadchuk Y., Lisakovska O. et al. Regulation of the apoptosis/autophagy switch by propionic acid in ventromedial hypothalamus of rats with type 2 diabetes mellitus. *Heliyon.* 2022. 8(11). e11529. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11529.
9. Al-Salem H.S., Al-Yousef H.M., Ashour A.E. et al. Antioxidant and hepatorenal protective effects of bee pollen fractions against propionic acid-induced autistic feature in rats. *Food Sci Nutr.* 2020. 8(9). 5114-5127. doi: 10.1002/fsn3.1813.
10. Fusco W., Lorenzo M.B., Cintoni M. et al. Short-Chain Fatty Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients.* 2023. 15(9). 2211. doi: 10.3390/nu15092211.
11. Natrus L., Osadchuk Yu., Labudzynski D., Tchaikovskiy Yu., Smirnov A. The pathogenetic rationale the ways of experimental type 2 diabetes mellitus modeling. *Medical Science of Ukraine.* 2019. 15(3-4). 10-8. doi: 10.32345/2664-4738.3-4.2019.02.
12. Grabovoy O.M., Yaremenko L.M. Method for quantitative assessment of immunohistochemical reactions. 2021. Utility model patent 147216, G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/53 (2006.01). Available from: <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/5372>.
13. Wiseman R.L., Mesgarzadeh J.S., Hendershot L.M. Reshaping endoplasmic reticulum quality control through the unfolded protein response. *Mol Cell.* 2022. 82(8). 1477-1491. doi: 10.1016/j.molcel.2022.03.025.
14. Bashir S., Banday M., Qadri O. et al. The molecular mechanism and functional diversity of UPR signaling sensor IRE1. *Life Sci.* 2021. 265. 118740. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118740.
15. Natrus L.V., Osadchuk Y.S., Lisakovska O.O. et al. Effect of propionic acid on diabetes-induced impairment of unfolded protein response signaling and astrocyte/microglia crosstalk in rat ventromedial nucleus of the hypothalamus. *Neural Plast.* 2022. 2022. 6404964. doi: 10.1155/2022/6404964.
16. Chen C., Kassin A., Castañeda D., Gabani M., Choi S.K., Kassin M. Correction: Metformin prevents vascular damage in hypertension through the AMPK/ER stress pathway. *Hypertens Res.* 2022. 45(12). 2031. doi: 10.1038/s41440-022-01027-7.
17. Giusti L., Tesi M., Ciregia F. et al. The Protective Action of Metformin against Pro-Inflammatory Cytokine-Induced Human Islet Cell Damage and the Mechanisms Involved. *Cells.* 2022. 11(15). 2465. doi: 10.3390/cells11152465.
18. Song L., Sun Q., Zheng H. et al. Roseburia hominis Alleviates Neuroinflammation via Short-Chain Fatty Acids through Histone Deacetylase Inhibition. *Mol Nutr Food Res.* 2022. 66(18). e2200164. doi: 10.1002/mnfr.202200164.
19. Duscha A., Gisevius B., Hirschberg S. et al. Propionic Acid Shapes the Multiple Sclerosis Disease Course by an Immunomodulatory Mechanism. *Cell.* 2020. 180(6). 1067-1080.e16. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.035.
20. Xie Y., Zou X., Han J. et al. Indole-3-propionic acid alleviates ischemic brain injury in a mouse middle cerebral artery occlusion model. *Exp Neurol.* 2022. 353. 114081. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114081.
21. Hoyles L., Snelling T., Umlai U.K. et al. Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier. *Microbiome.* 2018. 6(1). 55. 2018 Mar 21. doi: 10.1186/s40168-018-0439-y.

Received 08.08.2023

Revised 19.08.2023

Accepted 28.08.2023 ■

Information about authors

Yuliia Klys, PhD Biology, Head of the Laboratory of Experimental Research, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Yulya.klys@ukr.net; phone: +380(93)5135014; <https://orcid.org/0000-0002-4401-803X>

Tariel Kerimov, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Family, Military Medicine and Pharmacology, Clinical Pharmacology, State Institution "Luhansk State Medical University", Rivne, Ukraine; e-mail: tarielkerimov@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1295-0914>

Serhii Savosko, PhD, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: savosko_s@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-5145-2195>

Yuliia Osadchuk, PhD, Assistant of the Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics and Treatment, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: doc.osadchuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1365-4930>

Serhii Smirnov, MD, PhD, Professor, Rector of the State Institution "Luhansk State Medical University", Rivne, Ukraine; e-mail: snsm60@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8197-5752>
Larysa Natrus, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics and Treatment, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Lnatus777@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1763-0618>

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 is part of a fundamental research work commissioned by the Ministry of Health of Ukraine "Molecular mechanisms of activation of autophagy, apoptosis and response of unstructured proteins in the gastrointestinal tract of rats with type 2 diabetes mellitus in the background of pharmacological influence" (state registration No. 0122U001442).

Authors' contribution. Natrus L.V. — concept and design of the experiments; Klys Y.G., Savosko S.I. — performing the experiments; Kerimov T.R., Osadchuk Y.S., Smirnov A.S. — data analysis and interpretation, writing the paper.

Клис Ю.Г.¹, Керімов Т.Р.², Савосько С.І.¹, Осадчук Ю.С.¹, Смірнов С.М.², Натрус Л.В.¹

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

² ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна

Відгук неструктурованих протеїнів у гландулоцитах шлунка щурів із цукровим діабетом 2 типу на тлі фармакологічного впливу

Резюме. Актуальність. Клітинні та молекулярні механізми, що лежать в основі шлунково-кишкових ускладнень при цукровому діабеті 2 типу (ЦД2), можуть включати накопичення неправильно згорнутих білків в ендоплазматичному ретикулумі, що порушує білковий гомеостаз і активує сигнальний шлях, який називається відповіддю на незгорнуті білки (ВНБ).

Мета дослідження: оцінити стан системи ВНБ у гландулоцитах шлунка щурів при цукровому діабеті 2 типу та при лікуванні метформіном і пропіонатом. **Матеріали та методи.** Лікування щурів з індукованим ЦД2 проводили метформіном, пропіонатом та комбінацією цих препаратів. Рівні GRP78, ATF6, PERK, IRE1 оцінювали за допомогою вестерн-блоту та імуногістохімічного дослідження зрізів. **Результати.** При ЦД2 встановлено збільшення вмісту GRP78 відносно контролю. Призначення метформіну й пропіонату призводило до зростання GRP78, при комбінованій терапії він був на рівні групи ЦД2. Виявлено збільшення концентрації ATF6 у щурів із ЦД2,

призначення всіх схем лікування сприяло його подальшому зростанню. Уміст PERK при діабеті перевищував показники контролю, а використання пропіонату викликало його зниження до рівня контрольної групи. Імуногістохімічне дослідження виявило тенденцію до збільшення інтенсивності імунореакції до GRP78 у щурів із ЦД2. При лікуванні метформіном зафіксовано інтенсивну імунореакцію до GRP78. У щурів із ЦД2 загальною тенденцією було істотне збільшення експресії ATF6. **Висновки.** Уведення комбінації метформіну і пропіонату привело до суттєвого зменшення вмісту GRP78, що може свідчити про позитивний ефект вказаної терапії. Отримано нові дані щодо впливу пропіонової кислоти на ВНБ у шлунку, які можуть бути корисними при розробці можливих стратегій лікування ускладнень гастропатії, викликаной діабетом.

Ключові слова: метформін; пропіонат; стрес ендоплазматичного ретикулуму; гастропатія; експериментальна модель цукрового діабету

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

Effects of visceral obesity on cytokine and hormonal regulation in patients with gastroesophageal reflux disease

Abstract. Background. In recent years, pathogenetic mechanisms underlying the association of gastroesophageal reflux disease (GERD) and metabolic syndrome have caused considerable interest among researchers. The purpose is to determine the features of cytokine balance, carbohydrate metabolism, leptin and ghrelin levels depending on the amount of visceral fat in patients with GERD. **Materials and methods.** Fifty-six patients with GERD were examined. According to the results of bioimpedance analysis, they were divided into the groups: 23 patients with a dangerous and 33 with a safe amount of visceral fat. The levels of tumor necrosis factor α , interleukin-6, interleukin-10, ghrelin and leptin were determined in the blood serum of all patients by the enzyme immunoassay method. Also, the levels of glucose, insulin were determined and the insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated in patients with GERD. **Results.** In the group of GERD patients with a dangerous amount of visceral fat, an increase in the concentration of the pro-inflammatory cytokine interleukin-6 by 12 % was found with a simultaneous decrease in the level of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 by 22 % ($p < 0.05$), an increase in the HOMA-IR median by 1.3 times ($p < 0.05$) compared to the patients with a safe amount of visceral fat. The median level of ghrelin in patients with a dangerous visceral fat amount increased significantly, by 2.0 times ($p < 0.05$) compared to the control group. Correlation analysis showed an association between visceral fat and leptin ($r = 0.37$; $p = 0.0008$), interleukin-10 ($r = -0.28$; $p = 0.0116$), insulin ($r = 0.41$; $p = 0.001$), HOMA-IR ($r = 0.48$; $p = 0.00001$). **Conclusions.** In GERD patients, an increase in the amount of visceral fat was associated with a violation of the cytokine balance, carbohydrate metabolism, increased level of ghrelin. The determined statistically significant correlation between the amount of visceral fat and the level of leptin indicates a functional relationship between the body composition according to bioimpedance analysis and the hormonal activity of adipose tissue in patients with GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease; visceral obesity; cytokines; insulin resistance; leptin; ghrelin

Introduction

All over the world, the number of people suffering from diseases of the gastrointestinal tract and hepatobiliary system and requiring specialized gastroenterological care is increasing annually [1]. Among digestive disorders, a special place belongs to gastroesophageal reflux disease (GERD), which affects approximately 20 % of the adult population in high-income countries [2]. In Ukraine, the statistical registration of GERD began in 2009, and, unfortunately, finished in 2017, so there were the latest data on the prevalence of

GERD. However, there are isolated reports that GERD prevalence in Ukraine ranges from 7.6 to 23.9 % [3]. Among the well-known factors contributing to an increase in the prevalence of GERD, a growing number of overweight and obese people is of particular importance [4, 5].

At the same time, one of the most important problems of internal and family medicine is metabolic syndrome, which is often observed in patients with gastroenterological pathology [6, 7]. In a meta-analysis including 103,048 patients with GERD (15 studies), Fu S. et al. proved that risk fac-

tors for GERD among components of metabolic syndrome are abdominal obesity, hyperglycemia, hypertriglyceridemia and hypertension [8]. Moreover, A.A. Mironova, G.Yu. Tymoshenko noted in their study that patients with metabolic syndrome often have esophageal diseases (72 % of cases) manifested by non-erosive gastroesophageal reflux disease with extrapulmonary manifestations, insufficiency of gastric cardia, as well as esophageal hernias [6].

Among the components of metabolic syndrome, the most prognostically unfavorable factor today is visceral obesity — an increase in body weight due to abdominal fat [10]. Visceral fat (VF) is fundamentally different from subcutaneous fat, since it is actively involved in metabolic processes. More visceral fat is associated with more serious health consequences.

One of the methods for assessing the amount of visceral fat is the assessment of body composition using bioimpedance analysis, which represents measuring the bioelectric resistance of various body tissues when a safe (less than 90 A) electric current passes through the body, followed by computer processing [11].

It is known that the expression of inflammatory cytokine genes may be involved in the pathophysiology of various forms of GERD. Thus, in patients with erosive esophagitis, local expression of interleukin (IL) 18 was higher than in patients with non-erosive reflux disease [12]. The role of cytokine imbalance in obesity has been proven: a decrease in the content of serum cytokines, such as adiponectin and obestatin, was observed as well as increased content of pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β and interleukin-6 [13, 14].

Also, modern studies show that leptin affects glucose and lipid metabolism [15]. High concentrations of leptin are directly related to obesity and subsequent effects of metabolic diseases, such as insulin resistance, type 2 diabetes and cardiovascular diseases [16, 17]. At the same time, Abdelkader N.A. et al. found that weight gain and increased levels of the hormone leptin are associated with the clinical and endoscopic severity of GERD [18].

Thus, in recent years, pathogenetic mechanisms underlying the association of GERD and metabolic syndrome have generated considerable attention and interest among researchers.

The purpose was to determine the features of cytokine balance, carbohydrate metabolism, leptin and ghrelin levels depending on the amount of visceral fat in patients with GERD.

Material and methods

Fifty-six patients with GERD were examined: 16 women and 40 men aged 21 to 66 years, the median age was 39 years. They were treated at the department of stomach and duodenal diseases, dietetics and therapeutic nutrition of the SI “Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine”. The control group consisted of 10 practically healthy individuals.

This study did not contradict the provisions of bioethics. It was approved by the Commission on Medical and Biological Ethics of the SI “Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine”. The study complied with the Declaration of Helsinki; written informed consent was obtained from all patients.

All patients were evaluated for body structure using TANITA MC-780MA body composition scale analyzer (Japan). The mechanism of this apparatus is based on the bioimpedance analysis technique, which represents measuring the bioelectric resistance of various body tissues when a safe (less than 90 A) electric current passes through the body, followed by computer processing. Body mass index (BMI), waist/hip ratio, fat and muscle mass, amount of visceral fat were determined by this technique. According to the amount of visceral fat, two groups were identified: 23 patients with a dangerous amount of fat (more than 13 conventional units according to the manufacturer’s instructions) and 33 patients with a safe amount of fat (1–12 conventional units).

Serum levels of tumor necrosis factor α , IL-6 and leptin were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with appropriate reagent kits from Labor Diagnostika Nord (Germany). Serum IL-10 and ghrelin levels were assessed using appropriate test systems from Wuhan Fine Biotech (China). Insulin levels were determined by ELISA test systems from Monobind Inc. (USA). Insulin resistance was assessed using the HOMA-IR, calculated by the formula: $\text{HOMA-IR} = \text{fasting glucose (mmol/l)} \times \text{fasting insulin } (\mu\text{Od/ml}) / 22.5$. ELISA was performed using a Stat Fax 303 Plus analyzer (USA), which measured optical density at 450 and 630 nm.

Statistical processing of the study results was performed with the Statistica 10 software package. Quantitative data are presented as median (Me) and interquartile interval (Q25; Q75). The probability of differences between quantitative values was evaluated using a non-parametric method (Mann-Whitney U-test), between qualitative data — with χ^2 criterion. When testing statistical hypotheses, the null hypothesis was discarded at a significance level less than 0.05. Spearman’s rank correlation coefficient was used to assess the degree of association between pairs of independent features.

Results

According to bioimpedance analysis, the median BMI in patients with GERD was 31.6 kg/m², with most patients having grade I obesity — 30 (53.6 %) (Table 1).

Increased waist/hip ratio (more than 0.85 in women and more than 1 in men) was observed in 9 women and 27 men. The median fat mass in the examined patients was 27.5 kg, while the median muscle mass was 63.3 kg.

A dangerous amount of VF, which can still be reduced by diet and physical exertion, was observed in 17 (73.9 %) out of 23 patients. A very dangerous amount of VF, requiring treatment by doctors — a nutritionist, endocrinologist, sometimes a bariatric surgeon, was diagnosed in 6 out of 23 (26.1 %) cases.

The analysis of pro-inflammatory cytokines found that in patients with a safe amount of VF, the median concentration of IL-6 was 5.1 times ($p < 0.05$) and TNF- α was 6.4 times higher ($p < 0.05$) compared to the control group (Table 2).

The median values of IL-6 and TNF- α in the serum of patients with dangerous amounts of VF were also 5.7 ($p < 0.05$) and 5.6 times ($p < 0.05$) higher, respectively, compared to the control values. It should be noted that in the group with a dangerous amount of VF, IL-6 concentration was 12 % higher than in patients with a safe amount of VF.

Table 1 — Distribution of GERD patients by BMI when using TANITA body composition analyzer

Body mass index, kg/m ²	Interpretation	Number of patients	Percentage of patients
< 18.5	Underweight	2	3.6
18.5–24.9	Normal weight	7	12.5
25.0–29.9	Pre-obesity	11	19.6
30.0–34.9	Grade I obesity	30	53.6
35.0–39.9	Grade II obesity	4	7.1
> 40	Grade III obesity	2	3.6

Table 2 — Indicators of cytokine status and carbohydrate metabolism in patients with GERD depending on the amount of visceral fat, Me (Q25; Q75)

Indicators, units of measurement	Safe amount of VF (n = 33)	Dangerous amount of VF (n = 23)	Control group (n = 10)
IL-6, pg/mL	11.8 (5.3; 30.1)*	13.2 (2.3; 28.1)*	2.3 (0.2; 5.2)
TNF-α, pg/mL	14.0 (7.9; 31.6)*	12.4 (7.8; 21.9)*	2.2 (0.2; 3.0)
IL-10, pg/mL	24.5 (10.3; 80.6)	19.0 (7.2; 30.0)#	23.7 (14.3; 33.7)
Insulin, μIU/mL	12.1 (9.9; 17.2)	16.7 (11.5; 38.1)**	10.8 (7.7; 13.6)
Glucose, mmol/L	4.6 (4.2; 5.0)	5.4 (4.9; 5.7)**	4.4 (4.1; 4.6)
HOMA-IR	2.5 (2.1; 3.5)	3.15 (2.7; 9.9)**	2.2 (1.6; 2.5)

Notes: * — $p < 0.05$ — statistical significance compared to the control group; # — $p < 0.05$ — statistical significance compared to a group with a safe amount of VF.

At the same time, the level of anti-inflammatory cytokine IL-10 in people with a dangerous amount of VF was 1.3 times lower ($p < 0.05$) compared to the group with a safe amount of VF. Correlation analysis showed an inverse relationship between IL-10 and VF amount ($r = -0.28$; $p = 0.0116$), HOMA-IR ($r = -0.24$; $p = 0.005$), with BMI ($r = -0.29$; $p = 0.01$), fat mass ($r = -0.28$; $p = 0.001$).

It was found that in patients with a safe amount of VF, the carbohydrate metabolism median did not differ statistically from the values in the control group (Table 1). Whereas patients with a dangerous amount of VF were characterized by an increase in insulin content by 1.6 times ($p < 0.05$) compared to the controls. An increase in the median of HOMA-IR by 1.4 times ($p < 0.05$) was found in patients with a dangerous amount of VF compared to the controls and by 1.3 times ($p < 0.05$) compared to the group with a safe

amount of VF. The correlation of BMI with insulin content ($r = 0.48$; $p = 0.001$) and HOMA-IR ($r = 0.55$; $p = 0.001$) was demonstrated. In addition, correlations were found between the amount of VF and insulin ($r = 0.41$; $p = 0.001$), HOMA-IR ($r = 0.48$; $p = 0.00001$) (Fig. 2).

When assessing the level of adipocytokines depending on the amount of VF, an increase in the median content of ghrelin by 2.0 times ($p < 0.05$) was found in patients with both safe and dangerous amounts of VF compared to the control group (Fig. 3).

The leptin content in the studied patients ranged from 0.1 to 57.9 pg/ml. An increase in the level of this indicator above the norm was observed in 22 out of 23 (95.7 %) patients with a dangerous amount of VF, which is 1.5 times higher than in the group with a safe amount of VF — 20 out of 33 (60.6 %) cases ($\chi^2 = 7.11$, $p = 0.008$). Correlation analysis

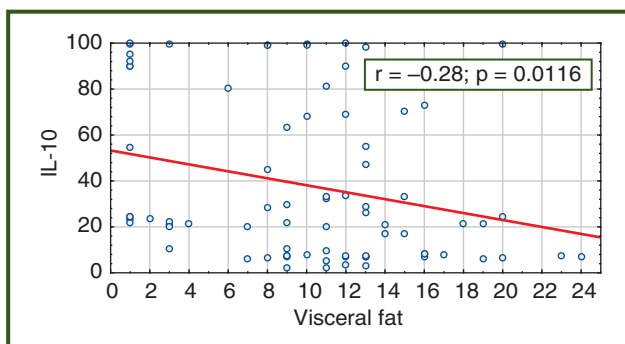


Figure 1 — Correlation between IL-10 content and VF amount

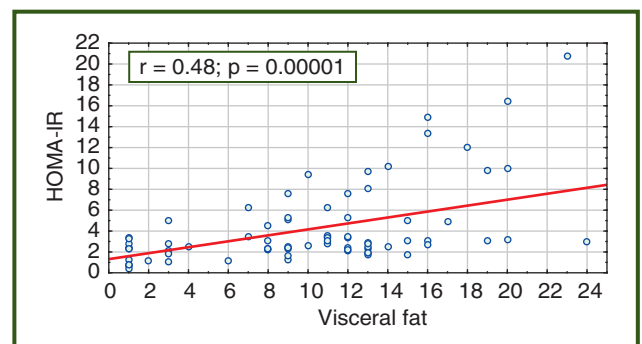


Figure 2 — Correlation between HOMA-IR and VF amount

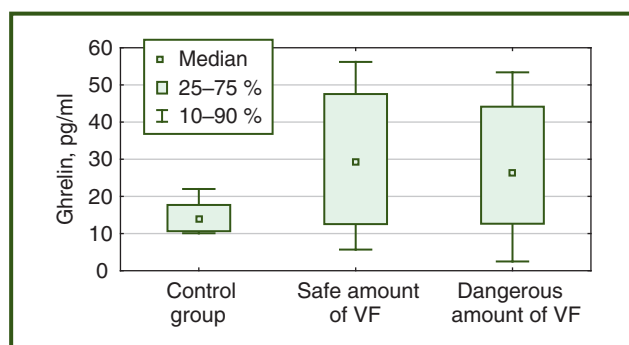


Figure 3 — Ghrelin content in GERD patients with different amounts of VF

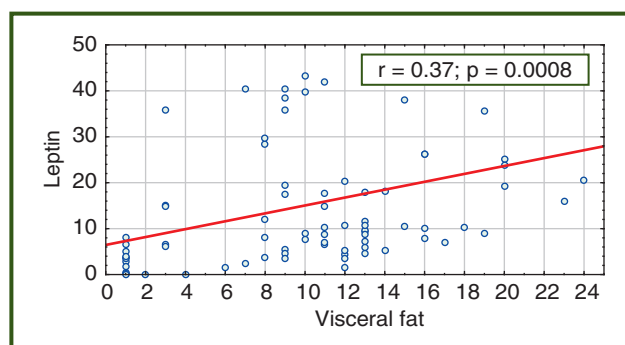


Figure 4 — Correlation of VF amounts with leptin level in GERD patients

showed a functional relationship between leptin and BMI ($r = 0.62$; $p = 0.02$), HOMA-IR ($r = 0.39$; $p = 0.01$), VF amount ($r = 0.37$; $p = 0.0008$) (Fig. 4).

Therefore, in patients with GERD, an increase in the amount of visceral fat is associated with a violation of cytokine balance and carbohydrate metabolism, increased levels of ghrelin and leptin, which is confirmed by the revealed statistically significant correlations.

Discussion

In recent decades, GERD as a nosological form has been markedly increasing among the obese population [19, 20]. This fact encourages doctors and scientists to search for common pathogenetic mechanisms of disease development.

Along with this, the prevalence of obesity and metabolic syndrome is growing worldwide, acquiring the nature of an epidemic [21]. The progression of metabolic disorders contributes to the development of cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, and fatty liver disease, which significantly impairs quality of life, shortens life expectancy, and increases mortality at a young age [22, 23]. At the same time, the presence of visceral obesity is considered prognostically dangerous for the development and progression of cardiological and endocrine pathology [24]. In our study, visceral obesity was found in 23 of 56 (41.1 %) patients with GERD.

According to modern concepts, the promotor of metabolic disorders is low-grade inflammation induced by adipocyte dysfunction in obesity. Metabolically active cells, such as adipocytes, secrete numerous anti-inflammatory cytokines and chemokines, adiponectin, leptin [25]. According to many authors, among inflammatory mediators, TNF- α and IL-6 play the main role in the pathogenesis of digestive diseases [26, 27]. However, in obese patients, the level of TNF- α is significantly higher than in non-obese people [28]. In our study, a significant increase in the serum levels of ghrelin, IL-6 and TNF- α in patients with GERD was found. It was not possible to reveal an increase in the level of IL-10 in the examined patients. This cytokine has an anti-inflammatory and modulating effect in inflammation and reduces the production of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-12) and the secretion of interferon gamma [27]. The absence of an inhibitory effect can lead to an imbalance in the inflammatory response and the predominance of pro-inflammatory factors, which causes a tissue damage [28].

Our study found that patients with dangerous levels of VF are characterized by an increase in insulin levels and the HOMA-IR, which correlated with BMI and the amount of VF. Insulin resistance is known as a trigger of visceral fat lipolysis and liver oxidation of free fatty acids, causing gluconeogenesis and fatty infiltration of hepatocytes [16]. Insulin resistance also leads to atherosclerotic changes in arteries, which results in changes of their elastic properties [17].

The median leptin concentration in the examined women and men increased along with an increase in BMI, depended on age, levels of VF, percentage of fat mass. Moreover, in women, the level of leptin was statistically significantly higher ($p < 0.05$) than in men. High leptin concentrations are directly related to obesity and the subsequent development of the effects of metabolic diseases, such as insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease [29]. Thus, the level of leptin increases with an increase in the mass of adipose tissue, its production in the subcutaneous fat cell is higher than in visceral fat depots [30]. Modern studies show that leptin also affects insulin sensitivity and lipid metabolism [29, 30]. Our study also revealed the association of leptin level with insulin resistance in patients with GERD. Insulin is also a regulator of leptin production. Prolonged hyperinsulinemia leads to an increase in plasma leptin concentration, while short-term hyperinsulinemia does not cause such a change [15].

Prospects for further research. The determination of the amount of visceral fat according to bioelectrical impedance analysis is considered a promising direction of non-invasive screening marker development in metabolic disorders in patients with GERD, which will improve the quality of medical care for Ukrainian population.

Conclusions

1. In the group of GERD patients with a dangerous amount of visceral fat, an increase in the concentration of the pro-inflammatory cytokine IL-6 by 12 % was found as well as a simultaneous decrease in the level of the anti-inflammatory cytokine IL-10 by 22 % ($p < 0.05$), an increase in the HOMA-IR median by 1.3 times ($p < 0.05$) compared to the group of patients with a safe amount of visceral fat.

2. A significant increase in the median ghrelin content by 2.0 times ($p < 0.05$) was detected in patients with GERD and a dangerous amount of visceral fat compared to the control group.

3. A statistically significant correlation between visceral fat amount and leptin level ($r = 0.37$; $p = 0.0008$) indicates a functional relationship of indicators of body composition according to bioelectrical impedance analysis with hormonal activity of adipose tissue in patients with GERD.

References

1. Степанов Ю.М., Скирда І.Ю., Петішко О.П. Хвороби органів травлення — актуальна проблема клінічної медицини. *Гастроентерологія*. 2019. Т. 53, № 1. С. 1-6. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450.
2. Saklayen M.G. *The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome*. *Curr Hypertens Rep*. 2018. Vol. 20(2). P. 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
3. *A new perspective on special effective interventions for metabolic syndrome risk factors: a systematic review and meta-analysis* / H. Wang et al. *Front Public Health*. 2023. Vol. 11. P. 1133614. doi: 10.3389/fpubh.2023.1133614.
4. *Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes* / S. Singh et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017. Vol. 14(2). P. 110-121. doi: 10.1038/nrgastro.2016.181.
5. *Metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease in individuals of normal weight* / M. Eslam et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022. Vol. 19(10). P. 638-651. doi: 10.1038/s41575-022-00635-5.
6. Міронова А.О., Тимошенко Г.Ю. *Метаболічний синдром при захворюваннях органів травлення. Медицина третього тисячоліття: тези доповідей міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків, 18–20 січня 2021 р.)*. С. 89-90. URL: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/29127>.
7. Tilg H., Adolph T.E., Dudek M., Knolle P. *Non-alcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism, microbes and immunity*. *Nat Metab*. 2021. Vol. 3(12). P. 1596-1607. doi: 10.1038/s42255-021-00501-9.
8. Shin H.S., Jun B.G., Yi S.W. *Impact of diabetes, obesity, and dyslipidemia on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver diseases*. *Clin Mol Hepatol*. 2022. Vol. 28(4). P. 773-789. doi: 10.3350/cmh.2021.0383.
9. *Diabetes, Metabolic Comorbidities and Risk of Hepatocellular Carcinoma: Results from Two Prospective Cohort Studies* / T.G. Simon et al. *Hepatology*. 2018. Vol. 67(5). P. 1797-1806. doi: 10.1002/hep.29660.
10. Voutsadakis I.A. *Obesity and diabetes as prognostic factors in patients with colorectal cancer*. *Diabetes Metab Syndr*. 2017. Vol. 11, Suppl. 1. P. S109-S114. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.018.
11. Ward L.C. *Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation*. *Eur J Clin Nutr*. 2019. Vol. 73(2). P. 194-199. doi: 10.1038/s41430-018-0335-3.
12. Morozov S., Sentsova T. *Local inflammatory response to gastroesophageal reflux: Association of gene expression of inflammatory cytokines with esophageal multichannel intraluminal impedance-pH data*. *World J Clin Cases*. 2022. Vol. 10(26). P. 9254-9263. doi: 10.12998/wjcc.v10.i26.9254.
13. *Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis* / S. Singh et al. *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13(5). P. e0195123. doi: 10.1371/journal.pone.0195123.
14. *Impact of obesity on disease activity and patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) in inflammatory bowel diseases* / A. Jain et al. *Am J Gastroenterol*. 2019. Vol. 114(4). P. 630-639. doi: 10.14309/ajg.000000000000197.
15. *Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication* / M. Obradovic et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
16. Cariou B., Byrne C.D., Loomba R., Sanyal A.J. *Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review*. *Diabetes Obes Metab*. 2021. Vol. 23(5). P. 1069-1083. doi: 10.1111/dom.14322.
17. *NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review* / P. Kasper et al. *Clinical Research in Cardiology*. 2021. Vol. 110(7). P. 921-937. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7
18. Abdelkader N.A., Montasser I.F., Bioumy E.E., Saad W.E. *Impact of anthropometric measures and serum leptin on severity of gastroesophageal reflux disease*. *Dis Esophagus*. 2015. Vol. 28(7). P. 691-698. doi: 10.1111/dote.12271.
19. Alimi Y., Azagury D.E. *Gastroesophageal Reflux Disease and the Patient with Obesity*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021. Vol. 50(4). P. 859-870. doi: 10.1016/j.gtc.2021.08.010.
20. *Gastroesophageal reflux disease and morbid obesity: evaluation and treatment* / V. Gorodner et al. *Updates Surg*. 2018. Vol. 70(3). P. 331-337. doi: 10.1007/s13304-018-0579-4.
21. *Проблема ожиріння в сучасному світі. Сайт Національної академії медичних наук України*, 2021. URL: <http://amnu.gov.ua/problema-ozhyrinnya-v-suchasnomu-sviti>.
22. Horesh A., Tsur A.M., Bardugo A., Twig G. *Adolescent and Childhood Obesity and Excess Morbidity and Mortality in Young Adulthood — a Systematic Review*. *Curr Obes Rep*. 2021. Vol. 10(3). P. 301-310. doi: 10.1007/s13679-021-00439-9.
23. Wiebe N., Stenvinkel P., Tonelli M. *Associations of Chronic Inflammation, Insulin Resistance, and Severe Obesity With Mortality, Myocardial Infarction, Cancer, and Chronic Pulmonary Disease*. *JAMA Netw Open*. 2019. Vol. 2(8). P. e1910456. doi: 10.1001/jama-networkopen.2019.10456.
24. *Visceral adiposity indices and cardiometabolic risk markers in patients with hypertension* / B. Dos Santos Sena et al. *Arch Endocrinol Metab*. 2023. Vol. 67(2). P. 224-232. doi: 10.20945/2359-3997000000536.
25. Agrawal M., Kern P.A., Nikolajczyk B.S. *The Immune System in Obesity: Developing Paradigms Amidst Inconvenient Truths*. *Curr Diab Rep*. 2017. Vol. 17(10). P. 87. doi: 10.1007/s11892-017-0917-9.
26. *Цитокіни, інсулінорезистентність і жорсткість артеріальної стінки в оцінюванні перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки* / Ю.М. Степанов та ін. *Патологія*. 2022. Т. 19, № 1(54). С. 5-11. doi: 10.14739/2310-1237.2022.1.245985.
27. Мосійчук Л.М., Татарчук О.М., Сімонова О.В., Петішко О.П. *Особливості цитокінового балансу при прогресуванні структурних змін слизової оболонки шлунка у хворих на атрофічний гастрит*. *Гастроентерологія*. 2021. Т. 55, № 2. С. 67-73. doi: 10.22141/2308-2097.55.2.2021.233625.
28. *Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes* / F. Zatterale et al. *Front Physiol*. 2020. Vol. 10. P. 1607. doi: 10.3389/fphys.2019.01607.
29. Ghadge A.A., Khaire A.A. *Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome*. *Cytokine*. 2019. Vol. 121. P. 154735. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154735.
30. *Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism* / S. Pereira et al. *Endocr Rev*. 2021. Vol. 42(1). P. 1-28. doi: 10.1210/edrv/bnaa027.

Received 06.08.2023

Revised 18.08.2023

Accepted 27.08.2023 ■

Information about authors

Yu.M. Stepanov, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, MD, PhD, Professor, Head of the 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>

Lidia Mosyichuk, MD, PhD, Senior Research Fellow, 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; phone: +380(50)5751792; <https://orcid.org/0000-0001-9296-9473>

Oksana Tatarchuk, PhD, Senior Research Fellow at the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; phone: +380(50)9363342; <https://orcid.org/0000-0002-0672-972X>

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

O. Petishko, Research Fellow at the Department of Scientific, Organizational, Methodological 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 project "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; Tatarchuk O.M. — immunoenzymatic analysis, writing the article; Shevtsova O.M. — selection of patients based on the results of bioimpedance measurement; Petishko O.P. — statistical processing of material, editing the article.

Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М., Татарчук О.М., Шевцова О.М., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Вплив вісцерального ожиріння на стан цитокінової та гормональної регуляції в пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Резюме. Актуальність. Останніми роками значну увагу дослідників привертають патогенетичні механізми, що лежать в основі асоціативного зв'язку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) і метаболічного синдрому. **Мета:** визначити особливості цитокінового балансу, вуглеводного обміну, рівня лептину і греліну залежно від кількості вісцерального жиру в пацієнтів із ГЕРХ. **Матеріали та методи.** Обстежено 56 осіб із ГЕРХ. За результатами біоімпедансного аналізу були сформовані вибірки: 23 пацієнти з небезпечною та 33 — з безпечною кількістю вісцерального жиру. У сироватці крові всіх хворих імуноферментним методом визначали рівні фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10, греліну та лептину. Також у пацієнтів із ГЕРХ оцінювали рівень глюкози, інсуліну та розраховували індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR). **Результати.** У групі пацієнтів із ГЕРХ та небезпечною кількістю вісцерального жиру встановлено збільшення концентрації прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 на 12 % з одночасним зниженням рівня протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 на 22 % ($p < 0,05$), підвищення медіани індексу НОМА-IR

в 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою осіб із безпечною кількістю вісцерального жиру. При оцінці рівня греліну в пацієнтів із небезпечною кількістю вісцерального жиру виявлено вірогідне зростання медіани вмісту цього адипоцитокіну в 2,0 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. За результатами кореляційного аналізу встановлені взаємозв'язки між кількістю вісцерального жиру та рівнем лептину ($r = 0,37$; $p = 0,0008$), інтерлейкіну-10 ($r = -0,28$; $p = 0,0116$), інсуліну ($r = 0,41$; $p = 0,001$), індексом НОМА-IR ($r = 0,48$; $p = 0,00001$). **Висновки.** В осіб із ГЕРХ збільшення кількості вісцерального жиру асоціюється з порушенням цитокінового балансу та вуглеводного обміну, підвищенням рівня греліну. Визначена статистично значуща кореляція між кількістю вісцерального жиру та рівнем лептину свідчить про функціональний зв'язок показників зміни складу тіла за даними біоімпедансометрії з гормональною активністю жирової тканини в пацієнтів із ГЕРХ.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; вісцеральне ожиріння; цитокіни; інсулінорезистентність; лептин; грелін

The level of pancreatic fecal elastase-1 and the risk of cardiovascular complications in patients with chronic pancreatitis combined with arterial hypertension

Abstract. Background. Chronic pancreatitis and malnutrition are associated with cardiovascular diseases and cardiovascular events, while the role of exocrine pancreatic insufficiency as a risk factor for cardiovascular events is unknown. The purpose of the study was to evaluate the level of pancreatic fecal elastase-1 in patients with chronic pancreatitis combined with hypertension and to determine the relationship with cardiovascular risk. **Materials and methods.** One hundred and ten patients (46 men, 64 women) aged 45–65 years with chronic pancreatitis were included in the study. The first group consisted of people with a combined course of chronic pancreatitis and hypertension; the second — with chronic pancreatitis alone. The levels of total cholesterol, triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and very low-density cholesterol, pancreatic fecal elastase-1, total protein, serum content of albumin, iron, vitamin D, zinc and magnesium were evaluated in all patients. **Results.** In the group 1, there were significantly more cases of severe exocrine pancreatic insufficiency and a significantly lower number of patients with a normal level of pancreatic fecal elastase-1 ($p < 0.05$). In addition, a very high cardiovascular risk was detected significantly more often in this group — 11.5 % ($p < 0.05$). The main cardiovascular risk factors among patients with chronic pancreatitis, in addition to hypertension, included obesity and increased body weight — 70.9 % of cases. Elevated levels of TG, LDL, and total cholesterol were observed in 86.4, 94.5, and 91.8 % of patients with chronic pancreatitis combined with hypertension, respectively, and a reduced content of HDL-C was found in 34.5 % ($p < 0.05$). Significantly higher levels of TG, LDL-C, total cholesterol, and a lower level of HDL were revealed in the group 1 compared to the group 2 ($p < 0.05$). In patients of the group 1, a reliable inverse correlation was found between the pancreatic fecal elastase-1 and TG, atherogenic index, the SCORE2 scale ($r = -0.43$, $p < 0.05$; $r = -0.52$, $p < 0.05$; $r = -0.48$, $p < 0.05$, respectively), as well as a reliable direct correlation with HDL level ($r = 0.50$; $p < 0.05$). **Conclusions.** The combined course of chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency and hypertension is associated with an increased cardiovascular risk. A decrease in the level of pancreatic fecal elastase-1 and malnutrition may be associated with an increase in the frequency of dyslipidemia and in the risk of cardiovascular events among these patients.

Keywords: cardiovascular risk; exocrine pancreatic insufficiency; malnutrition

Introduction

Chronic pancreatitis (CP) is a condition associated with significant morbidity and mortality [1, 2]. According to modern literature, long-term inflammation leads to the destruction of pancreatic parenchyma and development of its fibrosis [3]. In turn, this causes an irreversible loss of exocrine function, which manifests in the form of impaired

synthesis and secretion of pancreatic enzymes, as well as impaired endocrine function [4]. Thus, common secondary consequences of CP are exocrine pancreatic insufficiency (EPI) and pancreatogenic diabetes mellitus [1, 2, 5, 6]. EPI further leads to digestive disorders in the form of malabsorption of fats, proteins, and fat-soluble vitamins, which ultimately cause nutrient deficiencies [7, 8]. It is estimated

that approximately 35–50 % of patients with CP will develop EPI within 10–15 years after disease onset, and pancreatic enzyme replacement therapy is required to restore normal nutritional status [2, 5, 9].

There is evidence that CP is associated with an increased risk of cardiovascular diseases, which may be explained by common risk factors (e.g., smoking, diabetes mellitus) [10, 11]. Nutritional deficiency and malnutrition have also been associated with cardiovascular diseases and cardiovascular events, but the role of EPI as a risk factor for the latter is unknown [12–17]. A recent EPNAT-CP study on the etiology, pathogenesis, and natural course of CP demonstrated that EPI is significantly associated with increased mortality in patients with CP [18]. The authors hypothesized that EPI may cause an increased risk of cardiovascular events in the same population.

Another prospective cohort study showed that arterial hypertension (AH) was one of the most common cardiovascular risk factors in patients with CP and EPI [29]. Concomitant hypertension in CP leads to a decrease in the quality of life and an increase in the frequency of detection of dyslipidemias and manifestations of malnutrition [25, 30].

According to modern literary data, malnutrition is a common condition among patients with cardiovascular diseases and is an important risk factor for morbidity and mortality [26]. Ischemia and stagnation in peripheral tissues caused by chronic heart failure (HF) can lead to dysfunction of many organs, which can be a potential cause of loss of appetite [27]. A recent study showed that the level of pancreatic fecal elastase-1 (PFE-1) was significantly lower in patients with acute decompensated HF [28]. This may indicate the expediency of determining EPI in the diagnosis of malnutrition in HF, while the relationship between PFE-1 and existing hypertension has not been clarified.

The purpose of the present study was to evaluate the level of PFE-1 in patients with CP combined with AH and to determine the relationship with cardiovascular risk.

Materials and methods

The study was conducted with approval from the local ethics committee according to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants of the presented study. One hundred and ten patients (46 men, 64 women) aged 45–65 years (median of 53.7 [45.4; 64.2] years) with CP were examined.

The diagnosis of CP was made based on anamnestic data, clinical manifestations, and the results of laboratory and instrumental studies, taking into account the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis [31]. The diagnosis of hypertension was made according to the recommendations of the Ukrainian Association of Cardiologists (2016), clinical guidelines of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology [32]. The inclusion criteria were the presence of a verified diagnosis of hypertension, a diagnosis of CP, stable CP therapy for at least 6 months and unchanged antihypertensive therapy for 3 months, age

of 45–65 years, voluntary informed consent to participate in the study. Exclusion criteria were an established and verified diagnosis of coronary heart disease, acute pancreatitis, stage III and degree III hypertension, previous therapy with hypolipidemic drugs, chronic heart failure of the IV functional class, diabetes, hypothyroidism, glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m², class 4 obesity.

All patients with CP received standard therapy including pancreatin preparations in the form of mini-microspheres and mini-tablets. At the same time, all patients with hypertension received stably selected, unchanged (during the last three months) antihypertensive therapy prescribed by a cardiologist: 49 (70 %) patients received angiotensin-converting enzyme inhibitors/blockers, 40 (57.1 %) — calcium channel antagonists, 28 (40 %) — diuretics, 17 (24.3 %) — beta blockers [22, 24].

Patients were divided into 2 groups: the first one (n = 70) — people with a combined course of CP and AH; the second one (n = 40) — patients with CP without concomitant AH. At baseline, patients of groups 1 and 2 were comparable in terms of age, gender structure, body mass index, duration of CP and its course, administered therapy. The median systolic and diastolic blood pressure in group 1 was 138.5 [125.8; 144.6] and 75.6 [71.4; 78.3] mm Hg, respectively, in group 2 — 128.4 [114.2; 138.5] and 71.1 [68.2; 73.7] mm Hg.

The total risk of cardiovascular complications was assessed according to the SCORE2 scale [33]. The risk of fatal and nonfatal complications was considered low if it was < 5 %, high if it was between 5 and 10 %, and very high if it was > 10 %.

The serum content of total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using sets of colorimetric tests (HUMAN, Germany) on the biochemical RT-1904C Chemistry Analyzer; high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was measured by an immunoenzymatic method based on Cholesterol Liquicolor test kit (HUMAN, Germany). The level of low- (LDL-C) and very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) was calculated according to generally accepted formulas [23]. Semiquantitative determination of C-reactive protein level in undiluted serum was performed by the latex agglutination test with the help of HumaTex kits (HUMAN, Germany).

The level of PFE-1 was determined using ELISA kits (Chebo® • Biotech AG, Germany). A result of 200 µg/g or more was considered as normal, 100–200 µg/g — as moderate and mild EPI, < 100 µg/g — as severe pancreatic insufficiency.

To assess the nutritional status, the levels of total protein, serum albumin, serum iron and vitamin D, serum zinc and magnesium levels were evaluated [19]. Most patients (54.3 %) with a combined course of CP and AH had signs of malnutrition according to the results of laboratory tests.

Data processing and analysis were performed using Libre Office and Statistica software (license No. AGAR909E415822FA). More than 50 % of the data had a different than normal type of distribution according to the Shapiro-Wilk test, so the analysis used non-parametric

statistics, the data were described as the median and 25 and 75 quartiles. When comparing quantitative indicators, the Mann-Whitney test was used; Pearson's chi-square test (χ^2) was used to compare qualitative indicators. Correlation analysis was performed using the non-parametric Spearman correlation coefficient (ρ). The trend lines on the charts correspond to the linear regression lines. The level of $p < 0.05$ is taken as significant for statistical hypotheses.

Results

In patients with a combined course of CP and AH, the median PFE-1 level was 156 [114.25; 211.51] $\mu\text{g/g}$, in patients with isolated CP — 177 [150.22; 236.89] $\mu\text{g/g}$ ($p < 0.05$). Patients with moderate and mild EPI prevailed in groups 1 and 2 (Fig. 1, 2), while significantly higher frequency of severe EPI was found in group 1 ($p < 0.05$).

The median cardiovascular risk according to the SCORE2 scale in patients with CP associated with AH was 3.8 [2.4; 5.2] %, in the comparison group — 3.1 [2.0; 4.9] %, $p > 0.05$. At the same time, the number of patients at a very high cardiovascular risk was significantly higher in the first group ($p < 0.05$) (Fig. 3). A significant inverse correlation was found between the SCORE2 indicator in patients of group 1 and the level of PFE-1 ($r = -0.48$; $p < 0.05$), serum iron ($r = -0.36$; $p < 0.05$), magnesium ($r = -0.40$; $p < 0.05$) and albumin ($r = -0.38$; $p < 0.05$).

The main cardiovascular risk factors among patients with CP, in addition to hypertension, included obesity and increased body weight. Most patients in group 1 had excess body weight and obesity: normal body weight was determined in 32 (29.1 %) of cases, excessive — in 35 (31.8 %), class 1 obesity — in 26 (23.6 %), class 2 — in 17 (15.5 %). The median body mass index in patients with CP combined with hypertension was 30 [25.3; 36.8] kg/m^2 .

64.5 % of patients with CP smoked, and this indicator did not differ significantly between groups 1 and 2 — 64.3 and 65 % of smokers, respectively. Increased levels of TG, LDL-C, and TC were noted in 86.4, 94.5, and 91.8 % of patients with CP and hypertension, respectively, a reduced level of HDL-C was found in 34.5 % of cases, differences of these indicators between groups were significant ($p < 0.05$). Patients of group 1 had significantly higher levels of TG, LDL-C, and TC and a lower level of HDL compared to the group 2 (Table 1) ($p < 0.05$).

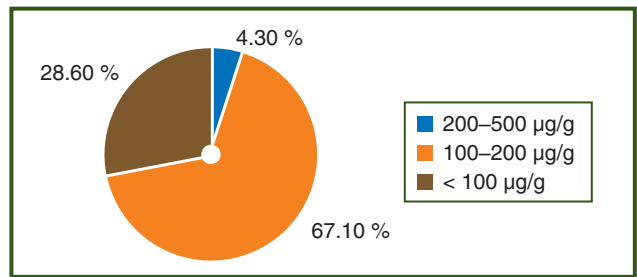
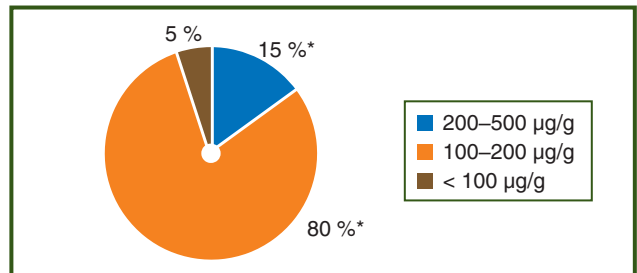
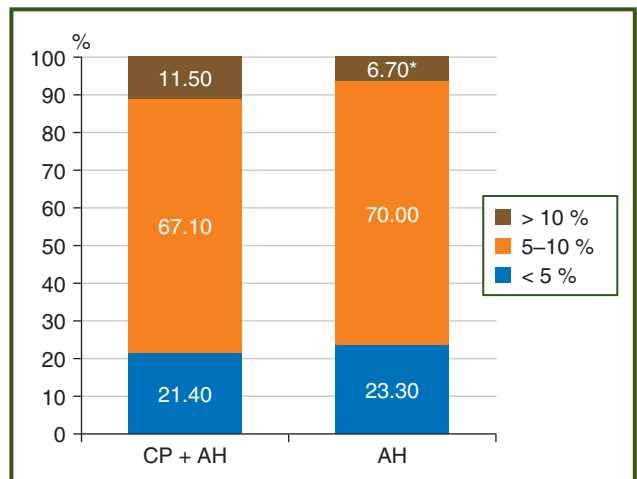


Figure 1 — PFE-1 level in patients with chronic pancreatitis combined with hypertension



Note. * — significant differences in comparison with group 1 ($p < 0.05$).

Figure 2 — PFE-1 level in patients with isolated chronic pancreatitis



Note. * — significant differences in comparison with group 1 ($p < 0.05$).

Figure 3 — Structure of cardiovascular risk according to the SCORE2 scale in patients with chronic pancreatitis associated with hypertension

Table 1 — Lipid profile in patients of studied groups

Indicator	Chronic pancreatitis + hypertension (n = 70)		Chronic pancreatitis (n = 40)	
	EPI+	EPI–	EPI+	EPI–
TC	7.8 [7.2; 8.4]	7.5 [7.0; 8.1]	5.8 [5.2; 6.3]*	5.6 [5.1; 6.0]*
HDL-C	0.6 [0.5; 0.8]	1.2 [0.8; 1.1]#	1.0 [0.8; 1.2]**	1.4 [1.2; 1.6]
LDL-C	4.2 [3.6; 4.8]	3.9 [3.3; 4.3]	3.2 [2.7; 3.5]*	3.4 [2.9; 3.7]*
VLDL-C	1.0 [0.8; 1.2]	0.9 [0.7; 1.0]	0.8 [0.6; 1.1]	0.9 [0.7; 1.1]
TG	4.5 [3.9; 4.9]	3.8 [3.3; 4.2]#	2.9 [1.9; 3.4]**	2.5 [1.4; 3.7]*
Atherogenic index	5.3 [4.6; 5.6]	4.4 [3.7; 4.6]#	3.8 [3.3; 4.5]**	3.4 [3.0; 3.9]*

Notes: * — significant differences between groups 1 and 2 ($p < 0.05$); # — significant differences between EPI+ and EPI– patients ($p < 0.05$).

It was found that patients with CP and reduced PFE-1 had a significantly higher level of TG, atherogenic index, and a significantly lower content of HDL-C (Table 1) ($p < 0.05$). At the same time, it should be noted that these differences were more significant in patients with concomitant AH. A significant inverse correlation was found between the PFE-1 and TG levels, atherogenic index, the indicator on the SCORE2 scale in patients of group 1: $r = -0.43$, $p < 0.05$; $r = -0.52$, $p < 0.05$; $r = -0.48$, $p < 0.05$, respectively, as well as a significant direct correlation — with HDL-C level: $r = 0.50$, $p < 0.05$. A significant direct correlation was also noted between HDL-C and serum iron ($r = 0.39$; $p < 0.05$), magnesium levels ($r = 0.38$; $p < 0.05$) in group 1.

Discussion

Thus, the obtained results indicate that in patients with a combined course of CP and AH, there is a shift in the structure of cardiovascular risk towards its very high level, which requires a detailed analysis of traditional factors and the search for new markers of atherosclerotic damage to vessels in these patients. The study results demonstrated that EPI is a factor significantly associated with an increased risk of cardiovascular events in patients with CP combined with AH. The current results correspond to the data obtained by Daniel de la Iglesia et al. in the conducted cohort study [29]. The incidence of dyslipidemia in it was 43.3 % and the incidence of AH was 19.4 %, patients with diabetes were not an exclusion criterion. The difference of our study is the inclusion of patients with the combined course of CP and AH in the absence of diabetes, while the frequency of dyslipidemia was significantly higher — 94.5 %. It should be noted that both studies support the effect of malnutrition on increasing level of cardiovascular risk. This corresponds to existing data on the role of hypoalbuminemia, as well as a decrease in the serum levels of magnesium and zinc with the development of vascular diseases [11, 20, 29, 35]. The significant correlations found in current study demonstrated the role of EPI, malnutrition in lowering the level of HDL-C and increasing the level of TG in patients with a combined course of CP and AH.

Recent cohort studies have demonstrated that patients with CP have an increased risk of cerebrovascular diseases, acute coronary syndrome, deep vein thrombosis and pulmonary embolism [11, 28, 36]. The results of our study may indicate the role of EPI in an increased cardiovascular risk in CP combined with AH. Current literature data indicate a possible relationship between PFE-1 and malnutrition in patients with chronic HF [34]. Therefore, Xia T. et al. in their study [21] demonstrated an increase in the frequency of EPI among patients with HF. The authors concluded that chronic hypoxic pancreatic tissue damage caused by prolonged splanchnic hypoperfusion likely contributes to malnutrition and cachexia in chronic HF patients. On the other hand, CP and PFE-1 levels are independent risk factors associated with an increased risk of cardiovascular events. Therefore, further research in this direction is promising, in particular, determining the role of HF and loss of appetite in CP combined with AH.

Conclusions

1. Most patients (95.7 %) with a combined course of chronic pancreatitis and hypertension had exocrine pancreatic insufficiency and a decrease in the level of pancreatic fecal elastase-1, which is significantly higher than in the group of isolated chronic pancreatitis. Severe exocrine pancreatic insufficiency, as well as a lower frequency of normal exocrine pancreatic function were revealed significantly more often among patients with chronic pancreatitis and hypertension.

2. A very high cardiovascular risk (11.5 %) was detected significantly more frequently in patients with a combined course of chronic pancreatitis and hypertension. A significant increase in triglycerides and a decrease in LDL-C was found in them. A reliable inverse correlation was observed between cardiovascular risk level and indicators of pancreatic fecal elastase-1, serum iron, magnesium, and albumin.

References

1. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study / U.C. Bang et al. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146. P. 989-994. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.033.
2. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences / P. Levy et al. *United European Gastroenterology Journal*. 2014. Vol. 2. P. 345-354. doi: 10.1177/2050640614548208.
3. Pathophysiology of chronic pancreatitis / C. Brock, L.M. Nielsen, D. Lelic, A.M. Drewes. *World Journal Gastroenterology*. 2013. Vol. 19. P. 7231-7240. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7231.
4. Keller J., Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005 Jul. Vol. 54 (Suppl. 6). P. 1-28. doi: 10.1136/gut.2005.065946.
5. Dominguez-Munoz J.E. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *Journal Gastroenterology Hepatology*. 2011. Vol. 26. Suppl. 2. P. 12-16. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x.
6. Risk Factors for Diabetes Mellitus in Chronic Pancreatitis: A Cohort of 2,011 Patients / J. Pan et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95(14). P. e3251. doi: 10.1097/MD.0000000000003251.
7. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis / E.C.M. Sikkens et al. *Pancreatology*. 2013. Vol. 13. P. 238-242. doi: 10.1016/j.pan.2013.02.008.
8. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis / B. Lindkvist et al. *Journal Pancreatology*. 2012. Vol. 12. P. 305-310. doi: 10.1016/j.pan.2012.04.006.
9. Nutritional Therapy in Chronic Pancreatitis / J.E. Dominguez-Muñoz et al. *Gastroenterology Clinical North America*. 2018. Vol. 47. P. 95-106. doi: 10.1016/j.gtc.2017.09.004.
10. Risk of acute atherosclerotic cardiovascular disease in patients with acute and chronic pancreatitis / L.C. Sung et al. *Sci Rep*. 2021. Vol. 11. P. 20907. doi: 10.1038/s41598-021-99915-4.
11. Increased Risk of Acute Coronary Syndrome in Patients with Chronic Pancreatitis: A Nationwide Cohort Analysis / M.-T. Hsu et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95. P. e3451. doi: 10.1097/MD.0000000000003451.
12. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study / B. Schottker et al. *American Journal Clinical Nutrition*. 2013. Vol. 97. P. 782-793. doi: 10.3945/ajcn.112.047712.

13. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine / T.J. Roseboom et al. *Heart*. 2000. Vol. 84. P. 595-598. doi: 10.1136/heart.84.6.595.
14. Serum 25-hydroxyvitamin D and incidence of fatal and non-fatal cardiovascular events: a prospective study with repeated measurements / L. Perna, B. Schottker, B. Holleczeck, H.J. Brenner. *Clinical Endocrinology Metabolism*. 2013. Vol. 98. P. 4908-4915. doi: 10.1210/jc.2013-2424.
15. Malnutrition-inflammation modifies the relationship of cholesterol with cardiovascular disease / G. Contreras et al. *Journal American Society Nephrology*. 2010. Vol. 21. P. 2131-2142. doi: 10.1681/ASN.2009121285.
16. Vitamin D and cardiovascular disease risk / E.D. Michos, M.L. Melamed. *Current Opinion Clinical Nutrition Metabolism Care*. 2008. Vol. 11. P. 7-12. doi: 10.1097/MCO.0b013e3282f2f4dd.
17. Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD / B.A. Cooper, E.L. Penne, L.H. Bartlett, C.A. Pollock. *American Journal Kidney Diseases*. 2004. Vol. 43. P. 61-66. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.08.045.
18. Increased Risk of Mortality Associated with Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients with Chronic Pancreatitis / D. de la Iglesia-Garcia, N. Vallejo-Senra, J. Iglesias-Garcia, A. Lopez-Lopez, L. Nieto, J.E. Dominguez-Munoz. *Journal Clinical Gastroenterology*. 2017. Vol. 52(8). P. e63-e72. doi:10.1097/MCG.0000000000000917.
19. Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition / U. Keller. *Journal Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8(6). P. 775. doi: 10.3390/jcm8060775.
20. Verbrugge F.H., Dupont M., Steels P., Grieten L., Malbrain M. et al. Abdominal Contributions to Cardiorenal Dysfunction in Congestive Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013. Vol. 62. P. 485-495. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.070.
21. Pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic heart failure and its possible association with appetite loss / T. Xia, X. Chai, J. Shen. *PLoS One*. 2017. Vol. 12(11). P. e0187804. doi: 10.1371/journal.pone.0187804.
22. Effects of the lercanidipine-enalapril combination vs. the corresponding monotherapies on home blood pressure in hypertension: evidence from a large database / G. Mancina, S. Omboni, I. Chazova, A. Coca, X. Girerd et al.; FELT Study Group. *Journal Hypertension*. 2016. Vol. 34(1). P. 139-48. doi: 10.1097/HJH.0000000000000767.
23. Kuryata O.V., Frolova Ye.O. Lipidnyy obmin i kardiovaskulyarnyy ryzyk u khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok: monohrafiya. *Dnipropetrovska medychna akademiya MOZ Ukrainy. Dnipropetrovsk: Herda; 2013. 112 p. (in Ukrainian).*
24. Renin-angiotensin system antagonists, glomerular filtration rate and blood pressure / D.D. Ivanov. *Kidneys*. 2018. Vol. 7(1). P. 6-10. doi: 10.22141/2307-1257.7.1.2018.122214.
25. Filippova A.Yu., Löhr M., Kryvoshei V.V. Blood lipid spectrum and elastic properties of arteries in patients with chronic pancreatitis in combination with arterial hypertension. *Medicni perspektivi*. 2022. Vol. 27(1). P. 42-49. doi: 10.26641/2307-0404.2022.1.254320.
26. Malnutrition and Cachexia in Heart Failure / A. Rahman et al. *JPEN Journal Parenteral Enteral Nutrition*. 2016. Vol. 40(4). P. 475-86. doi: 10.1177/0148607114566854.
27. Kemp C.D., Conte J.V. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*. 2012. Vol. 21(5). P. 365-71. doi: 10.1016/j.carpath.2011.11.007.
28. Evaluation of malnutrition with blood ghrelin and fecal elastase levels in acute decompensated heart failure patients / M. Özcan et al. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015. Vol. 43(2). P. 131-137. doi: 10.5543/tkda.2015.06606.
29. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: a prospective, longitudinal cohort study / D. de la Iglesia et al. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019. Vol. 34(1). P. 277-283. doi: 10.1111/jgh.14460.
30. Filippova O.Yu., Kryvoshey V.V. Quality of life in chronic pancreatitis with accompanying arterial hypertension in age aspect and its relationship with malnutrition markers. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2023. Vol. 2(84). P. 158-162. doi: 10.26724/2079-8334-2023-2-84-158-162.
31. United European gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J.M. Löhr et al. *United European Gastroenterol J*. 2017. Vol. 5. P. 153-99. doi: 10.1177/2050640616684695.
32. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39(33). P. 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
33. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F.L.J. Visseren et al. *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42(34). P. 3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
34. Chronic pancreatitis and the heart disease: still terra incognita? / S. Nikolic et al. *World J Gastroenterol*. 2019. Vol. 25(44). P. 6561-6570. doi: 10.3748/wjg.v25.i44.6561.
35. Chronic Pancreatitis Correlates with Increased Risk of Cerebrovascular Disease: A Retrospective Population-Based Cohort Study in Taiwan / T.S. Wong et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95. e3266. doi: 10.1097/MD.0000000000003266.
36. Exocrine pancreas insufficiency in chronic pancreatitis. Risk factors and associations with complications. A multicentre study of 1869 patients / F. Erchinger et al. *Pancreatology*. 2022. Vol. 22(3). P. 374-380. doi: 10.1016/j.pan.2022.02.003.

Received 07.08.2023

Revised 19.08.2023

Accepted 28.08.2023

Information about authors

Olexandra Yu. Filippova, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine 2, Phthysiology, Occupational Diseases and Clinical Immunology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: filippova404dsma@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8596-3556

Volodymyr V. Kryvoshei, PhD Student, Department of Internal Medicine 2, Phthysiology, Occupational Diseases and Clinical Immunology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: krlvli82@gmail.com; phone: +380(95)4011621; https://orcid.org/0000-0002-4382-3934

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 present work is part of the research topic of the Department of Internal Medicine 2 and Phthysiology of the Dnipro State Medical University "Cardiovascular risk, vascular pattern, markers of fibrosis and metabolism of adipose tissue in patients with cardiovascular diseases in conditions of comorbidity: optimization of treatment, prognosis and prevention of complications", state registration No. 0118U006632.

Authors' contribution. Filippova O.Yu. — work concept and design, data collection and analysis, critical review, final approval of the article; Kryvoshei V.V. — data collection and analysis, responsibility for statistical analysis, writing the article.

Філіппова О.Ю., Кривошеї В.В.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Рівень панкреатичної фекальної еластази-1 та ризик кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним з артеріальною гіпертензією

Резюме. Актуальність. Хронічний панкреатит та мальнутриція асоціюються із серцево-судинними захворюваннями й серцево-судинними подіями. Водночас роль зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози як фактора ризику серцево-судинних подій невідома. **Мета дослідження:** оцінити рівень панкреатичної фекальної еластази-1 у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним з артеріальною гіпертензією, та визначити взаємозв'язок із кардіоваскулярним ризиком. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 110 хворих із хронічним панкреатитом: 46 чоловіків та 64 жінки віком 45–65 років. Першу групу становили особи з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії, другу — пацієнти тільки з хронічним панкреатитом. В усіх хворих визначали вміст загального холестерину, тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ) та дуже низької щільності, панкреатичної фекальної еластази-1, загального білка, сироваткові рівні альбуміну, заліза, вітаміну D, цинку та магнію. **Результати.** У 1 групі було вірогідно більше випадків тяжкої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози та менше хворих із нормальним рівнем панкреатичної фекальної еластази-1 ($p < 0,05$). Також у цій групі дуже високий серцево-судинний ризик реєстрували вірогідно частіше — в 11,5 % випадків ($p < 0,05$). Окрім артеріальної

гіпертензії, одними з основних факторів кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із хронічним панкреатитом були ожиріння та збільшена маса тіла (70,9 %). Підвищені рівні ТГ, ХС ЛПНЩ та загального холестерину відмічалися відповідно у 86,4; 94,5 та 91,8 % хворих на хронічний панкреатит, поєднаний із артеріальною гіпертензією, а зниження рівня ХС ЛПВЩ — у 34,5 % ($p < 0,05$). Пацієнти 1 групи мали вірогідно вищі показники ТГ, ЛПНЩ, загального холестерину та нижчий рівень ЛПВЩ порівняно з 2 групою ($p < 0,05$). Установлено вірогідну зворотну кореляцію між рівнем панкреатичної фекальної еластази-1 та вмістом ТГ, коефіцієнтом атерогенності, показником за шкалою SCORE2 ($r = -0,43$, $p < 0,05$; $r = -0,52$, $p < 0,05$; $r = -0,48$, $p < 0,05$ відповідно) у пацієнтів 1 групи, а також вірогідний прямий зв'язок із рівнем ЛПВЩ ($r = 0,50$; $p < 0,05$). **Висновки.** Поєднаний перебіг хронічного панкреатиту із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози та артеріальної гіпертензії асоціюється із підвищеним кардіоваскулярним ризиком. Зниження рівня панкреатичної фекальної еластази-1 та мальнутриція можуть бути пов'язаними зі збільшенням частоти дисліпідемій та зростанням ризику серцево-судинних подій у цієї категорії хворих.

Ключові слова: кардіоваскулярний ризик; зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози; мальнутриція

UDC 616-003.826+616-002.16/591.436.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.3.2023.553>

V.I. Didenko, I.A. Klenina, O.I. Hrabovska, Yu.A. Gaidar,
O.O. Halinskyi, V.A. Karachynova, D.F. Mylostyva

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

Liver structure and fibrosis markers in modeling alcohol-induced liver injury and correction of detected disorders

Abstract. Background. Chronic alcohol use leads to alcoholic liver fibrosis. Today, a sufficient number of scientific studies are focused on the pathometabolic mechanisms of liver fibrosis development and formation in animal models. The purpose of our study was to investigate structural changes and liver stiffness, biochemical markers of fibrosis in rats with chronic alcoholic liver injury (CALI) modeling and to evaluate the changes of these parameters with different types of treatment. **Materials and methods.** Eighty-nine rats were divided into experimental groups depending on the duration of alcohol exposure (4 and 12 weeks) and the corresponding type of correction (metadoxine and prebiotic). **Results.** When modeling CALI at week 4, morphological studies revealed moderate large-droplet fatty hepatosis and mild fibrosis in the central venule of the liver lobes. After 12 weeks of forced alcoholization, with more pronounced general intoxication, hepatocytes have dystrophic changes such as appearance of single or grouped dystrophic cells in the parenchyma. A combination of protein and fatty dystrophy was more common. Elastography allowed to detect structural changes in the liver at the early stages of fibrosis formation when modeling CALI for 12 weeks. There were also changes in the levels of biochemical parameters: free and protein-bound hydroxyproline, glycosaminoglycans. According to the results of elastography, liver stiffness in rats increased maximally after prebiotic correction in all approaches compared to the controls. After correction of CALI, both early- and long-term, fibrosis markers normalized in rat liver homogenate after administration of metadoxine and prebiotic. After prebiotic correction at week 12 of alcoholization, we observed a 12% decrease in liver parenchymal stiffness in the CALI modeling group and a 19% decrease ($p < 0.05$) in the placebo group. After correction with metadoxine, there was a 1.5-fold increase in free hydroxyproline levels in rat liver homogenate at week 12 and a 1.2-fold increase in glycosaminoglycans ($p < 0.05$) at week 4 compared to the CALI modeling group. **Conclusions.** Long-term alcoholization of animals led to the development of dystrophic changes in hepatocytes, protein and fatty degeneration, and an increase in the number of capillaries. Against this background, liver stiffness and biochemical parameters changed. After correction with metadoxine and prebiotic, changes in the liver stiffness and fibrosis markers were observed at week 12 of CALI modeling.

Keywords: fibrosis; chronic liver damage; hydroxyproline; glycosaminoglycans; liver stiffness; morphological studies

Introduction

Nowadays in the world, there are hundreds of millions of patients with liver fibrosis due to excessive alcohol consumption [18]. Alcoholic liver disease (ALD) covers a wide range of illnesses initiated by simple steatosis, which can progress to more severe pathologies such as alcoholic hepatitis, fibrosis, cirrhosis and, in extreme cases, hepatocel-

lular carcinoma, because the liver is the main site of ethanol metabolism. Chronic use of ethanol can cause disease by interfering with the nutritional status of the body through changes in nutrient absorption and/or metabolism and may contribute to the progression of liver damage. Liver fibrosis is an important health problem due to high morbidity and mortality. Better understanding of the factors that facili-

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

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

Для кореспонденції: Грабовська Олена, науковий співробітник науково-дослідного сектору, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: elnikolenko@gmail.com; тел.: +380(98)4127401

For correspondence: Olena Hrabovska, Research Fellow at the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: elnikolenko@gmail.com; phone: +380(98)4127401

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

tate the transition from acute to chronic progressive ALD is needed to identify people at risk and refine diagnostic and therapeutic approaches [1, 6].

Elastography is a modern non-invasive diagnostic method for determining liver stiffness, signs of steatosis and fibrosis stage. The difficulty of diagnosis and differential diagnosis of liver damage caused by the almost complete absence of specific signs, especially in the early stages of the disease, defines the importance of studying the main liver stiffness coefficients and their relationship with biochemical markers of liver damage as modern methods of detecting the development and progression of fibrosis [3, 5].

As a result of the influence of different factors or inflammatory processes, an excessive accumulation of extracellular matrix proteins, in particular collagen, leads to fibrosis of parenchymal organs. Hydroxyproline (HP) is a non-proteinogenic amino acid that is synthesized by posttranslational hydroxylation of proline during collagen biosynthesis. Its level in liver tissue, blood serum and urine is an excellent limiting factor that can correctly reflect the progression of liver fibrogenesis [21, 23].

Glycosaminoglycans (GAG) as biomarkers for cancer and other chronic diseases including hepatocellular carcinoma, liver fibrosis, ovarian cancer, prostate cancer, gastric carcinoma and carcinoma of the pancreas were the focus of many recent studies [4, 9, 19]. In addition, GAG-based diagnostic methods usually focus on the analysis of GAG structure and concentration [12]. Elevated serum GAG levels positively correlate with disease progression in liver fibrosis and cirrhosis [14].

Modeling of human diseases in animals plays an important role in the study of pathogenic processes due to easy management and elimination of clinical trials and financial or ethical problems [7]. However, it is difficult to unify the results of these studies due to many methods of modeling and its different qualities [22]. In recent decades, a wide variety of animal models for ALD has been developed with different results. Finding the “ideal” experimental model for ALD would help study the pathogenesis and, consequently, develop new therapeutic strategies for the treatment of ALD [20].

The purpose of our study was to investigate structural changes and liver stiffness, biochemical markers of fibrosis in rats with chronic alcoholic liver injury (CALI) modeling and to evaluate the changes of these parameters with different types of treatment.

Materials and methods

The study was conducted following the standards of the European Convention of Bioethics (1997), the provisions of EU Directive 2010/63 of September 22, 2010, the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes, general ethical principles experiments on animals, approved by the law of Ukraine (No. 3447-IV dated August 4, 2017) “On protection of animals from cruel treatment” by the decisions of the First National Congress of Ukraine on Bioethics (“General ethical principles of animal experiments”, 2001). Local bioethics committee approved the study (protocol No. 2 dated March 21, 2023).

Eighty-nine laboratory rats (weight 180–230 g) were used to solve the set tasks. The animals were kept in standard conditions and received a standard diet that quantitatively and qualitatively provided their physiological needs.

Animals were divided into the following groups:

1) intact group (controls) consisted of 15 healthy animals that throughout the study period were in the same conditions and on the same diet as the experimental groups;

2) I group (n = 38) — 4 weeks of CALI modeling:

— Ia group (n = 15) — modeling of CALI by two-phase alcoholization with ethanol aqueous solution, with chronicity of the pathological process of 4 weeks;

— Ib group (n = 8) — CALI 4 weeks + metadoxine, 30 days of the standard diet with the addition of metadoxine (Liveria IC) at a dose of 320 mg/kg for a day;

— Ic group (n = 8) — CALI 4 weeks + prebiotic, 30 days of the standard diet with prebiotic (Hylak forte) added in food at a dose of 2.8 ml/kg for a day;

— Id group (n = 7) — CALI 4 weeks + placebo, 30 days of the standard diet with placebo (drinking water) added in food at a dose of 1 ml for a day;

3) II group (n = 36) — 12 weeks of CALI modeling:

— IIa group (n = 16) — modeling of CALI by two-phase alcoholization with ethanol aqueous solution, with chronicity of the pathological process of 12 weeks;

— IIb group (n = 7) — CALI 12 weeks + metadoxine, 30 days of the standard diet with the addition of metadoxine (Liveria IC) in food at a dose of 320 mg/kg for a day;

— IIc group (n = 6) — CALI 12 weeks + prebiotic, 30 days of the standard diet with the addition of prebiotic (Hylak forte) in food at a dose of 2.8 ml/kg for a day;

— IId group (n = 7) — CALI 12 weeks + placebo, 30 days of the standard diet with the addition of placebo (drinking water) in food at a dose of 1 ml for a day.

CALI was simulated after 48 hours of food deprivation by performing forced intermittent alcoholization for 5 days with repetition in 2 days, by intraperitoneal administration of 16.5% ethanol solution in 5% aqueous glucose solution at the rate of 4 ml ethanol per 1 kg animal weight. After 14 days of forced alcoholization, rats were transferred to semi-forced alcoholization, that is, animals used 15% aqueous ethanol solution as their sole source of drinking. The animals were euthanized by administering a lethal dose of ketamine at a dose of 200 mg/kg.

For histological studies, the biopsies were fixed in a 10.0% solution of neutral formalin, dehydrated in alcohols of increasing concentration, and embedded in paraffin. Histological sections of 3–5 μ m thick were stained with hematoxylin and eosin, according to Mallory’s modification of Slinchenko, and mounted on slides. The microscopic structure of the organ, the presence and nature of dystrophic changes, infiltration of inflammatory cells, and the state of portal tracts were evaluated [1].

The structure of the liver was studied by evaluating the stiffness of the tissue (kPa) using shear wave elastography (SWE) on the Ultima PA ultrasound machine (Ukraine). To exclude the influence of anatomical, physical, and physiological factors that could alter measurements, 3 measurement approaches were used: lifetime (*in vivo*), decapitated, and phantom (*in vitro*). Stiffness measurements were carried out

with a linear sensor, 5 measurements in each approach, with the calculation of average data. For ultrasound examination in 2D mode, the area of liver parenchyma without vessels and artifacts was selected. Control volume — 5 mm wide in the area of interest 10 mm. The quantitative value of liver stiffness was determined automatically (in kPa).

The phantom is a device for studying the stiffness of isolated rat liver *in vitro*, which looks like a cuvette (5 × 5 × 15 cm) filled with saline at 36–37 °C. The bottom of the cuvette was covered with a layer of material that does not create echoes. At a depth of 5 cm from the surface of the immersion liquid, a rat liver sample was placed on a special acoustically transparent mesh area, which did not generate acoustic noise but allowed the test sample to be held at a certain distance from the ultrasonic transducer, which prevented its deformation [3].

10% liver homogenate was prepared on 0.1 g phosphate buffer (pH 7.4) using a Dounce homogenizer with a Teflon pestle, centrifuged for 15 minutes at 5000 g. The supernatant was used for further research. The presence of fibrosis was assessed by the content of biochemical markers in the liver homogenate — HP free (HPf), HP protein-bound (HPp/b) and GAG. The content of GAG was evaluated by Rimington's method, HPp/b and HPf — by Osadchuk's method [2, 13].

Descriptive statistics was used for statistical analysis of the obtained material: comparisons of average values of variables were carried out using Student's t-test on the normal distribution of data features expressed on the interval scale. The differences obtained by the method of paired comparisons were considered valid at $p < 0.05$.

Results and discussion

After 4 weeks of alcoholization (Ia group), the liver cells were swollen and showed signs of vacuolar and fatty degeneration. There were necrotically altered hepatocytes. Against the background of severe focal diffuse fatty and hydropic

dystrophy, the beam-radial structure of the liver lobes in animals was fuzzy, blurred (Fig. 1).

There was significant vascular dilation and perivascular edema, loosening of the walls, plasmorrhages, tortuosity of the vessels and uneven blood filling, as well as a significant expansion of the hepatic sinusoids. The stasis of red blood cells and lymphocytes was determined.

Therefore, in the simulation of CALI, moderate granular fatty hepatosis and mild fibrosis in the venule area of the hepatic lobes were registered.

After 12 weeks of forced alcoholization (IIa group), hepatocytes had dystrophic changes such as the appearance of single or clustered dystrophic cells in the parenchyma. A more common phenomenon was a combination of protein and fatty dystrophy (Fig. 2).

A significant number of “balloon” cells (the final form of hydropic dystrophy) was observed, which look like fluid-filled balloons with a nucleus in the center altered in shape. These cells were found both singly and in clusters, which is ultimately a manifestation of focal collisional necrosis. Moreover, an increase in the number of capillaries was observed in animals at week 12 of the experiment, indicating increased vascularization under the influence of alcohol.

SWE in the control rats found that the median of liver stiffness (Eavg, kPa) was more than 1.5 times higher with the decapitation approach — 8.33 kPa; when animals were exsanguinated, liver stiffness was 51 % ($p < 0.01$) higher than that *in vivo* (Fig. 3). This may indicate the revealed dependence of liver parenchyma stiffness on the influence of the functional state of the circulatory system (the bloodless state) and the local pressure of neighboring organs of the abdominal and thoracic cavities (acoustic phantom).

In rats of Ia group, liver stiffness increased only *in vivo* by 26 % ($p < 0.01$) compared to the controls. It was an early stage of 4 weeks. The maximum liver stiffness was found in rats of IIa group: by 30 % *in vivo* ($p < 0.01$), by 26 % in decapitated ($p < 0.01$), by 15 % *in vitro* ($p < 0.05$) compared to

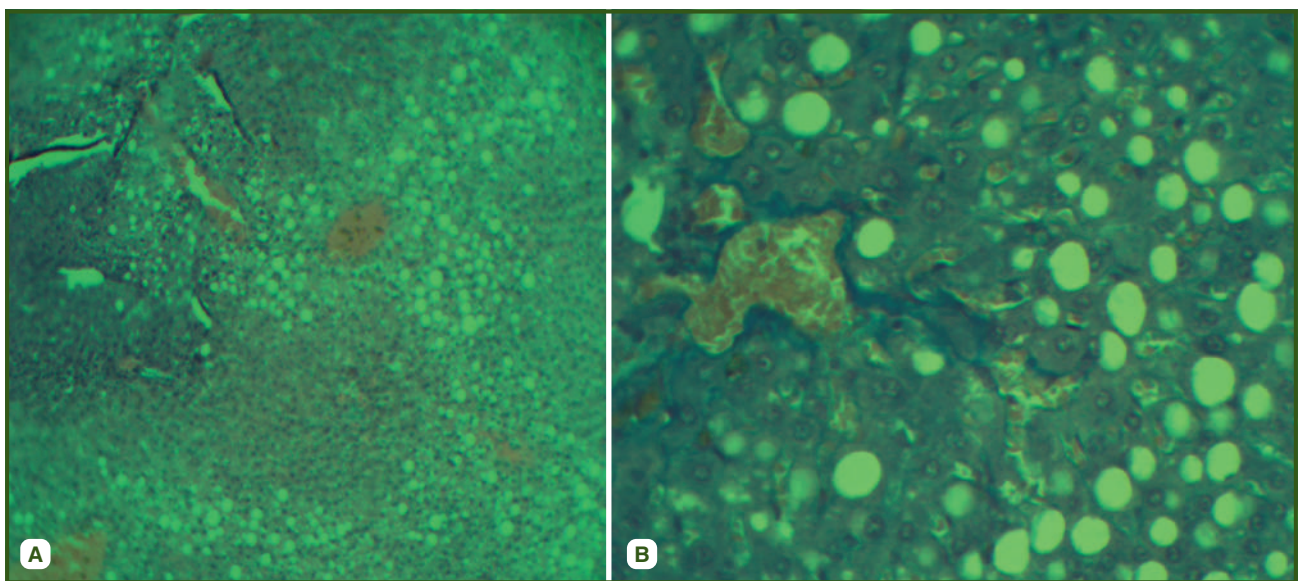


Figure 1 — Modeling of CALI for 4 weeks (Ia group): A) area of large droplet fat accumulation in the hepatic lobe, staining with hematoxylin-eosin, 100×; B) mild perihepatocellular and pericapillar fibrosis in the area of the central venule, staining by Mallory-Slinchenko, 200×

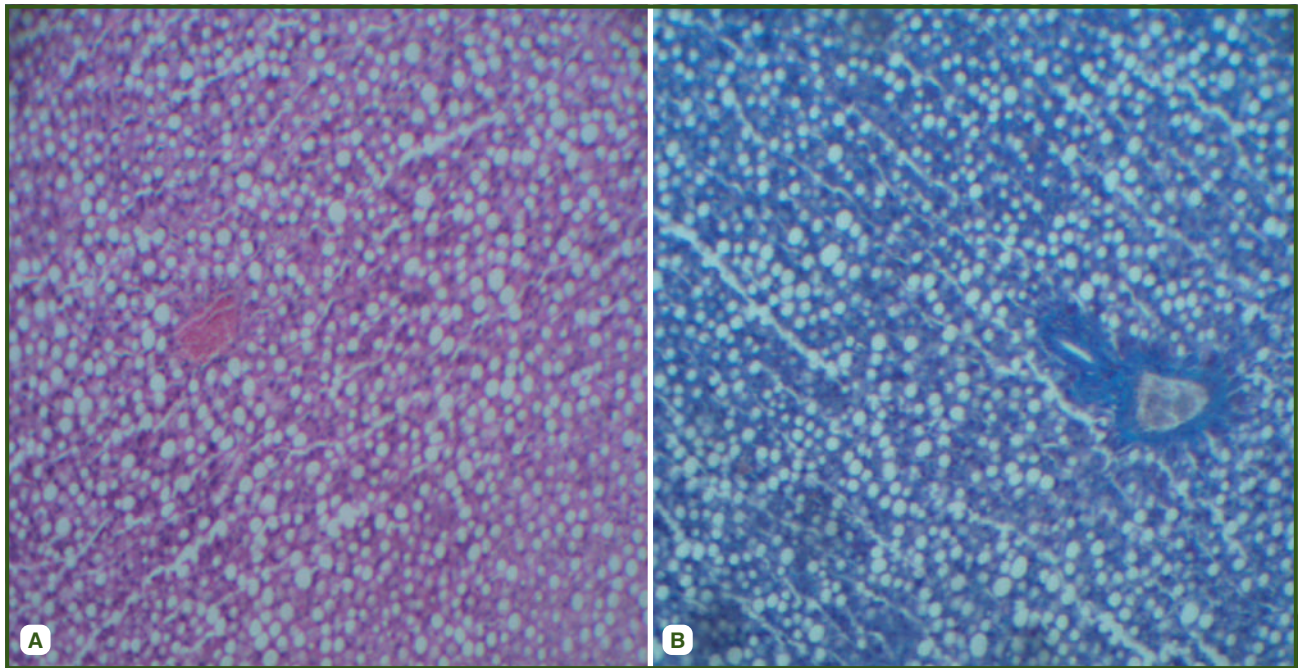
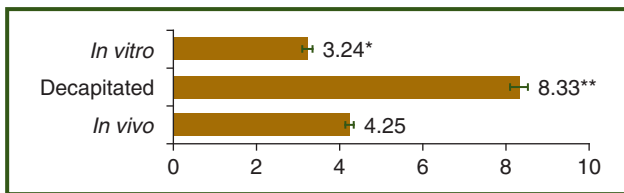


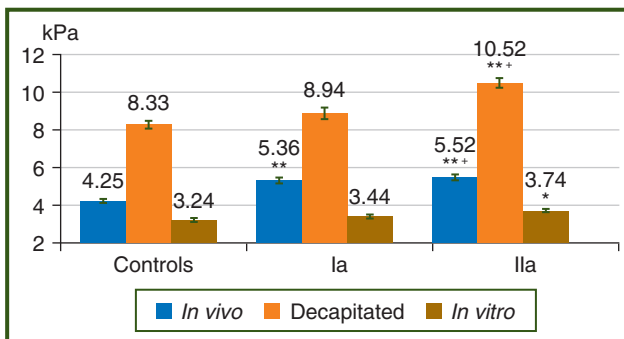
Figure 2 — Microscopic changes in the liver of rats under the influence of alcohol at week 12 of the experiment (IIa group): A) fine droplet fatty degeneration of the liver, staining with hematoxylin-eosin, 100x; B) large fat droplets in hepatocytes, staining by Mallory-Slinchenko, 100x



Note: significance of the difference with the *in vivo*: * — $p < 0.01$; ** — $p < 0.001$.

Figure 3 — Indicators of liver elastography in the control group rats under different measurement conditions

the controls (Fig. 4). The stiffness of the liver parenchyma increased with increasing duration of simulation from 4 to 12 weeks: by 18 % in decapitated and by 7 % *in vitro* ($p < 0.05$) compared to Ia group.



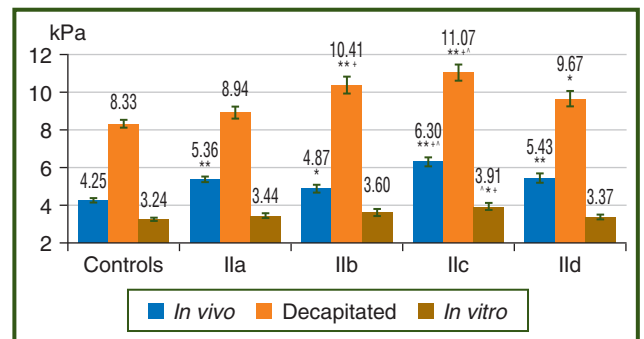
Notes: * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$ — significance of the difference in comparison with the control group; + — $p < 0.05$ — significance of the difference in comparison with Ia group.

Figure 4 — Liver stiffness in the experimental rats (3 approaches: *in vivo*, decapitation, phantom) after 4 (Ia group) and 12 weeks (IIa group) of modeling CALI

The results of SWE in rats of Ic group showed that liver stiffness increased maximally after the prebiotic correction in all approaches compared to the controls: by 48 % *in vivo*, by 33 % with a decapitated approach and by 21 % in phantom ($p < 0.05$) (Fig. 5). Compared with the placebo group (Id), the indicators of the liver parenchyma stiffness were 16 % higher ($p < 0.05$) *in vivo* and *in vitro* and 15 % higher in the decapitated animals ($p < 0.05$).

After correction with metadoxine (Ib group), the stiffness of the liver remained increased compared to the control group *in vivo* and decapitated state by 14 and 25 %, respectively ($p < 0.05$), but had not significant differences in acoustic phantom.

When comparing liver stiffness in rats of IIa group with the controls, an increase by 30 % was found *in vivo* and by 26 % in the decapitated approach ($p < 0.05$) (Fig. 6).



Notes: * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$ — significance of the difference in comparison with the controls; + — $p < 0.05$ — significance of the difference in comparison with Ia group; ^ — $p < 0.05$ — significance of the difference in comparison with Id group.

Figure 5 — Liver stiffness in rats of I group before and after correction

It was found that the stiffness of the liver parenchyma was higher in all subgroups of II group compared to the controls (Fig. 6), with the exception of the values measured under the conditions of the acoustic phantom (*in vitro*) in IIb group, where they did not have significant differences in comparison with the controls.

It should be noted that the analysis of numerical results characterizing the liver elasticity in rats after medicinal correction in the context of simulating chronic alcohol-induced liver damage demonstrated that liver stiffness *in vivo* in animals receiving probiotics was 12 % ($p < 0.05$) lower than before correction (IIa group) and 19 % ($p < 0.01$) lower than in the placebo group (IIc). This is the most favorable outcome of correction, although this indicator still remained 15 % ($p < 0.05$) higher than the value of the control group. This may be associated with the insufficient duration of correction for the complete restoration of liver tissue elasticity after prolonged alcohol-induced damage.

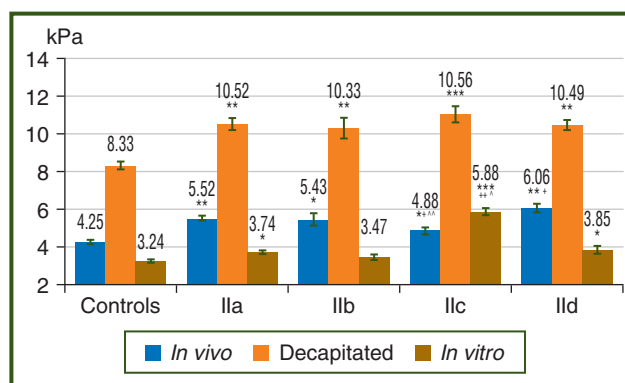
It was found that when the modeling CALI, fibrosis markers changed at weeks 4 and 12 (Table 1). It is known that HPf is formed after the breakdown of collagen. The level of HPf significantly decreased in Ia and IIa groups by 1.5 times ($p < 0.001$). GAG level significantly decreased in all groups: in Ia group by 1.8 times ($p < 0.001$), in IIa — by 1.7 times ($p < 0.01$) compared to the controls.

When modeling CALI (4 weeks) after the introduction of metadoxine and prebiotic to animals in the early terms, HPf level significantly decreased in Ic group, by 1.6 times ($p < 0.01$) compared to Ia group. The content of GAG significantly increased in group Ib, by 1.3 times ($p < 0.01$) compared to Ia group.

A decrease in HPf by 1.8 times was observed in IIc group ($p < 0.01$) compared to IIa group after introduction of prebiotic and metadoxine in animals when modeling CALI for 12 weeks. The level of GAG decreased in all groups, but changes were significant in IIc group, by 1.7 times compared to IIa group ($p < 0.01$).

Over the past decades, researchers have been actively working to create an “ideal” experimental model of alcoholic liver injury, which would allow to study pathogenetic mechanisms and to develop new therapeutic strategies for the treatment of CALI [16, 22].

Analysis of the histological studies data made it possible to conclude that chronic alcohol intoxication leads to significant morphological and functional disorders of the liver at the cellular level. This is characterized by dystrophic



Notes: * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$, *** — $p < 0.001$ — significance of the difference in comparison with the controls; * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.001$ — significance of the difference in comparison with IIa group; ^ — $p < 0.05$, ^^ — $p < 0.01$ — significance of the difference in comparison with IIc group.

Figure 6 — Liver stiffness indicators in rats of II group

changes, destruction of some liver cells, as well as changes in vascularization rate, and a decrease in the energy-forming and protein-synthesizing functions of hepatocytes. This phenomenon can be considered as an activation of the compensatory properties of the liver [20, 23, 25].

Our previous work has shown that early alcoholization of animals led to the development of fatty degeneration, but it did not affect the stiffness of the liver parenchyma [3]. The SWE data of current study demonstrated that liver stiffness changed by week 12 of CALI modeling.

In model of alcoholic hepatitis, it was shown that colchicine treatment, for example, significantly restored the level of hepatic HP compared to the control group ($p < 0.05$). Cilostazol treatment (5 mg/kg/day) did not significantly change the level of hepatic HP, but significantly decreased it compared to the controls ($p < 0.05$) when administered at doses of 10 and 20 mg/kg/day. Cilostazol treatment (10 mg/kg/day) without alcohol did not significantly change the level of hepatic HP compared to the control group [9]. In modeling of CALI for 4 and 12 weeks, an imbalance was found in HPf and HPp/b content that indicates fibrotic changes in the liver of rats. Apparently, the synthesis and degradation of collagen are more active in the early stages of modeling steatosis and hepatic fibrosis, but later, collagen metabolism in the liver decreases. The observed decrease in GAG level in rat liver homogenate may indicate low intercellular catabolism of connective tissue.

Table 1 — Parameters of fibrosis markers in the liver homogenate of experimental animals when modeling CALI ($M \pm m$)

Indicators	Controls	Ia	Ib	Ic	Id	IIa	IIb	IIc	IIld
HPf, $\mu\text{mol/g}$ of tissue	118.56 \pm 9.36	72.68 \pm 7.80**	49.76 \pm 9.60	44.06 \pm 3.38*	38.70 \pm 8.08#	105.67 \pm 15.68	100.63 \pm 11.73	56.36 \pm 4.38†	136.20 \pm 66.55
HPp/b, $\mu\text{mol/g}$ of tissue	624.25 \pm 17.77	629.74 \pm 168.77	325.80 \pm 50.25	430.30 \pm 171.09	325.74 \pm 82.06	422.34 \pm 76.27*	549.98 \pm 47.79	394.22 \pm 80.78	318.60 \pm 63.73
GAG, $\mu\text{mol/g}$ of tissue	7.33 \pm 0.96	4.07 \pm 0.31**	5.35 \pm 0.32†	4.72 \pm 0.29	4.53 \pm 0.58	4.27 \pm 0.53*	3.32 \pm 0.14	2.54 \pm 0.16†	3.66 \pm 0.45

Notes: * — $p < 0.01$, ** — $p < 0.001$ — the difference from the control and experimental group is statistically significant; # — $p < 0.05$, ## — $p < 0.01$ — the difference from the experimental and Ia group is statistically significant; † — $p < 0.01$ — the difference from the experimental and IIa group is statistically significant.

According to our research, after correction of CALI, fibrosis markers normalized in liver homogenate, especially after administration of metadoxine to rats. Metadoxine makes liver restoration faster due to reduced level of glutathione in the liver, as well as enhanced oxidation of ethanol and acetaldehyde based on preclinical results. The half-life of ethanol in the blood also significantly reduces with single intravenous injection of metadoxine at a dose of 900 mg (from 6.7 to 5.4 hours) [7]. Metadoxine is a chemical compound that is synthesized *in vitro* by crystallization of two molecules and consists of L-2-pyrrolidone-5-carboxylate (pyroglutamic acid) and pyridoxine (vitamin B₆). This drug also has antioxidant properties, reduces alcohol consumption and activity of liver enzymes according to research [24]. In a clinical trial, there was a decrease in the development of encephalopathy and hepatorenal syndrome after treatment of patients receiving combined therapy with metadoxine [16].

In our research, prebiotic correction has led to a significant decrease of HPf in liver homogenate compared to the groups of both early- and long-term CALI. After prebiotic correction, changes in levels of fibrosis markers were observed at week 12 of CALI modeling.

Given the characteristics of the results obtained, it may be promising to combine all three factors during the correction (rehabilitation) of experimental alcoholic liver fibrosis, further research is required to clarify this hypothesis.

Conclusions

1. After 4 weeks, the initial signs of dystrophic changes were detected in the liver parenchyma of rats with modeled CALI, with a deterioration of the morphological picture at week 12, when an increase in the number of capillaries was observed, and protein and fatty degeneration was detected.

2. CALI modeling for 4 weeks caused an increase in liver parenchymal stiffness by 26 % ($p < 0.05$) and its increase by 30 % ($p < 0.05$) at week 12 compared to the control group. Significant changes in the levels of fibrosis markers in the rat liver homogenate at weeks 4 and 12 of CALI modeling were revealed: the level of HPf significantly decreased by 1.5 times ($p < 0.001$) at week 4, the content of GAG — by 1.8 ($p < 0.001$) and 1.7 times ($p < 0.01$), respectively, compared to the control group.

3. After 30 days of prebiotic correction, a decrease in liver parenchymal stiffness by 12 % ($p < 0.05$) was found in IIa group and by 19 % ($p < 0.05$) in the placebo group (IIb) at week 12 of alcoholization. After correction with metadoxine (IIb), we observed a 1.5-fold increase in HPf in rat liver homogenate at week 12, and a 1.2-fold increase in GAG ($p < 0.05$) at week 4 compared with the CALI-modeled group.

References

1. Жорсткість паренхіми печінки щурів при моделюванні стеатозу аліментарного генезу та його корекції / В.І. Діденко та ін. *Проблеми екології та медицини*. 2019. № 5–6. С. 36–41. doi: 10.31718/тер.2019.23.5–6.06.
2. Методи визначення глікопротеїнів та їх компонентів з діагностичною метою у змішаній слині у дітей з гастроудеальної патологією: методичні рекомендації. Київ, 2015. 19 с.

3. Взаємозв'язок між морфологічними змінами печінки та жорсткістю її паренхіми при моделюванні алкогольного та токсичного гепатиту / Ю.М. Степанов та ін. *Журнал Національної Академії Медичних Наук України*. 2017. № 23(3–4). С. 196–204.

4. *Glycosaminoglycans: Carriers and Targets for Tailored Anti-Cancer Therapy* / A. Berdiaki et al. *Biomolecules*. 2021. Vol. 11(3). P. 395. doi: 10.3390/biom11030395.

5. Bertola A. *Rodent models of fatty liver diseases*. *Liver Research*. 2018. Vol. 2(1). P. 3–13. doi: 10.1016/j.livres.2018.03.001.

6. *Identification of key metabolic changes during liver fibrosis progression in rats using urine and serum metabolomics approach* / H. Chang et al. *Springer Science and Business Media LLC*. 2017. Vol. 7(1). P. 11433. doi: 10.1038/s41598-017-11759-z.

7. Di Miceli M., Gronier B. *Pharmacology, Systematic Review and Recent Clinical Trials of Metadoxine*. *Rev Recent Clin Trials*. 2018. Vol. 13(2). P. 114–125. doi: 10.2174/1574887113666180227100217.

8. Gabr S.A., Alghadir A.H., Sherif Y.E., Ghfar A.A. *Hydroxyproline as a Biomarker in Liver Disease*. *Biomarkers in Disease*. *Dordrecht*; 2017. P. 471–491.

9. Ghadie N.M., St-Pierre J.P., Labrosse M.R. *The Contribution of Glycosaminoglycans/Proteoglycans to Aortic Mechanics in Health and Disease: A Critical Review*. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2021 Dec. Vol. 68(12). P. 3491–3500. doi: 10.1109/TBME.2021.3074053.

10. *Rodent Models of Alcoholic Liver Disease: Role of Binge Ethanol Administration* / S. Ghosh Dastidar et al. *Biomolecules*. 2018. Vol. 8(1). P. 3. doi: 10.3390/biom8010003.

11. Habash N.W., Sehrawat T.S., Shah V.H., Cao S. *Epi-genetics of alcohol-related liver diseases*. *JHEP Rep*. 2022. Vol. 4(5). P. 100466. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100466.

12. Han K., Zhang Y., Yang Z. *Cilostazol protects rats against alcohol-induced hepatic fibrosis via suppression of TGF- β 1/CTGF activation and the cAMP/Epac1 pathway*. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019. Vol. 17. P. 2381–2388. doi: 10.3892/etm.2019.7207.

13. Hofman K., Hall B., Cleaver H., Marshall S. *High-throughput quantification of hydroxyproline for determination of collagen*. *Analit Biochem*. 2011. Vol. 417(2). P. 289–91. doi: 10.1016/j.ab.2011.06.019.

14. Kim J., Seki E. *Hyaluronan in liver fibrosis: basic mechanisms, clinical implications, and therapeutic targets*. *Hepatol Commun*. 2023 Mar. Vol. 7(4). P. e0083. doi: 10.1097/HCP.0000000000000083.

15. *Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease* / L.Z. Kong et al. *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20(11). P. 2712. doi: 10.3390/ijms20112712.

16. *Alcoholic liver disease: Utility of animal models* / A. Lamas-Paz et al. *World J Gastroenterol*. 2018. Vol. 24(45). P. 5063–5075. doi: 10.3748/wjg.v24.i45.5063.

17. Liu S.Y., Tsai I.T., Hsu Y.C. *Alcohol-Related Liver Disease: Basic Mechanisms and Clinical Perspectives*. *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22(10). P. 5170. doi: 10.3390/ijms22105170.

18. *Alcohol Consumption and Risk of Liver Fibrosis in People Living With HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis* / H. Lyu et al. *Front Immunol*. 2022. Vol. 18(13). P. 841314. doi: 10.3389/fimmu.2022.841314.

19. *Compositional Analysis of Glycosaminoglycans in Different Lung Cancer Types — A Pilot Study* / D. Pál et al. *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24(8). P. 7050. doi: 10.3390/ijms24087050.

20. Sehrawat T.S., Liu M., Shah V.H. The knowns and unknowns of treatment for alcoholic hepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. Vol. 5(5). P. 494-506. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30326-7.

21. Shouman M.M., Abdelsalam R.M., Tawfick M.M., Kenawy S.A., El-Naa M.M. Antisense Tissue Factor Oligodeoxynucleotides Protected Diethyl Nitrosamine/Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis Through Toll Like Receptor4-Tissue Factor-Protease Activated Receptor1 Pathway. *Front Pharmacol.* 2021. Vol. 12. P. 676608. doi: 10.3389/fphar.2021.676608.

22. Natural Recovery by the Liver and Other Organs after Chronic Alcohol Use / P.G. Thomes et al. *Alcohol Res.* 2021. Vol. 41(1). P. 5. doi: 10.35946/arcr.v41.1.05.

23. Wang Q., Chi L. The Alterations and Roles of Glycosaminoglycans in Human Diseases. *Polymers (Basel).* 2022. Vol. 4(22). P. 5014. doi: 10.3390/polym14225014.

24. Yang Y.M., Cho Y.E., Hwang S. Crosstalk between Oxidative Stress and Inflammatory Liver Injury in the Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23(2). P. 774. doi: 10.3390/ijms23020774.

25. Dynamic changes of key metabolites during liver fibrosis in rats / J. Yu et al. *World J Gastroenterol.* 2019. Vol. 25(8). P. 941-954. doi: 10.3748/wjg.v25.i8.941.

Received 01.08.2023

Revised 13.08.2023

Accepted 22.08.2023 ■

Information about authors

V.I. Didenko, MD, PhD, Senior Researcher, Doctor of Higher Category, 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; phone: +380(50)3200825, +380(67)5601228; https://orcid.org/0000-0001-8953-396X

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

O.I. Hrabovska, Research Fellow at the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: elnikolenko@gmail.com; phone: +380(98)4127401; https://orcid.org/0000-0001-6688-6623

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

O.O. Halinskyi, Researcher of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: alexejhalinskij@gmail.com; phone: +380(67)5676756; https://orcid.org/0000-0002-6754-0023

V.A. Karachynova, 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

D.F. Mylostyva, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: mylostivada@i.ua; phone: +380(97)2460639; https://orcid.org/0000-0002-3609-776x

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

Information about funding. The work was performed as part of research work "To study the clinical, biochemical and structural features of the formation of steatosis and fibrosis in patients with chronic diffuse liver disease" (state registration No. 0118U001834).

Authors' contribution. V.I. Didenko — research concept; I.A. Klenina, V.A. Karachynova — editing the article; O.I. Hrabovska — analysis of biochemical research; Yu.A. Gaidar — analysis of morphological research; O.O. Halinskyi — research design, research conduction; D.F. Mylostyva — collection and processing of materials.

Діденко В.І., Кленіна І.А., Грабовська О.І., Гайдар Ю.А., Галінський О.О., Карачинова В.А., Милостива Д.Ф.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Структура печінки та маркери фіброзу при моделюванні алкогольного ураження печінки й корекції виявлених порушень

Резюме. Актуальність. Хронічне вживання алкоголю призводить до алкогольного фіброзу печінки. На сьогодні багато наукових досліджень спрямовано на вивчення патометаболічних механізмів розвитку та формування фіброзу печінки у тваринних моделях. **Мета дослідження:** вивчення структурних змін та жорсткості печінки, біохімічних маркерів фіброзу при моделюванні хронічного алкогольного ураження печінки (ХАУП) у щурів та оцінка змін цих параметрів при різних типах корекції. **Матеріали та методи.** Вісімдесят дев'ять щурів були поділені на експериментальні групи залежно від терміну впливу алкоголю (4 й 12 тижнів) і виду корекції (метадоксин та пребіотик). У роботі використовували морфологічні методи, зсувноміхильову еластографію, біохімічні та статистичні методи. **Результати.** При моделюванні ХАУП на 4 тижні морфологічні дослідження виявили помірний крупнокрапельний жировий гепатоз та легкий фіброз у ділянці центральної венули печінкових часток. Після 12 тижнів примусової алкоголізації, коли загальна інтоксикація є більш вираженою, гепатоцити мають дистрофічні зміни, що виражаються появою в паренхімі поодиноких або зібраних в групи дистрофічних клітин. Частіше спостерігалось поєднання білкової та жирової дистрофії. Еластографія дозволила виявити структурні зміни в печінці на ранніх стадіях формування фіброзу при

моделюванні ХАУП упродовж 12 тижнів. Також змінювалися рівні біохімічних показників: вільного й білковозв'язаного гідроксипроліну, глікозаміногліканів. Після корекції ХАУП, як коротко-, так і довгострокового, уміст маркерів фіброзу в гомогенаті печінки щурів нормалізувався після введення метадоксину й пребіотика. Після корекції пребіотиком на 12 тижні алкоголізації спостерігалось зниження жорсткості паренхіми печінки на 12 % у групі моделювання ХАУП, на 19 % ($p < 0,05$) у групі плацебо-контролю. Після корекції метадоксином виявлено збільшення рівня вільного гідроксипроліну в гомогенаті печінки щурів в 1,5 раза на 12 тижні та збільшення глікозаміногліканів в 1,2 раза ($p < 0,05$) на 4 тижні порівняно з групою моделювання ХАУП. **Висновки.** Довгострокова алкоголізація тварин призвела до розвитку дистрофічних змін у гепатоцитах, білкової та жирової дистрофії, збільшення кількості капілярів. На цьому фоні змінювалися жорсткість печінки та біохімічні параметри. Після корекції метадоксином і пребіотиком зміни у показниках жорсткості печінки та рівнях маркерів фіброзу спостерігалися на 12 тижні моделювання ХАУП.

Ключові слова: фіброз; хронічне ураження печінки; гідроксипролін; глікозаміноглікани; жорсткість печінки; морфологічні дослідження

Взаємозв'язок між рівнем зонуліну й показниками вуглеводного обміну в пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу

Резюме. Мета дослідження: визначити взаємозв'язок між рівнем зонуліну і показниками вуглеводного обміну в пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки (МАЖХП) у поєднанні із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 78 пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу, яких було обстежено й розподілено на 2 групи. До першої групи входили 42 пацієнти з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу без синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР). До другої групи — 36 пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу і СНБР. Групу контролю становили 20 практично здорових осіб. Уміст зонуліну в сироватці крові визначали методом ELISA з використанням тест-систем IDK Zonulin ELISA, KR5601 (Immupodiagnostic AG, Німеччина). **Результати.** При дослідженні вмісту зонуліну в сироватці крові було виявлено вірогідне його підвищення в пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР — $70,78 \pm 2,09$ нг/мл і з СНБР — $82,64 \pm 2,71$ нг/мл порівняно з контрольною групою — $13,26 \pm 1,53$ нг/мл ($p < 0,001$). При порівнянні показників вуглеводного обміну було виявлено вірогідне підвищення рівня глюкози крові натще — $10,25 \pm 0,30$ ммоль/л і $10,43 \pm 0,33$ ммоль/л, інсуліну — $22,66 \pm 0,64$ мОд/л і $22,96 \pm 0,7$ мОд/л, індексу НОМА-IR — $10,4 \pm 0,4$ і $10,87 \pm 0,66$, HbA1c — $8,89$ (8,03–9,95) % і $8,61$ (8,02–10,34) %, С-пептиду — $5,44 \pm 0,06$ нг/мл і $5,95 \pm 0,10$ нг/мл у пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР і з СНБР відповідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Показники рівня глюкози плазми венозної крові натще, інсуліну, HbA1c та індекс НОМА-IR у пацієнтів першої та другої груп вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$), а рівень С-пептиду був вірогідно підвищеним у пацієнтів другої групи порівняно з пацієнтами першої групи ($p < 0,001$). При проведенні кореляційного аналізу між рівнем зонуліну в сироватці крові та показниками вуглеводного обміну в пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР і з СНБР було виявлено пряму кореляцію середньої сили з рівнем глюкози, інсуліну та індексом НОМА-IR і прямий слабкий кореляційний зв'язок між рівнем зонуліну в сироватці крові та HbA1c і С-пептидом. **Висновки.** У пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР і з СНБР виявили зростання зонуліну в сироватці крові, що свідчило про підвищення в них кишкової проникності. Уміст зонуліну в сироватці крові асоціювався з гіперглікемією та гіперінсулінемією. Отже, порушення проникності кишкового бар'єра патогенетично пов'язане з розвитком інсулінорезистентності.

Ключові слова: метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки; цукровий діабет 2 типу; синдром надмірного бактеріального росту; зонулін; вуглеводний обмін

Вступ

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) визнана печінковим проявом метаболічного синдрому, що асоціюється з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, дисліпідемією та серцево-судинними захворюваннями з поширеністю від 50 до 90 % у цих підгрупах пацієнтів [1–6].

Інсулінорезистентність (ІР) є ключовою патогенетичною ланкою метаболічного синдрому, що визначається як знижена здатність тканин реагувати на сигнали інсуліну і в даний час визнана найпоширенішим фактором ризику розвитку і прогресування МАЖХП [7].

Печінкова ІР спричинена порушенням інсулін-індукованої інгібіції синтезу глюкози в печінці з під-

вищеною стимуляцією ліпогенезу, що призводить до гіперглікемії, гіперліпідемії, стеатозу печінки і цукрового діабету 2 типу [8]. Інсулін контролює синтез глюкози в печінці шляхом регуляції ліполізу жирової тканини і таким чином зменшує надходження жирних кислот до печінки. Концентрація ацетил-КоА в печінці й активність піруваткарбоксилази знижуються, що призводить до зниження перетворення пірувату в глюкозу в печінці. При МАЖХП з ІР прискорений ліполіз у жировій тканині спричиняє підвищення синтезу глюкози в печінці, що додатково посилює ліпогенез *de novo* в печінці [9]. Печінковий ліпогенез *de novo* є біосинтетичним шляхом для генерації жирної кислоти з ацетил-КоА, який забезпечується субстратом переважно через гліколіз і метаболізм вуглеводів [10]. Гіперглікемія та гіперінсулінемія, пов'язана з ІР, сприяє порушенню метаболізму ліпідів у печінці шляхом підвищення активності білка, що зв'язує елемент вуглеводної реакції (Carbohydrate-responsive element-binding protein, ChREBP), і білка 1c, що зв'язує регуляторний елемент стеролу (Sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP-1c), головного регулятора ліпогенезу *de novo* в печінці [11]. Накопичення ліпідів, зокрема попередника тріацилгліцеролів — діацилгліцеролу, призводить до активації каскаду серинкінази, що пригнічує передачу сигналів інсуліну і призводить до розвитку ІР у печінці [12].

Багаточисленні дослідження свідчать про існування зв'язку між складом кишкової мікробіоти, порушенням проникності кишкового бар'єра і підвищеним рівнем ендотоксемії, що призводить до хронічного уповільненого запалення, яке сприяє підвищеній абсорбції моносахаридів з кишечника, розвитку гіперглікемії та інсулінорезистентності [13]. Дисбіоз вважають тригером щодо підвищеного синтезу зонуліну — білка, що є одним з регуляторів кишкової проникності [14]. Збільшення кількості грамнегативних бактерій роду *Bacteroidetes*, які продукують ліпополісахариди — активні компоненти ендотоксину, викликають вивільнення зонуліну, що залежить від MyD88 через зв'язування з рецептором хемокіну CXCR3. MyD88 — адапторний білок 88 первинної відповіді міелоїдної диференціації, за допомогою якого здійснюється активація сигнальних каскадів і стимуляція надмірної продукції прозапальних цитокінів і хемокінів клітинами Купфера і макрофагального запального протеїну-1 (MIP-1) [15]. Після вивільнення в просвіт тонкої кишки зонулін трансактивує рецептор епідермального фактора росту (EGFR) через активований протеазою рецептор 2 (PAR 2), що призводить до залежного від протеїнкінази С альфа (РСК-α) відкриття щільних міжклітинних контактів [16]. Під-

вищена кишкова проникність призводить до розвитку підвищеної парацелюлярної проникності, що дозволяє молекулам з молекулярною масою понад 3,5 кДа долати кишковий бар'єр і проникати мікробним антигенам у власну пластинку слизової оболонки, де вони можуть взаємодіяти з імунною системою [17].

Мета дослідження: визначити взаємозв'язок між рівнем зонуліну й показниками вуглеводного обміну в пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу.

Матеріали та методи

Дослідження було схвалено комісією з питань біотичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, протокол № 150 від 18.10.2021, і виконано на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини № 1 з 2021 по 2023 рік. Усі пацієнти, які брали участь у дослідженні, підписали інформовану згоду.

У дослідженні взяли участь 78 пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу, яких було обстежено й розподілено на 2 групи. До першої групи входили 42 пацієнти з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу без синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР). До другої групи — 36 пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу і СНБР. Групу контролю становили 20 практично здорових осіб. Загальна характеристика досліджуваних груп пацієнтів наведена в табл. 1.

Критеріями включення були пацієнти з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу, діагноз яких встановлювали за допомогою визначеного ступеня стеатозу (коефіцієнт затухання ультразвуку $\geq 2,20$ дБ/см) і критеріїв діагностики порушень показників вуглеводного обміну. Критеріями виключення з дослідження були: вірусні гепатити, спадкові, метаболічні та вроджені захворювання печінки, медикаментозно-індуковане ураження печінки, автоімунні гепатити, алкогольна жирова хвороба печінки, ЦД 1 типу, декомпенсований ЦД 2 типу, онкологічні захворювання, вагітність, відмова від участі в дослідженні.

Для діагностики МАЖХП у пацієнтів виконувалася ультразвукова стеатометрія, проведена апаратом Ultrason soneus P7 з конвексним датчиком 1–6 МГц для визначення ступеня стеатозу печінки за шкалою коефіцієнта затухання ультразвуку, запропонованою M. Sasso et al. [18].

Діагноз цукрового діабету 2 типу встановлювали згідно з рекомендаціями Американської діабетологічної асоціації 2023 року [19].

Для оцінки порушення вуглеводного обміну досліджувалися такі показники: рівень глюкози плазми венозної крові натще, інсулін, індекс НОМА-IR,

Таблиця 1 — Загальна характеристика досліджуваних груп пацієнтів

Показник	Група пацієнтів			p
	Перша	Друга	Контрольна	
Кількість пацієнтів	42	36	20	
Середній вік (роки)	56,76 ± 1,30	54,44 ± 1,17	51,53 ± 3,21	p = 0,161
Стать (жінки/чоловіки), %	55/45	61/39	65/35	

C-пептид, глікозильований гемоглобін (HbA1c), виконано пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) з 75 г глюкози.

Уміст зонуліну в сироватці крові визначали методом ELISA з використанням тест-систем IDK Zonulin ELISA, KR5601 (Immunodiagnostic AG, Німеччина).

H₂-дихальний тест з лактулозою виконували апаратом Advanced Hydrogen Breath Testing (Micro H₂ Meter).

Пакет програм Microsoft Office 2016, MedStat, версія 5.2 та EZR, версія 3.4.1 (R Foundation Statistical Computing) використовували для статистичної обробки отриманих результатів. При проведенні перевірки розподілу отриманих даних на нормальність використовували критерій Шапіро — Уїлка. При нормальному розподілі кількісні змінні описували середнім арифметичним значенням зі стандартним відхиленням (Mean ± SD), при відмінному від нормального — медіаною з першим і третім квантилями (Median (Q1-Q3)). Для перевірки відмінностей між 3 групами при нормальному розподілі даних використовували метод множинних порівнянь ANOVA, при відмінному від нормального — критерій Крускала — Уолліса. Для кореляційного аналізу між змінними розраховувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r). Відмінності між групами вважались вірогідно значимими при досягненні значення $p < 0,05$.

Результати

При дослідженні вмісту зонуліну в сироватці крові було виявлено вірогідне його підвищення в пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР — $70,78 \pm 2,09$ нг/мл і з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу і СНБР — $82,64 \pm 2,71$ нг/мл порівняно з контрольною групою — $13,26 \pm 1,53$ нг/мл ($p < 0,001$). При порівнянні рівня зонуліну в пацієнтів першої та другої груп спостерігалось вірогідне його підвищення в 1,2 раза в пацієнтів другої групи порівняно з пацієнтами першої групи ($p < 0,001$).

При порівнянні показників вуглеводного обміну (табл. 2) було встановлено вірогідне підвищення рівня глюкози крові натще і через 2 год після ПГТТ у 2,4 раза, інсуліну — у 2 рази, індексу НОМА-IR — у 5 разів, HbA1c — у 2 рази і C-пептиду — у 3,3 раза в пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР і з СНБР порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Вміст глюкози плазми венозної крові натще, інсуліну, HbA1c та індекс НОМА-IR у пацієнтів першої та другої груп вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$), а рівень C-пептиду в 1,1 раза був вірогідно підвищеним у пацієнтів другої групи порівняно з пацієнтами першої групи ($p < 0,001$).

При проведенні кореляційного аналізу між рівнем зонуліну в сироватці крові й показниками вуглеводного обміну (табл. 3, 4) у пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР і з СНБР було виявлено пряму кореля-

Таблиця 2 — Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за показниками вуглеводного обміну

Показник, одиниці вимірювання	Група пацієнтів		
	Перша (n = 32)	Друга (n = 28)	Контрольна (n = 25)
Глюкоза плазми венозної крові натще, ммоль/л	$10,25 \pm 0,3^{*,\#}$	$10,43 \pm 0,33^*$	$4,33 \pm 0,08$
Інсулін, мОд/л	$22,66 \pm 0,64^{*,\#}$	$22,96 \pm 0,7^*$	$11,4 \pm 0,3$
Індекс НОМА-IR	$10,4 \pm 0,4^{*,\#}$	$10,87 \pm 0,66^*$	$2,17 \pm 0,04$
HbA1c, %	$8,89 (8,03-9,95)^{*,\#}$	$8,61 (8,02-10,34)^*$	$4,56 (4,27-4,78)$
C-пептид, нг/мл	$5,44 \pm 0,06^*$	$5,95 \pm 0,1^{*,\#\#}$	$1,83 \pm 0,11$
Глюкоза плазми венозної крові через 2 год після ПГТТ, ммоль/л	$12,23 (11,99-12,89)^{*,\#}$	$12,33 (12,04-12,86)^*$	$5,05 (4,78-5,54)$

Примітки: * — $p < 0,001$ щодо групи контролю; # — $p > 0,05$ першої групи щодо другої групи; ## — $p < 0,001$ другої групи щодо першої групи.

Таблиця 3 — Кореляційні зв'язки між рівнем зонуліну і показниками вуглеводного обміну в пацієнтів першої групи ($p < 0,05$)

Показник	Зонулін у сироватці крові
Глюкоза плазми венозної крові натще, ммоль/л	$r = 0,342$
Інсулін, мОд/л	$r = 0,327$
Індекс НОМА-IR	$r = 0,436$
HbA1c, %	$r = 0,232$
C-пептид, нг/мл	$r = 0,224$
Глюкоза плазми венозної крові через 2 год після ПГТТ, ммоль/л	$r = 0,335$

Таблиця 4 — Кореляційні зв'язки між рівнем зонуліну і показниками вуглеводного обміну в пацієнтів другої групи ($p < 0,05$)

Показник	Зонулін у сироватці крові
Глюкоза плазми венозної крові натще, ммоль/л	$r = 0,345$
Інсулін, мОд/л	$r = 0,329$
Індекс НОМА-IR	$r = 0,437$
HbA1c, %	$r = 0,234$
C-пептид, нг/мл	$r = 0,226$
Глюкоза плазми венозної крові через 2 год після ПГТТ, ммоль/л	$r = 0,338$

цію середньої сили з рівнем глюкози, інсуліну та індексом НОМА-IR і прямий слабкий кореляційний зв'язок між рівнем зонуліну в сироватці крові та HbA1c і С-пептидом.

Обговорення

На даний час ведуться численні дослідження стану кишкової проникності при МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу, що базуються на дослідженні зонуліну як біомаркера кишкової проникності, який обернено регулює кишкову проникність у тонкій кишці шляхом модуляції міжклітинних щільних контактів і бере участь у забезпеченні вродженого імунітету кишечника [20].

Сучасним методом діагностики синдрому кишкової проникності є зонуліновий тест. Дослідження стану кишкової проникності в пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки і неалкогольним стеатогепатитом у роботі Hendy et al. [21] виявило підвищення кишкової проникності на підставі зростання рівня зонуліну в сироватці крові, також спостерігався позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем зонуліну і печінковими трансаміназами (АлАТ і АсАТ). Расіфіко et al. [22] зафіксували підвищення концентрації зонуліну в сироватці крові та його позитивний кореляційний зв'язок з тяжкістю стеатозу печінки.

Зростання рівня зонуліну в сироватці крові, що свідчило про підвищення кишкової проникності, дозволило Zhang et al. [23] і Moreno-Navarrete et al. [24] встановити кореляцію між концентрацією зонуліну й показниками вуглеводного обміну (рівнем глюкози крові, інсуліну, індексом НОМА-IR, HbA1c, С-пептидом) у пацієнтів із ЦД 2 типу і дітей з ожирінням та інсулінорезистентністю.

У нашому дослідженні ми продемонстрували, що в пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу і СНБР і пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР зростання концентрації зонуліну в сироватці крові вказувало на підвищення кишкової проникності. Для досягнення мети дослідження було проведено кореляційний аналіз щодо рівня зонуліну в сироватці крові та показників вуглеводного обміну. Встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями зонуліну та глюкози, а також інсуліну та індексом НОМА-IR і кореляційний зв'язок слабкої сили між вмістом HbA1c і С-пептиду.

Отримані результати кореляційного аналізу дають підставу стверджувати, що підвищення кишкової проникності асоціюється з гіперглікемією з тенденцією до підвищення HbA1c та гіперінсулінемією за даними вивчення рівня інсуліну і С-пептиду. Отже, порушення проникності кишкового бар'єра патогенетично пов'язане з розвитком інсулінорезистентності.

Висновки

1. У пацієнтів з МАЖХП у поєднанні із ЦД 2 типу без СНБР і з СНБР виявили зростання рівня зонуліну в сироватці крові, що свідчило про підвищення в них кишкової проникності.

2. Уміст зонуліну в сироватці крові асоціювався з гіперглікемією і гіперінсулінемією. Отже, порушення проникності кишкового бар'єра патогенетично пов'язане з розвитком інсулінорезистентності.

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

Інформація про фінансування. Не заявлено.

Внесок авторів. Дідик О.К., Чернявський В.В., Шупулін В.П. — концепція і дизайн дослідження; Дідик О.К. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Чернявський В.В. — редагування тексту.

Список літератури

1. *Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease* / K. Bambha et al. *Hepatology*. 2012. Vol. 55. № 3. P. 769-780. doi: 10.1002/hep.24726.
2. *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity* / J.D. Browning et al. *Hepatology*. 2004. Vol. 40. № 6. P. 1387-1395. doi: 10.1002/hep.20466.
3. *Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study* / G. Bedogni et al. *Hepatology*. 2007. Vol. 46. № 5. P. 1387-1391. doi: 10.1002/hep.21827.
4. *Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther.* 2011. Vol. 34. № 3. P. 274-285. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
5. *Ong J.P., Younossi Z.M. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. Clin Liver Dis.* 2007. Vol. 11. № 1. P. 1-16. doi: 10.1016/j.cld.2007.02.009.
6. *Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus* / N.C. Leite et al. *Liver international*. 2009. Vol. 29. № 1. P. 113-119. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01718.x.
7. *Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association* / G. Pagano et al. *Hepatology*. 2002. Vol. 35. № 2. P. 367-372. doi: 10.1053/jhep.2002.30690.
8. *The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease* / M. Hamaguchi et al. *Ann Intern Med.* 2005. Vol. 143. № 10. P. 722-728. doi: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00009.
9. *Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease* / R. Lomonaco et al. *Hepatology*. 2012. Vol. 55. № 5. P. 1389-1397. doi: 10.1002/hep.25539.
10. *Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects* / A. Gastaldello et al. *Gastroenterology*. 2007. Vol. 133. № 2. P. 496-506. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.068.
11. *Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms* / E. Bugianesi et al. *Diabetologia*. 2005. Vol. 48. № 4. P. 634-642. doi: 10.1007/s00125-005-1682-x.
12. *Petersen M.C., Shulman G.I. Roles of Diacylglycerols and Ceramides in Hepatic Insulin Resistance. Trends Pharmacol Sci.* 2017. Vol. 38. № 7. P. 649-665. doi: 10.1016/j.tips.2017.04.004.
13. *Brenner D.A., Paik Y.H., Schnabl B. Role of Gut Microbiota in Liver Disease. J Clin Gastroenterol.* 2015. Vol. 49. № 1. P. 25-27. doi: 10.1097/MCG.0000000000000391.
14. *Leung C., Rivera L., Furness J.B., Angus P.W. The role of the gut microbiota in NAFLD. Nat Rev Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 13. № 7. P. 412-425. doi: 10.1038/nrgastro.2016.85.

15. Ohlsson B., Orho-Melander M., Nilsson P.M. Higher Levels of Serum Zonulin May Rather Be Associated with Increased Risk of Obesity and Hyperlipidemia, Than with Gastrointestinal Symptoms or Disease Manifestations. *Int J Mol Sci.* 2017. Vol. 18. № 3. P. 582. doi: 10.3390/ijms18030582.
16. Interactions between Gut Microbiota and Immunomodulatory Cells in Rheumatoid Arthritis / H. Xu et al. *Mediators Inflamm.* 2020. P. 1430605. doi: 10.1155/2020/1430605.
17. Sturgeon C., Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers.* 2016. Vol. 4. № 4. e1251384. Published 2016 Oct 21. doi: 10.1080/21688370.2016.1251384.
18. Sasso M. et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes / M. Sasso et al. *Ultrasound Med. Biol.* 2010. Vol. 36. № 11. P. 1825-1835. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005.
19. Erratum. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl. 1): S19-S40 / N.A. ElSayed et al. *Diabetes Care.* 2023. Vol. 46. № 5. P. 1106. doi: 10.2337/dc23-er05.
20. Current Research on the Pathogenesis of NAFLD/NASH and the Gut-Liver Axis: Gut Microbiota, Dysbiosis, and Leaky-Gut Syndrome / T. Kobayashi et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. № 19. P. 11689. Published 2022 Oct 2. doi: 10.3390/ijms231911689.
21. Evaluation of circulating zonulin as a potential marker in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease / O.M. Hendy et al. *APMIS.* 2017. Vol. 125. № 7. P. 607-613. doi: 10.1111/apm.12696.
22. Increased circulating zonulin in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease / L. Pacifico et al. *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. № 45. P. 17107-17114. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.17107.
23. Circulating zonulin levels in newly diagnosed Chinese type 2 diabetes patients / D. Zhang et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014. Vol. 106. № 2. P. 312-318. doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.017.
24. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance / J.M. Moreno-Navarrete et al. *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 5. e37160. doi: 10.1371/journal.pone.0037160.

Отримано/Received 03.08.2023

Рецензовано/Revised 15.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 24.08.2023 ■

Information about authors

Olga Didyk, PhD-student, Assistant at the Department of Internal Medicine № 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: olgadidyk06@gmail.com; phone: +380(73)4033832; <https://orcid.org/0000-0003-4536-3377>

Volodymyr Chernyavskiy, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine № 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: vvch1979@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5831-8810>

Vadym Shypulin, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: shypulin@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0002-6780-130X>

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 stated.

Authors' contribution. Didyk O.K., Chernyavskiy V.V., Shypulin V.P. — the concept and design of the study; Didyk O.K. — collection and processing of materials, analysis of the received data, writing the text; Chernyavskiy V.V. — text editing.

O.K. Didyk, V.V. Chernyavskiy, V.P. Shypulin
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The relationship between zonulin level and indicators of carbohydrate metabolism in patients with metabolic-associated fatty liver disease combined with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. The purpose of the study was to determine the relationship between serum zonulin level and indicators of carbohydrate metabolism in patients with metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) combined with type 2 diabetes mellitus (DM). **Materials and methods.** The study involved 78 patients with MAFLD and type 2 DM, who were examined and divided into 2 groups. The first group consisted of 42 patients with MAFLD and type 2 DM without small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). The second group included 36 patients with MAFLD and type 2 DM in combination with SIBO. The control group consisted of 20 practically healthy persons. The content of serum zonulin was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the IDK Zonulin ELISA test systems, KR5601 (Immundiagnostik AG, Germany). **Results.** The study of the content of serum zonulin revealed its significant increase in patients with MAFLD combined with type 2 DM without SIBO — (70.78 ± 2.09) ng/ml and with SIBO — (82.64 ± 2.71) ng/ml compared to the control group — (13.26 ± 1.53) ng/ml (p < 0.001). When comparing the parameters of carbohydrate metabolism, a significant increase was found in fasting blood glucose — (10.25 ± 0.30) mmol/l and (10.43 ± 0.33) mmol/l, insulin — (22.66 ± 0.64 mU/l) and (22.96 ± 0.70) mU/l, HOMA-IR — 10.4 ± 0.4 and 10.87 ± 0.66, HbA1c — 8.89 (8.03–9.95) %

and 8.61 (8.02–10.34) %, C-peptide — (5.44 ± 0.06) ng/ml and (5.95 ± 0.10) ng/ml in patients with MAFLD combined with type 2 diabetes without and with SIBO, respectively, as compared to the control group (p < 0.001). Indicators of fasting plasma glucose, insulin, HbA1c and the HOMA-IR in patients of the first and second groups did not differ significantly (p > 0.05), and the level of C-peptide was increased significantly in patients of the second group compared to the first one (p < 0.001). Correlation analysis between serum zonulin level and indicators of carbohydrate metabolism in patients with MAFLD combined with type 2 DM without and with SIBO found a moderate positive correlation with levels of glucose, insulin and HOMA-IR, and a weak correlation was found between serum zonulin level with HbA1c and C-peptide. **Conclusions.** An increase in serum zonulin was found in patients with MAFLD combined with type 2 DM without and with SIBO, which indicated an increase in the intestinal permeability. The content of serum zonulin was associated with hyperglycemia and hyperinsulinemia. Thus, impaired intestinal permeability is pathogenetically associated with the development of insulin resistance.

Keywords: metabolic-associated fatty liver disease; type 2 diabetes; small intestinal bacterial overgrowth; zonulin; carbohydrate metabolism

УДК 616.36-003.826+578.834.1+616-071+616.151.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.3.2023.555>

Діденко В.І., Ягмур В.Б., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Рубан К.А., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Клінічні прояви і показники системи гемостазу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

Резюме. Актуальність. Часто неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) супроводжується такими коморбідними станами, як ожиріння, діабет 2 типу і серцево-судинні захворювання, що є факторами ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19). Тяжка її форма характеризується респіраторною недостатністю і гіперзапаленням з ризиком подальшої мультиорганної недостатності й порушеннями в системі гемостазу. **Мета:** визначення клінічних проявів та особливостей гемостазу при неалкогольній жировій хворобі печінки у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 37 хворих на НАЖХП, у яких виявлено IgG до SARS-CoV-2. I групу становили 19 пацієнтів, які не хворіли на COVID-19. До II групи увійшли 18 пацієнтів, які хворіли на COVID-19, що підтверджено тестом полімеразної ланцюгової реакції. Хворі I і II груп були вакциновані від коронавірусу. Усім хворим проводили оцінку клінічної симптоматики, стану гемостазу в судинно-тромбоцитарній ланці, стану коагуляції, вмісту фібриногену й інгібітору активатора плазміногену 1 (PAI-1). **Результати.** У хворих на НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 больовий синдром відзначено в 70,3 % випадків: хворі I групи частіше скаржилися на біль у правому (68,4 %) і лівому (52,6 %) підребер'ях, II групи — біль в епігастрії (66,7 %). Серед проявів диспептичного синдрому, який спостерігався у 28 (75,7 %) пацієнтів, у I групі перше місце посіли скарги на здуття живота (31,6 %) і бурчання в животі (21,1 %), у II групі — здуття живота (50,0 %) і гіркоту в роті (27,8 %). Супутня патологія серцево-судинної системи встановлена в 32,4 % випадків. Синтетична функція печінки щодо факторів коагуляції була майже збережена, але спостерігалось вірогідне підвищення вмісту II фактора згортання в пацієнтів I групи ($p < 0,05$). Встановлено кореляційні зв'язки рівня PAI-1 із вмістом протромбіну ($r = 0,365$; $p = 0,024$) і значенням тромбоцитарного числа ($r = 0,368$; $p = 0,023$). **Висновки.** У пацієнтів з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 при НАЖХП відзначені особливості клінічної картини, зокрема, хворі, які не хворіли на COVID-19, у 1,5 рази частіше скаржилися на біль в правому підребер'ї та у 2 рази частіше відзначали бурчання в животі, і в системі гемостазу виявлено тенденцію до підвищення кількості тромбоцитів порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). Тоді як в групі хворих, які хворіли на COVID-19, за частотою спостереження переважали здуття живота (в 1,6 рази) і гіркота в роті (у 2 рази), і в системі гемостазу відмічено зниження кількості тромбоцитів порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). У пацієнтів обох груп відзначено підвищення середнього об'єму тромбоцитів на 10 % ($p > 0,05$). Вірогідне підвищення на 20 % ($p < 0,05$) вмісту II фактора згортання і на 12 % — рівня PAI-1 спостерігалось в пацієнтів I групи. Встановлені кореляційні зв'язки PAI-1 з показниками тромбоцитарної ланки вказують на його участь у функціонуванні системи гомеостазу.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки; SARS-CoV-2; тромбоцитарна ланка системи гемостазу; II фактор згортання; інгібітор активатора плазміногену 1

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

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

Для кореспонденції: Діденко Володимир Ізотович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, лікар вищої категорії, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; тел.: +380(50)3200825, +380(67)5601228

For correspondence: V.I. Didenko, MD, PhD, Senior Researcher, Doctor of Higher Category, Deputy Director for Research, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; phone: +380(50)3200825, +380(67)5601228

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

Вступ

Хронічні хвороби печінки посідають десяте місце серед глобальних чинників смерті. Часто патологія печінки супроводжується такими коморбідними станами, як ожиріння, діабет 2 типу і серцево-судинні захворювання [1, 2]. В еру SARS-CoV-2 всі вони є факторами ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19). Тяжка форма характеризується респіраторною недостатністю і гіперзапаленням з ризиком подальшої мультиорганної недостатності.

Патогенез COVID-19 обумовлений здатністю вірусного спайк-протеїну зв'язуватися з ангіотензин-конвертуючим ензимом 2 (ACE-2), який виконує численні функції у здоровому організмі. Гепатотропізм вірусу обумовлений експресією цього ензиму у вигляді рецептора на біліарному епітелії. І хоча холангіоцити (в дослідженнях *in vitro*) мають високу чутливість до SARS-CoV-2, патерн ураження печінки більш цитолітичний, ніж холестатичний. Одним з можливих пояснень цього є той факт, що інфікування холангіоцитів не призводить до їх безпосередньої загибелі, але сприяє інфекції гепатоцитів, ураження ж жовчних шляхів відбувається більш уповільнено, і холангіоцити більше слугують резервуаром вірусу без розвитку клітинної смерті [3]. Доведено, що в разі наявності хронічної патології печінки на поверхні гепатоцитів збільшується експресія рецепторів ACE-2, що сприяє проникненню вірусу саме в ці клітини печінки. Так, збільшення ACE-2 вже показано у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) і цироз печінки, асоційований з вірусом В [4].

Зазвичай зв'язок між SARS-CoV-2 і патологією печінки розглядається з кількох сторін, а саме як проблеми, що виникли на фоні вірусної інфекції з раніше здоровою печінкою, і як погіршення стану у хворих на фоні раніше існуючої патології печінки [5, 6]. У першому випадку розглядається пряма цитопатична дія вірусу на гепатоцити, вплив системної запальної реакції та препаратів, що використовуються при тяжкому перебігу хвороби. У другому випадку проблемна печінка зазвичай розглядається як фактор ризику більш тяжкого перебігу інфекції. Це є підґрунтям наполегливої рекомендації щодо вакцинації проти SARS-CoV-2 пацієнтів із хронічною патологією печінки і вираженим фіброзом.

Майже завжди пацієнти із НАЖХП мають або ожиріння, або надлишкову масу тіла. Численними дослідженнями доведено, що їхні метаболічні органи — біла жирова тканина, скелетні м'язи, печінка й підшлункова залоза — інфільтровані макрофагами, дендритними клітинами і Т-лімфоцитами, що призводить до підвищення експресії рецепторів до прозапальних цитокінів. На відміну від таких у людей з нормальною масою тіла активність цих рецепторів не пригнічується протизапальними цитокінами, результатом чого є стан постійного слабовираженого запалення — так зване метазапалення [7]. Крім того, прозапальні цитокіни TNF α , IL-6 і IL-1 β , блокуючи сигнали інсуліну, посилюють вже існуючу інсулінорезистентність (ІР).

Наявність коагулопатії, як частини синдрому системної запальної відповіді, є загальною ознакою тяжкого перебігу COVID-19. Приблизно 20–50 % госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 мають гематологічні зміни в коагуляційних

тестах (підвищений D-димер, подовжений протромбіновий час, тромбоцитопенія і/або низький рівень фібриногену). Цей стан характеризується більше тромботичними, ніж геморагічними подіями, пов'язаними з коагулопатією [8]. Печінка синтезує більшість факторів згортання, тому порушення її синтетичної функції викликає дисбаланс прокоагулянтних і антикоагулянтних механізмів, і переважання будь-якого з них може призвести до тривалої кровотечі або тромботичних подій. Відомо, що при НАЖХП гемостаз змінюється в бік гіперкоагуляції, що сприяє високій частоті тромбозів у пацієнтів із COVID-19 [9]. До цього причетні стан хронічного запалення, ІР і дисбаланс цитокінів [10].

Патогенез НАЖХП включає численні молекулярні шляхи, деякі з них все ще залишаються суперечливими. Білком, який останнім часом привертає все більше уваги щодо патофізіології НАЖХП, є інгібітор активатора плазміногену 1 (PAI-1), що впливає на паракринні й ендокринні ефекти, а також збільшення рівня лептину, зменшення вивільнення адипонектину [11] і надмірну активацію транскрипційних факторів AP-1 і NF- κ B [12]. Численні дослідження повідомляють про підвищення рівня PAI-1 при метаболічному синдромі, цукровому діабеті, ІР, серцево-судинній патології, ожирінні й запаленні. З цих станів цукровий діабет 2 типу, схоже, має найтісніший зв'язок з НАЖХП [13]. Перспективним є вивчення рівня PAI-1 як важливого елемента фібринолітичної системи, який діє як антифібринолітик у нормальному процесі коагуляції, однією з його функцій є пригнічення активатора плазміногену, а також вплив на зв'язок між клітинами й позаклітинним матриксом. Дослідження на тваринах показали, що цілеспрямоване інгібування PAI-1 запобігає стеатозу печінки в щурів. У роботі авторів було доведено, що фібринолітичні показники мають сильніший зв'язок із проявами НАЖХП, ніж метаболічні показники, а також необхідно надавати більшого значення змінам рівня загального інгібітору PAI-1, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої та низької щільності, співвідношенню АЛТ/АСТ під час проведення аналізів крові для оцінки перебігу НАЖХП [13].

Метою дослідження було визначення клінічних проявів та особливостей гемостазу при НАЖХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 37 хворих на НАЖХП, у яких виявлено IgG до SARS-CoV-2, які знаходилися на лікуванні у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Серед обстежених були 31 (83,8 %) чоловік і 6 (16,2 %) жінок, медіана віку яких становила 43 (36; 54) роки. І групу становили 19 пацієнтів, які не хворіли на COVID-19. До II групи увійшли 18 пацієнтів, які хворіли на COVID-19, що підтверджено тестом полімеразної ланцюгової реакції. Хворі I і II груп були вакциновані згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 09.12.2020 № 1236 і Наказом МОЗ України від 24.12.2020 № 3018. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Оцінювались антропометричні показники, клінічні дані, дані анамнезу і фізикального обстеження. Наявність ожиріння або надмірної маси тіла оцінювалась за

Таблиця 1 — Тривалість НАЖХП в обстежених хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

Показник	I група (n = 19)	II група (n = 18)
Тривалість (роки), Me (Q1; Q3)	5 (3; 10)	5,5 (2,5; 10)
До року, n (%)	4 (21,1)	5 (27,8)
1–5 років, n (%)	12 (63,2)	11 (61,1)
5–10 років, n (%)	3 (15,7)	2 (11,1)

індексом маси тіла (ІМТ): 18–24,9 кг/м² — нормальна маса тіла, 25–29,9 кг/м² — надлишкова, понад 30 кг/м² — ожиріння.

Дослідження схвалені комісією з питань біомедичної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проведені за письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» і Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО).

Оцінку стану гемостазу в судинно-тромбоцитарній ланці проводили за кількістю тромбоцитів і середнім їх об'ємом (MPV), які визначалися на автоматичному гематологічному аналізаторі Місго-СС 20 plus (США). Стан коагуляції оцінювали за показниками протромбінового індексу (ПТІ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) і фібриногену, використовуючи набори реагентів Diagon (Угорщина). ПТІ — розрахункова величина — відношення протромбінового часу (ПТЧ) нормальної плазми до ПТЧ досліджуваної плазми, виражене у відсотках. ПТЧ визначали з використанням тромбопластин-кальцієвої суміші. МНВ — відношення ПТЧ пацієнта до ПТЧ нормальної плазми, зведене у ступінь міжнародного індексу чутливості реагенту, вказаного виробником. Уміст фібриногену досліджували оптичним методом за Клаусом [14]. Для кількісного визначення дефіциту II фактора згортання в крові пацієнтів використовували набір Diagon (Угорщина). Вимірювання кількості окремих коагуляційних факторів проводили за допомогою одноетапного методу. Розведення досліджуваної плазми змішували з фактор-дефіцитною плазмою та визначали час згортання суміші. Виправлений час згортання плазми пацієнта порівнювався з виправленим довідковим матеріалом, що дозволяв визначити відсоток активності факторів плазми пацієнта. Рівень PAI-1 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів фірми Picokine MyBioSource, Inc. (США) за допомогою ІФА-аналізатора.

Статистична обробка результатів здійснювалась за допомогою пакета прикладних програм Statistica for Windows 6.0 і Excel 2013. Для адекватного вибору статистичного критерію виконували перевірку первинного матеріалу на нормальність розподілу за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Кількісні дані подані в роботі у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного інтервалу (Q1; Q3). Порівняння кількісних даних двох незалежних вибірок проводили за допомогою непараметричного тесту Манна — Уїтні. Для перевірки незалежності якісних змінних використовували непараметричний метод, що базується на розподілі різниці відносних частот χ^2 з поправкою Єтса. Відмінності вважали вірогідними при значенні $p < 0,05$.

Результати досліджень

У хворих на НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 медіана ІМТ становила 30,4 (28,2; 35,6) кг/м² за рахунок того, що в 16 (43,2 %) хворих відзначена надлишкова вага й у 20 (54,1 %) пацієнтів спостерігали ожиріння різного ступеня. Тривалість НАЖХП становила від 6 місяців до 15 років, медіана в I групі становила 5 (3; 10) років, у II групі — 5,5 (2,5; 10) року (табл. 1).

Больовий синдром відзначали 26 (70,3 %) обстежених пацієнтів. Причому хворі I групи в 1,5 раза частіше скаржилися на біль у правому підребер'ї і майже у 2 рази — на біль у лівому підребер'ї. Водночас у хворих II групи провідним за локалізацією був біль в епігастрії, який відзначили 66,7 % обстежених цієї групи (рис. 1).

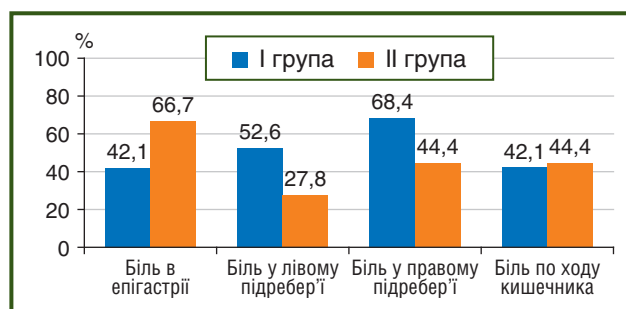


Рисунок 1 — Локалізація больового синдрому у хворих на НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

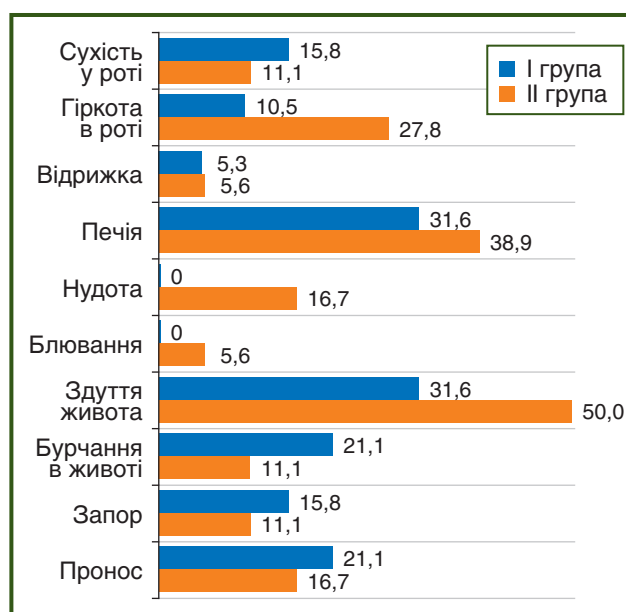


Рисунок 2 — Характеристика диспептичного синдрому в обстежених хворих, %

Серед проявів диспептичного синдрому, який спостерігався у 28 (75,7 %) пацієнтів як у I, так і в II групі, перше місце посіли скарги на здуття живота і печію (рис. 2).

За частотою поєднаної гастроентерологічної патології переважали хронічний безкам'яний холецистит (63,2 і 66,7 % пацієнтів I і II групи відповідно) і хронічний панкреатит, який відзначили трохи більше ніж половина хворих обох груп. Патологія верхнього відділу травного каналу загалом спостерігалась у 73,0 % обстежених. 2 пацієнти зі стеатозом підшлункової залози мали ожиріння третього ступеня.

Супутня патологія серцево-судинної системи була представлена гіпертонічною хворобою в 6 хворих кожної групи (31,6 і 33,3 % пацієнтів I і II групи відповідно) та ішемічною хворобою серця в одного хворого I групи (5,3 %). Серед патологій обміну на цукровий діабет 2 типу хворіли 2 пацієнти I групи — 10,5 %, один пацієнт II групи — 5,6 %; по одному випадку подагри та сечокам'яної хвороби спостерігалось лише у хворих I групи. Спадковість за метаболічними хворобами була обтяжена в 11 з 37 пацієнтів (29,7 %).

При фізикальному огляді найчастіше — у кожного другого пацієнта (52,5 %) — відзначалась болючість при пальпації епігастрію та в правому підребер'ї. У лівому підребер'ї болючість відмічали 17 (42,5 %), по кишечнику — 5 (12,5 %) хворих. При цьому у хворих II групи в 2,5 раза частіше спостерігалась болючість при пальпації в епігастрії — 83,3 % проти 31,6 % у першій групі ($\chi^2 = 10,1$; $p < 0,002$).

Показники первинного судинно-тромбоцитарного гемостазу за вмістом тромбоцитів і їх середнім об'ємом мали

невірогідну тенденцію: до підвищення кількості тромбоцитів у хворих I групи і, навпаки, до зниження їх кількості в пацієнтів II групи; тенденцію до підвищення MPV у пацієнтів обох груп (рис. 3).

Показники коагуляційного гемостазу в пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 подано в табл. 2.

Синтетична функція печінки щодо факторів коагуляції була в межах фізіологічної норми, але відбувалося підвищення II фактора згортання (протромбін) у хворих I групи порівняно як із групою контролю, так і з II групою (рис. 4). Рівень фактора згортання II у сироватці крові хворих I групи був вірогідно вищим від показника контрольної групи ($p = 0,011$) і становив 90,4 (84,0; 100,2) %. Міжгрупове порівняння показало, що підвищення концентрації цього фактора вірогідно ($p = 0,041$) перевищувало його рівень у II групі (рис. 4).

Рівень PAI-1 у сироватці крові хворих I групи був вірогідно вищим від норми ($p = 0,004$) і становив 4238 (3986; 5336) пг/мл (рис. 5). У цих хворих підвищення концентрації PAI-1 вірогідно ($p = 0,041$) перевищувало його рівень у II групі.

Обговорення

Пацієнти із жировою хворобою печінки більш схильні до ураження коронавірусом. Так, А.С. Меїжнікман зі співавторами провели обстеження 56 хворих з когорти пацієнтів після баріатричної хірургії. За їх даними, хворі на гістологічно доведену жирову дистрофію печінки демонстрували більшу експресію рецепторів до вірусу як у гепатоцитах, так і в жировій тканині порівняно з пацієнтами без жи-

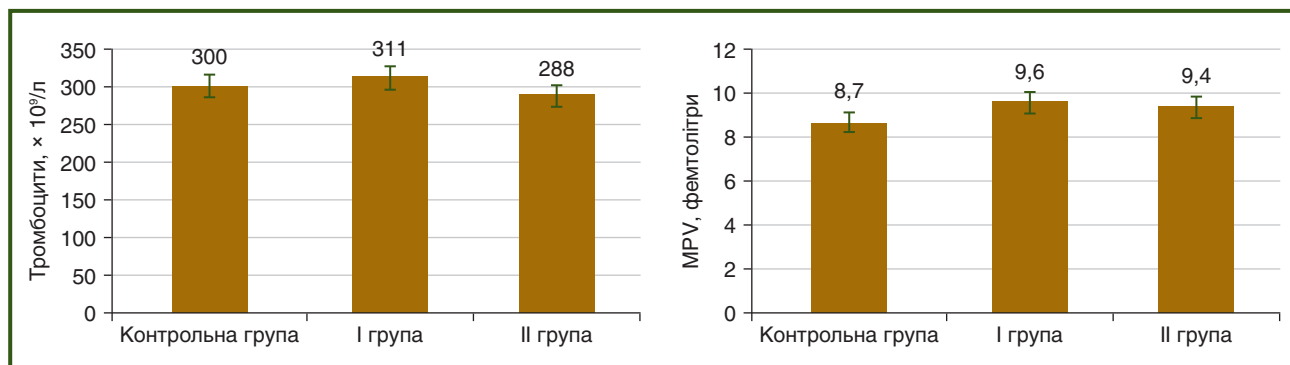


Рисунок 3 — Показники судинно-тромбоцитарного гемостазу в пацієнтів з НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

Таблиця 2 — Показники коагуляційного гемостазу в пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки з імунною відповіддю до SARS-CoV-2, Me (Q1; Q3)

Показник	Контрольна група (n = 10)	I група (n = 19)	II група (n = 18)
ПЧ, с	13,8 (13,0; 14,7)	14,0 (13,0; 14,4)	13,9 (13,4; 14,3)
ПІ, %	92,8 (86,8; 98,1)	92,3 (88,6; 98,1)	92,2 (90,5; 98,1)
МНВ	1,10 (1,03; 1,19)	1,1 (1,02; 1,15)	1,1 (1,05; 1,13)
АЧТЧ, с	30,8 (29,1; 32,3)	29,8 (28,1; 33,2)	29,2 (27,2; 32,4)
ТЧ, с	19,4 (18,8; 20,0)	18,5 (17,5; 24,5)	17,2 (18,0; 18,7)*
Фібриноген, г/л	3,1 (2,9; 3,3)	3,2 (2,6; 3,9)	2,8 (2,5; 3,3)

Примітка. * — $P < 0,05$ — вірогідність змін показників хворих порівняно з контрольною групою.

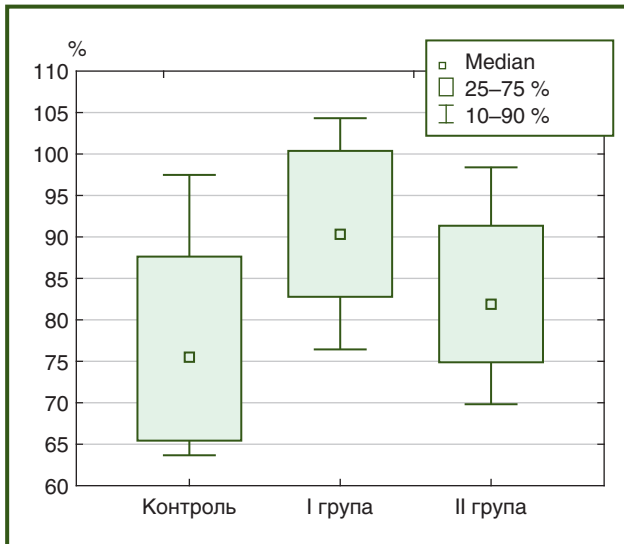


Рисунок 4 — Рівень II фактора згортання в пацієнтів з НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

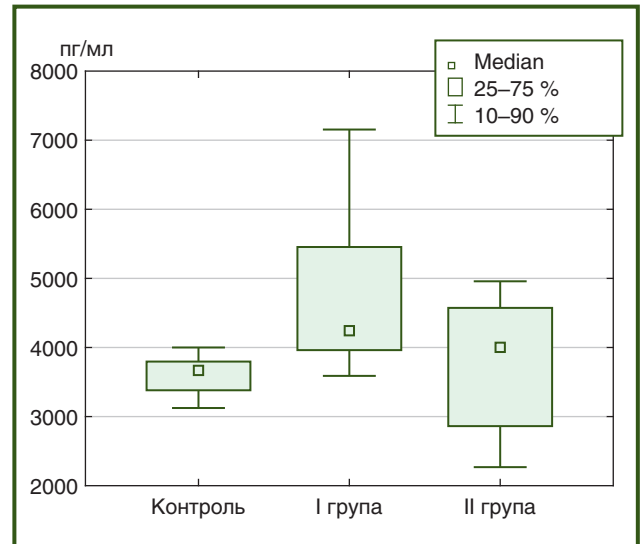


Рисунок 5 — Рівень PAI-1 у пацієнтів з НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

рової хвороби [6]. Аналогічні результати отримали Sarah McCarron зі співавт., які аналізували органоїди печінки в пацієнтів зі стеатогепатитом [15]. Декілька досліджень вивчали вплив НАЖХП на прогноз COVID-19. Targher зі співавт. продемонстрували, що проміжні або високі показники FIB-4 корелюють з більшою тяжкістю COVID-19 (OR 5,73; 95% ДІ 1,84–17,9) [16]. Але дані щодо зв'язку між жировою хворобою печінки і ризиком важкого COVID-19 залишаються досить суперечливими. Так, деякі дослідження показують, що наявність НАЖХП пов'язана з вищим ризиком прогресування до тяжкої форми і більшим часом виділення вірусу порівняно з даними щодо перебігу хвороби в пацієнтів без НАЖХП [17]. З іншого боку, Jiuling Li зі співавт. стверджують, що НАЖХП не є фактором ризику важкого COVID-19, а більш каузативну роль у хворих з метаболічною печінкою відіграє наявність ожиріння [18].

Фібринолітична система бере участь у багатьох фізіологічних функціях, серед яких важливі компоненти можуть взаємодіяти один з одним або синергетично, або антагоністично в патогенезі багатьох захворювань. Крім того, не останню роль відіграє підвищення фактора фон Віллебранда в плазмі, посилена активація тромбоцитів і підвищення рівня циркулюючого PAI-1 [13, 19].

Під час інфекції SARS-CoV-2 у пацієнтів з НАЖХП спостерігається збільшення вмісту IL-6, IL-8, TNF- α , завдяки чому існує імовірність активації каскаду коагуляції. Так, у більшості пацієнтів з поширеним тромбозом виявляється стеатоз печінки різного ступеня [20]. Поряд зі збільшенням продукції прозапальних цитокінів і збільшенням агрегаційної здатності тромбоцитів у пацієнтів із метаболічним синдромом, як і у хворих з тяжким перебігом COVID-19, спостерігається посилена коагуляційна відповідь через надмірну експресію II, VII, VIII, IX, XI і XII факторів згортання. При поєднанні цих двох станів імовірність фатальних ускладнень (інсульту або тромбоемболії легеневої артерії) збільшується [21].

Синтетична функція печінки щодо факторів коагуляції була майже збережена, але спостерігалось вірогідне підвищення вмісту II фактора згортання в пацієнтів I групи

($p < 0,05$). Результати нашої роботи показали, що в пацієнтів з НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 не встановлено вірогідних змін у первинній (тромбоцитарній) ланці системи гемостазу, проте виявлено тенденцію до підвищення тромбоцитів і збільшення їх загального об'єму в крові.

Перспективним напрямком є подальше вивчення системи гемостазу в пацієнтів з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 на етапах прогресування НАЖХП.

Висновки

1. У хворих на НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 відзначені особливості клінічної картини, зокрема, пацієнти, які не хворіли на COVID-19, у 1,5 раза частіше скаржилися на біль у правому підребер'ї і у 2 рази частіше відзначали бурчання в животі, тоді як у пацієнтів, які хворіли на COVID-19, за частотою спостереження переважали здуття живота (в 1,6 раза) і гіркота в роті (у 2 рази).

2. У системі гемостазу у хворих на НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 порівняно з контрольною групою виявлено тенденцію до підвищення кількості тромбоцитів у групі пацієнтів, які не хворіли на COVID-19, і зниження їх рівня в групі хворих, які хворіли на COVID-19 ($p > 0,05$). У пацієнтів обох груп відзначено підвищення середнього об'єму тромбоцитів на 10 % ($p > 0,05$). Вірогідне підвищення на 20 % ($p < 0,05$) вмісту II фактора згортання і на 12 % — рівня PAI-1 спостерігалось у пацієнтів, які не хворіли на COVID-19.

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

Інформація про фінансування. Робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 та обґрунтувати нові підходи до діагностично-лікувальної тактики» (номер держреєстрації 0121U111551). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. Діденко В.І. — дизайн дослідження; Ягмур В.Б. — аналіз клінічних проявів; Кленіна І.А. — аналіз коагуляційних показників, оформлення статті; Татарчук О.М. — аналіз даних імуноферментного дослідження, оформлення статті; Рубан К.А. — проведення гематологічного дослідження; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

Список літератури

1. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review / P. Kasper et al. *Clin Res Cardiol.* 2021. Vol. 110(7). P. 921-937. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7.
2. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease — A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019. Vol. 70(3). P. 531-544. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033.
3. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19 / Y. Wang et al. *J Hepatol.* 2020. Vol. 73(4). P. 807-816. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.
4. Relevance of SARS-CoV-2 related factors ACE2 and TMPRSS2 expressions in gastrointestinal tissue with pathogenesis of digestive symptoms, diabetes-associated mortality, and disease recurrence in COVID-19 patients / A. Kumar et al. *Med Hypotheses.* 2020. № 144. P. 110271. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110271.
5. Ekpanyapong S., Bunchorntavakul C., Reddy K.R. COVID-19 and the Liver: Lessons Learnt from the EAST and the WEST, A Year Later. *J Viral Hepat.* 2022. Vol. 29(1). P. 4-20. doi: 10.1111/jvh.13590.
6. Increased expression of key SARS-CoV-2 entry points in multiple tissues in individuals with NAFLD / A.S. Meijnikman et al. *J Hepatol.* 2021. Vol. 74(3). P. 748-749. doi: 10.1016/j.jhep.2020.12.007.
7. Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic inflammation / S. Sindhu et al. *PLoS One.* 2015. № 10. P. e0133494. doi: 10.1371/journal.pone.0133494.
8. Gómez-Mesa J.E., Galindo-Coral S., Montes M.C., Muñoz Martín A.J. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol.* 2021. Vol. 46(3). P. 100742. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742.
9. Spinosa M., Stine J.G. Nonalcoholic fatty liver disease—evidence for a thrombophilic state? *Curr Pharm Des.* 2020. Vol. 26(10). P. 1036-1044. doi: 10.2174/1381612826666200131101553.
10. Letter to the Editor: Obesity, diabetes, non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction associated fatty liver disease are

proinflammatory hypercoagulable states associated with severe disease and thrombosis in Covid-19 / D. Ji et al. Metabolism. 2021. № 115. P. 154437. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154437.

11. How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer / M.N. Amin et al. *Diabetes Metab Syndr.* 2019. № 13. P. 1213-1224. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.041.
12. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes / N. Esser et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014. № 105. P. 141-150. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
13. Good or bad: Paradox of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in digestive system tumors / B. Wang et al. *Cancer Lett.* 2023. № 559. P. 216117. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216117.
14. Клінічна лабораторна діагностика: підручник / Л.Є. Лавовець та ін. 2-ге видання. Київ: Медицина, 2021. 472 с.
15. Functional Characterization of Organoids Derived From Irreversibly Damaged Liver of Patients With NASH / S. McCarron et al. *Hepatology.* 2021. Vol. 74(4). P. 1825-1844. doi: 10.1002/hep.31857.
16. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores / G. Targher et al. *Gut.* 2020. Vol. 69(8). P. 1545-1547. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321611.
17. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study / Ji D, Qin E, Xu J. et al. *J Hepatol.* 2020. Vol. 73(2). P. 451-453. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
18. Mendelian Randomization Analysis Reveals No Causal Relationship Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Severe COVID-19 / J. Li et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022. Vol. 20(7). P. 1553-1560.e78. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.045.
19. Prothrombotic factors in histologically proven NAFLD and NASH / A.F.S. Verrijken et al. *Hepatology.* 2014. № 59. P. 121-129. doi: 10.1002/hep.26510.
20. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, singlecenter, clinicopathologic case series / S. Lax et al. *Ann Intern Med.* 2020. Vol. 173(5). P. 350-361. doi: 10.7326/M20-2566.
21. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management / C. Steenblock et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021. Vol. 9(11). P. 786-798. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00244-8.

Отримано/Received 02.08.2023

Рецензовано/Revised 14.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 23.08.2023 ■

Information about authors

V.I. Didenko, MD, PhD, Senior Researcher, Doctor of Higher Category, 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; phone: +380(50)3200825, +380(67)5601228; https://orcid.org/0000-0001-8953-396X

Victoria Yagmur, PhD, Senior Researcher of the Department of the Diseases of Liver and Pancreas, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: yagmurvictoria@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1738-4624

Inna Klenina, PhD, Senior Research Fellow, 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

Oksana Tatarчук, PhD, Senior Research Fellow at the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; phone: +380(50)9363342; https://orcid.org/0000-0002-0672-972X

Katerina Ruban, Biologist at the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: 1004243j5@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1305-9936

Oksana Petishko, Research Fellow at the Department of scientific, organizational, methodological 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 features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with an immune response to SARS-CoV-2 and to substantiate new approaches to diagnostic and therapeutic tactics" (state registration number 0121U111551). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Didenko V.I. — research design; Yagmur V.B. — analysis of clinical manifestations; Klenina I.A. — analysis of coagulation parameters, design of the article; Tatarчук O.M. — analysis of enzyme immunoassay data, design of the article; Ruban K.A. — carrying out a hematological study; Petishko O.P. — statistical processing of the material, editing of the article.

V.I. Didenko, V.B. Yagmur, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, K.A. Ruban, O.P. Petishko
SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Clinical manifestations and indicators of the hemostasis system in patients with nonalcoholic fatty liver disease with an immune response to SARS-CoV-2

Abstract. Background. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is often accompanied by comorbid conditions such as obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases, which are risk factors for severe coronavirus disease (COVID-19). The latter is characterized by respiratory failure and hyperinflammation with the risk of further multiorgan failure, and disorders in the hemostasis system. Purpose: to determine the clinical manifestations and features of hemostasis in NAFLD in patients with an immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Materials and methods.** Thirty-seven patients with NAFLD were under observation, and immunoglobulins G to SARS-CoV-2 were detected in them. Group I consisted of 19 patients who did not suffer from COVID-19. Group II included 18 patients with COVID-19 confirmed by a polymerase chain reaction. Patients of groups I and II were vaccinated against coronavirus. Clinical symptoms, the state of hemostasis in the vascular-platelet link, the state of coagulation, the content of fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) were assessed in all patients. **Results.** Patients with NAFLD and an immune response to SARS-CoV-2 reported a pain syndrome in 70.3 % of cases: group I more often complained of pain in the right (68.4 %) and left (52.6 %) hypochondria, group II — of epigastric pain (66.7 %). Among manifestations of dyspeptic syndrome observed in 28 (75.7 %) patients, in group I complaints of abdominal distension (31.6 %) and stomach rumble (21.1 %) prevailed, in group II — of abdominal distension (50.0 %) and bitter taste in

mouth (27.8 %). Concomitant cardiovascular pathology was detected in 32.4 % of cases. The synthetic function of the liver in terms of coagulation factors was almost preserved, but a probable increase in the content of coagulation factor II was observed in patients of group I ($p < 0.05$). PAI-1 level correlated with prothrombin content ($r = 0.365$; $p = 0.024$) and platelet count ($r = 0.368$; $p = 0.023$).

Conclusions. Patients with an immune response to SARS-CoV-2 in NAFLD had the peculiarities of the clinical picture. In particular, those who did not suffer from COVID-19 complained of pain in the right hypochondrium 1.5 times more often and noted stomach rumble 2 times more often; also, in the hemostasis system, a tendency to increase the number of platelets was revealed compared to the controls ($p > 0.05$). Meanwhile, among patients with COVID-19, abdominal bloating (by 1.6 times) and bitter taste in mouth (by 2 times) prevailed, and in the hemostasis system, a decrease in the number of platelets was noted compared to the controls ($p > 0.05$). Patients of both groups had an increase in the average number of platelets by 10 % ($p > 0.05$). A significant increase by 20 % ($p < 0.05$) was noted in the content of coagulation factor II and by 12 % in the level of PAI-1 in group I. Correlations of PAI-1 with indicators of the platelet link indicate its participation in the functioning of the homeostasis system.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease; SARS-CoV-2; platelet link of the hemostasis system; coagulation factor II; plasminogen activator inhibitor-1

УДК 616.36-002-036.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.3.2023.556>

Шейко А.Г., Юрко К.В.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Значення остеопонтину у прогнозуванні фіброзу у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С

Резюме. Актуальність. Діагностування безсимптомного перебігу хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) та наявного розвитку фіброзного процесу за допомогою визначення маркерних можливостей біохімічних показників крові (першочергово остеопонтину (ОП)) є актуальною проблемою сучасної медицини. **Мета:** встановити прогностичне значення біохімічних маркерів крові для діагностики безсимптомного перебігу ХВГС та наявного фіброзного процесу. **Матеріали та методи.** Обстежено 78 осіб: 47 основної групи (19 (40,4 %) жінок і 28 (59,6 %) чоловіків із ХВГС) і 31 — контрольної (відповідно 17 (54,8 %) і 14 (45,2 %) осіб жіночої та чоловічої статі без ХВГС). Розраховано медіану Me та 25% (LQ) і 75% (UQ) квартилі й відносні значення для кількісних та якісних показників відповідно. Визначення предикторів проводили за допомогою логістичного регресійного аналізу. **Результати.** Отримані за уніваріативним аналізом дані свідчать про вірогідно збільшені шанси на розвиток фіброзу печінки (ФП) на фоні ХВГС при підвищенні рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) в 1,037 раза і аспартатамінотрансферази (АСТ) в 1,051 раза; гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) — в 1,017 раза; тимолової проби — в 1,424 раза; загального білка — в 1,162 раза та ОП — в 3,002 раза. При збільшенні тригліцеридів і ліпопротеїнів дуже низької щільності відзначено вірогідне зменшення таких шансів відповідно на 74,7 і 94,7 %. Використання мультivarіативного аналізу визначило вірогідно збільшені шанси на розвиток фіброзу печінки на фоні ХВГС при вищих рівнях АСТ, загального білка й ОП (відповідно в 1,028; 1,195 і 2,510 раза). **Висновки.** Визначено, що при значному ураженні печінки фіброзним процесом (3–4 стадія ФП) відзначається вірогідне переважання біохімічних печінкових маркерів крові хворих із ХВГС порівняно з 0–2 стадіями: АЛТ, АСТ, ГГТ, загального білка та ОП. Вірогідними предикторами прогнозування розвитку ФП визначені АСТ, загальний білок та ОП. Розроблена математична модель має високі показники чутливості та специфічності: відповідно 87,5 та 83,9 %.

Ключові слова: остеопонтин; фіброз печінки; хронічний вірусний гепатит С; прогностичне значення

Вступ

Переважаючою кількістю проведених досліджень визначається негативна тенденція щодо поширеності та збільшення рівнів інвалідизації й смертності, викликаних хронічним вірусним гепатитом С (ХВГС) [1, 2], який останніми роками має тенденцію до постійного «помолодшання» [3]. Так, поширеність ХВГС залежно від географічних характеристик становить близько 0,6–10,0 % населення (більше ніж 71 млн осіб із щорічним збільшенням на 1,75 млн випадків) [4–6].

Значні рівні смертності зумовлені не тільки частим розвитком фіброзу печінки (ФП) та цирозу печінки

(ЦП) при ХВГС, а й досить тривалою безсимптомністю [7] та прихованістю, яка характеризується значною кількістю хворих без явних клінічних ознак протягом 20–30 років після інфікування вірусним гепатитом С. Високі рівні безсимптомного перебігу ХВГС є досить актуальним питанням світової системи охорони здоров'я, яке необхідно негайно вирішувати. Це пояснюється тим, що досить часто діагноз ХВГС встановлюється лише на пізніх стадіях, коли вже є розвиток досить складних і необоротних патологічних процесів у вигляді ФП, ЦП та/або гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). На сьогодні серед усіх хворих із ХВГС менше за 5,0 %

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

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

Для кореспонденції: Шейко Анастасія Геннадіївна, аспірант кафедри інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: kaf.4med.infekciynyyh@knmu.edu.ua, nastik6491@gmail.com; тел.: +380 (57) 297 50 18, +380 (66) 788 93 18

For correspondence: Anastasia Sheiko, PhD-student, Department of Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: kaf.4med.infekciynyyh@knmu.edu.ua, nastik6491@gmail.com; phone: +380 (57) 297 50 18, +380 (66) 788 93 18

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

знають про своє інфікування, що потребує збільшення обсягів ідентифікації та раннього виявлення таких хворих [8].

З урахуванням вищенаведеного на сьогодні актуальним питанням є збільшення ефективності існуючих діагностичних підходів та розробка нових для поліпшення раннього виявлення ХВГС та його наслідків (ФП, ЦП та ГЦК). Тому діагностування безсимптомного перебігу ХВГС та наявного фіброзного процесу є актуальною проблемою сучасної медицини, вирішення якої можливе за допомогою визначення прогностичних можливостей біохімічних маркерів крові, серед яких вченими визначено важливу роль остеопонтину (ОП).

ОП, або кістковий сіалопротейн I [9], є фосфопротеїном [10, 11], багатим на аспарат та пов'язаним з трансформацією епітеліальних клітин [12], продукція якого посилюється у відповідь на запалення, пошкодження печінки, канцеро- та ангиогенез і відіграє значну роль у багатьох фізіологічних та патофізіологічних процесах [1].

Визначено, що ОП, як мультифункціональний матричний протеїн [13, 14], індукує активацію зірчастих клітин та підвищує продукцію колагену I типу і таким чином відіграє безпосередню роль у розвитку процесів фіброзування [11, 12]. Так, автори [11] зазначають, що сироваткові концентрації ОП вірогідно ($p < 0,001$) збільшувалися зі зростанням стадії фіброзу.

Мета дослідження: встановити прогностичне значення біохімічних маркерів крові для діагностики безсимптомного перебігу ХВГС та наявного фіброзного процесу.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова. Було обстежено 78 осіб (36 (46,2 %) жінок та 42 (53,8 %) чоловіки), яких було розподілено на дві дослідницькі групи: основну (47 хворих — 19 (40,4 %) жінок та 28 (59,6 %) чоловіків із ХВГС та ФП) і контрольну (31 особа — відповідно 17 (54,8 %) та 14 (45,2 %) жінок та чоловіків без ХВГС та ФП). Середній вік основної групи становив 45,0 (39,0; 51,0), а контрольної — 48,0 (43,0; 51,0) року. Тривалість ХВГС з моменту виявлення в основній групі була на рівні 3,0 (1,0; 7,0) року. При проведенні аналізу ймовірностей розвитку фіброзного процесу на фоні ХВГС за допомогою визначення прогностичного значення ОП було обстежено 78 осіб (36 (46,2 %) жінок і 42 (53,8 %) чоловіки), яких було розподілено на дві досліджувані групи: основну, у яку увійшли 19 (40,4 %) жінок і 28 (59,6 %) чоловіків із ХВГС, і контрольну, до якої було віднесено відповідно 17 (54,8 %) і 14 (45,2 %) осіб жіночої та чоловічої статі без ХВГС.

Дотримання етичних вимог було схвалене комітетом з біоетики Харківського національного медичного університету. Усі процедури цього дослідження відповідають етичним стандартам Гельсінської декларації 1975 року, переглянутої в 2008 році, а також національного законодавства. Інформована згода була отримана від усіх пацієнтів, включених у дослідження. Усі обстежені були повністю проінформовані про добровільність їх участі в цьому дослідженні та повну

конфіденційність отриманої інформації. Вони брали участь у дослідженні виключно за власним бажанням, що підтверджувалося їх особистим підписом у відповідній інформованій згоді.

Критеріями включення до дослідження були: досягнення 18 років, наявність (основна група) або відсутність (контрольна група) ХВГС та ФП, згода на участь у дослідженні. Критеріями виключення були: вік до 18 років, відсутність (основна група) або наявність (контрольна група) ХВГС та/або ФП; наявність патології (дифузних та вогнищевих захворювань, цукрового діабету та іншої ендокринної патології, алергічних реакцій, системних захворювань сполучної тканини, гострих та хронічних запальних захворювань внутрішніх органів, тяжкої декомпенсованої соматичної патології, психічних та онкологічних захворювань, гострих серцево-судинних захворювань, тиреотоксичного кризу, значної декомпенсації вуглеводного обміну), незадовільного фізичного стану, вагітності та годування груддю, хронічного алкоголізму та відмова від участі в дослідженні.

Наявність ХВГС було підтверджено виявленням антитіл (IgG, IgM) серологічним скринінгом. Для діагностики ФП використовували акустичне імпульсно-хвильове (ARFI) ультразвукове дослідження (Siemens, Ерланген, Німеччина) вогнищевих уражень печінки. Діагностування стадії ФП виконували за допомогою шкали METAVIR.

Дослідження ґрунтується на визначенні ймовірності розвитку фіброзного процесу на фоні ХВГС шляхом встановлення прогностичної цінності маркерів крові. Визначення біохімічних показників крові, які характеризують функціональний стан печінки, проводили загальноприйнятими методами. Визначали у сироватці методом імуноферментного аналізу крові активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамінтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ), вміст білірубину (загальний, прямий і непрямий), тимолову пробу, рівень альбуміну, загального білка, холестерину (ХС), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), коефіцієнт атерогенності (КА) та остеопонтин за допомогою відповідних наборів реагентів фірми ElabScience (США) ELISA Human Kit на імуноферментному аналізаторі LabLine 90.

Медико-статистичний розрахунок отриманих результатів виконано за допомогою пакета відповідних прикладних програм: Microsoft Excel 2016, IBM SPSS 25.0 для Windows. Якісні показники описували у вигляді абсолютних та відносних (%) значень. Для кількісних змінних було визначено медіану (Me) та 25% (LQ) і 75% (UQ) квартилі. Отримані результати подавали у вигляді Me (LQ; UQ). Порівняння двох незалежних груп кількісних показників проводили з використанням U-тесту Манна — Уїтні (Mann-Whitney U-test).

Асоціації показників із біноміальною залежною змінною визначали за допомогою множинного логістичного регресійного аналізу із розрахунком коефіцієнтів β , стандартизованих коефіцієнтів β (відношення

Таблиця 1 — Значення біохімічних маркерів крові обстежених пацієнтів з ХВГС та осіб контрольної групи, Me (LQ; UQ).

Показник	Група		p
	основна (n = 47)	контрольна (n = 31)	
Остеопонтин, пг/мл	4,61 (3,86; 4,87)	7,49 (5,21; 9,90)	< 0,001
АЛТ, од/л	67,0 (43,0; 114,0)	36,0 (32,0; 39,0)	< 0,001
АСТ, од/л	65,0 (45,0; 101,0)	36,0 (33,0; 37,0)	< 0,001
ГГТ, од/л	89,0 (64,0; 123,0)	25,0 (23,0; 38,0)	< 0,001
ЛФ, од/л	93,0 (73,1; 157,3)	100,9 (93,2; 114,8)	0,624
Білірубін загальний, ммоль/л	12,0 (10,0; 17,0)	12,6 (10,8; 15,5)	0,721
Білірубін прямий, ммоль/л	3,58 (2,85; 5,30)	2,52 (1,92; 4,09)	0,001
Білірубін непрямий, ммоль/л	8,0 (6,0; 12,0)	10,2 (8,5; 13,1)	0,084
Тимолова проба, од.	4,1 (2,9; 5,0)	1,6 (1,2; 1,8)	< 0,001
Альбумін, г/л	45,2 (31,8; 54,0)	50,0 (47,6; 53,1)	0,005
Загальний білок, г/л	75,7 (70,0; 78,0)	73,3 (68,3; 76,8)	0,109
ХС, ммоль/л	4,25 (3,23; 5,20)	3,95 (3,30; 5,30)	0,668
ЛПВЩ, ммоль/л	1,36 (1,19; 1,65)	1,22 (1,19; 1,66)	0,478
ТГ, ммоль/л	1,14 (0,89; 1,82)	1,30 (0,91; 1,65)	0,698
ЛПНЩ, ммоль/л	2,19 (1,53; 3,00)	2,10 (1,53; 2,68)	0,402
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,52 (0,40; 0,82)	0,59 (0,43; 0,75)	0,491
КА	2,00 (1,59; 2,77)	2,10 (1,71; 2,44)	0,571

шансів (ВШ) та їх 95% довірчих інтервалів (ДІ)). У регресійному аналізі використовувалися уніваріативний та мультіваріативний аналіз (методи одночасного включення та покрокового виключення змінних у математичну модель для отримання найбільш вірогідних незалежних предикторів).

Результати

На початку дослідження нами було проведено визначення остеопонтину та інших біохімічних маркерів крові пацієнтів при ХВГС та ФП порівняно з контролем (табл. 1).

У переважній більшості були отримані значні вірогідні перевищення отриманих показників при ХВГС порівняно з контрольною групою. Так, АЛТ при ХВГС і ФП перевищував в 1,86 раза значення контролю (відповідно 67,0 (43,0; 114,0) і 36,0 (32,0; 39,0) од/л;

$p < 0,001$), як і АСТ — в 1,8 раза (відповідно 65,0 (45,0; 101,0) й 36,0 (33,0; 37,0) од/л; $p < 0,001$). При цьому значення ГГТ перевищували контроль в 3,56 раза (відповідно 89,0 (64,0; 123,0) й 25,0 (23,0; 38,0) од/л; $p < 0,001$), а прямого білірубину (відповідно 3,58 (2,85; 5,30) та 2,52 (1,92; 4,09) ммоль/л; $p = 0,001$) й тимолової проби (відповідно 4,1 (2,9; 5,0) і 1,6 (1,2; 1,8) од; $p < 0,001$) — в 1,42 та 2,56 раза. Щодо альбуміну, навпаки, відзначили деяке переважання в контрольній групі порівняно з хворими з ХВГС і ФП (відповідно 45,2 (31,8; 54,0) та 50,0 (47,6; 53,1) г/л; $p = 0,005$) (табл. 1).

У подальшому було визначено розподіл хворих основної групи за стадіями ФП (табл. 2) та значення остеопонтину та інших біохімічних маркерів крові хворих на ХВГС і ФП залежно від стадії ФП (табл. 3).

Було констатовано, що частіше зустрічалися 1 (31,9 %), 2 (29,8 %) і 3 (27,7 %) стадії ФП порівняно з 4 (6,4 %) і 0 (відсутність ФП — 4,3 %). При цьому хворих зі значним фіброзним процесом печінки (3–4 стадії) нараховувалося практично в 2 рази менше (34,0 %) порівняно з хворими із 0–2 стадіями (66,0 %) (табл. 2).

Відмічено, що при більш значному ураженні печінки фіброзним процесом (3–4 стадія ФП) порівняно з 0–2 стадією відзначалося вірогідне переважання отриманих показників біохімічних печінкових маркерів крові хворих із ХВГС: АЛТ (відповідно 112,5 (82,5; 125,8) і 48,0 (38,0; 68,8) од/л; $p < 0,001$) й АСТ (відповідно 102,0 (97,0; 139,0) та 51,0 (43,0; 69,0) од/л; $p < 0,001$) — в 2,34 і в 2,0 рази; а також ГГТ — в 1,38 раза (відповідно 101,0 (89,3; 153,0) і 73,0 (51,0; 97,0) од/л; $p = 0,002$), загального білка — в 1,05 раза (відповідно 77,7 (71,3;

Таблиця 2 — Розподіл обстежених основної групи (n = 47) за стадією ФП

Стадія ФП	Кількість пацієнтів, абс. (%)
0	2 (4,3)
1	15 (31,9)
2	14 (29,8)
3	13 (27,6)
4	3 (6,4)
0–2	31 (66,0)
3–4	16 (34,0)

80,3) та 73,8 (69,8; 77,1) г/л; $p = 0,026$) та ОП — в 2,09 рази (10,1 (8,42; 10,7) й 6,59 (4,81; 7,49) пг/мл; $p < 0,001$) (табл. 3).

У подальшому було проведено визначення асоціацій показників біохімічних печінкових маркерів крові хворих на ХВГС і ФП із ступенем ФП (табл. 4).

За уніваріативним логістичним регресійним аналізом встановлено вірогідні асоціації з прогресуванням фіброзу наступних показників: АЛТ (ВШ = 1,037; 95% ДІ 1,015–1,059; $p = 0,001$) і АСТ (ВШ = 1,051; 95% ДІ 1,023–1,079; $p < 0,001$); ГГТ (ВШ = 1,017; 95% ДІ 1,003–1,032; $p = 0,019$); тимолової проби (ВШ = 1,424; 95% ДІ 1,009–2,010; $p = 0,044$); загального білка (ВШ = 1,162;

95% ДІ 1,016–1,329; $p = 0,028$) і ОП (ВШ = 3,002; 95% ДІ 1,619–5,567; $p < 0,001$); показники ліпідного обміну асоціювалися зворотно: ТГ (ВШ = 0,253; 95% ДІ 10,072–0,884; $p = 0,031$); ЛПДНЩ (ВШ = 0,053; 95% ДІ 0,003–0,851; $p = 0,038$) (табл. 4).

При цьому використання мультиваріативного аналізу на межі вірогідності встановило значно збільшені шанси на розвиток ФП при ХВГС за умови збільшення значень АСТ і загального білка (відповідно ВШ = 1,028; 95% ДІ 0,996–1,062; $p = 0,088$, і ВШ = 1,195; 95% ДІ 0,991–1,440; $p = 0,062$) та вірогідно — ОП (ВШ = 2,510; 95% ДІ 1,125–5,599; $p = 0,025$) (табл. 4).

Таблиця 3 — Значення остеопонтину та інших біохімічних маркерів крові хворих на ХВГС і ФП залежно від стадії ФП, Me (LQ; UQ)

Показник	Стадія ФП		p
	0–2 (n = 31)	3–4 (n = 16)	
Остеопонтин, пг/мл	6,59 (4,81; 7,49)	10,1 (8,42; 10,7)	< 0,001
АЛТ, од/л	48,0 (38,0; 68,8)	112,5 (82,5; 125,8)	< 0,001
АСТ, од/л	51,0 (43,0; 69,0)	102,0 (97,0; 139,0)	< 0,001
ГГТ, од/л	73,0 (51,0; 97,0)	101,0 (89,3; 153,0)	0,002
ЛФ, од/л	90,0 (74,5; 114,9)	141,9 (81,8; 184,5)	0,075
Білірубін загальний, ммоль/л	11,0 (9,30; 16,0)	14,1 (10,7; 17,8)	0,216
Білірубін прямий, ммоль/л	3,44 (2,70; 5,00)	4,67 (3,13; 8,13)	0,083
Білірубін непрямий, ммоль/л	8,00 (6,40; 12,0)	7,85 (6,00; 11,8)	0,544
Тимолова проба, од.	3,70 (2,60; 5,00)	4,40 (3,53; 6,88)	0,074
Альбумін, г/л	46,1 (39,4; 62,7)	44,3 (42,6; 47,8)	0,508
Загальний білок, г/л	73,8 (69,8; 77,1)	77,7 (71,3; 80,3)	0,026

Таблиця 4 — Асоціації значень біохімічних печінкових маркерів крові хворих на ХВГС і ФП зі ступенем ФП

Показник	Уніваріативний аналіз		Мультиваріативний аналіз	
	ВШ (95% ДІ)	p	ВШ (95% ДІ)	p
АЛТ, од/л	1,037 (1,015–1,059)	0,001	–	–
АСТ, од/л	1,051 (1,023–1,079)	< 0,001	1,028 (0,996–1,062)	0,088
ГГТ, од/л	1,017 (1,003–1,032)	0,019	–	–
ЛФ, од/л	1,024 (0,999–1,050)	0,064	–	–
Білірубін загальний, ммоль/л	0,998 (0,917–1,085)	0,960	–	–
Білірубін прямий, ммоль/л	1,156 (0,953–1,403)	0,140	–	–
Білірубін непрямий, ммоль/л	0,944 (0,833–1,069)	0,362	–	–
Тимолова проба, од.	1,424 (1,009–2,010)	0,044	–	–
Альбумін, г/л	0,941 (0,871–1,017)	0,127	–	–
Загальний білок, г/л	1,162 (1,016–1,329)	0,028	1,195 (0,991–1,440)	0,062
ХС, ммоль/л	0,945 (0,559–1,598)	0,834	–	–
ЛПВЩ, ммоль/л	0,748 (0,113–4,957)	0,764	–	–
ТГ, ммоль/л	0,253 (0,072–0,884)	0,031	–	–
ЛПНЩ, ммоль/л	1,362 (0,692–2,679)	0,371	–	–
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,053 (0,003–0,851)	0,038	–	–
КА	1,015 (0,457–2,255)	0,971	–	–
ОП, пг/мл	3,002 (1,619–5,567)	< 0,001	2,510 (1,125–5,599)	0,025

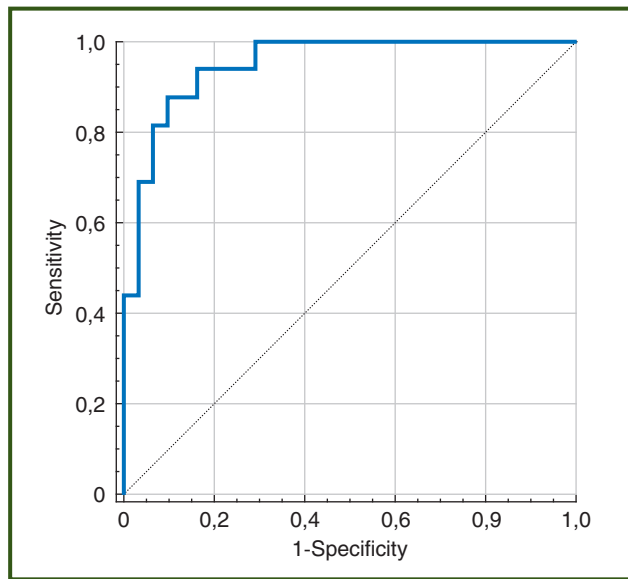


Рисунок 1 — ROC-крива розробленої моделі (площа під кривою: AUC = 0,950 [95% ДІ 0,892–1,000]; p < 0,001)

Визначені асоціації біохімічних печінкових маркерів крові дозволили сформувати математичну модель прогнозування прогресування фіброзу у пацієнтів із ХВГС:

$$\text{ФП} = -24,152 + [0,028 \times \text{АСТ}] + [0,178 \times \text{заг. білок}] + [0,920 \times \text{ОП}].$$

Розроблена модель має високі прогностичні характеристики: оптимальне граничне значення моделі = -0,9750, чутливість — 87,5 % та специфічність — 83,9 % (рис. 1).

Обговорення

Отримані нами результати щодо значних асоціацій рівнів біохімічних показників крові та ОП з ризиками розвитку ФП при ХВГС цілком збігаються з іншими проведеними дослідженнями. Так, A. Sobhy et al. [9] провели кілька досліджень щодо оцінки діагностичної цінності ОП крові хворих із ХВГС та хронічним вірусним гепатитом В (ХВГВ) для діагностування ступеня ФП. Автори вірогідно встановили, що ОП значно перевищував рівні контролю при ХВГС та ХВГВ. Було констатовано вірогідний прямий кореляційний зв'язок між тяжкістю ФП та рівнем ОП при ХВГВ ($r = 0,63$; $p < 0,001$) і ХВГС ($r = 0,59$; $p < 0,03$). При проведенні регресійного аналізу A. Sobhy et al. визначили високі асоціації ОП та ФП при ХВГС та ХВГВ: площа під кривою (AUC), чутливість і специфічність становили 0,997 та 96,0 і 100,0 % у прогнозуванні ФП у пацієнтів із ХВГВ та 0,974; 96,5 і 100,0 % у прогнозуванні ФП у пацієнтів із ХВГС.

Інші дослідження [15] також довели позитивні кореляції ОП із шкалою ФП у хворих із атрезією жовчних шляхів. Отримана Ме для ОП була вірогідно ($p = 0,0001$) вищою при атрезії і ФП порівняно з контролем (відповідно 1952 проти 1457 нг/мл), а оптимальне порогове значення становило 1611 нг/мл. Чутливість і специфічність становили 84 і 78 % відповідно (NPV = 81,0 %).

У дослідженні Н.В. Liu et al. [13] було визначено пряму кореляцію ($p = 0,028$) між сироватковим титром HBsAg та сироватковим рівнем ОП. У подальшому аналізі визначено пряму асоціацію між цими параметрами: 766,948 [95% ДІ 351,063–1182,834], $p < 0,001$. Т. Sun et al. [10] довели діагностичну цінність ОП у пацієнтів з ГЦК, отримавши високі значення чутливості та специфічності на рівні відповідно 81,3 [95% ДІ 67,1–90,2] % та 87,4 [95% ДІ 77,8–93,2] %.

Висновки

1. Визначено вірогідне переважання основних біохімічних параметрів у пацієнтів з ХВГС і ФП порівняно з контролем, зокрема у пацієнтів з більш тяжким ураженням печінки фіброзним процесом (3–4 стадія) порівняно з 0–2 стадією.

2. Уніваріативний аналіз вірогідно визначив, що з прогресуванням стадії ФП асоціюється підвищена активність остеопонтину та інших показників (АЛТ, АСТ, ГГТ, ТП, загального білка, ТГ, ЛПДНЩ).

3. Мультиваріативний аналіз вірогідно підтвердив, що підвищення остеопонтину і таких показників, як АСТ, загальний білок та ОП, прямо асоційовано з прогресуванням процесу фіброзу в пацієнтів із ХВГС.

4. Отримані при мультиваріативному аналізі предиктори дозволили сформувати математичну модель, яка при значенні -0,9750 мала чутливість і специфічність відповідно 87,5 та 83,9 %, що актуалізує її подальше тестування та застосування як неінвазивного прогностичного маркера ФП при ХВГС.

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

Інформація про фінансування. Немає фінансування для цього дослідження.

Внесок авторів. Шейко А.Г. — концепція і дизайн дослідження, збір і обробка матеріалу, аналіз отриманих даних, написання тексту, підготовка рукопису до опублікування; Юрко К.В. — концепція і дизайн дослідження, написання тексту.

Список літератури

1. *Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people / L. Modin et al. J Hepatol. 2019. Vol. 70 (3). P. 371-378. doi: 10.1016/j.jhep.2018.11.013.*
2. *The Hepatitis C Virus Care Continuum: Linkage to Hepatitis C Virus Care and Treatment Among Patients at an Urban Health Network, Philadelphia, PA / C. Coyle et al. Hepatology. 2019. Vol. 70 (2). P. 476-486. doi: 10.1002/hep.30501.*
3. *Do A., Reau N.S. Chronic Viral Hepatitis: Current Management and Future Directions. Hepatol Commun. 2020. Vol. 4 (3). P. 329-341. doi: 10.1002/hep4.1480.*
4. *European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guidelines Panel: Chair; EASL Governing Board representative; Panel members: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. 2020. Vol. 73 (5). P. 1170-1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.*

5. *Viral Hepatitis C Therapy: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations: A 2019 Update* / E.J. Smolders et al. *Clin Pharmacokinet.* 2019. Vol. 58 (10). P. 1237-1263. doi: 10.1007/s40262-019-00774-0.
6. *Vitamin D derivatives inhibit hepatitis C virus production through the suppression of apolipoprotein* / A. Murayama et al. *Antiviral Res.* 2018. Vol. 160. P. 55-63. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.10.014.
7. *ACHIEVE Coalition. Many European countries 'flying blind' in their efforts to eliminate viral hepatitis* / J.V. Lazarus et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017. Vol. 26. № 14 (8). P. 445-446. doi: 10.1038/nrgastro.2017.98.
8. *World Health Organization. Global hepatitis report. 2017.* URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
9. *Significance of biglycan and osteopontin as non-invasive markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus and chronic hepatitis C virus* / A. Sobhy et al. *J Investig Med.* 2019. Vol. 67 (3). P. 681-685. doi: 10.1136/jim-2018-000840.
10. *Osteopontin versus alpha-fetoprotein as a diagnostic marker for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis* / T. Sun et al. *Oncol Ther.* 2018. Vol. 11. P. 8925-8935. doi: 10.2147/OTT.S186230.
11. *Serum osteopontin predicts degree of hepatic fibrosis and serves as a biomarker in patients with hepatitis C virus infection* / Y. Matsue et al. *PLoS One.* 2015. Vol. 10 (3). e0118744. doi: 10.1371/journal.pone.0118744.
12. *Osteopontin is up-regulated in chronic hepatitis C and is associated with cellular permissiveness for hepatitis C virus replication* / S.S. Choi et al. *Clinical Science.* 2014. Vol. 126 (12). P. 845-855. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20130473>.
13. *Infection with Hepatitis B Virus May Increase the Serum Concentrations of Osteopontin* / H.B. Liu et al. *Intervirology.* 2021. Vol. 64 (3). P. 126-134. doi: 10.1159/000513687.
14. *The osteopontin-CD44 axis in hepatic cancer stem cells regulates IFN signaling and HCV replication* / T. Shirasaki et al. *Sci Rep.* 2018. № 8 (1). P. 13143. doi: 10.1038/s41598-018-31421-6.
15. *Matrix Metalloproteinase-7 and Osteopontin Serum Levels as Biomarkers for Biliary Atresia* / B. Aldeiri et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023. № 77 (1). P. 97-102. doi: 10.1097/MPG.0000000000003792.

Отримано/Received 05.08.2023

Рецензовано/Revised 17.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 26.08.2023 ■

Information about authors

Anastasia Sheiko, PhD-student, Department of Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kaf.4med.infekciynyhh@knmu.edu.ua, nastik6491@gmail.com; phone: +380 (57) 297 50 18, +380 (66) 788 93 18; <https://orcid.org/0009-0007-2697-1357>

Kateryna Yurko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kateryna_2008@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1226-5431>

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. There is no funding for this study.

Authors' contribution. Sheiko A.G. — research concept and design, material collection and processing, data analysis, text writing, manuscript preparation for publication; Yurko K.V. — research concept and design, text writing.

A.G. Sheiko, K.V. Yurko
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The value of osteopontin in predicting fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C

Abstract. Background. Diagnosis of an asymptomatic course of chronic viral hepatitis C (HCV) and the existing development of the fibrotic process by determining the marker capabilities of biochemical blood parameters (primarily osteopontin — OP) is an urgent issue in modern medicine. Purpose: to evaluate the prognostic value of biochemical blood markers for diagnosing an asymptomatic course of HCV and the existing fibrotic process. **Materials and methods.** Seventy-eight people were examined: 47 from the main group — 19 (40.4 %) women and 28 (59.6 %) men with chronic HCV, and 31 controls — 17 (54.8 %) women and 14 (45.2 %) men without chronic HCV. The median, as well as 25.0% and 75.0% quartiles and relative values were calculated for quantitative and qualitative measures, respectively. Predictors were determined using logistic regression analysis. **Results.** The data obtained by a univariate analysis indicate a significantly increased risk of developing liver fibrosis on the background of chronic HCV, with alanine aminotransferase (ALT) levels increased by 1.037 times, aspartate

aminotransferase (AST) by 1.051 times, gamma-glutamyl transferase (GGT) by 1.017 times; thymol turbidity test by 1.424 times; total protein by 1.162 times and OP by 3.002 times. With increased levels of triglycerides and very low-density lipoproteins, a significant decrease in these risks was found, by 74.7 and 94.7 %, respectively. A multivariate analysis found significantly increased risks of developing liver fibrosis on the background of chronic HCV, with higher levels of AST, total protein, and OP (by 1.028, 1.195 and 2.510 times, respectively). **Conclusions.** With a significant liver damage by a fibrotic process (stage 3–4), as compared to stage 0–2, there is a probable predominance of biochemical liver markers in the blood of patients with HCV: ALT, AST, GGT, total protein and OP. AST, total protein, and OP were identified as reliable predictors of liver fibrosis. The developed mathematical model has high sensitivity and specificity: 87.5 and 83.9 %, respectively.

Keywords: osteopontin; liver fibrosis; chronic viral hepatitis C; prognostic significance

УДК 616.345/.072.1+074+076

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.3.2023.557>

Степанов Ю.М., Стойкевич М.В., Гайдар Ю.А., Кленіна І.А., Татарчук О.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Клінічне значення сироваткових рівнів IgA, IgG до *Saccharomyces cerevisiae* та перинуклеарних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл у диференційній діагностиці запальних захворювань кишечника

Резюме. Актуальність. У наш час продовжується пошук біологічних маркерів, що мають високу специфічність та чутливість і можуть використовуватися як неінвазивні маркери для діагностики запальних захворювань кишечника (ЗЗК), зокрема диференціації виразкового коліту (ВК) і хвороби Крона (ХК), що важливо для визначення лікувальної тактики і прогнозу розвитку захворювання. **Мета:** визначити вміст антитіл IgA, IgG до *Saccharomyces cerevisiae*, перинуклеарних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл та їх клінічне значення у пацієнтів з виразковим колітом та хворобою Крона. **Матеріали та методи.** Обстежено 49 хворих на ЗЗК, які знаходились на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі хворі були розділені на дві групи: 33 хворі на ВК та 16 хворих на ХК. Крім того, хворі були поділені на групи залежно від тяжкості перебігу ВК: легкий ступінь ВК — 3 пацієнти, ВК середнього ступеня — 26 пацієнтів та 4 пацієнти — з тяжким ступенем перебігу ВК. Серед хворих на ХК було 13 пацієнтів середнього ступеня тяжкості перебігу та 3 пацієнти — з перебігом ХК тяжкого ступеня. *p*-ANCA класу IgG визначали за допомогою непрямой реакції імуофлюоресценції, у сироватці крові визначали титр IgA та IgG до антитіл до *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) методом імуоферментного аналізу. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1. **Результати.** У більшості пацієнтів з ВК виявлялись *p*-ANCA, а у хворих на ХК — підвищений титр IgA та IgG до ASCA. У хворих на ХК рівень IgA та IgG до ASCA залежав від ступеня тяжкості перебігу хвороби, що підтверджувалося встановленим кореляційним зв'язком їх рівня із ступенем тяжкості хвороби ($r = 0,608$; $p = 0,012$). Проведення аналізу показало, що тест *p*-ANCA IgG для підтвердження діагнозу ВК має чутливість 63 % і специфічність 86 %. Тоді як наявність підвищеного рівня IgA або IgG до ASCA для діагностики ХК має чутливість 72 % і специфічність 82 %. Комбінація «*p*-ANCA IgG-позитивних і IgA, IgG до ASCA-негативних результатів» у пацієнтів з ВК показала чутливість і специфічність 75,6 і 68,8 % відповідно, з діагностичною точністю 68,8 %. Для комбінації «IgA, IgG до ASCA-позитивних і *p*-ANCA-негативних результатів» у пацієнтів з ХК чутливість становила 81,3 %, а специфічність — 80 % з діагностичною точністю 80,8 %. Тому одночасне визначення IgA, IgG до ASCA та *p*-ANCA IgG збільшує позитивну прогностичну точність при диференційній діагностиці ВК та ХК у пацієнтів із ЗЗК. **Висновки.** Встановлено, що окреме визначення показників IgA, IgG до ASCA та *p*-ANCA класу IgG для диференціації ВК та ХК має меншу чутливість та специфічність, натомість при об'єднанні двох тестів прогностична цінність позитивного результату та специфічність можуть бути істотно збільшені.

Ключові слова: виразковий коліт; хвороба Крона; діагностичні маркери; перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла; антитіла до *Saccharomyces cerevisiae*

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

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

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

For correspondence: Inna Klenina, PhD, Senior Research Fellow, Heads of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; phone: +380 (66) 731 33 03

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

Вступ

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК), що включають виразковий коліт (ВК) та хворобу Крона (ХК), являють собою неспецифічну запальну патологію, що вражає шлунково-кишковий тракт. Багатоцентрові дослідження та метааналізи продемонстрували зростаючу поширеність ЗЗК у світі [1]. Упродовж останніх років в Україні також відмічається значне підвищення показників захворюваності на ЗЗК, що пов'язано у першу чергу з поліпшенням діагностичних можливостей. У 2015 р. в Україні абсолютне число нових випадків ЗЗК становило 179, темп приросту за два роки становив 15,1 %. Вперше виявлених пацієнтів із ХК було 79 осіб, темп приросту становив 28,1 %. Найбільш високі показники поширеності ЗЗК відзначались у Вінницькій, Волинській, Рівненській, Івано-Франківській, Хмельницькій, Чернігівській, Київській області та м. Києві [2]. Патогенез ЗЗК повністю не з'ясований, але, згідно із сучасними уявленнями, визначають, що генетична сприйнятливість, порушення імунної регуляції, стан кишкової мікробіоти і тригери довкілля мають велике значення у розвитку та прогресуванні захворювань кишечника [3, 4].

Незважаючи на те, що основним методом діагностики ЗЗК є ендоскопічний, все більшою поширеністю набуває використання фекальних і серологічних маркерів оцінки запального процесу в кишечнику [4]. Дослідження лабораторних маркерів дозволяє об'єктивно оцінити активність хвороби, здійснювати контроль за лікуванням, проводити диференційну діагностику. Дослідження антитіл у сироватці крові використовується для діагностики та стратифікації імуноопосередкованих захворювань протягом багатьох років [4]. Для ЗЗК характерна поява кількох типів антитіл з різною антигенною специфічністю, зокрема антимікробних антитіл та автоантитіл. Перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (p-ANCA) та антитіла до *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) є серологічними маркерами, які вивчаються при ЗЗК. Антитіла до цитоплазми нейтрофілів є групою автоантитіл, в основному класу IgG, проти антигенів, локалізованих в азурофільних і специфічних гранулах нейтрофілів і моноцитів p-ANCA, що виявляються у 65 % хворих на ВК. Антитіла ASCA класів IgA та IgG відносяться до сімейства антигліканових антитіл, спрямовані до мананового білка дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*, були виявлені в 40–70 % пацієнтів із ЗЗК. Однак роль антитіл до ASCA у патогенезі ЗЗК на сьогодні залишається все ж таки невідомою. Наявність p-ANCA пов'язують з більш несприятливим перебігом захворювання при ВК [5], а підвищення титру ASCA — з більшою кількістю ускладнень при ХК [6]. Застосування цих маркерів у клінічній практиці є важливим для підтвердження діагнозів ВК та ХК. Вивчення наявності антитіл у доклінічній фазі ЗЗК є одним із способів краще зрозуміти роль антитіл у патогенезі ЗЗК. Цей підхід використовували в деяких дослідженнях [7], і результати цих досліджень продемонстрували, що у значній кількості пацієнтів виявляють антитіла заздалегідь до встановлення діагнозу [8].

Актуальним є пошук біологічних маркерів з високою специфічністю та чутливістю як неінвазивного методу для діагностики ЗЗК, зокрема диференціації ВК і ХК,

що важливо як для прогнозу розвитку захворювання, так і для призначення лікування. Це дослідження спрямоване на вивчення особливостей вмісту антитіл класу IgA, IgG до ASCA та p-ANCA класу IgG і з'ясування того, якою мірою вони пов'язані з розвитком та прогресуванням ЗЗК.

Мета роботи: визначити вміст антитіл IgA, IgG до *Saccharomyces cerevisiae*, перинуклеарних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл та їх клінічне значення у пацієнтів з виразковим колітом та хворобою Крона.

Матеріали та методи

Проведено обстеження 49 хворих на ЗЗК, які знаходилися на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», із них 27 жінок і 22 чоловіки, середній вік становив $(38,4 \pm 1,5)$ року. Пацієнти розподілені на групи залежно від нозології: 33 із ВК, 16 із ХК. Діагноз ВК та ХК підтверджено відповідно до міжнародних стандартів з поєднанням клінічних, ендоскопічних та гістологічних досліджень. Ендоскопічні дослідження товстої кишки проводилися за загальноприйнятими методиками з використанням відеоколоноскопа Olympus EVIS EXERA III (Японія) для встановлення діагнозу ВК та ХК. Пацієнти були поділені на групи залежно від тяжкості перебігу ВК: легкий ступінь ВК — 3 пацієнти, ВК середнього ступеня — 26 пацієнтів та 4 пацієнти — з перебігом ВК важкого ступеня. Серед хворих на ХК було 13 пацієнтів із середнім ступенем тяжкості перебігу ХК та 3 пацієнти — з тяжким ступенем. Тяжкість перебігу захворювання визначали за індексом Мейо (Mayo Scoring System) для хворих на ВК і за індексом Беста (CDAI) — для пацієнтів із ХК.

Дослідження не суперечило положенням біоетики та було схвалено комісією з питань медичної та біологічної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Матеріалом для дослідження служила венозна кров, яку забирали з ліктьової вени в об'ємі 10 мл вранці натщесерце. p-ANCA класу IgG визначали за допомогою непрямой реакції імунофлюоресценції, яка є золотим стандартом виявлення p-ANCA. Як субстрат реакції використовували нейтрофіли, які були виділені із венозної крові людини та фіксовані за допомогою етанолу. Визначення імунофлюоресцентного світіння проводили за допомогою кролячих антитіл до IgG людини фірми AbCam, США. Результат вважався негативним при титрі менше за 1 : 40 [9].

Титри антитіл IgA та IgG до ASCA у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем фірми Euroimmun (Німеччина) за допомогою аналізатора Stat Fax 303 Plus (США). За фізіологічну норму приймали вміст антитіл IgA та IgG до ASCA у сироватці крові менше ніж 20 Од/мл згідно з інструкцією до набору реагентів.

Усі вихідні дані, отримані при виконанні роботи, з метою оптимізації математичної обробки вводились у базу даних, побудовану за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистична обробка результатів досліджень здійснювалась методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0. Для статис-

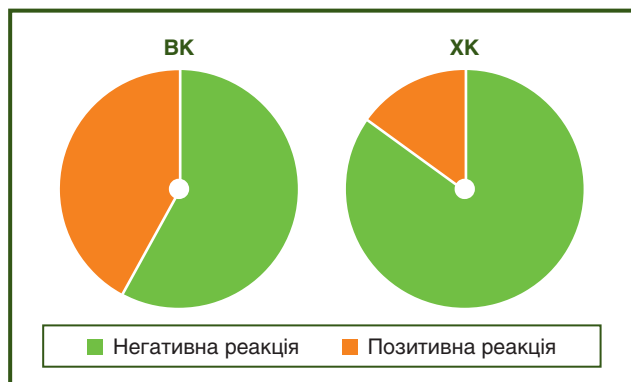


Рисунок 1 — Частота виявлення p-ANCA (титр більше за 1 : 40) у хворих на запальні захворювання кишечника

тичного аналізу даних використовували описову статистику: Me — медіана та Q1 — нижній кватиль, Q3 — верхній кватиль, порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричного методу (t-критерію Стюдента) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальній шкалі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Різниця середніх значень показників вважалася вірогідною при $p < 0,05$. Взаємозв'язки між показниками оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r). Оцінка діагностичного тесту проводилася шляхом побудови «латинського квадрату».

Результати та обговорення

У 42,4 % пацієнтів з BK визначалася наявність p-ANCA класу IgG (рис. 1), у 21,2 % хворих встановлено підвищення вмісту IgA до ASCA, у 6,1 % — IgG до ASCA (табл. 1).

Водночас у 25,0 % хворих на ХК визначалось підвищення титру IgA, IgG до ASCA, у 12,5 % пацієнтів — наявність p-ANCA класу IgG. Медіана рівня IgA до ASCA вірогідно не відрізнялась між групами (табл. 1). Необхідно відмітити, що рівень IgG до ASCA був вірогідно вищий в 3,7 раза ($p < 0,05$) у хворих на ХК порівняно з його рівнем у хворих на BK.

Наступним етапом нашої роботи було проведення аналізу отриманих даних залежно від тяжкості перебігу хвороби. Найбільший рівень антитіл IgA до ASCA було встановлено у хворих з легким ступенем тяжкості перебігу BK, а саме визначено його підвищення в 9,9 раза ($p < 0,05$) порівняно із групою хворих на BK середнього ступеня та в 6,6 раза ($p < 0,05$) порівняно із групою хворих на BK тяжкого ступеня (рис. 2). Необхідно відзначити, що лише у хворих з перебігом BK середнього ступеня тяжкості були виявлені p-ANCA IgG (53,8 % випадків) та підвищений рівень IgG до ASCA (7,7 % випадків).

У хворих на ХК рівень IgA, IgG до ASCA залежав від ступеня тяжкості перебігу хвороби (рис. 3), що підтверджується встановленим кореляційним зв'язком їх рівня із ступенем тяжкості ХК ($r = +0,608$; $p = 0,012$, та $r = +0,611$; $p = 0,012$ відповідно).

Таким чином, для хворих на BK більш характерною була наявність p-ANCA класу IgG (рис. 4), а для хворих на ХК — наявність підвищеного титру IgA та IgG до ASCA.

При встановленому діагнозі BK чутливість і специфічність тесту p-ANCA класу IgG становили 63 і 86 % відповідно. Тест ASCA (підвищений титр IgA або IgG) для діагностики ХК мав чутливість 72 % і специфічність 82 %. Комбінація «наявність p-ANCA класу IgG та відсутність IgA, IgG до ASCA» у пацієнтів з BK показала чутливість і специфічність 75,6 і 68,8 % відповідно, з діагностичною точністю 68,8 % (табл. 2). У пацієнтів з ХК комбінація «підвищений титр IgA, IgG до ASCA та

Таблиця 1 — Рівень IgA, IgG до *Saccharomyces cerevisiae* у хворих на запальні захворювання кишечника, Me (Q1; Q3)

Показники	Хворі на BK (n = 33)	Хворі на ХК (n = 16)
IgA до ASCA, Од/мл	3,2 (1,4; 11,7)	2,3 (0,93; 39,95)
IgG до ASCA, Од/мл	1,4 (0,8; 2,9)	5,15 (1,9; 15,45)*

Примітка. * — $P < 0,05$, вірогідна різниця між групами.

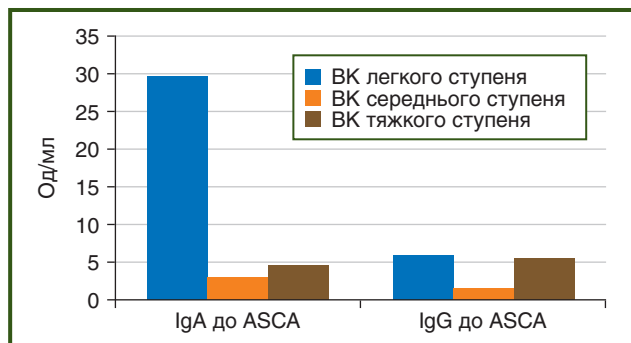


Рисунок 2 — Рівень IgA, IgG до *Saccharomyces cerevisiae* у хворих залежно від тяжкості перебігу BK, Me (Q1; Q3)

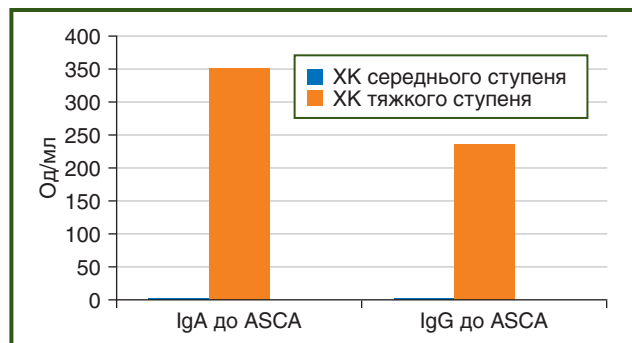


Рисунок 3 — Рівень IgA, IgG до *Saccharomyces cerevisiae* у хворих залежно від тяжкості перебігу ХК, Me (Q1; Q3)

відсутність р-ANCA класу IgG» мала чутливість 81,3 % та специфічність 80 %, діагностичну точність 80,8 %. За нашими даними, одночасне визначення IgA, IgG до ASCA та р-ANCA класу IgG збільшує позитивну прогностичну точність при диференційній діагностиці ВК та ХК у пацієнтів із ЗЗК.

Обговорення

За літературними даними встановлено, що кількісне визначення автоантитіл може бути корисним для клінічної діагностики ЗЗК [5]. Р-ANCA являють собою групу автоантитіл з цитоплазматичними компонентами нейтрофілів як антигенами-мішенями, що можуть вивільняти лізоцими через капіляри, ушкоджувати кровоносні судини та тканини кишечника, а також спричиняти пошкодження тканин через Т-клітинно-опосередкований імунний синергізм [5].

У дослідженнях останніх років показано, що р-ANCA специфічно опосередковують такі захворювання, як гломерулонефрит, системний васкуліт, вузликовий гранулематоз і аутоімунний гепатит, а також пов'язані з ВК. Іншими антитілами, тісно пов'язаними із ЗЗК, є IgA та IgG до ASCA. Механізми цих антитіл у розвитку ЗЗК можуть бути пов'язані з підвищеною проникністю кишечника при захворюванні та впливом на клітини імунної відповіді дріжджових антитіл [5, 6]. Визначаючи сироваткові рівні IgA та IgG до ASCA та р-ANCA класу IgG, ми досліджували клінічну значущість цих антитіл у диференційній діагностиці ЗЗК та можливих кореляційних взаємозв'язків з тяжкістю захворювання.

Антитіла IgA та IgG до ASCA визначаються у більшості випадків у пацієнтів зі встановленим діагнозом ХК і в найближчих родичів пацієнтів з ХК [10]. Роль *Saccharomyces cerevisiae* у патогенезі ХК до кінця не з'ясована. Цей вид дріжджів вважається умовно-патогенним маловірулентним збудником і значно поширений у побуті (хлібопекарське виробництво) та в харчовій промисловості. Приблизно 6 % нормального населення мають *Saccharomyces cerevisiae* у шлунково-кишковому тракті, які надходять з їжею, і їх наявність має тимчасовий характер [10, 11]. *Saccharomyces cerevisiae* рідко виявляються у пацієнтів із ХК з ASCA-IgA та ASCA-IgG, що вказує на те, що вони існують без постійного контакту з *Saccharomyces cerevisiae*.

Раніше припускали, що підвищена проникність кишечника бере участь у продукції ASCA у пацієнтів із ХК, але пізніше цю гіпотезу було піддано сумніву, оскільки не було виявлено зв'язку між рівнями IgA, IgG до ASCA і ступенем проникності кишечника у пацієнтів із ХК [6, 8].

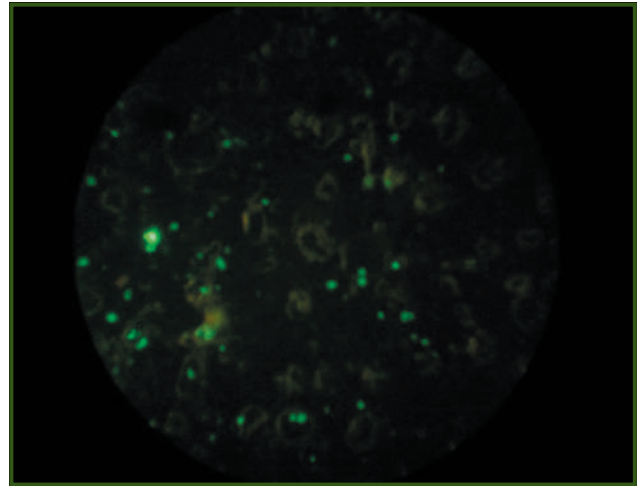


Рисунок 4 — Ядерний тип світіння антитіл до перинуклеарної цитоплазми нейтрофілів класу IgG, який виявлено у пацієнта з виразковим колітом (непряма реакція імунофлюоресценції)

У роботах авторів Y. Pang, S. Kansal було показано, що як рівень р-ANCA класу IgG, так і частота його позитивних результатів у пацієнтів з ВК були значно вищими, ніж в осіб без ВК та здорових осіб ($p < 0,01$). Однак рівні ASCA класу IgA та IgG та частота позитивних результатів у пацієнтів з ВК не мали статистичних відмінностей порівняно з показниками здорових осіб ($p > 0,05$). Чутливість р-ANCA+ та р-ANCA+/ASCA– у виявленні пацієнтів з ВК становила 61,90 та 55,24 % відповідно, тоді як специфічність — 91,45 та 94,08 % відповідно. Чутливість ASCA+ та ASCA+/ANCA– у пацієнтів з ВК становила 5,33 та 3,85 % відповідно, а специфічність — 83,9 та 88,78 % відповідно. Дослідниками було запропоновано використовувати визначення рівня р-ANCA в сироватці крові для діагностики ВК, а кількісне визначення рівнів р-ANCA IgG — для визначення тяжкості перебігу ВК [5, 12]. Результати наших досліджень були порівняні з літературними даними й показали, що при підтвердженні діагнозу ВК чутливість і специфічність тесту р-ANCA становили 63 і 86 % відповідно. Тест ASCA (позитивний IgA або IgG) для діагностики ХК мав чутливість 72 % і специфічність 82 %. Комбінація «р-ANCA класу IgG-позитивних і IgA, IgG до ASCA-негативних результатів» у пацієнтів з ВК показала чутливість і специфічність 75,6 і 68,8 % відповідно, з діагностичною точністю 68,8 %. Для комбінації «IgA, IgG до ASCA-позитивних і р-ANCA-негативних результатів» у пацієнтів з ХК чутливість становила 81,3 %, а специфічність — 80 %, з діагностичною точністю 80,8 %. Тому одночасне визначення IgA, IgG до

Таблиця 2 — Чутливість та специфічність комбінації тестів «р-ANCA IgG та IgA, IgG до ASCA» в діагностиці запальних захворювань кишечника

Показники	К-сть хворих, n (%)	Чутливість, %	Специфічність, %	Діагностична точність, %
Виразковий коліт р-ANCA+ та IgA, IgG до ASCA–	16 (42,4)	75,6	68,8	68,8
Хвороба Крона р-ANCA– та IgA, IgG до ASCA+	6 (37,5)	81,3	80	80,8

ASCA та p-ANCA-IgG збільшує позитивну прогностичну точність при диференційній діагностиці ВК та ХК у пацієнтів із ЗЗК.

Висновки

1. У пацієнтів з ВК частіше виявляли p-ANCA класу IgG, а у хворих на ХК — підвищений титр IgA, IgG до ASCA, який залежав від ступеня тяжкості перебігу хвороби, що підтверджувалося встановленими кореляційними зв'язками з рівнями IgA до ASCA ($r = 0,608$; $p = 0,012$) та IgG до ASCA ($r = +0,611$; $p = 0,012$).

2. Встановлено, що окреме визначення показників IgA, IgG до ASCA та p-ANCA класу IgG для диференціації ВК та ХК має відносне значення, натомість при об'єднанні двох тестів прогностична цінність позитивного результату та специфічність можуть бути істотно збільшені. Проведення дослідження рівня цих маркерів у пацієнтів із ЗЗК сприяє диференційній діагностиці ВК та ХК.

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

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити значення факторів гуморального імунітету та розробити комплекс критеріїв для прогнозування перебігу хронічних запальних захворювань кишечника» (номер держреєстрації 0119U102695). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція дослідження; Стойкевич М.В. — дизайн дослідження, оформлення статті; Гайдар Ю.А. — проведення морфологічних досліджень; Кленіна І.А. — аналіз біохімічних досліджень, аналіз літературних джерел, редагування статті; Татарчук О.М. — проведення імунологічних досліджень, редагування статті, оформлення статті.

Список літератури

1. *British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults* / C.A. Lamb et al. *Gut*. 2019. Vol. 68(Suppl 3). P. s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484.

2. Степанов Ю.М., Скирда І.Ю., Петішко О.П. Хронічні запальні захворювання кишечника: особливості епідеміології в Україні. *Гастроентерологія*. 2017. Т. 51. № 2. С. 97-105. doi: 10.22141/2308-2097.51.2.2017.101703.

3. Chang J.T. *Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases*. *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383(27). P. 2652-2664. doi: 10.1056/NEJMra2002697.

4. *Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies Are Only Modestly More Common in Subjects Later Developing Crohn's Disease* / L. Bodecker-Zingmark et al. *Dig Dis Sci*. 2023. Vol. 68(2). P. 608-615. doi: 10.1007/s10620-022-07630-5.

5. *Assessment of clinical activity and severity using serum ANCA and ASCA antibodies in patients with ulcerative colitis* / Y. Pang et al. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020. Vol. 16. P. 37. doi: 10.1186/s13223-020-00433-1.

6. *Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies as a Prognostic Biomarker in Children With Crohn Disease* / A. Chandrakumar et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019. Vol. 69(1). P. 82-87. doi: 10.1097/MPG.0000000000002311.

7. *Nationwide prevalence of inflammatory bowel disease in Sweden: a population-based register study* / K. Büsch et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014. Vol. 39(1). P. 57-68. doi: 10.1111/apt.12528.

8. *Reappraisal of antibodies against Saccharomyces cerevisiae (ASCA) as persistent biomarkers in quiescent Crohn's disease* / M. Duarte-Silva et al. *Autoimmunity*. 2019. Vol. 52(1). P. 37-47. doi: 10.1080/08916934.2019.1588889.

9. *Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies* / J. Schulte-Pelkum et al. *J Immunol Res*. 2014. Vol. 2014. P. 185416. doi: 10.1155/2014/185416.

10. *Hallen-Adams H.E., Suhr M.J. Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. Virulence*. 2017. Vol. (3). P. 352-358. doi: 10.1080/21505594.2016.1247140.

11. *Serum Biomarkers Identify Patients Who Will Develop Inflammatory Bowel Diseases Up to 5 Years Before Diagnosis* / J. Torres et al. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159(1). P. 96-104. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.007.

12. *Variation of Gut Mucosal Microbiome With Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibody Status in Pediatric Crohn Disease* / S. Kansal et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019. Vol. 69(6). P. 696-703. doi: 10.1097/MPG.0000000000002461.

Отримано/Received 04.08.2023

Рецензовано/Revised 16.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2023 ■

Information about authors

Yurii Stepanov, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, MD, PhD, Professor, Head of the 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

Maryna Stoykevich, MD, PhD, Head of the Department of Intestinal Diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; phone: +380 (50) 480 70 38; https://orcid.org/0000-0002-6111-7267

Yurii Gaydar, MD, PhD, Head of the Pathomorphology Laboratory, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: yuriigaidar14@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8284-0908

Inna Klenina, PhD, Senior Research Fellow, 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; phone: +380 (66) 731 33 03; https://orcid.org/0000-0002-5878-179X

Oksana Tatarchuk, PhD, Senior Research Fellow at the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; phone: +380 (50) 936 33 42; https://orcid.org/0000-0002-0672-972X

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

Information about funding. The work is performed in accordance with the research plan of the SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" within the framework of the research work "Research of significance of factors of humoral immunity and development of criteria of prognosis of the course of chronic inflammatory bowel disease", State registration No. 0119U102695.

Authors' contribution. Stepanov Yu.M. — concept of research; Stoykevich M.V. — design of research, editing the article; Gaidar Yu.A. — conducting morphological tests; Klenina I.A. — analysis of biochemical research, analysis of sources, editing of article; Tatarchuk O.M. — conducting immunological studies, writing the text, editing the article.

Yu.M. Stepanov, M.V. Stoikevich, Yu.A. Gaydar, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk
SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Clinical significance of serum levels of *Saccharomyces cerevisiae* IgA, IgG and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in the differential diagnosis of inflammatory bowel diseases

Abstract. Background. It is important to search for biological markers with high specificity and sensitivity as a non-invasive method for accurate diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD), in particular, differentiation of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), which is important for both prognosis and treatment. The purpose of the study was to determine the titer of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA) IgG, IgA, perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) and their clinical significance in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. **Materials and methods.** The study included 49 patients with IBD who were treated at the Department of Intestinal Diseases of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". All patients were divided into two groups: 33 individuals with UC and 16 with CD. In addition, the patients were divided into groups depending on the severity of UC course: mild — 3, moderate — 26, and 4 individuals had severe UC. Among patients with CD, severity was moderate in 13 cases and severe CD was detected in 3 cases. p-ANCA IgG were determined by an indirect immunofluorescence assay. The serum level of ASCA IgA and IgG was evaluated by the enzyme-linked immunosorbent assay. The results were statistically processed using the Statistica 6.1 software package. **Results.** Most patients with UC appeared to have p-ANCA, and in patients with CD, an increased level of ASCA IgA and IgG was found. Among

patients with CD, the level of ASCA IgA and IgG depended on the severity of the disease, which was confirmed by the revealed correlation between their level and the severity of the disease ($r = 0.608$; $p = 0.012$). Analysis showed that the p-ANCA IgG test for confirming the diagnosis of UC has a sensitivity of 63 % and a specificity of 86 %, whereas the presence of an elevated level of ASCA IgA or IgG for the diagnosis of CD has a sensitivity of 72 % and a specificity of 82 %. The combination of positive p-ANCA IgG and negative ASCA IgA, IgG in patients with UC showed a sensitivity and specificity of 75.6 and 68.8 %, respectively, with a diagnostic accuracy of 68.8 %. For combination of positive ASCA IgA, IgG and negative p-ANCA IgG in patients with CD, the sensitivity was 81.3 % and the specificity was 80 % with a diagnostic accuracy of 80.8 %. Therefore, the simultaneous determination of ASCA IgA, IgG and p-ANCA IgG increases the positive predictive accuracy in the differential diagnosis of UC and CD among patients with IBD. **Conclusions.** It was found that the separate assessment of ASCA IgA, IgG and p-ANCA IgG for the differentiation of UC and CD has lower sensitivity and specificity, but when the two tests are combined, the predictive value of a positive result and specificity can be significantly increased.

Keywords: ulcerative colitis; Crohn's disease; diagnostic markers; perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies; antibodies to *Saccharomyces cerevisiae*

Важливість контролю больового синдрому при функціональних і запальних захворюваннях кишечника

18–19 травня, за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Української асоціації гастроентерологів, Української асоціації медичної освіти, Видавничого дому «Заславський», відбувся медичний форум «Все-світній день запальних захворювань кишечника», у рамках якого експерти розглянули оптимальні підходи до діагностики та нові можливості лікування функціональних і запальних захворювань кишечника.

Функціональні та запальні захворювання кишечника становлять серйозну медико-соціальну проблему. Синдром подразненого кишечника (СПК) реєструється у 10–20 % дорослого населення індустріально розвинених країн усього світу, що дозволяє віднести його до найбільш поширених патологій органів травлення. СПК характеризується значним зниженням якості життя та втратою працездатності молодих пацієнтів, що визначає його важливу медичну та соціальну роль. До запальних захворювань кишечника (ЗЗК) відносять неспецифічний виразковий коліт і хворобу Крона. Ці нозологічні одиниці характеризуються хронічним, хвилеподібним перебігом і при несвоєчасній діагностиці призводять до інвалідизації, а іноді і до смерті пацієнтів.

При функціональних і запальних захворюваннях кишечника поширеним є феномен вісцеральної гіперчутливості, що клінічно проявляється абдомінальним больовим синдромом різного ступеня вираженості. Для боротьби з цим синдромом, згідно з рекомендаціями Американської та Європейської гастроентерологічної асоціації, як терапію першої лінії використовують спазмолітики.

Із доповіддю «Про важливість контролю больового синдрому при функціональних і запальних захворюваннях кишечника» виступила **Осьодло Галина Василівна, доктор медичних наук, професор, начальник кафедри військової терапії Української військово-медичної академії, заслужений лікар України (Київ, Україна).**

Абдомінальний біль є провідним симптомом, який свідчить про наявність органічної патології та/або функціональних розладів органів травлення. Кожен п'ятий пацієнт в амбулаторній практиці звертається до сімейного лікаря зі скаргою на біль у животі. Досить часто причинами рецидивуючого і хронічного болю є захворювання кишечника.

До функціональних причин, які призводять до розвитку рецидивуючого і хронічного абдомінального болю, відносять функціональну диспепсію, синдром подразненого кишечника, функціональний розлад жовчного міхура, хронічний функціональний біль у животі, абдомінальну мігрень та опіоїдіндуковані шлунково-кишкові розлади.

Причинами абдомінального болю можуть бути хронічний гастрит і дуоденіт, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, холецистолітаз і холелітаз, хронічний панкреатит, новоутворення органів черевної порожнини.

Неінфекційні ентерити і коліти (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, ішемічний, радіаційний коліт), запальні захворювання кишечника при системних захворюваннях сполучної тканини, НПЗП-асоційований коліт, дивертикулярна хвороба і дивертикулярний коліт, целиація, порушення травлення дисахаридів та інші стани, що призводять до ферментації (синдром надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику), overlap-синдром запальних і функціональних захворювань органів травлення також можуть бути причинами абдомінального болю.

Дифузний біль зустрічається при синдромі подразненого кишечника, ЗЗК, інфекційних гастроентероколітах, кишковій непрохідності, перитоніті, інфекціях сечовидільної системи, метаболічних хворобах, отруєннях токсинами, вегетативній нейропатії.

Для усунення больового абдомінального синдрому, пов'язаного з СПК, основними напрямками є етіологічне і патогенетичне лікування основного захворювання; нормалізація тону гладеньких м'язів шлунково-кишкового тракту; зниження вісцеральної гіперчутливості; корекція механізмів відчуття болю.

Синдром подразненого кишечника має велике значення, особливо в умовах воєнного стану. Поширеність СПК у загальній популяції оцінюється в середньому в 11 %. У жінок СПК зустрічається приблизно в 2 рази частіше, ніж у чоловіків. У 8–13 % пацієнтів, які перенесли інфекційний гастроентерит, розвивається пост-інфекційний СПК (ПІ-СПК). На сьогодні є підстави для очікування зростання вперше виявленого СПК та збільшення вираженості гастроінтестинальних симптомів у пацієнтів зі встановленими факторами ризику. До таких факторів ризику належить хронічний стрес.

У дослідженні 20 000 військовослужбовців був складений психологічний портрет учасника війни. У 33 % учасників виявлялися обмеження життєдіяльності помірного (67 %) і вираженого ступеня (33 %). Характерними були розлади вегетативної системи саморегуляції: емоційні (56 %), когнітивні (31 %), поведінкові (29 %), розлади особистості (38 %). Розлади психоневрологічного реагування спостерігалися у 43 % учасників війни, соціальна незахищеність, дисфункція і дезадаптація — у 41 %, автоагресія й агресивність — у 36 %, негативне ставлення до соціуму — у 41 %, погіршення якості життя — у 71 %.

Крім того, у зоні військового конфлікту відбувається активація інфекційних захворювань, що притаманне багатьом конфліктам, а також тих інфекцій, які поширені серед місцевого населення або збудники яких існують у природі в цій місцевості в мирний час. У структурі таких хвороб гострі кишкові інфекції посідають одне з перших місць. Так, під час війни у Перській затоці гастроентерити зустрічались більше ніж у 50 % особового складу; під час операції «Чистий канал» в Єгипті (1975 р.) 80 % особового складу захворіли на діарейні інфекції (60 % — на дизентерію); під час операції «Яскрава зірка» в Єгипті (1980 р.) 93 % особового контингенту США перенесли гострі діарейні інфекції, зокрема дизентерію.

Доведена роль мікробіому у розвитку ПІ-СПК. Основними тригерами його розвитку є *Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli*, *Shigella*, ерсинії, ентеро- та ротавіруси. Відповідно до першої моделі розвитку ПІ-СПК, інфекційний агент та гостре запалення призводять до підвищення проникності епітеліоцитів та посилення експресії антигенів у просвіті кишки. Унаслідок персистуючого запального процесу відбувається інфільтрація слизової оболонки макрофагами та лімфоцитами, порушується сенсорно-моторна функція кишечника.

Згідно з другою моделлю, ініціація інфекційного процесу і запалення спочатку призводять до активації макрофагів, що, у свою чергу, веде до сенсорно-моторних порушень. У результаті посилюється продукція місцевих медіаторів та експресія антигенів у просвіті кишки.

При СПК, особливо при постінфекційному його варіанті, має місце мінімальне запалення слизової оболонки, і дуже важливо його виявити і лікувати препаратами, що мають доведену ефективність.

Синдром подразненого кишечника у воєнний час слід розглядати крізь призму перенесеного тяжко-

го стресу: фізичного, емоційного, антиципаційного, психологічного та дієтичного, розладу ентєральної нервової системи, перенесених гастроінтестинальних інфекцій.

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації гастроентерологів, необхідна позитивна діагностична стратегія у пацієнтів із симптомами СПК, щоб скоротити час до початку терапії. Позитивна діагностична стратегія ґрунтується на уважному вивченні анамнезу, фокусуванні на ключових симптомах зв'язку абдомінального болю та функції кишечника при тривалому перебігу захворювання (більше ніж 6 місяців) та відсутності тривожних симптомів при мінімальному використанні інструментальних діагностичних тестів.

Крім відомих симптомів — зниження маси тіла, нічної симптоматики, слід приділяти увагу віку, у якому з'явилося захворювання, застосуванню антибактеріальної терапії, спадковості щодо колоректального раку, СПК та інших хвороб шлунково-кишкового тракту, у тому числі запальних.

З огляду на те, що інструментальна діагностика у воєнний час може використовуватися рідше, для проведення диференційної діагностики необхідно вивчати та аналізувати такі лабораторні показники, як аналіз калу на приховану кров, визначення гемоглобіну та трансферину; рівень кальпротектину, лактоферину калу та С-реактивного білка; імуноферментний аналіз для виявлення токсинів A+B Ag *C. difficile* для дифдіагностики псевдомембранозного коліту; серологічні тести на целиацію та лактазну недостатність; тестування на гострі кишкові інфекції залежно від передбачуваного збудника.

Клінічні рекомендації Американської та Європейської асоціації гастроентерологів пропонують для полегшення абдомінального болювого симптому при СПК призначати спазмолітики — і це терапія першої лінії. Ефективність цього класу препаратів була продемонстрована у метааналізі, який включав 26 рандомізованих контрольованих досліджень (Ford A.C. et al., 2018). Серед пацієнтів, що отримували спазмолітики, у меншій кількості осіб зберігалися загальні симптоми або біль у животі (ВР 0,65; 95% ДІ 0,56–0,76).

До переліку спазмолітичних препаратів, що мають доказову базу, входить отилонію бромід 40 мг тричі на день. При абдомінальному болі та наявності психосоматичних розладів до отилонію броміду можна додавати трициклічні антидепресанти, прегабалін, габапентин та інші.

Препаратом отилонію броміду є Спазмомен®. Він відновлює порушену вісцеральну чутливість та зменшує біль у животі, змінює надходження кальцію в гладком'язові клітини кишечника (екстрацелюлярний кальцій), пригнічує вивільнення кальцію із саркоплазматичного ретикулуму (інтрацелюлярний кальцій), є антагоністом тахікінінових рецепторів. Отилонію бромід, блокуючи NR(2)-тахікінінові рецептори, знижує вісцеральну гіперчутливість унаслідок переривання імпульсів від кишечника в ЦНС по сенсорних нейронах (ефект післядії).

У багатьох клінічних рандомізованих дослідженнях доведено, що отилонію бромід є найпотужнішим спазмолітиком. Так, у дослідженні OBIS продемонстрована клінічна і протирецидивна ефективність препарату.

Отилонію бромід був більш ефективним порівняно з плацебо в зменшенні епізодів абдомінального больового синдрому через 10 та 15 тижнів лікування. Також була продемонстрована перевага отилонію броміду (10,4 %) над плацебо (27,2 %) відносно частоти припинення лікування внаслідок рецидиву симптомів, а ефект, досягнутий після лікування, зберігався при подальшому спостереженні. Це підтверджує довгострокову ефективність отилонію броміду в пацієнтів з СПК, а також його безпеку при тривалому використанні препарату.

Лікування з призначенням отилонію броміду запобігає нітрергічним функціональним та морфологічним змінам, спричиненим хронічним стресом у дистальних відділах товстої кишки на моделі щурів із СПК. Крім того, його використання запобігає активації кортикотропін-рилізінг-фактора 1 типу, обґрунтовано перериває каскадні події, які призводять до механічних змін, що впливають на товсту кишку щурів, які піддавались стресу.

Вплив одногодинного психосоціального стресу протягом 10 днів збільшував експресію індукованої NOS в мієнтеральних нейронах. Відсоток iNOS/PGP9.5.-IR мієнтеральних нейронів був значно збільшений у щурів стресової групи порівняно з усіма іншими групами щурів. Лікування отилонію бромідом протидіяло цим ефектам, вірогідно знижуючи iNOS/PGP9.5.-IR мієнтеральних нейронів.

Отилонію бромід використовується для контролю СПК та діє як м'язовий релаксант у кишечнику. Він здатний впливати на бактеріальну популяцію мікробіоти в експерименті. При цьому має широкий спектр антибактеріальної та протигрибкової активності, у тому числі проти штамів, стійких до багатьох ліків. Як показують результати досліджень, отилонію бромід діє на кишкові патогени і може запропонувати новий каркас для погано всмоктуваної кишкової антимікробної терапії.

Безпека тривалого застосування отилонію броміду доведена у рандомізованому контрольованому дослідженні OBIS та огляді літератури 2014 року. Цей огляд свідчить про мінімум побічних ефектів препарату. Підсилення антимікробної дії антибактеріальної терапії продемонстровано в експериментальних дослідженнях (2022 р.).

У дослідженні, яке включало 114 пацієнтів із СПК, отилонію бромід у дозі 40 мг тричі на день (n = 61) був ефективнішим, ніж дієта, яка містила щодня 20 г кліт-

ковини та 10 г висівок (n = 53). Застосування отилонію броміду привело до зменшення болю і здуття живота значно вираженіше порівняно з результатами дієти після 24 місяців спостереження (P < 0,01).

Тривале лікування отилонію бромідом можна безпечно та ефективно застосовувати у більшості пацієнтів із СПК. Не повідомлялося про його взаємодію з іншими лікарськими засобами, що свідчить про безпеку та хорошу переносимість препарату, а також дозволяє призначати його пацієнтам із захворюваннями печінки, нирок і серця.

В експериментальному дослідженні (2022) було встановлено, що отилонію бромід посилює антимікробну дію колістину проти грамнегативних збудників та їх персистерів. Завдяки проведеним дослідженням можна вважати, що отилонію бромід є надійним ад'ювантом колістину, який може повністю відновити і навіть посилити клінічну цінність останнього.

Цю комбінацію препаратів можна легко перетворити на новий варіант лікування інфекцій, викликаних мультирезистентними грамнегативними збудниками. Таку властивість отилонію броміду цілком можна використати при лікуванні інфекційного та постінфекційного коліту, ілеїту.

Таким чином, на підставі вищенаведеного можна дійти таких висновків:

- при лікуванні абдомінального больового синдрому необхідно використовувати препарати з доведеною клінічною ефективністю. При виборі спазмолітичного препарату першої лінії терапії СПК отилонію бромід (Спазмомен®) має переваги над іншими препаратами;
- перевагами отилонію броміду є подвійний механізм дії щодо усунення спазму та зниження вісцеральної гіперчутливості, що забезпечує ефективне зменшення частоти болю в животі та вираженості здуття живота, запобігає виникненню рецидивів у пацієнтів із СПК, які досягли позитивного ефекту;
- вибираючи препарат для довготривалого лікування абдомінального больового синдрому, варто звернути увагу на протирецидивний ефект отилонію броміду та на безпечність його застосування;
- встановлені в експерименті (2021, 2022 рр.) нові механізми позитивного впливу отилонію броміду щодо запобігання активації кортикотропін-рилізінг-фактора 1 та корегування популяції мікробіоти відкривають нові перспективи для наукових досліджень та клінічного застосування препарату.

Підготувала **Тетяна Чистик** ■

Диференційна діагностика функціональних і запальних захворювань кишечника

18–19 травня, за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Української асоціації гастроентерологів, Української асоціації медичної освіти, Видавничого дому «Заславський», відбувся медичний форум «Все-світній день запальних захворювань кишечника», у рамках якого експерти розглянули оптимальні підходи до діагностики та лікування функціональних і запальних захворювань кишечника, колоректального раку.

Захворювання кишечника залишаються однією з найбільш складних і невирішених проблем сучасної гастроентерології, що зумовлено їх значною поширеністю, тяжкістю перебігу та труднощами діагностики.

До найпоширеніших функціональних і органічних захворювань кишечника відносять синдром подразненого кишечника (СПК) і неспецифічний виразковий коліт (НВК). Поширеність СПК у світі в середньому коливається від 10 до 35 %, а захворюваність становить від 1,35 до 1,50 %. Захворюваність на НВК у світі становить від 0,6 до 24,3 на 100 тисяч населення, а поширеність досягає 505 на 100 тисяч населення.

Проведені численні дослідження вітчизняними та іноземними ученими, однак етіологія й патогенез СПК і НВК залишаються недостатньо розкритими. Складною і невирішеною проблемою є пошук діагностичних та диференційно-діагностичних критеріїв СПК і НВК. Незважаючи на наявність міжнародних стандартів діагностики, СПК розглядається як діагноз виключення, зважаючи на його неспецифічні прояви, подібні до інших гастроентерологічних захворювань клінічні симптоми, що часто призводить до діагностичних помилок.

З доповіддю «Диференційна діагностика функціональних і запальних захворювань кишечника» виступив доктор медичних наук, професор, член правління Української гастроентерологічної асоціації, національний представник України у Європейському товаристві коліту і хвороби Крона Дорофєєв Андрій Едуардович (Київ, Україна).

Синдром подразненого кишечника є найпоширенішим функціональним розладом, який потребує диференційної діагностики із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК). Поширеність ЗЗК у США становить 1,3 %, у Європі — 0,8 %. Показники поширеності СПК варіюють від 1,1 до 45 % на основі досліджень населення

в країнах по всьому світу; у Європі, США та Японії — від 6,0 до 12 %. За даними МОЗ (2019 р.), в Україні частота СПК становить 16–20 %. На сьогодні вона може бути вищою, що обумовлено хронічним стресом унаслідок війни та впливом COVID-19.

Частота хвороби Крона та НВК (Molodecky N. et al., 2012) у Канаді — 319 на 100 000 та 248 на 100 000 населення, у США — 201 на 100 000 та 238 на 100 000, в Україні — 5,6 на 100 000 та 21,1 на 100 000 відповідно.

При СПК пік захворюваності спостерігається у 30–40 років, частіше хворіють жінки, ніж чоловіки (3 : 1), діагноз встановлюють згідно з Римськими критеріями IV. При НВК пік захворюваності відзначається у віці 20–50 років, однаково хворіють жінки і чоловіки, діагноз ґрунтується на клінічних, ендоскопічних та гістологічних даних.

Доведено, що у патогенезі ЗЗК та СПК є багато ідентичних механізмів. Важливу роль відіграє геном, імунном, транскриптом, метаболом, мікробіом та зовнішнє середовище, які у сумі формують слизовий бар'єр кишечника. Коли в них відбуваються зміни, це призводить до синдрому підвищеної епітеліальної проникності, і цим процесом дуже складно керувати.

Фактори розвитку СПК — це стрес, паління, психоневрологічна дисфункція, низька фізична активність, ожиріння, індустріальні фактори, хронічна урогенітальна дисфункція та кишкові інфекції. Для НВК такими факторами є генетична схильність, хімічні шкідливості, кишкові інфекції, стрес, алергія, грубі порушення харчування, харчові отруєння, застосування ліків. Таким чином, серед факторів розвитку СПК і НВК ідентичними є стрес та кишкові інфекції.

Диференційну діагностику СПК та НВК проводять на основі клінічного обстеження, лабораторних показників, ендоскопічних змін і гістологічних порушень.

Серед клінічних симптомів СПК домінують порушення випорожнення, синдром абдомінального болю, зміни консистенції калу, домішки слизу в калі, метеоризм. НВК також проявляється порушенням випорожнення (пронеси) та больовим синдромом, однак домішками в калі є не тільки слиз, але і гній, кров. Крім того, при НВК має місце зниження маси тіла, синдром мальабсорбції та позакишкові прояви.

Абдомінальний біль при СПК — це основний діагностичний критерій, домінуюча скарга у хворих, вираженість болю зменшується після випорожнення, він має різну локалізацію й інтенсивність. При ЗЗК абдомінальний біль не є домінуючим симптомом, він не пов'язаний з актом дефекації, може супроводжувати тенезми, не завжди корелює з активністю захворювання і знижується на тлі прийому базисної терапії.

У реальній клінічній практиці можливий перехрест СПК та ЗЗК, який отримав назву «overlap-синдром». Він формується за рахунок вісцеральної гіперчутливості у хворих на ЗЗК на тлі інших патогенетичних факторів. Особливо доцільно розглянути overlap-синдром у пацієнтів із легким перебігом ЗЗК та у хворих із клінічною ремісією ЗЗК.

Для диференційної діагностики СПК та ЗЗК також використовується визначення біологічних маркерів — антитіл, кальпротектину, лактоферину, С-реактивного білка, генетичних маркерів, мікроРНК, дефензинів калу, змін мікробіому. Значну роль у діагностиці цих захворювань відіграють методи візуалізації — іригرافія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія та ультразвукове дослідження кишечника.

Мікробіота кишечника має значення в патогенезі ЗЗК та СПК. Вона відповідальна за захист організму. Потенційними ефектами мікробіоти кишечника є регуляція гастроінтестинальної моторики та її чутливості, бар'єрної функції кишечника, нормалізація осі кишечника — мозок та активація імунної відповіді. Мікробіота кишечника впливає на запалення — синтезує проти-запальні цитокіни, забезпечує імунну відповідь, що призводить до деструкції епітелію кишечника. Тобто є ключовим патогенетичним фактором у розвитку як НВК, так і СПК.

При НВК та СПК виникає зміна мікробіоти кишечника. Основними типами мікробіоти є *Bacteroides*, *Firmicutes* та *Actinobacteria*, які в нормі знаходяться в певних співвідношеннях — 42,3; 35 та 27 %. Як доведено в українському дослідженні, при НВК відбувається зменшення рівня *Bacteroides* і *Firmicutes* — до 23 та 21 % відповідно. При СПК спостерігається зменшення *Bacteroides* до 23 % та підвищення *Firmicutes* до 42,6 %.

Для корекції складу кишкової мікробіоти необхідно призначати пробіотики, серед яких важливе місце займає Пробізі — пробіотична композиція, яка поєднує у своєму складі широкий комплекс сахароміцетів, лакто- і біфідобактерій у кількості 10 мільярдів КУО.

Кожна капсула Пробізі містить:

- *Lactobacillus acidophilus* $2,0 \times 10^9$ КУО;
- *Lactobacillus rhamnosus* $1,5 \times 10^9$ КУО;
- *Lactobacillus plantarum* $1,5 \times 10^9$ КУО;

- *Lactobacillus reuteri* $1,0 \times 10^9$ КУО;
- *Lactobacillus casei* $1,0 \times 10^9$ КУО;
- *Bifidobacterium bifidum* $1,0 \times 10^9$ КУО;
- *Saccharomyces boulardii* $2,0 \times 10^9$ КУО.

Рекомендований режим прийому пробіотичної композиції Пробізі — 1 капсула 2 рази на добу протягом 1 місяця.

Saccharomyces boulardii, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* позитивно впливають на гастроінтестинальну моторику та чутливість. Бар'єрну функцію кишечника забезпечують *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus plantarum* та *Lactobacillus casei*. На ось кишечника — мозок, із синтезом нейропептидів, справляють вплив *Lactobacillus reuteri* і *Lactobacillus plantarum*; на активацію імунної відповіді — *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*.

У ретроспективному дослідженні С.М. Ткач (2021) вивчалась ефективність препарату Пробізі, який призначався разом із базисною терапією пацієнтам із СПК, функціональним здуттям та функціональним запором, порівняно тільки з базисною терапією.

Результати проведеного дослідження продемонстрували ефективність і безпеку комбінованого мультиштамового пробіотика Пробізі. Його застосування супроводжувалося вираженим клініко-мікробіологічним ефектом, що виявлялося у вірогідно більш частому зменшенні/поліпшенні основних клінічних симптомів, а також у зниженні частоти виявлення кишкового дисбіозу.

У власному дослідженні (Дорофеев А.Е., 2010) вивчались ендоскопічні особливості у хворих із СПК. Встановлено, що у більшості пацієнтів відсутні зміни (67,5 %), і лише у 32,5 % виявилися зміни слизової оболонки товстої кишки: вогнищева гіперемія — 30,1 %, вогнищева згладженість рисунка — 28,6 %, слиз на стінці товстої кишки — 28,6 %, потовщення складок — 11,9 %, посилення судинного рисунка — 14,3 %.

Для диференційної діагностики СПК і НВК необхідно виявити три основні позиції — кількість келихоподібних клітин та вакуолей у них, склад слизу; поверхневі дефекти слизової оболонки; загальний клітинний інфільтрат. При НВК під час проведення ПАЦ-реакції виявляються келихоподібні клітини, при СПК в келихоподібних клітинах відсутні вакуолі. При СПК спостерігаються поверхневі дефекти — мікроерозії та помірна інфільтрація. Для НВК характерними є поверхневі виразки, без чітких меж, які при тяжкому перебігу можуть досягати 1 см; слизова навколо виразки змінена і має чітке розмежування зі здоровою тканиною. Інфільтрація значніша, з формуванням криптоабсцесів.

Застосування імуногістохімічного дослідження біоптату дозволяє оцінити активність та перебіг ЗЗК за допомогою виявлення синдрому підвищеної епітеліальної проникності (СПЕП) та його інтенсивності. СПЕП є додатковим маркером диференційної діагностики ЗЗК та СПК, предиктором позакишкових проявів та показником глибокої ремісії ЗЗК.

До маркерів оцінювання інтенсивності СПЕП належать білки — клаудини, оклюдини і кадгерини. Доведено, що при НВК рівень клаудинів 1 та 7 знижується, що обумовлено зменшенням експресії білків TJ, які відповідають за щільні контакти. Це призводить до зміни балансу між різними видами клаудинів. Кишкове запалення пов'язане зі зниженням експресії герметизуючих клаудинів 1, 3, 5 та 7. При тяжкому перебігу СПК також простежується тенденція до зниження рівня герметичних клаудинів.

Біонорм® Детокс — лікарський засіб з натуральними складовими (діосмектит), в основі якого лежать спеціальні сорти глини Середземномор'я та черепашиник. Його ефектами є абсорбція, селективність та цитомукопротекція.

Діосмектит проникає в слизовий (муциновий) шар кишечника, взаємодіє з глікокаліксом, збільшує утворення захисного желеподібного шару та покращує його якість. Діосмектит захищає слизову кишечника від дії подразників, зокрема іонів водню, ентеробактерій та їх токсинів, що у сукупності забезпечує цитомукопротекцію.

Усі ці ефекти діосмектиту значно поліпшують якість кишкового слизу та стійкість його до подразників, сприяють відновленню слизової оболонки кишечника, перешкоджають впливу на слизову оболонку травного тракту запальних цитокінів, включно з фактором некрозу пухлини альфа.

За сорбційною ємністю діосмектит займає лідируючу позицію в групі ентеросорбентів. Він на 500 % кращий, ніж активоване вугілля, на 84 % — ніж лактофільтрум, на 60 % — ніж Полісорб і на 20 % — ніж Ентеросгель.

Одним із факторів, що може розглядатися як фактор патогенезу у пацієнтів із СПК, і ще більше з НВК, є зміни рівня ферментів у кишковому просвіті. Це обумовлено тим, що ферменти пов'язані не тільки зі зниженням їх вироблення, але і з проблемою їх нейтралізації завдяки наявності кишкового дисбіозу. Це важливо для розуміння, оскільки феномен мальабсорбції може бути частково наявний, навіть у пацієнтів із СПК.

При СПК спостерігається зниження рівня еластази-1 на 6 %, тоді як при НВК — на 19–30 %. У нормі рівень фекальної еластази становить 200–500 мкг/г. При запальних захворюваннях кишечника цей рівень знижується. Так, у власному дослідженні (Дорофеев А.Є., 2015) було встановлено, що при синдромі подразненого кишечника рівень фекальної еластази відповідає нормі — $327,2 \pm 31,4$ мкг/г, при неспецифічному виразковому коліті він становить $208,1 \pm 19,5$ мкг/г.

У рекомендаціях Європейської гастроентерологічної асоціації підкреслюється, що замісна ферментна терапія показана пацієнтам з екзокринною недостатністю підшлункової залози (ЕНПЗ) за наявності клінічних симптомів або лабораторних ознак мальабсорбції. У зв'язку з цим рекомендована ретельна нутритивна оцінка для виявлення ознак мальабсорбції (Grade 1A).

З огляду на значні резервні можливості підшлункової залози легка і середня ЕНПЗ може бути певний час компенсована. Тим не менше, пацієнти з компен-

сованою ЕНПЗ мають підвищений ризик нутритивних дефіцитів, зокрема жиророзчинних вітамінів із відповідними клінічними наслідками.

Замісна ферментна терапія здійснюється шляхом призначення препарату Мезим® капсули, який містить панкреатичні ферменти. Їх вивільнення відбувається своєчасно і саме там, де потрібно. У шлунку капсула розчиняється, що призводить до швидкого вивільнення кислотостійких монорозмірних мінітаблеток. Їх маленький розмір забезпечує рівномірне перемішування із їжею в шлунку та евакуацію із нього. Швидке і повне вивільнення панкреатичних ферментів із монорозмірних мінітаблеток здійснюється в дванадцятипалій кишці.

Капсули з мінітаблетками препарату Мезим® виготовлені за інноваційною технологією Eurand® Minitabs Technology, завдяки якій вони мають однаковий розмір (2 × 2 мм) і покриті функціональною мембраною. Це забезпечує контроль швидкості вивільнення ліпази, рівномірність перемішування з їжею і оптимальну активність ферментів.

На сьогодні доведена ефективність і безпека використання ступеневої ферментної терапії при СПК. На першому ступені при тяжкому перебігу захворювання та при виникненні синдрому мальабсорбції призначається Мезим® капсули 25 000, на другому ступені доза знижується до 10 000 або 20 000, на третьому — до 10 000 або препарат відміняється.

Українською гастроентерологічною асоціацією у 2019 році розроблений покроковий алгоритм лікування СПК, згідно з яким першим кроком є визначення ключових характеристик пацієнта — домінуючий синдром, попереднє лікування, вподобання та очікування. Другим кроком — просвіта пацієнта з поясненням суті хвороби. Третій крок передбачає модифікацію способу життя та дієти, а також обмеження тригерних факторів. Для цього необхідно вести здоровий спосіб життя, виконувати фізичні вправи, мати психологічну стабільність. Як дієтичні рекомендації необхідно виключити жирну та гостру їжу, зменшити кількість і розміри порцій, а також призначити олію м'яти перцевої. Четвертим кроком є оцінка ефективності терапії, п'ятим — медикаментозне лікування залежно від домінуючого симптому — болю, здуття, діареї.

Дія L-ментолу, який міститься у складі олії м'яти перцевої (препарат Капсумен), на TRPM8-рецептори призводить до ослаблення больових відчуттів. Він підвищує поріг больової чутливості та створює «феномен ефекту післядії» — скорочення кишечника, які раніше ідентифікувалися як біль. Після прийому L-ментолу пацієнти не досягають порогу больової чутливості.

L-ментол надає спазмолітичну дію, яка викликає блокування кальцієвих каналів у гладких м'язах (Hawthorn M., 1988). Він чинить антибактеріальну та протигрибкову дію, пригнічує ріст патогенних мікроорганізмів, як-от *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* і *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* і *Candida*, що обумовлено проникненням L-ментолу в цитоплазма-

тичну мембрану бактеріальної клітини і порушенням її цілісності (Roshan N., 2017).

Протизапальна дія препарату реалізується шляхом пригнічення L-ментолом вивільнення гістаміну з тучних клітин, синтезу протизапального цитокіну IL-10 та зниження продукції прозапальних медіаторів TNF- α , IL-6 (Rozza A.L., 2014).

Завдяки активації ГАМК-рецепторів у нейронах L-ментол надає седативну та анксиолітичну дію. При цьому рівень безпеки та переносимості еквівалентний плацебо.

Ефективність олії м'яти перцевої при СПК доведена в багатьох міжнародних дослідженнях. У метааналізі, який включав 12 рандомізованих контрольованих досліджень та 835 пацієнтів з СПК, було доведено, що олія м'яти перцевої — ефективна та безпечна складова для поліпшення цілої групи типових симптомів СПК: абдомінального болю, спазмів, здуття живота, бурчання, запору/діареї.

В українському дослідженні прийом препарату Капсумен® був більш ефективною та безпечною альтернативою традиційним спазмолітикам у складі базисної терапії СПК (індивідуальна дієта з обмеженням ферментуючих оліго- та моносахаридів, лоперамід на вимогу) щодо проявів абдомінального болю, імперативних позивів, здуття живота.

Таким чином, на підставі вищенаведеного можна дійти таких висновків:

- захворювання кишечника є важливою медико-соціальною проблемою сучасної медицини;
- патогенез ЗЗК та СПК пов'язаний із змінами слизового бар'єра та кишкового мікробіому, що потребує ретельної диференціальної діагностики;
- лікування повинно бути комплексним з урахуванням інтенсивності запалення, вісцеральної гіперчутливості та змін кишкової мікробіоти.

Підготувала **Тетяна Чистик** ■

УДК 616.33/.34-036.12-053.2-036.1

Морева Д.Ю., Кононенко О.А.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Місце комбінованих препаратів у корекції функціональних розладів біліарного тракту і якісного складу жовчі

Резюме. *Актуальність* теми обумовлена зростанням захворюваності органів травлення, в основі якого лежать дискінетичні, стресові, метаболічні механізми. Функціональні розлади жовчовивідних шляхів є одними з найпоширеніших серед біліарної патології і сприяють розвитку реологічних і якісних змін у складі жовчі (згущення, виникнення біліарного сладжу, зниження синтезу розчинників жовчі). На сьогодні гостро стоїть питання пошуку адекватного патогенетичного лікування, і воно може бути вирішене за допомогою комплексних фітопрепаратів, таких як Афосил (екстракт артишоку і комплекс силібіну з фосфатидилхоліном).

Мета: дослідити вплив комплексу Афосил на дисфункцію жовчовивідних шляхів. У нашій статті описано два клінічні випадки молодих пацієнтів з ознаками гіпокінетичної дисфункції жовчного міхура, яка супроводжувалась диспептичними проявами, лабільністю нервової системи, болючістю в проекції жовчного міхура при фізикальному обстеженні. Зміни в біохімічному аналізі крові характеризувалися підвищенням рівня АлАТ та АсАТ, при ультразвуковому дослідженні жовчного міхура з оцінкою його функціональної здатності виявлено порушення скоротливої функції та наявність біліарного сладжу. Після проведення лікувального курсу препаратом Афосил було зафіксовано нормалізацію рівня трансаміназ, зменшення вираженості диспептичних і болювих проявів і відновлення скоротливості жовчного міхура за відсутності будь-яких побічних ефектів.

Висновки. Наведені клінічні випадки підтверджують ефективність комплексу Афосил для пацієнтів з дисфункцією жовчного міхура, гіпотонічно-гіпокінетичною формою, і хронічним некалькульозним холециститом з гіпокінезією жовчного міхура з явищами біліарного сладжу в стадії загострення.

Ключові слова: дисфункція жовчного міхура; холеретики; гепатопротектори; Афосил; екстракт артишоку; комплекс силібіну з фосфатидилхоліном

Актуальність теми обумовлена зростанням захворюваності органів травлення, яка в найближчі 15–20 років зросте у світі на 30–50 % за рахунок збільшення кількості хвороб, в основі яких лежать дискінетичні, стресові, метаболічні механізми. Такі ж тенденції характерні і для патології біліарної системи. Функціональні розлади жовчовивідних шляхів (жовчних проток, жовчного міхура і сфінктерного апарату) є одними з найпоширеніших серед біліарної патології. Не менш гостро стоять питання адекватного патогенетичного лікування біліарної дисфункції. У даний час вважається, що в основі дисфункціональних розладів біліарного тракту лежить порушення синхронності в роботі

жовчного міхура і сфінктерного апарату, що і є причиною клінічних проявів цієї патології. Провідна роль у виникненні захворювання належить психогенним чинникам — психоемоційним перевантаженням, стресам, проявам неврозу. Для підбору адекватної терапії необхідно в кожному конкретному випадку уявляти, які саме порушення призвели до тих або інших проявів захворювання. Функціональні розлади біліарного тракту, у свою чергу, також сприяють розвитку реологічних і якісних змін у складі жовчі. Надмірна концентрація холестерину в жовчі призводить до її згущення, унаслідок чого утворюються кристали моногідрату холестерину. Осідаючи на стінках жовчного міхура, вони

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

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

Для кореспонденції: Морева Діана Юріївна, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: D. Moreva, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

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

створюють умови для виникнення біліарного сладжу. Застій жовчі у жовчному міхурі за принципом зворотного зв'язку пригнічує холерез, для якого характерне зниження синтезу розчинників жовчі (лецитину, жовчних кислот і їх кон'югатів). Через це дуже важливо в лікувальному процесі застосовувати саме препарати з комплексною дією.

Важливу роль у терапії дисфункції жовчного міхура і диспептичних явищ відіграють фітопрепарати, особливо ті, які стимулюють виділення жовчі та мають гепатопротекторну й прокінетичну дію. Коморбідність патології шлунково-кишкового тракту потребує ефективних комбінованих засобів, основними компонентами яких часто є екстракти розторопші й артишоку. Саме таким засобом є комплекс Афосил компанії Acino, у складі якого є 350 мг екстракту артишоку, який має жовчогінну дію, спрямовану на підвищення тонусу й нормалізацію евакуації вмісту жовчного міхура, сприяє нормалізації реологічних властивостей жовчі через зниження в'язкості й поліпшення плинності жовчі, 80 мг комплексу силібіну з фосфатидилхоліном, що сприяє десятикратному підвищенню біодоступності силібіну й реалізації мембраностабілізуючого, антиоксидантного, регенеративного, антифібротичного й цитопротективного ефекту, 24 мг вітаміну Е, який має антиоксидантні властивості, і 5 мг екстракту чорного перцю, який підвищує біодоступність основних компонентів.

Артишок (*Cynara scolymus L.*) — багаторічна рослина сімейства айстрових, що походить із Середземномор'я, культивується майже в усьому світі через її корисні поживні й лікувальні властивості. Екстракт артишоку має багато складових, які забезпечують багатогранність його дії: антиоксидантний, протизапальний, спазмолітичний, гіполіпідемічний вплив, посилення евакуації жовчі тощо. Антидиспептична дія препарату опосередкована його спазмолітичним і жовчогінним ефектами. Ця властивість водорозчинного екстракту листя артишоку була помічена століття тому, а пізніше доведена в дослідженнях на тваринах і в рандомізованих клінічних дослідженнях, деякі з них будуть наведені в статті. Посилення холерезу є дозозалежним і пов'язаним з підвищеним утворенням жовчних сполук [8], підвищенням тонусу жовчного міхура й одночасним розслабленням мускулатури жовчних шляхів, сфінктерів Одді та Люткенса, у зв'язку з чим полегшується відтік жовчі. Крім того, екстракт артишоку впливає на секрецію залоз шлунка, підшлункової залози, підвищує ферментативну активність шлункового соку, посилює перистальтику кишечника при його атонії [1].

В одному з досліджень при вивченні холеретичного ефекту *in vitro* з використанням первинно культивованих гепатоцитів щурів і холефільних флуоресцентних сполук було помічено, що екстракти листя артишоку не тільки стимулюють секрецію жовчі, але й відновлюють її, коли секреція пригнічується додаванням тауролітохолату до культурального середовища. Крім того, спричиненим тауролітохолатом химерним викривленням мембрани жовчних каналців, виявленим за допомогою

електронної мікроскопії, можна запобігти за допомогою екстрактів листя артишоку залежно від дози при додаванні одночасно із жовчною кислотою. Ці ефекти виявляли такі складові екстракту артишоку, як флавоноли лютеолін і, меншою мірою, лютеолін-7-О-глюкозид, тоді як хлорогенова і 1,5-дикафеойлхінінова кислота були майже неефективними. Примітно, що метаболіти, які виробляються культивованими гепатоцитами, здатні істотно стимулювати секрецію жовчі, а також запобігати деформації каналцевої мембрани. Ці результати демонструють, що екстракти листя артишоку виявляють потужну антихолестатичну дію. Флавоноїди та їх метаболіти можуть значно сприяти цьому ефекту [4]. Інше експериментальне дослідження було проведено з метою уточнити вплив екстракту артишоку на відтік жовчі й утворення жовчних сполук в анестезованих щурів лінії Wistar після гострого й повторного (двічі на день протягом 7 днів поспіль) перорального введення. Значне збільшення відтоку жовчі спостерігалось після первинного введення екстракту артишоку, а також після повторного введення. Жовчогінні ефекти екстракту артишоку були подібні до ефектів контрольної сполуки дегідрохолової кислоти (ДНСА). Загальні жовчні кислоти, холестерин і фосфоліпіди визначали ферментативними методами. Протягом усього експерименту спостерігалось виражене збільшення загальної концентрації жовчних кислот, спричинене екстрактом артишоку. При найвищій дозі (400 мг/кг) було отримано значне збільшення після одноразового й повторного введення. Вплив екстракту артишоку на посилення жовчних кислот був набагато сильнішим, ніж контрольної сполуки ДНСА [8].

Це підтверджено й у клінічних дослідженнях. Так, вплив стандартизованого екстракту артишоку, введеного одноразово — 1,92 г внутрішньодуоденальним шляхом у розчині 50 мл води, вивчали шляхом вимірювання внутрішньодуоденальної секреції жовчі за допомогою багатоканальних зондів. Збільшення жовчовиділення через 30 хв було значно вищим порівняно з плацебо, і ефект тримався значно довше. Ефективний період приблизно 120–150 хв вважався задовільним для впливу на ферментативне травлення і моторну функцію кишечника, коли досліджувану речовину вводили після прийому їжі. Побічних ефектів і змін лабораторних показників у зв'язку з експериментом не спостерігалось [6]. Завдяки жовчогінній дії та подальшому збільшенню концентрації жовчних кислот у кишечнику можна покращити порушене перетравлення жирів. У клінічному дослідженні за участю 208 дорослих, які страждають від синдрому подразненого кишечника, було доведено, що 2-місячний прийом екстракту артишоку призвів до значного полегшення симптомів і поліпшення якості життя [7].

Отже, зважаючи на ці дані, підсумуємо, що екстракт артишоку можна рекомендувати для лікування диспепсії, особливо коли причиною може бути дискінезія жовчних шляхів або порушення засвоєння жиру. Він полегшує симптоми, такі як відчуття повноти, втрата апетиту, нудота, біль у животі, та покращує якість життя.

Антиоксидантну дію екстракту артишоку підсилює комбінування з екстрактом розторопші плямистої, сумішшю біофлавоноїдів — силімарином. Найбільш виражений гепатопротекторний ефект з усіх ізомерних сполук силімарину (силібіну, силікрістину і силідіаніну) має силібін, механізм дії якого ґрунтується на трьох основних біологічних ефектах: мембраностабілізуючому, антиоксидантному й метаболічному. На сьогодні клініко-експериментальними дослідженнями доведені також такі ефекти силібіну: протизапальний; дезінтоксикаційний; регенеративний; антифібротичний; цитопротективний; противірусний; імуномодулюючий; антитуморозний; антипроліферативний; антидепресивний; діуретичний, гіполіпідемічний, зменшення вираженості жирової дистрофії печінки. Силібін має дуже низьку розчинність у воді, погано проникає через ліпідні мембрани, а кон'югація з іншими речовинами дозволила його внутрішньовенне введення і підвищила пероральну біодоступність. Тому був створений фосфокомплекс силібіну в поєднанні з вітаміном Е, який швидко всмоктується, з піком концентрації в крові через 2 години і краще захищає клітини від пошкодження [2, 3]. Найкращий результат лікування силібіном у пацієнтів з ураженнями печінки, які супроводжуються цитолітичним синдромом, буде при ранньому початку лікування, коли здатність до регенерації печінки висока [5].

У нашій статті ми розглядаємо лікувальний ефект комплексу Афосил компанії Асіно, який містить зазначені компоненти, у 2 пацієнтів, які проходили лікування на базі нашого відділення.

Клінічний випадок 1. Пацієнтка М., 23 роки, звернулася зі скаргами на біль тупого характеру в ділянці правого підребер'я тривалістю понад 30 хв, відчуття розпирання в цій же ділянці живота. Біль провокувався стресовими епізодами або вживанням жирної їжі, турбували епізоди гіркоти в роті й схильність до запорів. При фізикальному обстеженні виявлено болючість при пальпації в проекції жовчного міхура. Лабораторне обстеження включало загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, глюкозу крові, функціональні проби печінки, визначався рівень панкреатичних ферментів, загального білірубіну і його фракцій. За результатами функціональних проб печінки було виявлено підвищення показників АлАТ на 35 % і АсАТ на 25 %. Крім того, було призначено ультразвукове дослідження з оцінкою функціонального стану жовчного міхура, за результатами якого було виявлено зменшення скорочення жовчного міхура, яке становило 38 %. Діагноз: дисфункція жовчного міхура, гіпотонічно-гіпокінетична форма. Для лікування було рекомендовано дробне харчування зі збільшенням в раціоні квоти продуктів, які мають виражені холеретичні ефекти: яйця та м'ясо, рослинні олії, вершкове масло, блюда з вівсяної крупи. З медикаментозного лікування пацієнтка отримувала Афосил, який містить 350 мг екстракту артишоку і 80 мг комплексу силібіну з фосфатидилхоліном у дозі по 1 капсулі 2 рази на добу після їжі 2 тижні з переходом на 1 капсулу один раз на добу після їжі ще місяць; стимулятор перисталь-

тики — ітоприду гідрохлорид 50 мг 3 рази на добу за 15 хв до їжі терміном на 14 днів. Після проведеного лікування було виконане контрольне обстеження. За результатами контролю функціональних проб печінки показники трансаміназ крові були в межах нормальних значень. За результатами ультразвукового дослідження з оцінкою функціонального стану жовчного міхура було виявлено позитивну динаміку щодо скоротливої здатності жовчного міхура, яка становила 66 %. Побічних ефектів не спостерігалось.

Клінічний випадок 2. Пацієнт К., 28 років, звернувся зі скаргами на ниючий біль у правому підребер'ї, періодично гіркоту й неприємний присмак у роті, висипання на шкірі плечей без суб'єктивного відчуття, емоційну лабільність. Ці скарги посилились під впливом стресових ситуацій і на фоні порушення режиму харчування. При фізикальному обстеженні було виявлено чутливість при пальпації в проекції жовчного міхура, сегментарний спазм відділів товстого кишечника. Результати лабораторного обстеження: підвищення рівня білірубіну за рахунок прямої фракції та підвищення АлАТ на 30 %, підвищення показників холестеразу — лужної фосфатази на 20 %. При ультразвуковому дослідженні з оцінкою функціонального стану жовчного міхура було виявлено наявність перетяжок в ділянці тіла жовчного міхура і неоднорідність вмісту жовчного міхура за рахунок біліарного сладжу та зменшення скорочення жовчного міхура до 54 %. Встановлено діагноз: хронічний некалькульозний холецистит з гіпокінезією жовчного міхура з явищами біліарного сладжу в стадії загострення. Для лікування було рекомендовано дробне харчування зі збільшенням у раціоні квоти продуктів, які мають виражені холеретичні ефекти. Медикаментозне лікування включало Афосил у дозі по 1 капсулі 2 рази на добу після їжі 2 тижні з переходом на 1 капсулу один раз на добу після їжі до двох місяців; стимулятор перистальтики — ітоприду гідрохлорид 50 мг 3 рази на добу за 15 хв до їжі терміном на 14 днів. Після проведеного лікування було проведено контроль лабораторних показників крові, за результатами якого було отримано нормалізацію показників холестатичного синдрому і зменшення на 15 % показника АлАТ. При контрольному ультразвуковому дослідженні з оцінкою функціонального стану жовчного міхура був відсутній біліарний сладж і наявна позитивна динаміка щодо скоротливої здатності жовчного міхура, яка становила 64 %. Побічних ефектів не спостерігалось.

Висновки

Наведені клінічні випадки підтверджують ефективність комплексу Афосил для пацієнтів з дисфункцією жовчного міхура, гіпотонічно-гіпокінетичною формою, і хронічним некалькульозним холециститом з гіпокінезією жовчного міхура з явищами біліарного сладжу в стадії загострення. У наших пацієнтів Афосил сприяв поліпшенню скоротливості жовчного міхура й усуненню біліарного сладжу. Афосил добре переносився, побічних ефектів не спостерігалось.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая фармакология гепатопротекторов. *Ліки України*. 2019. 5–6. 18–25.
2. Осьодло Г.В., Бойчак М.П., Федорова О.О. Актуальні аспекти застосування Афосилу при коморбідній патології печінки. *Гастроентерологія*. 2022. 56(4). 26–28.
3. Кач С.М., Доготарь В.Г. Эффективность и безопасность комбинированной гепатопротекции при хронических токсических поражениях печени. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2019. 17(462). 40–41.
4. Gebhardt R. Anticholestatic activity of flavonoids from artichoke (*Synara scolymus* L.) and of their metabolites. *Med Sci Monit*. 2001. May. 7 Suppl. 1. 316–20. PMID: 12211745.
5. Gillessen A., Schmidt H.-J. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther* 2020 Apr. 37(4). 1279–1301. doi: 10.1007/s12325-020-01251-y. Epub 2020 Feb 17.
6. Kirchhoff R. et al. Increase in choleresis by means of artichoke extract. Results of a randomised placebo-controlled double-blind study. *Phytomedicine*. 1994. 1. 107–115. doi: 10.1016/S0944-7113(11)80027-9.
7. Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W., Marakis G., Booth J.C.L. Artichoke Leaf Extract Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome and Improves Quality of Life in Otherwise Healthy Volunteers Suffering from Concomitant Dyspepsia: A Subset Analysis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. Aug 2004. 667–669. <http://doi.org/10.1089/acm.2004.10.667>.
8. Saénz Rodríguez T., García Giménez D., de la Puerta Vázquez R. Phytomedicine. Choleric activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats. 2002 Dec. 9(8). 687–93. doi: 10.1078/094471102321621278. PMID: 12587687.

Отримано/Received 11.07.2023

Рецензовано/Revised 29.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 02.09.2023

UA-APHO-PUB-102023-020 ■

Information about authors

D. Moreva, PhD, Assistant at the Department of therapy and geriatric, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
O. Kononenko, Assistant at the Department of therapy and geriatric, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Conflicts of interests. Not declared.

D.Yu. Moreva, O.A. Kononenko
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The role of combination drugs in correcting functional disorders of the biliary tract and the qualitative composition of bile

Abstract. The relevance of this topic is due to an increased incidence of digestive diseases, with dyskinetic, stress-related, and metabolic mechanisms playing a fundamental role. Functional disorders of the biliary tract are one of the most common among biliary pathologies and contribute to the development of rheological and qualitative changes in bile (inspissation, formation of biliary sludge, a decrease in the synthesis of dissolving agents). Today, the issue of finding an adequate pathogenetic treatment is urgent, and it can be addressed with the help of combination phytopreparations, such as Afosil (artichoke extract and silybin-phosphatidylcholine complex). **Objective:** to study the effect of Afosil on biliary tract dysfunction. Our article describes two clinical cases in young patients with signs of hypokinetic dysfunction of the gallbladder, which was accompanied by dyspeptic manifestations, nervous system lability, and

tenderness upon gallbladder projection during physical examination. Biochemical blood analysis showed elevated levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, and gallbladder ultrasound assessing its functional capacity revealed impaired contractile function and the presence of biliary sludge. After a course of treatment with Afosil, normalization of transaminase levels, reduction in the severity of dyspeptic and pain symptoms, and restoration of gallbladder contractility without any side effects were observed. **Conclusions.** The presented clinical cases confirm the effectiveness of Afosil in patients with gallbladder dysfunction, hypotonic-hypokinetic form, and chronic noncalculous cholecystitis with gallbladder hypokinesia and biliary sludge during exacerbation stages. **Keywords:** gallbladder dysfunction; choleric; hepatoprotectors; Afosil; artichoke extract; silybin-phosphatidylcholine

УДК 616.34-053.2

Джанелідзе Д.Т.

ГастроЦентр «Олімед», м. Київ, Україна

Особливості досягнення й підтримання ремісії функціональних порушень роботи кишечника

Резюме. Пошук літератури проводився в базах даних Scopus і MEDLINE. Функціональні захворювання кишечника тепер розглядають як спектр кишкових симптомів, які утворюють шість варіантів: синдром подразненого кишечника (СПК), функціональний запор, функціональна діарея, функціональне здуття/розтягнення, неспецифічний функціональний кишковий розлад та опіюїд-індукований запор. На сьогодні етіологічні чинники виникнення симптомів СПК повністю не встановлені. Відсутність чіткого розуміння патогенетичних механізмів розвитку того чи іншого функціонального захворювання кишечника, у тому числі СПК, з урахуванням наявності різноманітних структурно-морфологічних порушень у стінці кишки диктує необхідність пошуку нових препаратів, дія яких буде спрямована на різні ланки патогенезу кишкових захворювань. До складу нового оригінального колонопротектора Колонзак входять такі інгредієнти: кальцію бутират — еквівалентно 250 мг масляної кислоти, фруктоолігосахариди (інулін) — 100 мг і один мільярд штамів біфідобактерій (*B.bifidum* & *V.lactis*). З урахуванням ефектів інуліну, масляної кислоти і біфідобактерій Колонзак є колонопротектором, який відновлює енергетичний потенціал колоноцитів, нормалізує продукцію слизу і функцію келихоподібних клітин, знижує проникність слизової оболонки, має канцеропреventивні властивості стосовно нормальних колоноцитів і гальмує зростання і реплікацію пухлинних клітин кишечника, а також, як пре- і пробіотик, створює умови для зростання і нормалізації кишкової мікрофлори, зміни якої різного ступеня вираженості зустрічаються як при запальних, так і при функціональних захворюваннях кишечника. Застосування препаратів, що містять масляну кислоту і харчові волокна, які не ферментуються, є перспективним напрямком у профілактиці раку товстої кишки. Необхідно провести подальші дослідження у вказаному напрямку, які дозволять оптимізувати дозу й тривалість лікування препаратом Колонзак, а також визначити групи пацієнтів, найбільш чутливих до лікування мультикомпонентними колонопротекторами.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника; колонопротектор; Колонзак; бутират; масляна кислота; пробіотики; огляд

Протягом останніх 15 років відбувся значний прогрес у розумінні патофізіології функціональної патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ), були запропоновані ефективніші способи діагностики й лікування пацієнтів.

У IV Римських критеріях (2016) підкреслено важливе значення патофізіологічної взаємодії між кишечником і головним мозком, а також внесена низка уточнень і змін, зокрема видалено термін «функціональний» з назв розділів, рекомендовано по можливості відмовитися від використання терміна «функціональний», зокрема термін «функціональне нетримання калу» замінено на «нетримання калу», «функціональний абдомінальний

больовий синдром» — на «центрально-опосередкований абдомінальний больовий синдром», «функціональні захворювання ШКТ» — на «порушення взаємодії «кишечник — головний мозок», а також розроблено нові визначення деяких функціональних патологій. Відповідно до нового визначення до розладів взаємодії «кишечник — головний мозок» належить група захворювань, при яких поява патологічної симптоматики обумовлена порушенням моторики, вісцеральною гіперчутливістю, зміною функцій слизової оболонки та імунної системи, порушенням кишкової мікробіоти, зміною сприйняття сигналів у центральній нервовій системі.

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

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

Для кореспонденції: Джанелідзе Давід Теймуразович, кандидат медичних наук, лікар гастроентеролог-ендоскопіст, ГастроЦентр «Олімед», вул. Метрологічна, 17/1, м. Київ, 03143, Україна; e-mail: David_janelidze@yahoo.com; тел. +340955312191

For correspondence: David Janelidze, PhD, gastroenterologist/endoscopist, GastroCenter OLYMED, Metrolohichna st., 17/1, Kyiv, 03143, Ukraine; e-mail: David_janelidze@yahoo.com; tel. +340955312191

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

Змінено діагностичні критерії синдрому подразненого кишечника (СПК). Раніше СПК діагностували за наявності рецидивуючого абдомінального болю або дискомфорту протягом 3 днів на місяць упродовж 3 останніх місяців за умови, що стан пацієнта покращувався після дефекації або початок захворювання був асоційований зі зміною частоти випорожнень і/або форми калу. У новій редакції СПК зміна стосується частоти абдомінального болю: діагноз СПК є правомочним, якщо пацієнт відчуває абдомінальний біль щонайменше 1 раз на тиждень протягом 3 останніх місяців. Крім того, з діагностичних критеріїв СПК видалено поняття «дискомфорт», а додаткову умову «поліпшення після дефекації» замінено на «пов'язане з дефекацією».

Функціональні захворювання кишечника тепер розглядають як спектр кишкових симптомів, які мають 6 варіантів: СПК, функціональний запор, функціональна діарея, функціональне здуття, неспецифічний функціональний кишковий розлад і опіоїд-індукований запор.

Визначення підтипів СПК (з переважанням запору, діареї, змішаний варіант, некласифікований варіант) у даний час ґрунтується на визначенні пропорції змінених випорожнень (грудкуваті/тверді або неоформлені/рідкі), а не всіх калових мас, які можуть містити кал з нормальною консистенцією.

Поширеність СПК варіює в різних країнах залежно від особливостей способу життя, харчування, а також критеріїв, що використовуються для діагностики. За даними статистики, кожен десятий житель планети страждає від СПК. З кожним роком кількість пацієнтів зростає. Лікарі різних спеціальностей, які займаються веденням пацієнтів із СПК, добре знають, яка це тяжка для лікування група пацієнтів.

На сьогодні етіологічні причини виникнення симптомів СПК повністю не встановлені. Пацієнти відзначають різні події, які могли стати пусковим фактором у розвитку захворювання. Більшість пацієнтів

пов'язують погіршення стану з психоемоційним стресом, фізичною перевтомою, порушенням режиму харчування, вживанням певних продуктів харчування. У жінок спровокувати симптоми СПК може зміна гормонального фону. Зрушення нейрогуморальної регуляції моторики кишки, порушення вісцеральної чутливості, генетичні чинники, зміна мікробіоценозу кишечника розглядаються як основні механізми, що впливають на патогенез СПК. Провідні фахівці в галузі вивчення даної проблеми віддають перевагу біопсихосоціальної моделі СПК.

Структурні порушення кишкової стінки при СПК проявляються підвищенням кишкової проникності за рахунок зменшення експресії глутамінсинтетази, зміною функції щільних контактів між епітеліальними клітинами, порушенням всмоктування жовчних кислот унаслідок мутації їх транспортера в клубовій кишці, що призводить до зміни кишкового мікробіому.

Запалення й імунна дисрегуляція лежать в основі не лише постінфекційного СПК, але й СПК без попереднього інфікування, особливо при СПК з діареєю. Наявність кореляції між розвитком мінімального запалення в слизовій оболонці та симптоматикою СПК вказує на можливу роль запальних і дисрегуляторних порушень імунної системи кишечника як причину, характерну для СПК-симптоматики. На ендоскопічному фото (рис. 1) зображено слизову оболонку товстої кишки пацієнта з діагнозом постінфекційного СПК, тип 2, з діареєю — макроскопічний варіант норми.

У слизовій оболонці кишечника пацієнтів із СПК відзначено підвищення рівня інтраепітеліальних лімфоцитів, плазматичних і тучних клітин. Останні несуть на своїй поверхні рецептори IgE і виділяють при деградуванні велику кількість біологічно активних речовин (гепарин, лейкотрієни, протеази), що призводить до активації Т-клітин і диференціювання їх у функціональні ефекторні клітини (CD8⁺-цитотоксичні Т-клітини, CD4⁺-Т-хелперні клітини).

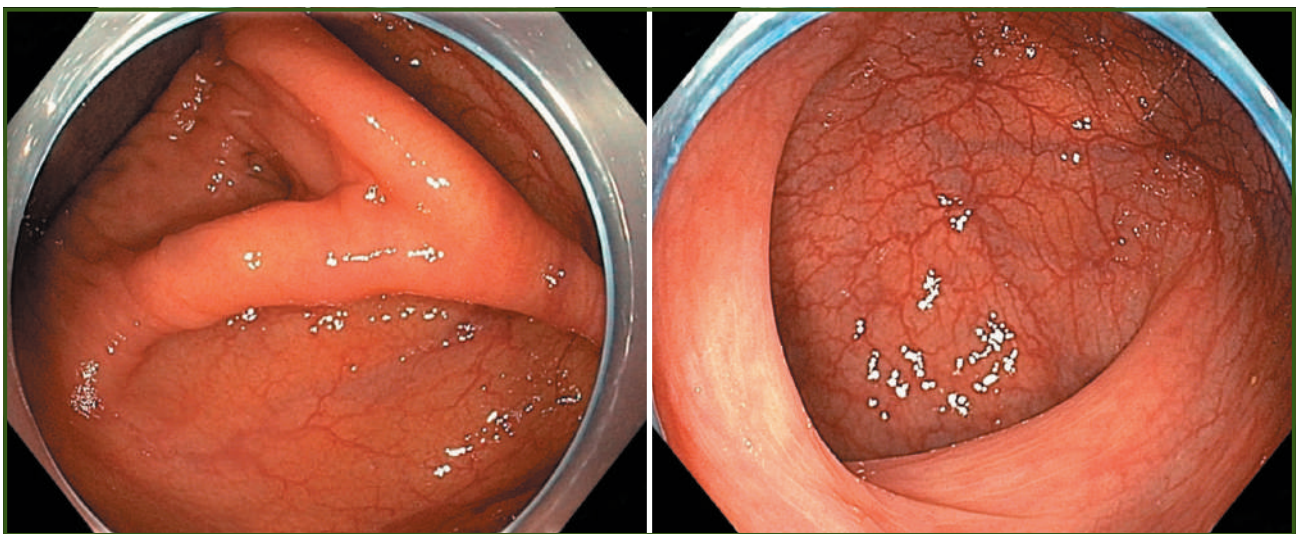


Рисунок 1 — Слизова оболонка товстої кишки при постінфекційному СПК, тип 2, з діареєю, макроскопічний варіант норми

Дегрануляція тучних клітин виявлена в безпосередній близькості від нервових волокон у слизовій оболонці в пацієнтів з постінфекційним СПК, що є підтвердженням участі запалення в сенсibiliзації нервових закінчень з подальшим формуванням вісцеральної гіперчутливості в цієї групи хворих. Отже, болючі відчуття при вісцеральній гіперчутливості в осіб із СПК є наслідком пошкодження ентеральної нервової системи в умовах зміни складу бактеріальної мікрофлори кишечника або в результаті перенесеної кишкової інфекції.

Порушення вісцеральної регуляції на периферичному рівні підтверджуються більш частою (у 3,4–3,9 раза) зустрічальністю ішемії товстої кишки в пацієнтів із СПК, ніж у загальній популяції. В основі цього лежить гіперчутливість судин, підвищена реактивність автономної нервової системи й зміни чутливості серотонінових рецепторів.

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

У даний час на фармацевтичному ринку України є оригінальний колонопротектор Колонзак, до складу якого входять такі інгредієнти: кальцію бутират — еквівалентно 250 мг масляної кислоти, фруктоолігосахариди (інулін) — 100 мг, штами бутират-продукуючих біфідобактерій *Bifidum Bb-06 SD6576* (18 мг) $\sim 1,8 \times 10^9$ КУО (CFU) і *Lactis BI-04 ATCC SD5219* (1,8 мг) $\sim 0,9 \times 10^9$ КУО (CFU) у 1 капсулі відповідно.

Масляна кислота (бутират) належить до коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) і є, поряд з оцтовою

(ацетат) і пропіоновою (пропіонат) кислотами, основним продуктом ферментації вуглеводів анаеробними бактеріями, що домінують у нормі у складі кишкової мікрофлори. Співвідношення концентрацій трьох основних КЛЖК у калі (ацетат, пропіонат, бутират) становить 60 : 20 : 20 %.

Бутират (масляна кислота), що входить до складу Колонзаку, — це природна КЛЖК, яка утворюється в товстому кишечнику в результаті активності кишкової мікрофлори, що ферментує харчові волокна і неперетравлювані вуглеводи. Основна функція масляної кислоти — постачання колоноцитам енергії для поліпшення метаболізму, контролю нормального розвитку клітини і посилення захисної ролі щодо захворювань товстого кишечника (рис. 2). В епітеліальних клітинах бутират швидко засвоюється й метаболізується в мітохондріях до CO_2 та ацетил-КоА (ключовий етап окисного метаболічного шляху). Крім виконання функції вихідного постачальника енергії та регулятора метаболізму для нормальних колоноцитів, масляна кислота дає важливі сприятливі ефекти щодо запальних процесів у товстій кишці.

Ці ефекти зумовлені множинними механізмами, що діють на рівні слизової оболонки й включають: 1) відновлення функції епітеліального бар'єра; 2) збільшення синтезу муцину й білків; 3) зниження секреції для запальних медіаторів, таких як фактор некрозу пухлини α , оксид азоту, γ -інтерферон, інтерлейкін (ІЛ) 2, ІЛ-12; 4) підвищення вивільнення протизапального цитокіну ІЛ-10 з моноцитів; 5) інгібування адгезії ендотеліальних лейкоцитів; 6) активацію макрофагального ядерного фактора. Бутират також значно зменшує γ -інтерферон-індуковане вивільнення білка-10 у субепітеліальних міофібробластах кишечника людини. Значимість ролі

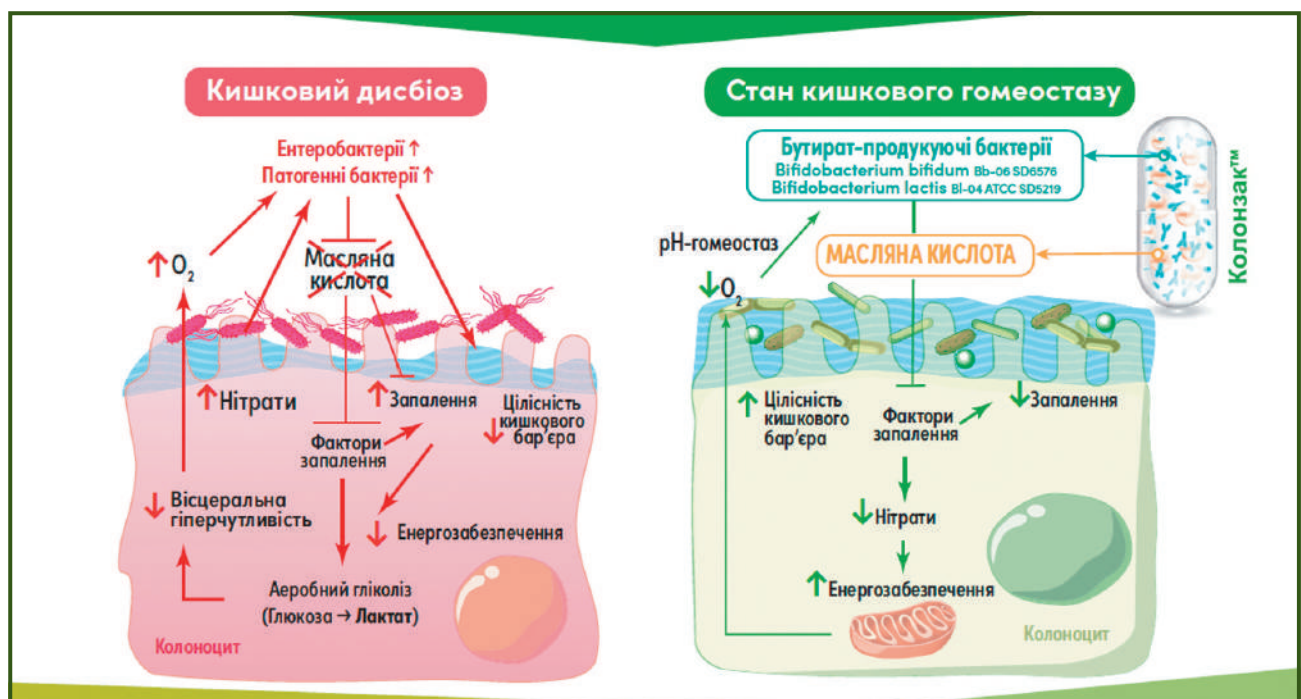


Рисунок 2 — Ефекти Колонзаку. Адаптовано з Yoo J.Y., Groer M., Dutra S.V.O., Sarkar A., McSkimming D.I. Gut Microbiota and Immune System Interactions. Microorganisms. 2020. 8. 1587

бутирату як потужного регулятора гомеостазу товстої кишки підтверджується тим, що він знижує кишкову продукцію IL-8 і кишкову експресію Toll-подібного рецептора 4, який, у свою чергу, вважається важливим компонентом уродженого імунітету.

Застосування бутирату знижує вісцеральну гіперчутливість і продукцію прозапальних цитокінів у пацієнтів із СПК. Зокрема, додаткове до стандартної терапії використання бутирату в дозі 250 мг/добу у хворих на СПК сприяло більш вираженому зменшенню больового синдрому, нормалізації випорожнень і підвищенню якості життя порівняно з плацебо.

Інулін, що входить до складу Колонзаку, є природним розчинним харчовим волокном, добре не перетравлюваним, здатним проходити через шлунок і тонкий кишечник без змін або абсорбції. Інулін є сумішшю оліго- і полісахаридів з кількістю фруктозних залишків від 2 до 60. Коли інулін досягає товстого кишечника, він стимулює зростання корисних бактерій, які, у свою чергу, ферментують інулін, що призводить до утворення ендогенної масляної кислоти, яку в даний час розглядають як ефективний колонопротектор.

Сприяючи розмноженню корисної мікрофлори, інулін посилює її детоксикаційні функції і таким чином підвищує колонізаційну резистентність організму, здатність мікрофлори підтримувати всі види обміну речовин в організмі, особливо вуглеводний і ліпідний метаболізм, має імуномодулюючу й антиоксидантну дію.

Частина інуліну в нерозщепленому вигляді виводиться з організму, зв'язуючи кристали холестерину, жирні кислоти, токсичні й хімічні сполуки, що потрапили в організм з їжею або утворилися в процесі життєдіяльності патогенних мікроорганізмів. Отже, інулін виступає одночасно як пребіотичний фактор для мікрофлори товстої кишки, промоує синтезу ендогенної масляної кислоти, сорбент, антиоксидант та імуномодулятор. Інулін — добре відомий і вивчений пребіотик, що має всі корисні ефекти, властиві групі пребіотиків. Встановлено також, що введення інуліну може знизити запалення кишечника, запобігти утворенню передракових і пухлинних вогнищ у товстій кишці у тварин шляхом стимуляції апоптозу колоноцитів.

Наявність у складі Колонзаку біфідобактерій *Bifidobacterium bifidum* і *Bifidobacterium lactis* є дуже значущою з огляду на поліфункціональність біфідобактерій в організмі. Антитоксична дія *B. bifidum* забезпечується швидким заселенням кишечника, відновленням нормальної мікрофлори, яка перешкоджає проникненню токсинів у внутрішнє середовище організму і, будучи природним біосорбентом, акумулює у значній кількості речовини, які потрапляють ззовні, або токсичні речовини (аміак), що утворюються в організмі, та масла. Важливо, що *B. bifidum* має антидіарейний ефект, заснований на природному антагонізмі до широкого спектра патогенних (шигели, сальмонели, золотистий стафілокок тощо) та умовно-патогенних мікроорганізмів (протей, клебсієли тощо).

Виробляючи оцтову і молочну кислоти, *B. bifidum* сприяє зниженню рН кишечника, що сприяє обмеженню розмноження потенційно патогенних і гнильних бактерій, усуває метеоризм, зменшує побічні ефек-

ти трикомпонентної та чотирикомпонентної терапії захворювань, асоційованих з *Helicobacter*. У високих концентраціях біфідобактерії активізують пристінкове травлення кишечника, підвищують синтез вітамінів та амінокислот, посилюють захисну функцію кишечника й загальний імунний захист організму, сприяють регенерації слизової оболонки кишечника.

B. lactis — анаеробний штам біфідобактерій, який поряд з *B. bifidum* запобігає діареї та зменшує її тривалість, стимулює імунну систему, сприяє підвищенню абсорбції та концентрації кальцію в крові, зменшує вираженість алергічних і запальних реакцій.

За даними Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO) 2017 р., збільшення кількості кишкових біфідобактерій має позитивний вплив на здоров'я людини за рахунок вироблення компонентів, що інгібують потенційні патогени, зниження рівня аміаку в крові та збільшення продукції вітамінів, травних ферментів. WGO рекомендує прийом від 5 до 40 млрд пробіотичних бактерій на добу за наявності діагнозу СПК. На ринку України таку кількість бактерій у дозі 2 капсули на добу містять комплексний засіб Колонзак.

З урахуванням ефектів інуліну, масляної кислоти та біфідобактерій Колонзак є колонопротектором, який відновлює енергетичний потенціал колоноцитів, нормалізує слизоутворення і функцію келихоподібних клітин, знижує проникність слизової оболонки, має канцеропревентивну дію щодо нормальних колоноцитів кишечника, а також, як пре-і пробіотик, створює умови для росту й нормалізації кишкової мікрофлори, зміни якої різного ступеня вираженості зустрічаються як при запальних, так і при функціональних захворюваннях кишечника.

Отже, Колонзак впливає на провідні етіопатогенетичні механізми виникнення локальних і системних порушень функцій при СПК. Множинні позитивні ефекти засобу дозволяють використовувати його при будь-яких формах СПК. Включення Колонзаку до алгоритму лікування підвищує ефективність терапії без необхідності збільшення доз інших препаратів, оскільки Колонзак діє на різні компоненти патогенезу СПК.

Застосування засобів, що містять масляну кислоту і неферментовані харчові волокна, є також перспективним напрямком у профілактиці раку товстої кишки. Необхідно провести подальші дослідження в згаданому напрямку, які дозволять оптимізувати групи пацієнтів, найбільш чутливих до лікування мультикомпонентними колонопротекторами.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Aziz I., Tornblom H., Palsson O. et al. How the change in IBS Criteria from Rome III to Rome IV impacts on clinical characteristics and key pathophysiological factors. *Am. J. Gastroenterol.* 2018. doi: 10.1038/s41395-018-0074-z [Epub ahead of print].
2. Gwee K., Ghoshal U., Chen M. Irritable bowel syndrome in Asia: pathogenesis, natural history, epidemiology and management. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. 33. 99-110.

3. Canon M., Ruiz A., Rondon M., Alvarado J. Prevalence of irritable bowel syndrome and health related quality of life in adults aged 18 to 30 years in a Colombian University: an electronic survey. *Ann. Gastroenterol.* 2017. 30. 67-75.
4. Sperber A., Dumitrascu D., Fukudo S. et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut.* 2017. 66. 1075-82.
5. Vork L., Weerts Z., Mujagic J. et al. Rome III vs Rome IV criteria for irritable bowel syndrome: a comparison of clinical characteristics in a large cohort study. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018. doi: 10.1111/nmo.13189.
6. Waehrens R., Zoller B., Sundguist J. et al. A Swedish national adoption study of risk of irritable bowel syndrome (IBS). *BMJ Open. Gastroenterol.* 2017. 214. e000156.
7. Klem F., Wadhwa A., Prokop L. et al. Prevalence, risk factors and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017. 152. 1042-54.
8. Chen B., Kim J., Zhang Y. et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol.* 2018. doi: 10.1007/s00535-018-1476-9.
9. Mulak A., Paradowski L. Interakcje jelitowo-mózgowe — nowe aspekty patogenetyczne. *Terapia.* 2017. 1. 8-12.
10. Lee C., Doo E., Choi J. et al. The increased level of depression and anxiety in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: systematic review and meta-analysis. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017. 23. 349-62.
11. Wu J., Chan A., Chan Y. et al. The current treatment landscape of irritable bowel syndrome in adults in Hong Kong: consensus statements. *Hong Kong Med. J.* 2017. 23. 641-7.
12. Moayyedi P., Mearin F., Azpiroz F. et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: a simplified algorithm for clinical practice. *Unit. Eur. Gastroenterol. J.* 2017. 5. 773-88.
13. Song K., Jung H., Kim H. et al. Clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome in Korea. 2017. Revised Edition. *J. Neurogastroenterol. Motility.* 2018. 24. 197-215.
14. Aasbrenn M., Lydersen S., Farup P. A conservative weight loss intervention relieves bowel symptoms in morbidly obese subjects with irritable bowel syndrome: a prospective cohort study. *J. Obes.* 2018. 2018. 3732753.
15. Maleki B., Tartibian B., Mooren F. et al. Low-to-moderate intensity aerobic exercise training modulates irritable bowel syndrome through antioxidative and inflammatory mechanisms in women: results of a randomized controlled trial. *Cytokine.* 2018. 102. 18-25.
16. Laird K., Tanner-Smith E., Russell A. et al. Comparative efficacy of psychological therapies for improving mental health and daily functioning in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Psychol. Rev.* 2017. 51. 142-52.
17. Schnabel L., Buscail C., Sabate J. et al. Association between ultra-processed food consumption and functional gastrointestinal disorders: results from the French NutriNet-Santé Cohort. *Am. J. Gastroenterol.* 2018. 113. 1217-28.
18. Ali A., Weiss T.R., McKee D. et al. Efficacy of individualised diets in patients with irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017. 4. e000164.
19. Buscail C., Sabate J., Bouchoucha M. et al. Association between self-reported vegetarian diet and the irritable bowel syndrome in the French NutriNet cohort. *PLoS One.* 2017. 12. e0183039.
20. Hustoft T.N., Hausken T., Ystad S.O. et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2017. 29. <https://doi.org/10.1111/nmo>.
21. Krogsgaard L.R., Lyngesen M., Bytzer P. Systematic review: quality of trials on the symptomatic effects of the low FODMAP diet for irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017. 45. 1506-13.
22. Hod K., Sperber A.D., Ron Y. et al. A double-blind, placebo-controlled study to assess the effect of a probiotic mixture on symptoms and inflammatory markers in women with diarrhea-predominant IBS. *Neurogastroenterol. Motil.* 2017. 29. <https://doi.org/10.1111/nmo>.
23. Pinto-Sanchez M.I., Hall G.B., Ghajar K. et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2017. 153. 448-59.
24. Agger J.L., Schroder A., Gormsen L.K. et al. Imipramine versus placebo for multiple functional somatic syndromes (STreSS-3): a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry.* 2017. 4. 378-88.
25. Chen B., Kim J., Zhang Y., Du L. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol.* 2018. 53. 807-18.
26. Bruzzese E., Pesce M., Sarelli G., Guarino A. Pharmacokinetic drug evaluation of rifaximin for treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2018. 14. 753-60.
27. Brenner D.M., Fogel R., Dorn S.D. et al. Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: results of two phase 3 randomized clinical trials. *Am. J. Gastroenterol.* 2018. 113. 735-45.
28. Cryer B., Drossman D.A., Chey W.D. et al. Analysis of nausea in clinical studies of lubiprostone for the treatment of constipation disorders. *Dig. Dis. Sci.* 2017. 62. 3568-78.
29. Halkjær S., Christensen A., Lo B. et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut.* 2018. Jul 6. pii: [gut-jnl-2018-316434](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316434). doi: 10.1136/gutjnl-2018-316434.
30. Johnsen P., Hilpüsch F., Cavanagh J. et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2018. 3. 17-24.

Отримано/Received 19.07.2023

Рецензовано/Revised 26.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2023

UA-COLO-PUB-102023-047 ■

Information about authorDavid Janelidze, PhD, gastroenterologist/endoscopist, GastroCenter "Olymed", Kyiv, Ukraine; e-mail: David_janelidze@yahoo.com; tel. +340955312191**Conflicts of interests.** Not declared.

D.T. Dzhanelidze

GastroCenter "Olymed", Kyiv, Ukraine

Features of achieving and maintaining remission in functional bowel disorders

Abstract. The literature search was conducted in the Scopus and MEDLINE databases. Functional bowel disorders are now viewed as a spectrum of intestinal symptoms that form six variants: irritable bowel syndrome (IBS), functional constipation, functional diarrhea, functional bloating/distention, unspecified functional bowel disorder, and opioid-induced constipation. To date, the etiological factors for IBS symptoms have not been fully elucidated. The lack of a clear understanding of the pathogenetic mechanisms of functional intestinal disorders, including IBS, taking into account the presence of various structural and morphological disorders in the intestinal wall dictates the need to find new drugs whose action will be aimed at various links of the pathogenesis of intestinal diseases. Colozac, a new original colonoprotector, includes the following ingredients: calcium butyrate — equivalent to 250 mg of butyric acid, fructooligosaccharides (inulin) 100 mg and one billion strains of bifidobacteria (*B.bifidum* & *B.lactis*). Given the effects of inulin,

butyric acid and bifidobacteria, Colozac is a colonoprotector that restores the energy potential of colonocytes, normalizes the production of mucus and the function of goblet cells, reduces the permeability of the mucous membrane, has cancer-preventive properties in relation to normal colonocytes and inhibits the growth and replication of intestinal tumor cells. Furthermore, as a pre- and probiotic, it creates conditions for the growth and normalization of intestinal microflora the composition of which varies to some extent in both inflammatory and functional intestinal diseases. The use of preparations containing butyric acid and non-fermentable dietary fibers is a promising direction in the prevention of colon cancer. Further research is needed in this direction to optimize the dosage and duration of treatment with Colozac and to identify patient groups most sensitive to treatment with multi-component colonoprotectors.

Keywords: irritable bowel syndrome; coloprotector; Colozac; butyrate; butyric acid; probiotics; review

Мастикозин — новий натуральний засіб для підвищення ефективності ерадикації *Helicobacter pylori*

Резюме. Клінічна значимість *H. pylori* визначається її провідною роллю у формуванні хронічного гастриту, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, MALT-лімфоми, а також аденокарциноми шлунка. Ерадикаційна терапія при інфекції розглядається як основний метод лікування і профілактики асоційованих з *H. pylori* захворювань, що відображено в низці міжнародних і національних погоджувальних документів. При цьому, незважаючи на істотний пройдений період, аспекти лікування інфекції продовжують активно досліджуватися. Багато в чому це визначено відсутністю ідеальної схеми ерадикаційної терапії, що дозволяла би забезпечити стабільно максимальний успіх елімінації мікроорганізму у всіх хворих. Мастикозин — новий натуральний засіб для підвищення ефективності ерадикації *H. pylori*, який має подвійний ефект, антибактеріальний та бар'єрний, завдяки чому захищає слизову оболонку шлунка від шкідливої дії бактерій *H. pylori* та відновлює пошкоджені нею ділянки слизової оболонки шлунка. У РКД показано, що у пацієнтів, які приймали мастикозин Хіос на додаток до антибіотиків, рівень ерадикації був вищим, ніж у пацієнтів, що отримували лише стандартну антибактеріальну терапію. Причому у *H. pylori* розвивалася стійкість до антибіотиків, тоді як мастикозин не змінювала свою антибактеріальну ефективність.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*; ерадикаційна терапія; мастикозин Хіос

У всьому світі найпоширенішою причиною хронічного гастриту (ХГ) є інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). *H. pylori* викликає прогресуюче пошкодження слизової оболонки шлунка і відіграє причинну роль у низці важливих захворювань, у тому числі виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, виразкової хвороби шлунка, раку та MALT-лімфоми шлунка [1–3].

Згідно з результатами останніх найбільших метааналізів і систематичних оглядів встановлено, що при інфікуванні *H. pylori* у 75–100 % випадків виникає хронічний гастрит, у 70–80 % — виразкова хвороба шлунка, у 80–100 % — виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, у 30–90 % — невиразкова диспепсія. Інтенсивне вивчення *H. pylori* показало, що у 80 % хворих, які страждають на рак або В-клітинну лімфому шлунка MALT, в анамнезі була зафіксована інфекція *H. pylori*, що стало однією з причин, за якими Міжнародна асоціація з вивчення раку (IARC, BOO3) визнала *H. pylori* канцерогеном I класу [6, 7].

Helicobacter pylori — це дрібні, грамнегативні, неспороутворюючі, мікроаерофільні бактерії зігнутої, S-подібної або злегка спіральної форми, які мають джгутики. Їх наявність, а також гладка клітинна оболонка, спіралеподібна форма дозволяють цьому мікроорганізму пересуватися в товщі слизу вздовж градієнта рН

і є факторами його вірулентності. Крім того, джгутики сприяють агрегації *H. pylori* для колонізації їх на епітеліальній поверхні слизової оболонки шлунка. Найбільш міцно *H. pylori* зв'язується з екстрактом гліцероліпідів епітеліальних клітин антрального відділу слизової оболонки шлунка, який є специфічним рецептором для *H. pylori*, що і пояснює її спорідненість до пілоричного відділу шлунка [8].

Поширення *H. pylori* відбувається шляхом передачі бактерії від людини до людини без участі транспортерів та проміжних хазяїв. У літературі також описані випадки контамінації водних ресурсів і їжі як можливого джерела інфекції. Загалом передбачається три основні шляхи передачі бактерії: орально-оральний; фекально-оральний; ятрогенний (під час проведення ендоскопії, стоматологічних втручань та ін.) [9].

Дослідниками багатьох країн показана пряма залежність ступеня інфікованості населення *H. pylori* від загального економічного розвитку країни, рівня життя і освіти, дотримання санітарно-гігієнічних норм, величини річного доходу на душу населення, густонаселеності, наявності достатніх побутових зручностей, контакту з носіями *H. pylori*; особливо це стосується медичних, соціальних працівників і людей, чий родич є носіями бактерії [4, 5].

У більшості випадків інфекція *H. pylori* перебігає безсимптомно. Але іноді можуть проявлятися такі симптоми, як біль та відчуття печіння в шлунку, нудота, блювання, часта відрижка, здуття живота та втрата маси тіла [10].

Для діагностики інфекції, спричиненої *H. pylori*, використовують уреазний дихальний тест, визначення антигену в калі, аналіз крові на антитіла до *H. pylori* та гістологічний метод із заборою зразка тканин шлунка. Тести проводять при діагностиці виразкової хвороби або гастриту. Після закінчення курсу терапії здійснюють повторне тестування, що необхідно для підтвердження ерадикації мікроорганізму [11].

Специфічної профілактики для запобігання захворюванням, що пов'язані з *H. pylori*, не розроблено. Рекомендується ретельне дотримання всіх санітарних норм — від особистої гігієни до обробки посуду та виділення кожному члену сім'ї окремого набору посуду та столових приборів. Для лікування використовуються частіше за все схеми, що включають: інгібітори протонної помпи (омепразол, пантопразол), антибіотики (кларитроміцин, азитроміцин, доксициклін, метронідазол), колоїдний субцитрат вісмуту.

Схеми ерадикаційної терапії строго регламентовані, однак виконання будь-якого стандарту на практиці не завжди супроводжується стовідсотковою ефективністю. По-перше, наявний недостатній контроль ерадикації, який не проводиться через 4–6 тижнів після лікування для виявлення його ефективності/неефективності. Нерідко використовуються нераціональні та низкоєфективні схеми лікування, при призначенні яких не враховується рівень антибіотикорезистентності в регіоні, призначаються недостатні дози препаратів, недостатня тривалість терапії, а також нерідко спостерігається низький комплаєнс самих пацієнтів до терапії. При цьому наслідки неуспішної ерадикації *H. pylori* ускладнюють подальше лікування пацієнта.

Крім того, ефективність стандартної трикомпонентної схеми ерадикаційної терапії знижується у всьому світі, головним чином така негативна тенденція є наслідком збільшення поширеності первинної резистентності *H. pylori* до антибактеріальних препаратів. Так, згідно з даними систематичного огляду V. De Francesco et al. [12], проблема резистентності найбільш гостро стоїть щодо метронідазолу, кларитроміцину та фторхінолонів. Слід очікувати, що стійкість *H. pylori* до проведеної антибактеріальної терапії буде продовжувати зростати, що диктує необхідність пошуку нових підходів до її ерадикації.

Мастикозин — новий натуральний засіб для підвищення ефективності ерадикації *H. pylori*, 1 капсула якого містить 350 мг мастики Хіос (*Pistacia lentiscus*). Мастика Хіос — це натуральний продукт, отриманий з мастикового дерева *Pistacia lentiscus*, родом з грецького острова Хіос, розташованого в північній частині Егейського моря.

Терапевтичні властивості мастики Хіос були відомі у Греції ще з античних часів [13]. У роботах Геродота — давньогрецького історика (V ст. до н.е.) згадується,

що стародавні греки використовували мастику для лікування нетравлення шлунка та як засіб від укусів змії. У творі давньогрецького лікаря та натураліста Діоскорида «Про лікарські речовини» описується, що мастика сприяє кровотворенню, полегшує біль у шлунку, має заспокійливу та протизапальну дію. У записах Гіппократа знайдена згадка, що цілюща смола допомагає від застуди та проблем із травленням [14, 15]. Традиційно у Греції її використовують для поліпшення травлення, а віднедавна встановлено, що компоненти мастики можуть бути корисними для знищення бактерії *H. pylori*, захисту слизової оболонки шлунка та її відновлення.

Використання Мастикозину — це альтернативний варіант ерадикації *Helicobacter pylori* у випадках, коли застосування традиційного протоколу неефективне через високий рівень резистентності, індивідуальну чутливість до антибактеріальних препаратів або ж існує побоювання щодо небажаних побічних ефектів. Мастикозин має подвійну дію: антибактеріальний ефект здійснюється завдяки активним біологічним сполукам, що містяться у натуральній мастиці, а бар'єрний ефект мастики забезпечується утворенням захисного шару на слизовій оболонці шлунка, що перешкоджає *H. pylori* вільно проникати у слизову шлунка [16].

У дослідженні T. Miyamoto et al. [17] було виявлено, що компоненти ефірної олії мастики α -терпінеол та (E)-метилізоєвгенол виявляють активність щодо 4 різних штамів *H. pylori*, які були отримані у пацієнтів з гастритом, виразкою шлунка та раком шлунка. Це обумовлено тим, що тритерпенові кислоти викликають морфологічні відхилення в клітинах *H. pylori* та порушують клітинну фрагментацію.

У роботі M. Liponis [18] взяли участь 39 пацієнтів, інфікованих *H. pylori*, які протягом 2 тижнів отримували пробну безрецептурну терапію — мастикою Хіос, олією материнки та вісмутом. Після лікування 29 учасників (74,3 %) мали негативний результат *H. pylori*, що свідчить про повну біологічну ерадикацію мікроорганізму. Усі успішно проліковані пацієнти також показали поліпшення симптомів диспепсії або подразненого кишечника.

Це дослідження продемонструвало, що безрецептурна терапія дає пацієнтам і лікарям ще один альтернативний варіант ерадикації, коли вони стикаються з інфекцією *H. pylori*. Перевага цієї терапії полягає в тому, що вона може бути теж ефективною в ерадикації штамів *H. pylori*, маючи при цьому потенційно менше побічних ефектів, ніж антибіотики.

У рандомізованому клінічному дослідженні K.J. Dabos et al. [19] вивчався вплив мастики Хіос на ерадикацію *H. pylori* у пацієнтів, які страждали на цю патологію. П'ятдесят два пацієнти були порівню розділені на чотири групи: група А отримувала 350 мг мастики Хіос 3 рази на день 14 днів, група В — 1,05 г мастики Хіос протягом 14 днів, група С — пантопразол 20 мг двічі на день + мастика Хіос 350 мг тричі на день протягом 14 днів, група Д — пантопразол 20 мг + амоксицилін 1 г + кларитроміцин 500 мг 2 рази на день протягом 10 днів.

Усі пацієнти, які ввійшли в дослідження, були носіями *H. pylori*, і це було підтверджено дихальним уреазним тестом (UBT). Ерадикація *H. pylori* була протестована за допомогою UBT через 5 тижнів після завершення терапії. Результати дослідження показали, що у групі А у 4 із 13 пацієнтів була досягнута ерадикація *H. pylori*, у групі В — у 5 із 13, у групі С жоден пацієнт не досяг ерадикації, тоді як в групі Д негативний тест на *H. pylori* був отриманий у 10 із 13 осіб. Усі пацієнти добре переносили мастику Хіос, і про серйозні побічні ефекти не повідомлялося.

Автори дослідження дійшли висновку, що мастика Хіос має бактерицидну активність щодо *H. pylori*. І хоча вона не замінює традиційне протокольне лікування із використанням таких засобів, як пантопразол, амоксицилін, кларитроміцин, проте у низці випадків також повністю знешкоджує *H. pylori*. Крім того, було встановлено, що в учасників, які приймали мастику Хіос на додаток до антибіотиків, рівень ерадикації був вищим, ніж у пацієнтів, що отримували лише стандартну антибактеріальну терапію. Причому в *H. pylori* розвивалася стійкість до антибіотиків, тоді як мастика не змінювала свою антибактеріальну ефективність [16].

Мастикозин призначається дорослим та дітям віком від 12 років у комплексній терапії хвороб шлунково-кишкового тракту (виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, гастриту), спричинених *H. pylori*. Після проведення потрійної чи квадротерапії 10–14 днів за протоколами наступного дня призначається Мастикозин по 1 капсулі 2–3 рази на день, протягом 10–14 днів. Якщо пацієнт за якихось причин відмовляється від стандартної терапії антибіотиками, як альтернативу можна рекомендувати Мастикозин по 1 капсулі 3 рази на добу, строком на 4 тижні.

Висновки

— Інфекція *H. pylori* викликає прогресуюче пошкодження слизової оболонки шлунка і відіграє причинну роль у низці важливих захворювань, у тому числі виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, виразкової хвороби шлунка, раку та MALT-лімфоми шлунка.

— Незважаючи на те, що інфекція *H. pylori* являє собою досить поширену і серйозну проблему, її терапія мало оптимізована, у переважній більшості випадків призначається емпіричним шляхом і дає гірші результати порівняно з терапією інших, більш частих інфекційних захворювань. Ефективність багатьох часто рекомендованих режимів терапії інфекції *H. pylori* все частіше зменшується у зв'язку з постійно зростаючою резистентністю бактерії до багатьох антимікробних препаратів, особливо метронідазолу, кларитроміцину і фторхінолонів.

— Мастикозин — новий натуральний засіб для підвищення ефективності ерадикації *H. pylori*, 1 капсула якого містить 350 мг мастики Хіос. Мастикозин має подвійну дію: антибактеріальний ефект здійснюється завдяки активним біологічним сполукам, що містяться у натуральній мастиці, а бар'єрний ефект мастики за-

безпечується утворенням захисного шару на слизовій оболонці шлунка, що перешкоджає *H. pylori* вільно проникати у слизову шлунка.

— Рандомізовані клінічні дослідження свідчать про наявність бактерицидної активності мастики Хіос щодо *H. pylori*. В учасників, які приймали мастику Хіос на додаток до антибіотиків, рівень ерадикації був вищим, ніж у пацієнтів, що отримували лише стандартну антибактеріальну терапію. Причому в *H. pylori* розвивалася стійкість до антибіотиків, тоді як мастика не змінювала свою антибактеріальну ефективність.

— Використання Мастикозину може бути альтернативним варіантом для пацієнтів, яким неможливо призначити стандартну терапію через високий рівень резистентності до антибіотиків, індивідуальну чутливість до антибактеріальних препаратів або ризик небажаних побічних ефектів.

Список літератури

1. Malfertheiner P., Chan F.K., McColl K.E. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2009. 374. 1449-61.
2. Fock K.M., Graham D.Y., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* research: historical insights and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013. 10. 495-500.
3. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV Florence Consensus Report. *Gut*. 2012. 61. 646-64.
4. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M., Underwood F., Tanyingoh D. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017. 153(2). 420-429.
5. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., Miller M., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J., Derakhshan M. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018. 47(7). 868-876.
6. Shimamoto C., Hirata I., Tokioka S., et al. How closely is *Helicobacter pylori* infection related to gastroduodenal lesions? *Hepato-gastroenterology*. 2006. 53(71). 804-06.
7. Oleastro M., Matos R., Gerhard M., et al. *Helicobacter pylori* virulence Genotypes in Adults and Children with Gastroduodenal Pathology. *Gut abstracts of XIV International Workshop on Gastroduodenal Pathology and Helicobacter pylori*. Strasbourg, 2001. 3(13). A16.
8. Біологічні властивості *Helicobacter pylori*. https://analyz24.ru/poleznaya-informatsiya/nauchno-populyarnye-stati/nauchno-populyarnye-stati_189.html?ysclid=ln687xtzo6638041829.
9. Feldman M., Jensen P.J., Howden C.W. *Gastritis and Gastroenterology*. Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101500948>.
10. Гелікобактерна інфекція (*H. pylori*). Симптоми, діагностика та лікування інфекції. <https://ukrhealth.ru/hvorobisimptomi-likuvannja/rizni-hvorobi/9670-gelikobakterna-infekcija-h-pylori-simptomi.html>.
11. Vakil N. Інфекція *Helicobacter pylori*. <https://www.msdsmanuals.com/ru/>.
12. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C., et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010. 19 (4). 409-414.

13. Soulaïdopoulos S., Tsiogka A., Chrysohoou C., Lazarou E., Aznaouridis K., Doundoulakis I., et al. Overview of Chios Mastic Gum (*Pistacia lentiscus*) Effects on Human Health. *Nutrients*. 2022. 4(3). 590. doi: 10.3390/nu14030590. PMID: 35276949; PMCID: PMC8838553.
14. Dimas K.S., Pantazis P., Ramanujam R. Chios Mastic Gum: A Plant-produced Resin Exhibiting Numerous Diverse Pharmaceutical and Biomedical Properties. *In Vivo*. 2012. 26(5). 777-85.
15. Baker D.A. Plants against *Helicobacter pylori* to combat resistance: An ethnopharmacological review. *Biotechnol Rep (Amst)*. 2020. 21. 26. e00470. doi: 10.1016/j.btre.2020.e00470. PMID: 32477900; PMCID: PMC7248673.
16. Інструкція із застосування Мастокозину. <https://be-health.com.ua/ru/masticosine/>.
17. Miyamoto T., Okimoto, T., Kuwano M. Chemical Composition of the Essential Oil of Mastic Gum and their Antibacterial Activity Against Drug-Resistant *Helicobacter pylori*. *Nat Prod Bioprospect*. 2014. 4. 227-231. <https://doi.org/10.1007/s13659-014-0033-3>.
18. Liponis M. Successful Eradication of *Helicobacter pylori* With Over-the-counter Products. <https://www.naturalmedicinejournal.com/journal/successful-eradication-helicobacter-pylori-over-counter-products>.
19. Dabos K.J., Sfika E., Vlatta L.J., Giannikopoulos G. The effect of mastic gum on *Helicobacter pylori*: a randomized pilot study. *Phytomedicine*. 2010. 17(3-4). 296-9. doi: 10.1016/j.phymed.2009.09.010.

Підготувала Тетяна Чистик ■

T. Chistyuk

Masticosin is a new natural agent for increasing the effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication

Abstract. The clinical significance of *H. pylori* is determined by its central role in the development of chronic gastritis, gastric and duodenal ulcers, MALT lymphoma, and gastric adenocarcinoma. Eradication therapy for *H. pylori* infection is considered the primary method for treating and preventing *H. pylori*-associated diseases, as reflected in various international and national consensus documents. However, despite significant progress, aspects of *H. pylori* treatment continue to be actively researched. Much of this is due to the absence of an ideal eradication therapy regimen that ensure consistently maximum success in eliminating the microorganism in all patients. Masticosin is a new natural

agent designed to enhance the effectiveness of *H. pylori* eradication therapy. It exerts a dual effect, both antibacterial and barrier, protecting the gastric mucosa from the harmful effects of *H. pylori* bacteria and promoting the healing of damaged areas of the gastric mucosa. Randomized controlled trial demonstrated that patients who took Chios mastic in addition to antibiotics had a higher eradication rate than those who received standard antibiotic therapy alone. Moreover, *H. pylori* developed resistance to antibiotics, while mastic did not change its antibacterial effectiveness.

Keywords: *Helicobacter pylori*; eradication therapy; Chios mastic

MASTICOSIN
МАСТИКОЗИН™



**НАТУРАЛЬНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЗАХИСТУ ТА ВІДНОВЛЕННЯ
СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ВІД ШКІДЛИВОЇ ДІЇ H.PYLORI**

Склад Мастикозину:

1 капсула містить мастику Хіос
(*Pistacia lentiscus*) порошкоподібну - 350 мг

- захищає слизову оболонку шлунка від шкідливої дії бактерій H.pylori
- відновлює пошкоджені нею ділянки слизової оболонки шлунка
- активний проти чотирьох різних штамів H.pylori



2020 ВІБІР
2019 СПОЖИВАЧА
2018 КОМПАНІЯ
2018 РОКУ
ПІДПРИЄМСТВО
ГАРАНТ 2021

Дієтична добавка «Мастикозин». ТУ У 10.8-38639061-002:2015. Не є лікарським засобом. Без ГМО. Інформація про дієтичну добавку «Мастикозин» призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях та симпозіумах, присвячених медичній тематиці. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які надають до неї доступ невизначеному колу осіб, заборонено. Перед призначенням необхідно ознайомитися із текстом етикетування, вказаним на упаковці «Мастикозину», та листком-вкладіщем всередині упаковки. Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника: ТОВ «БІХЕЛС», Україна, 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 3, оф. 41; тел. +38 044 592 68 62; www.bhehealth.com.ua



EUPATILEX
ЕУПАТІЛЕКС™



НОВИЙ УКРАЇНСЬКИЙ ГАСТРОПРОТЕКТОР

для захисту слизової оболонки шлунка
та відновлення її пошкоджених ділянок



1 капсула містить: 60 мг густого екстракту
листя полину д'Апрі (*Artemisia argyi*) (20:1),
що містить 0,80–2,40 % еупатіліну, 0,25–0,75 %
джейсеозидину

✓ **ЗАХИСТ СЛИЗОВОЇ
ОБОЛОНКИ ШЛУНКА
ВІД НПЗП**

✓ **УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ
ОБОЛОНКИ ШЛУНКА**
(ерозії, геморагії,
гіперемія, набряк)

✓ **ГОСТРІ ТА ХРОНІЧНІ
ГАСТРИТИ**
(в т.ч. викликані
H.pylori)

- Активує фактор захисту слизової шлунка
- Покращує регенерацію слизової шлунка
- Знімає запалення
- Знижує вплив агресії (НПЗП, алкоголь, стрес, *H.pylori*)

 По
1 капсулі

 3 рази
на добу

 Протягом
2–4 тижнів



НЕ ВПЛИВАЄ НА ШЛУНКОВУ КИСЛОТНІСТЬ



2020 ВИБІР
2019 СПОЖИВАЧА
2018 КОМПАНІЯ
2017 РОКУ
ПІДПРИЄМСТВО
ГАРАНТ 2021

Дієтична добавка «Еупатілекс». ТУ У 10.8–38639061–002:2015. Не є лікарським засобом. Без ГМО. Інформація про дієтичну добавку «Еупатілекс» призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях та симпозиумах, присвячених медичній тематиці. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які надають до неї доступ невизначеному колу осіб, заборонено. Перед призначенням необхідно ознайомитися із текстом етикетування, вказаним на упаковці «Еупатілексу», та листком-вкладішем всередині упаковки. Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника: ТОВ «БІХЕЛС», Україна, 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 3, оф. 41; тел. +38 044 592 68 62; www.behealth.com.ua



Еупатілекс — перший український гастропротектор для створення захисного шару слизу і регенерації оболонки шлунка

Резюме. Гастрити — це найпоширеніші захворювання шлунка, при яких пошкоджується слизова оболонка. Їх розвитку сприяє інфікування бактеріями *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), вживання алкоголю, куріння, стрес, хронічні захворювання, такі як цироз печінки й хвороба Крона, травма шлунка й використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). НПЗП чинять специфічну негативну дію на шлунок з розвитком НПЗП-гастропатій, які визначаються при ендоскопічному дослідженні у вигляді ерозій і виразок шлунка й/або дванадцятипалої кишки і можуть призводити до загрозливих для життя ускладнень, таких як шлунково-кишкова кровотеча і перфорація. Еупатілекс — перший український гастропротектор для створення захисного шару слизу і регенерації оболонки шлунка, який містить 60 мг густого екстракту листя полину д'Аргі (*Artemisia argyi*). Він активує фактори захисту слизової оболонки шлунка (стимулює синтез білка і поліпшення місцевого кровопостачання), сприяє регенерації уражених клітин та епітеліального шару слизової шлунка і має проти-запальний ефект. Завдяки різним механізмам дії Еупатілекс захищає слизову оболонку шлунка від різноманітних факторів агресії: нестероїдних протизапальних засобів, алкоголю, соляної кислоти, інфекції *Helicobacter pylori*, стресу. У рандомізованих контрольованих дослідженнях показано, що екстракт листя полину д'Аргі не поступається мізопростолу в запобіганні НПЗП-асоційованим ушкодженням слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки і що небажані явища при його прийомі зустрічаються рідше, ніж при прийомі мізопростолу.

Ключові слова: гастрит; НПЗП-гастропатії; гастропротектори; Еупатілекс

Гастрит є одним з найбільш поширених захворювань травних органів, частка якого становить до 80 % у структурі хвороб шлунка. За даними епідеміологічних досліджень, від різних варіантів гастриту страждає до 70–90 % літніх пацієнтів. Останніми роками почастишали випадки діагностики гастриту у дітей, а також зросла роль бактеріального фактора в розвитку запалення — до 90 % випадків пов'язано з хелікобактерною інфекцією. Крім того, зберігається тенденція до переважно хронічного перебігу процесу, тоді як поширеність гострих варіантів хвороби не перевищує 20 % [1].

Гастрит — це запалення слизової оболонки стінки шлунка (СОШ). Розрізняють гострі й хронічні гастрити. Гострі гастрити — це гострі захворювання, які виникають уперше, характеризуються переважно запальними змінами, що виникають унаслідок дії сильних подразників: вживання недоброякісної їжі, прийом деяких ліків, дія інфекційних агентів, інших захворювань шлунково-кишкового тракту. За відсутності лікування гострий гастрит може перейти в хронічну форму [2, 3].

Хронічний гастрит — хронічне запалення, що характеризується запально-дистрофічними змінами в сли-

зової оболонці шлунка з порушенням її фізіологічної регенерації, зменшенням кількості залозистих клітин, а при прогресуванні — атрофією залозистого епітелію, розладом секреторної, моторної та інкреторної функцій, що є основою порушень травлення і обміну речовин. Практична значимість цього захворювання визначається не тільки відповідними клінічними проявами, але і його роллю попередника більш тяжких уражень органів травлення, зокрема раку шлунка [2, 4].

Розвитку гастриту сприяє інфікування бактеріями *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), вживання алкоголю, куріння, стрес, хронічні захворювання, такі як цироз печінки і хвороба Крона, травма шлунка й використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) [6].

НПЗП являють собою клас різних за хімічною структурою ліків, об'єднаних механізмом фармакологічної дії — блокадою циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і зниженням синтезу прозапальних простагландинів. Здатність НПЗП впливати на запалення, виникнення й проведення больового сигналу, агрегацію елементів крові, неоангіогенез, клітинний апоптоз та інші процеси визначила широке коло патологічних станів, при

яких вони з успіхом призначаються. Однак, на жаль, НПЗП чинять специфічну негативну дію на шлунок з розвитком НПЗП-гастропатій, які визначаються при ендоскопічному дослідженні у вигляді ерозій і виразок шлунка і/або дванадцятипалої кишки та можуть призводити до загрозливих для життя ускладнень, таких як шлунково-кишкова кровотеча і перфорація [7].

Згідно з дослідженнями [8], у 87 % споживачів НПЗП виникають ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту різного ступеня, із них 22 % хворих перебувають у групі високого ризику шлунково-кишкових кровотеч. До п'ятого дня прийому НПЗП у кожного п'ятого пацієнта розвиваються ерозії та виразки, і частота їх виникнення зростає при використанні препаратів цієї групи понад 5 місяців [9]. У США щорічна втрата здоров'я, пов'язана з побічними ефектами НПЗП, призводить до збитку понад 4 млрд доларів, а кількість померлих при цьому перевищує смертність від бронхіальної астми й лімфогранулематозу [10].

Ризик розвитку НПЗП-гастропатій збільшується за наявності виразкового анамнезу пацієнта, одночасного прийому двох НПЗП у високих дозах тривалий час, використання кортикостероїдів, препаратів, які знижують згортання крові, інфікування *Helicobacter pylori* і похилого віку пацієнтів [8].

Патогенез НПЗП-гастропатій пов'язаний з механізмом дії препаратів цього класу — пригніченням продукції простагландинів у результаті блокади ЦОГ. Існує дві ізоформи ЦОГ: структурна (ЦОГ-1) та індукована (ЦОГ-2). При цьому основні позитивні клінічні ефекти НПЗП пов'язані з блокадою ізоферменту ЦОГ-2, а побічний ефект (гастропатія) — з інгібуванням ізоферменту ЦОГ-1 [11–13].

ЦОГ-1 відповідає за синтез простагландинів, які захищають слизову оболонку шлунка від детергентної дії соляної кислоти і пепсину, підтримують приплив крові до СОШ і стимулюють вироблення слизу й бікарбонатів. ЦОГ-2 виробляє простагландини, що спричиняють біль, запалення та імунні реакції [14, 15].

Системний вплив НПЗП на захисний бар'єр слизової оболонки здійснюється через блокаду синтезу простагландинів (PGE₂, PGI₂) і їх метаболітів (простацикліну і тромбоксану A₂) [12, 13]. Пригнічення активності ЦОГ-1 призводить до зміни метаболізму арахідонової кислоти, перемикаючи його з простагландинового на ліпоксигеназний шлях, що супроводжується виробленням лейкотрієнів [16]. Лейкотрієни викликають запалення й ішемію тканин, що призводить до пошкодження СОШ [17]. Останнє дуже важливо, тому що лейкотрієни чинять токсичну дію на СОШ, індукуючи в ній розвиток запалення за рахунок адгезії нейтрофілів до ендотелію судин.

Інгібування переважно ЦОГ-2 деякими селективними інгібіторами ЦОГ-2, крім протизапального ефекту, може викликати посилення агрегаційної активності тромбоцитів у результаті зниження синтезу простацикліну клітинами ендотелію при одночасному збереженні вироблення тромбоксану тромбоцитами, що підсилює агрегаційну активність тромбоцитів, викликаючи порушення мікрогемодинаміки.

Профілактика гострих ускладнень з боку серцево-судинної системи полягає в прийомі низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (аспірину). Але тут треба враховувати, що аспірин-ацетилована ЦОГ-2 змінює метаболічний шлях арахідонової кислоти таким чином, що під дією ферменту ліпоксигенази утворюються різні форми лейкотрієнів, які, у свою чергу, індукують запальну реакцію в СОШ. Крім того, є дані, що під дією селективного інгібітору ЦОГ-2 відбувається зниження синтезу ліпоксину, необхідного для захисту СОШ від дії ацетилсаліцилової кислоти. Усе це призводить до того, що поєднання селективного інгібітору ЦОГ-2 і низьких доз ацетилсаліцилової кислоти за своїм ульцерогенним потенціалом і частотою ускладнень не поступається звичайним неселективним НПЗП.

Виразки й ерозії при НПЗП-гастропатії локалізуються переважно в антральному відділі шлунка. Їх клінічна, а найчастіше лише ендоскопічна картина проявляється частіше в перші 1–3 місяці від початку прийому НПЗП. При цьому спостерігається невідповідність клінічної картини та вираженості ендоскопічних змін. У 81 % пацієнтів, які приймають НПЗП, гастропатії мають безсимптомний характер за рахунок анагетичного ефекту самих нестероїдних протизапальних препаратів, наявного больового синдрому, пов'язаного з основним захворюванням, або супутньої патології — захворювання серця, судин, нирок та інших органів. При клінічних проявах НПЗП-гастропатій у пацієнтів спостерігаються нудота, іноді блювання, почуття тяжкості, біль в епігастрії, здуття живота, анорексія та інші диспептичні розлади [18].

Для лікування гастритів і НПЗП-гастропатій зазвичай використовуються препарати, що знижують секрецію соляної кислоти (блокатори H₂-гістамінових рецепторів, інгібітори протонної помпи), антациди, які зв'язують соляну кислоту і знижують активність пепсину, спазмолітичні засоби, антибіотики й гастропротектори — препарати, що чинять захисну дію на слизову оболонку шлунка й кишечника.

Еупатілекс — перший український гастропротектор для створення захисного шару слизу й регенерації оболонки шлунка. Одна капсула засобу містить 60 мг густого екстракту листя полину д'Арґі (*Artemisia argyi*), який, у свою чергу, містить 0,80–2,40 % eupатиліну та 0,25–0,75 % джейсеозидину.

Батьківщиною полину д'Арґі є схід Азії, зокрема такі країни, як Корея та Японія. Він часто використовується в традиційній азіатській медицині. Завдяки флавоноїдам, що входять до складу екстракту листя полину, відбувається активація фактора захисту слизової оболонки шлунка (стимулює синтез білка й поліпшує місцеve кровопостачання), він сприяє регенерації уражених клітин та епітеліального шару слизової оболонки і дає протизапальний ефект [19].

Еупатілекс захищає слизову оболонку шлунка від різноманітних факторів агресії: нестероїдних протизапальних засобів, алкоголю, соляної кислоти, інфекції *Helicobacter pylori*, стресу. Захист слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки від впливу НПЗП забезпечується шляхом підвищеного вивільнення ен-

догенного простагландину E2 і зниження вироблення простагландину F1 α . Завдяки вираженим антиоксидантним властивостям, що запобігають перекисному окисненню ліпідів, відбувається зменшення негативного впливу *Helicobacter pylori* на СОШ. Шляхом регуляції рівнів супероксиддисмутази, малонового діальдегіду і запальних факторів Еупатілекс захищає СОШ від пошкоджувальної дії алкоголю. Біологічні компоненти полину східного стимулюють секрецію мукоцитами одного з головних факторів захисту шлунка — муцину, при цьому не впливаючи на шлункову кислотність [19].

У рандомізованому подвійному сліпому багаточетровому дослідженні, яке було проведено K.N. Lee et al. [20] на базі 9 корейських центрів, порівнювали ступінь захисту слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки після 4 тижнів лікування екстрактом листя полину *Artemisia argyi* в дозі 60 мкг або мізопростолу в дозі 200 мкг три рази на день. У дослідженні взяли участь 266 добровольців віком 18–65 років з нормальною вихідною ендоскопічною картиною, які отримували НПЗП (асеклофенак 100 мг) двічі на день протягом 4 тижнів.

Первинною кінцевою точкою був захист від уражень слизової оболонки шлунка на четвертому тижні згідно з оцінками ендоскопії від 0 до 5 балів, де 5 відповідало виразкам. Первинний аналіз визначав відсоток суб'єктів, які були захищені (0–1 бал за даними ендоскопії) після 4 тижнів прийому досліджуваного препарату. Вторинними кінцевими точками були захист від ендоскопічних уражень слизової оболонки дванадцятипалої кишки та спостережувана кількість виразок дванадцятипалої кишки на четвертому тижні.

Усі небажані явища (НЯ), про які повідомили суб'єкти або які спостерігали дослідники, реєструвалися під час усіх планових і позапланових візитів. До них належали побічні реакції на ліки, захворювання, що виникли під час дослідження, будь-які симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, а також клінічно значущі зміни в результатах фізичного огляду, життєво важливих показниках або електрокардіограмах.

Із 266 учасників 259 завершили дослідження. У групі, яка отримувала екстракт листя полину *Artemisia argyi*, 2 суб'єкти припинили прийом досліджуваного препарату через побічні явища, з групи мізопростолу п'ятеро були виключені через побічні явища, відсутність відвідувань і рішення пацієнтів.

Популяція аналізу включала 259 пацієнтів (131 у групі екстракту листя полину *Artemisia argyi* та 128 у групі мізопростолу). Рівень ендоскопічного захисту шлунка становив 87,3 % у групі екстракту полину та 95,6 % у групі мізопростолу. Різниця в показниках ендоскопічного захисту шлунка між двома групами становила –8,3 % (var = 0,001). Нижня межа 95% ДІ становила –13,9 %; це вище за –17 % і вказує на те, що екстракт листя полину *Artemisia argyi* не поступається мізопростолу.

При вторинному аналізі точні тести Фішера показали, що рівень ендоскопічного захисту дванадцятипалої кишки становив 97,7 % (130/133; 95% ДІ 93,6–99,5 %) у групі екстракту листя полину *Artemisia argyi* і 96,2 % (128/133; 95% ДІ 91,4–98,8 %) у групі мізопростолу, що вказує на відсутність різниці між двома групами

($P = 0,722$). В одного суб'єкта в групі екстракту полину до четвертого тижня розвинулася виразка дванадцятипалої кишки, тоді як у групі мізопростолу випадків виразок дванадцятипалої кишки не спостерігалось. Частота виразок дванадцятипалої кишки становила 0,76 % у групі екстракту листя полину, не відрізняючись від такої в групі мізопростолу ($P = 1,00$). Аналіз пацієнтів, які отримували терапію, продемонстрував відсутність статистично значущих відмінностей між двома досліджуваними популяціями за вторинними кінцевими точками.

Загальна частка суб'єктів з побічними ефектами, пов'язаними з прийомом препарату, становила 62,8 % (75/133 у групі екстракту листя полину *Artemisia argyi* та 92/133 у групі мізопростолу). Частота виникнення НЯ становила 56,4 % (95% ДІ 48,0–64,8 %) у групі екстракту листя полину *Artemisia argyi* та 69,2 % (95% ДІ 61,3–77,0 %) у групі мізопростолу ($P = 0,031$). Найпоширенішими НЯ в двох групах були діарея, здуття живота, біль у животі й нудота.

Автори дослідження дійшли висновку, що екстракт листя полину *Artemisia argyi* не поступається мізопростолу в запобіганні НПЗП-асоційованим ушкодженням слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки і що НЯ при його прийомі зустрічаються рідше, ніж при прийомі мізопростолу. Виходячи з цих результатів, автори рекомендують пацієнтам, яким необхідно продовжувати терапію НПЗП, лікуватися екстрактом листя полину *Artemisia argyi*, щоб запобігти шлунково-кишковій токсичності НПЗП.

Еупатілекс, у складі якого міститься 60 мг екстракту листя полину *Artemisia argyi*, може використовуватись при ураженнях слизової оболонки шлунка (ерозії, геморагії, гіперемія, набряк) при гострих і хронічних гастритах, а також гастритах, викликаних інфекцією *Helicobacter pylori* (в разі одночасного призначення лікарських засобів, що використовуються для ерадикації *Helicobacter pylori*), тільки за рекомендацією лікаря. Призначається дорослим і дітям з 12 років по 1 капсулі 3 рази на день протягом 2–4 тижнів. Подальше застосування й можливість повторного курсу рекомендовано узгоджувати з лікарем.

Висновки

— Гастрит — поширене захворювання, частка якого становить до 80 % у структурі хвороб шлунка. Найбільш поширеними є хронічні гастрити (80 %), практична значимість яких обумовлена розвитком більш тяжких уражень органів травлення, зокрема раку шлунка.

— Розвитку гастриту сприяють інфекція *Helicobacter pylori*, вживання алкоголю, куріння, стрес, хронічні захворювання, такі як цироз печінки та хвороба Крона, травма шлунка і використання нестероїдних протизапальних препаратів.

— НПЗП-гастропатія — патологія шлунка, викликана негативною дією НПЗП. Вона визначається при ендоскопічному дослідженні у вигляді ерозій і виразок шлунка і/або дванадцятипалої кишки, що можуть призводити до загрозливих для життя ускладнень, таких як шлунково-кишкова кровотеча і перфорація виразки.

— При гастритах і НПЗП-гастропатії можуть використовуватись гастропротектори — засоби, які чинять захисну дію на слизову оболонку шлунка. Еупатілекс — перший український гастропротектор для створення захисного шару слизу й регенерації оболонки шлунка, що містить 60 мг густого екстракту листя полину д'Аргі (*Artemisia argyi*).

— Еупатілекс захищає слизову оболонку шлунка від різноманітних факторів агресії: нестероїдних протизапальних засобів, алкоголю, соляної кислоти, інфекції *Helicobacter pylori*, стресу. Тому він може використовуватись при ураженнях слизової оболонки шлунка (ерозії, геморагії, гіперемія, набряк) при гострих і хронічних гастритах, гастритах, викликаних інфекцією *Helicobacter pylori* (у разі одночасного призначення лікарських засобів, що використовуються для ерадикації *Helicobacter pylori*).

— У рандомізованих контрольованих дослідженнях показано, що екстракт листя полину д'Аргі не поступається мізопростолу в запобіганні НПЗП-асоційованим ушкодженням слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки і що НЯ при його прийомі зустрічаються рідше, ніж при прийомі мізопростолу.

Список літератури

1. Гастритум. // https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya_gastroenterologia/gastritis.
2. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996. 20(10). 1161-81.
3. Класифікація гастритів. <http://diagnoz03.in.ua/gastroenterologiya/klasifikatsiya-gastritiv.html>.
4. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2013. 42(2). 211-17.
5. Причини і лікування гастриту. <https://mednews.in.ua/home/gastroenterologija/21281-prichini-i-likuvannja-gastritu>.
6. Причини хронічних гастритів. <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1561?ysclid=ln1wybly74872917836>.
7. Fries J., Kristen N., Bennet M. et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004. 50. 2433-40.

8. Sanford H. Roth. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety. *Clinical Intervention in Aging.* 2011. № 6. 125-131.

9. Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Gronroos J. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scan. J. Gastroenterol.* 2007. 42. 923-932.

10. Дябук А.И. Нестероидные противовоспалительные препараты и желудочно-кишечный тракт. *Здоров'я України. Гастроентерологія.* С. 18-20.

11. Buttgerit F., Burmester G., Simon L. Gastrointestinal toxic side effects of NSAID and cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am. J. Med.* 2001. Vol. 110. Suppl. 3A. P. 13-19.

12. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* 1996. 6(3). 489-504.

13. Mitchell J.A., Akaraseenont P., Thiemermann C., Flower R.J., Vane J.R. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1993. 90(24). 11693-97.

14. Gudis K., Sakamoto C. The role of cyclooxygenase in gastric mucosal protection. *Digestive Diseases and Sciences.* 2005. 50(1). 16-23.

15. Konturek S.J., Konturek P.C., Pawlik T., Sliwowski Z., Ochmanski W., Hahn E.G. Duodenal mucosal protection by bicarbonate secretion and its mechanisms. *J. Physiol. Pharmacol.* 2004. 55. 5-17.

16. Hudson N., Balsitis M., Everitt S., Hawkey C.J. Enhanced gastric mucosal leukotriene B₄ synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut.* 1993. 34(6). 742-47.

17. McCafferty D.M., Granger D.N., Wallace J.L. Indomethacin-induced gastric injury and leukocyte adherence in arthritic versus healthy rats. *Gastroenterology.* 1995. 109(4). 1173-80.

18. DeRuiter J. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). *Principles of Drug Action.* 2002. 2. 1-25.

19. Еупатілекс. Інструкція із застосування. <https://tabletki.ua>.

20. Lee K.N., Lee O.Y., Choi M.-J., Choi S.R., Lee D.H., Lee Y.C., Kim T.N., Choi S.C., Rew J.S. Prevention of NSAID-Associated Gastrointestinal Injury in Healthy Volunteers — A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing DA-9601 with Misoprostol. *J. Korean Med Sci.* 2011. 26(8). 1074-1080.

Підготувала Тетяна Чистик ■

T. Chistyuk

Eupatilex is a first Ukrainian mucosal protective agent for creating a protective mucus layer and regeneration of the stomach lining

Abstract. Gastritis is the most common stomach disease in which the mucous membrane is damaged. Their development is facilitated by *Helicobacter pylori* infection, alcohol consumption, smoking, stress, chronic diseases such as liver cirrhosis and Crohn's disease, gastric trauma, and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). NSAIDs have a specific negative effect on the stomach with the development of NSAID gastropathy, which is detected in endoscopic examination in the form of gastric and/or duodenal erosions and ulcers and can lead to life-threatening complications such as gastrointestinal bleeding and perforation. Eupatilex is the first Ukrainian mucosal protective agent for the creation of a protective mucus layer and regeneration of the stomach lining, which contains 60 mg of a thick extract of *Artemisia argyi* leaves.

It activates the protective factors of the gastric mucosa (stimulates protein synthesis and improves local blood supply), promotes the regeneration of damaged cells and the epithelial layer of the gastric mucosa, and has an anti-inflammatory effect. Owing to different mechanisms of action, Eupatilex protects the gastric mucosa from various aggressive factors: non-steroidal anti-inflammatory drugs, alcohol, hydrochloric acid, *Helicobacter pylori* infection, stress. In randomized controlled trials, *Artemisia argyi* leaf extract has been shown to be non-inferior to misoprostol in preventing NSAID-induced gastric and duodenal mucosal damage and to have fewer adverse events than misoprostol.

Keywords: gastritis; NSAID gastropathy; mucosal protective agents; Eupatilex

УДК 616.348.002.44:615

Есбуларді — новий пробіотичний засіб подвійної дії. Французькі сахароміцети буларді, посилені цинком

Резюме. *Нормальна мікрофлора кишечника — це збалансований кількісний та якісний склад мікроорганізмів, який забезпечує біохімічну, метаболічну та імунну рівновагу організму. При прийомі антибіотиків пригнічується ріст не тільки патогенних мікроорганізмів, але і симбіотичної мікрофлори, яка населяє шлунково-кишковий тракт, що супроводжується порушенням його моторики, дисбактеріозом, зниженням імунітету, діареєю та іншими негативними наслідками. Есбуларді — це єдина в Україні комбінація французьких *Saccharomyces boulardii* Lynside® Pro SCB 250 мг та цинку глюконату 70 мг (у перерахунку на цинк — 10 мг). *S. boulardii* мають природну стійкість до антибіотиків, сульфаніламідів та інших антибактеріальних препаратів, що дозволяє використовувати їх одночасно з курсом антибіотиків. Їх ефективність та безпека в лікуванні діареї різної етіології, у тому числі при антибіотикасоційованій діареї, доведена у багатьох клінічних дослідженнях. Цинк сприяє відновлюванню цілісності слизового бар'єра та стимулює вироблення антитіл проти кишкових патогенів.*

Ключові слова: дисбіоз; антибіотикасоційована діарея; *Saccharomyces boulardii*; цинк; Есбуларді

Нормальна мікрофлора кишечника — це збалансована екологічна система, яка представлена різноманітними мікроорганізмами окремих органів і систем, які підтримують біохімічну, метаболічну та імунну рівновагу організму, що потрібна для збереження здоров'я людини [1].

У кишечнику налічується більше ніж 400 видів мікроорганізмів — бактерій, грибів та вірусів. Більше ніж 90 % мікрофлори кишечника становлять облигатні (резидентні, обов'язкові) анаеробні мікроорганізми, 5–10 % — факультативні аеробні та умовно-анаеробні бактерії, які у разі активної колонізації (різкого збільшення чисельності) або потрапляння в невластиві їм місця можуть бути причиною розвитку захворювань. Менше ніж 1 % може припадати на транзиторну (залишкову) флору — стафілококи, клостридії, протеї тощо [2].

Мікробіом кишечника виконує цілу низку важливих функцій. Так, відомо, що кишечник є найбільшим імунним органом людини. На його слизовій оболонці знаходиться біля 80 % імунокомпетентних клітин організму, у функціонуванні яких важливу роль відіграє нормальна мікрофлора кишечника, яка бере участь у формуванні системного імунітету. Також мікробіом кишечника бере участь у процесах травлення — шляхом стимуляції перистальтики кишечника, а також сприяє перетравленню

поживних речовин. Мікробіота забезпечує в кишечнику колонізаційну резистентність — сукупність механізмів, які визначають стабільний склад мікрофлори та запобігають заселенню кишечника організму-хазяїна патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами. Вона забезпечує синтез вітамінів групи В (В₁, В₂, В₆, В₁₂), фолієвої кислоти, вітаміну К; стимулює синтез біологічно активних речовин, що впливають на функцію шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та печінки (обмін жовчних пігментів, утилізація харчових субстратів). Мікробіом кишечника здатний нейтралізувати різноманітні токсичні речовини (ксенобіотики, нітрати, гістамін, мутагенні стероїди) і таким чином захищати ентероцити та організм людини в цілому від їхнього впливу [2].

Унаслідок низки негативних факторів: особливостей харчування (дефіцит харчових волокон та надлишок рафінованих продуктів), зловживання алкоголем, фізичного та психоемоційного стресу, застосування антимікробної терапії, патології травного тракту, інфекційних захворювань — виникають кількісні та якісні порушення складу мікробіоти кишечника — дисбіоз. Клінічно він проявляється болем у животі, зниженням апетиту, метеоризмом, відрижкою, неприємним присмаком у роті, слабкістю, підвищеною нервозністю, шкірними алергічними реакціями та частими простудними захворюваннями, запором або діареєю [2].

Діарея — це розлад шлунково-кишкового тракту, який характеризується частими (більше ніж 3 рази на день) спорожненнями кишечника, рідкими, водянистими каловими масами. Найчастіше причиною гострої діареї є інфекційні збудники — віруси, бактерії, найпростіші, токсини бактерій. У туристів, які відвідують екзотичні країни, виникає діарея мандрівників. До неінфекційних факторів належать отруєння солями важких металів, грибами, прийом антибактеріальних препаратів (антибіотикасоційована діарея, ААД) [3].

Поняття антибіотикасоційованої діареї включає випадки появи рідких випорожнень у період після початку антибактеріальної терапії і аж до 4-тижневого терміну після відміни антибіотика. Розвиток ААД обумовлений тим, що антибактеріальні препарати здатні пригнічувати ріст не тільки патогенних мікроорганізмів, але і симбіотичної мікрофлори, що населяє шлунково-кишковий тракт. За даними різних авторів, частота розвитку антибіотикасоційованої діареї становить: 20–30 % при призначенні кліндаміцину та лінкоміцину, 10–25 % — амоксициліну/клавуланату, 15–20 % — цефіксиму, 5–10 % — ампіциліну, 2–5 % — цефалоспоринов (крім цефіксиму) або макролідів [4].

Розрізняють дві форми ААД — ідіопатичну та інфекційну, обумовлену мікроорганізмом *Clostridium difficile*. У розвитку ідіопатичної ААД беруть участь різні фактори — тривалий прийом антибіотиків, частіше тетрациклінів, макролідів та фторхінолонів, захворювання шлунково-кишкового тракту (виразка шлунка або дванадцятипалої кишки, хронічний коліт, хвороба Крона), незбалансоване харчування, стрес, дитячий та похилий вік [4].

Механізми розвитку ідіопатичної ААД можуть бути різними. При призначенні антибіотиків, що містять у своєму складі клавуланову кислоту, діарея може розвиватися через стимуляцію рухової активності кишечника (гіперкінетична діарея); цефоперазону і цефіксиму — за рахунок неповного всмоктування цих антибіотиків з просвіту кишечника (гіперосмолярна діарея). Однак найбільш імовірним універсальним патогенетичним механізмом розвитку ідіопатичної ААД представляється негативний вплив антибактеріальних засобів на мікрофлору, що населяє просвіт шлунково-кишкового тракту. Як можливі етіологічні фактори розглядаються *Clostridium perfringens*, бактерії роду *Salmonella*, стафілокок, протей, ентерокок. Іншим важливим наслідком порушення складу кишкової мікрофлори є зміна ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот. Їх підвищена кількість надходить у просвіт товстої кишки і стимулює секрецію хлоридів і води (секреторна діарея) [5].

ААД, яка викликана *Clostridium difficile*, має особливе клінічне значення, оскільки в тяжких випадках може призводити до розвитку псевдомембранозного коліту, для якого характерні запалення та кровотечі, можливі перфорації кишки та розвиток токсичного мегаколону. Крім прийому антибіотиків, факторами ризику нерідко є перенесена раніше ААД, тривале перебування в стаціонарі, імуносупресивна терапія, застосування назогастрального зонда, нещодавно перенесене хірургічне втручання. Під впливом антибактеріального препарату

змінюється якісно-кількісний склад мікрофлори кишечника і, як наслідок, знижується її колонізаційна резистентність. На цьому тлі відбуваються колонізація і розмноження в кишечнику токсигенного штаму *C. difficile*, який починає продукувати і виділяти екзотоксини А і В. Їх ентеро- і цитотоксична дія призводить до пошкодження колоноцитів, посилення секреції рідини в просвіт кишечника і розвитку запалення слизової оболонки товстої кишки [6, 7].

Таким чином, при ААД порушується баланс мікрофлори кишечника, що призводить до таких негативних наслідків, як диспептичні явища, порушення моторики ШКТ, зневоднення організму, розвиток дисбактеріозу та ацетонемічного синдрому, зниження специфічної та неспецифічної імунної відповіді та затяжний перебіг хвороби.

Тому при застосуванні антибактеріальних препаратів необхідно призначати пробіотичні засоби, які підтримують якісний та кількісний склад мікрофлори кишечника та запобігають розвитку ААД. У цьому відношенні великий інтерес становлять непатогенні дріжджові грибки *Saccharomyces boulardii*. *S. boulardii* живуть і розмножуються при незвично високій температурі — 37 °С, що відповідає температурному режиму в порожнині кишечника, і мають дуже високу життєздатність [8].

S. boulardii належить до аскоміцетів, які мають генетично детерміновану стійкість до майже всіх груп антибіотиків, сульфаніламідів та інших антимікробних засобів. Ця властивість принципово відрізняє їх від інших мікробних пробіотиків на основі бактерій облигатної кишкової мікрофлори (що містять біфідо- і лактобактерії, фекальний ентерокок) і дозволяє використовувати їх одночасно з курсом антибактеріальної терапії. При цьому *S. boulardii* не пригнічують ріст облигатних мікроорганізмів у порожнині кишки [9, 10].

S. boulardii стійкі до дії соляної кислоти і при щоденному прийомі виявляються у всіх відділах ШКТ. Ці дріжджі є для людини транзитною флорою, тому через 2–5 днів після закінчення прийому препарату повністю виводяться з організму без побічних явищ [11, 12].

Механізм дії *S. boulardii* визначається кількома аспектами [2]:

- антимікробною дією проти патогенної мікрофлори: *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а також *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*;

- антивірусною дією проти вірусів *Enterovirus*, *Rotavirus*;

- антитоксичною дією, яка зумовлена виробленням протеаз, що розщеплюють токсин та діють на рецептор ентероцита, з яким зв'язується токсин (особливо щодо цитотоксину А, *Clostridium difficile*);

- антисекреторною дією, яка забезпечується шляхом зниження утворення цАМФ в ентероцитах;

- трофічною дією (сприяють вивільненню сперміну і спермідину);

— імуномодуючою дією за рахунок підсилення неспецифічного імунного захисту внаслідок підвищення продукції IgA та секреторних компонентів інших імуноглобулінів;

— ферментативною дією, активність якої зумовлена підвищенням активності дисахаридаз тонкого кишечника (лактази, сахарази, мальтази).

Ефективність та безпека *S. boulardii* доведені у багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях, проведених серед дорослої та дитячої популяції з ААД.

У метааналізі G. Micklefield, який включав 5 досліджень та 1076 пацієнтів, було продемонстровано статистично вірогідне зниження ризику розвитку ААД з 17,2 до 6,7 % [12]. Це є переконливим доказом того, що дріжджові гриби *S. boulardii* ефективні в профілактиці ААД, особливо у госпіталізованих пацієнтів. Одночасне призначення антибіотиків з *S. boulardii* вірогідно знижує розвиток ААД на більше ніж 50 %.

У подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях, проведених при різних інфекціях, що потребували призначення антибіотиків, продемонстровано, що застосування *S. boulardii* знижує частоту антибіотикасоційованої діареї в 2–4 рази. Так, в одному з досліджень за участю 388 пацієнтів частота діареї в групі хворих, які приймали *S. boulardii* на тлі антибіотиків, становила 4,5 проти 17,5 % у групі плацебо. У двох інших дослідженнях (180 та 193 пацієнти) ці величини становили 9,5 проти 22 % та 7,2 проти 14,6 % відповідно [8].

У 92 дорослих пацієнтів з гострою діареєю прийом *S. boulardii* через 48 годин призводив до вірогідного зменшення числа дефекацій і зміни консистенції випорожнень порівняно з групою плацебо [13]. Подібні результати були продемонстровані у дослідженні з включенням 130 дітей віком від 3 місяців до 3 років з гострою діареєю, у якому ефективність лікування становила 85 % [14].

У дослідженні I. Castagliuolo показано, що *S. boulardii* зменшує ризик розвитку діареї з надмірним ростом небезпечної *Clostridium difficile* на 74 %, що обумовлено протеолітичним переварюванням молекул токсину А і В протеазой, що секретується [6].

Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Дитячого фонду Організації Об'єднаних Націй (ЮНІСЕФ) прийом добавок цинку сприяє зменшенню вираженості і тривалості гострої діареї [15, 16]. Цинк сприяє відновленню слизового бар'єра кишечника, стійкості шкіри та слизових оболонок до інфекцій; виробленню антитіл та циркулюючих лімфоцитів проти кишкових патогенів; впливає на активність понад 300 ферментів, на іонні канали, діючи як блокатор калієвих каналів секреції хлору, опосередкованого аденозин-3-5-циклічним монофосфатом; є важливим антиоксидантом і зберігає цілісність клітинних мембран [16].

Есбуларді («Біхелс», Україна) — це єдина в Україні комбінація французьких *Saccharomyces boulardii* Lynside® Pro SCB 250 мг та цинку глюконату 70 мг (у перерахунку на цинк — 10 мг). Цій склад рекомендований ВООЗ та Всесвітньою гастроентерологічною асоціацією

(ВГО) при діареї будь-якої етіології. *Saccharomyces boulardii* нейтралізують патогени та токсини, гальмують секрецію води та електролітів у просвіт кишечника. Цинк сприяє відновленню цілісності слизового бар'єра кишечника та стимулює вироблення антитіл проти кишкових патогенів. Природна стійкість компонентів до антибіотиків дозволяє застосовувати їх одночасно, що є великою перевагою над іншими пробіотичними препаратами. Завдяки цим властивостям Есбуларді швидко зупиняє діарею, нормалізує мікрофлору кишечника та посилює імунітет.

Показаннями до застосування Есбуларді є діарея різної етіології, дисбіоз, гостра вірусна діарея та профілактика антибіотикасоційованої діареї. Його призначення необхідно для нормалізації роботи товстого кишечника при функціональних розладах (синдром подразненого кишечника) і діареї мандрівників. Згідно з Маастрихтським консенсусом 6-го перегляду (2022), *Saccharomyces boulardii* також рекомендують в комплексній терапії хвороб шлунково-кишкового тракту, викликаних інфекцією *Helicobacter pylori*.

Есбуларді призначається дітям віком від 12 років та дорослим по 1–2 капсули 1–2 рази на добу. При гострій діареї курс прийому становить 3–5 днів, при дисбіозі, хронічному діарейному синдромі, синдромі подразненого кишечника — 10–14 днів. При ААД (та для її профілактики), псевдомембранозному коліті Есбуларді рекомендується приймати з першого дня і протягом усього терміну приймання антибіотиків. Максимальний термін застосування — 30 днів.

Висновки

— Мікробіота кишечника — це полікомпонентна, збалансована екологічна система, представлена мікроорганізмами, що живуть у нашому організмі та виконують низку функцій для нього.

— При прийомі антибактеріальних препаратів в середньому у 30 % випадків можливий розвиток антибіотикасоційованої діареї, при якій порушується баланс мікрофлори кишечника, що призводить до негативних наслідків: диспептичних явищ, порушення моторики ШКТ, зневоднення організму, розвитку дисбактеріозу, ацетонемічного синдрому, зниження специфічної та неспецифічної імунної відповіді та важкого перебігу хвороби.

— Есбуларді («Біхелс», Україна) — це єдина в Україні комбінація французьких *Saccharomyces boulardii* Lynside® Pro SCB 250 мг та цинку глюконату 70 мг (у перерахунку на цинк — 10 мг). Такий склад рекомендований ВООЗ та ВГО при діареї будь-якої етіології.

— *S. boulardii* мають природну стійкість до антибіотиків, сульфаніламідів та інших антибактеріальних препаратів, що принципово відрізняє дріжджі *S. boulardii* від пробіотиків на основі біфідобактерій і лактобацил і дозволяє використовувати їх одночасно з курсом антибіотиків. Їх ефективність та безпека в лікуванні діареї різної етіології, у тому числі ААД, доведена у багатьох клінічних дослідженнях. Цинк сприяє відновленню цілісності слизового бар'єра та стимулює вироблення антитіл проти кишкових патогенів.

Список літератури

1. Роль нормальної мікрофлори у функціонуванні товстої кишки. <https://studfile.net/preview/7395512/page:3/>.
2. Ткаченко Т. Кишкова мікробіота та травлення. <https://fp.com.ua/articles/kyshkova-mikrobiota-i-travlennya/>.
3. Діарея. <https://into-sana.ua/enc/diareya/>.
4. Кушнір І.Е. Антибіотикоасоційована діарея. Ліку України. 2008. № 3(119).
5. Bergogne A., Berezin D. Treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Int J Antim Agents*. 2000. 16. 521-6.
6. Castagliuolo I., Qiu B.S., Lament J.T., Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun*. 1996. 64. 5225-32.
7. Barlett J.G. Antibiotic-associated diarrhoea. *N Engl J Med*. 2002. 346. 334-339.
8. *Saccharomyces boulardii* в гастроентерологічній практиці. <https://www.lvrach.ru/2009/05/9228940?ysclid=lmrqzbf9m498928564>.
9. Saavedra J., Bauman N., Oung I. et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus Thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet*. 1994. 344. 1046-9.
10. Dinleyici E.C., Eren M., Ozen M. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. *Expert Opin Biol Ther*. 2012. 12 (4). 395-410.
11. Elmer G.W., Corner G., McFarland L.V. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA*. 1996. 275. 870-6.
12. Micklefield G. *Saccharomyces boulardii* in the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea. *MMW Fortschr Med*. 2014. 156 Suppl 1. 18-22.
13. McFarland L.V. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*. 2010. 16(18). 2202-22.
14. Cetina-Sauri et al. Therapeutic evaluation of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhea. *Annales Pediatrice*. 1994. 41 (6). 397-400.
15. Implementing the new recommendations on the clinical management of diarrhoea. Produced by the World Health Organization. 2006.
16. Lazzerini M., Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Issue 12.
17. Інструкція до застосування Есбуларді. <https://tabletki.ua/Есбуларду/1072572/>.

Підготувала **Тетяна Чистик** ■

T. Chistyuk

Esbulardi is a new dual action probiotic. French *Saccharomyces boulardii* enriched with zinc

Abstract. Normal gut microbiota is a balanced quantitative and qualitative composition of microorganisms that maintains the biochemical, metabolic and immune balance of the body. Antibiotics suppress the growth of not only pathogenic microorganisms, but also symbiotic microflora that inhabits the gastrointestinal tract, which is accompanied by impaired motility, dysbiosis, decreased immunity, diarrhea and other negative consequences. Esbulardi is the only combination of French *Saccharomyces boulardii* Lynside® Pro SCB 250 mg and zinc gluconate 70 mg (equivalent to 10 mg of zinc) in

Ukraine. *S.boulardii* have a natural resistance to antibiotics, sulfonamides and other antibacterial drugs, which allows using them simultaneously with a course of antibiotics. Their effectiveness and safety in the treatment of diarrhea of various etiologies, including antibiotic-associated diarrhea, has been proven in many clinical studies. Zinc helps restore the integrity of the mucous barrier and stimulates the production of antibodies against intestinal pathogens.

Keywords: dysbiosis; antibiotic-associated diarrhea; *Saccharomyces boulardii*; zinc; Esbulardi

ESBULARDI
ЕСБУЛАРДІ™



НОВИЙ ПРОБІОТИЧНИЙ КОМПЛЕКС ПОДВІЙНОЇ ДІЇ! САХАРОМІЦЕТИ БУЛАРДІ З ДОДАВАННЯМ ЦИНКУ!

 **Lynside** PRO SCB

В 1 капсулі міститься:

- сахароміцети буларді Lynside® Pro SCB – 250 мг
- цинк – 10 мг

ПОДВІЙНА ДІЯ!



- Має виражену антидіарейну дію
- Нормалізує мікрофлору кишечника
- Посилює імунний захист
- С.буларді входять в протокол лікування захворювань, викликаних *H.pylori*



ДОЗВОЛЕНЕ ОДНОЧАСНЕ ЗАСТОСУВАННЯ З АНТИБІОТИКАМИ!



2020
2019
2018
2017
2016
ВІБІР
СПОЖИВАЧА
КОМПАНІЯ
РОКУ
ПІДПРИЄМСТВО
ГАРАНТ 2021

Дієтична добавка «Есбуларді», ТУ У 10.В-38439061-002-2015. Не є лікарським засобом. Без ГМО. Інформація про дієтичну добавку «Есбуларді» призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях та симпозиумах, присвячених медичній тематиці. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які надають до неї доступ невизначеному колу осіб, заборонено. Перед призначенням необхідно ознайомитися із текстом вжиткування, вказаним на упаковці «Есбуларді», та листком-вкладлишм всередині упаковки. Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника: ТОВ «БІХЕЛС», Україна, 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 3, оф. 41; тел. +38 044 592 68 62; www.bhehealth.com.ua



PANTOPHYTOL
ПАНТОФІТОЛ™




**НОВИЙ РОСЛИННИЙ КОМПЛЕКС З ПОТРІЙНИМ МЕХАНІЗМОМ ДІЇ
ПРИ ФУНКЦІОНАЛЬНІЙ ДИСПЕПСІЇ**

1 капсула Пантофітолу містить:
сухий екстракт бульби рясту – 25 мг;
сухий екстракт насіння іпомея ніл – 5 мг

ПРИ НАСТУПНИХ СИМПТОМАХ:

- важкість після їжі
- раннє насичення
- печіння у верхній частині живота
- біль в епігастрії
- здуття

 По
1 капсулі

 2-3 рази на добу
за 20-30 хв до їжі

 Протягом
4 тижнів

ДІЄ НА МНОЖИННІ ЦІЛІ ПРИ ВИНИКНЕННІ ФД!



2020 ВИБІР
2019 СПОЖИВАЧА
2022 КОМПАНІЯ
2021 РОКУ
ПІДПРИЄМСТВО
ГАРАНТ 2021

Дієтична добавка «Пантофітол», ТУ У 10.8-38639061-002:2015. Не є лікарським засобом. Без ГМО. Інформація про дієтичну добавку «Пантофітол» призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях та симпозиумах, присвячених медичній тематиці. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які надають до неї доступ невизначеному колу осіб, заборонено. Перед призначенням необхідно ознайомитися із текстом етикетування, вказаним на упаковці «Пантофітолу», та листком-вкладішем всередині упаковки. Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника: ТОВ «БІХЕЛС», Україна, 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 3, оф. 41; тел. +38 044 592 68 62; www.behealth.com.ua



УДК 616.33-009-02.615.85

Пантофітол — новий рослинний засіб для зменшення симптомів функціональної диспепсії

Резюме. Функціональна диспепсія (ФД) — це поширена патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Основними механізмами її розвитку є порушення моторики (уповільнення евакуаторної функції, порушення адаптивної релаксації) і сенситивність шлунка (вісцеральна гіперчутливість до розтягування та інших стимулів). З метою багатоцільового впливу на всі мішені ФД був розроблений Пантофітол («Біхелс», Україна) — рослинний комплекс, до складу якого входить екстракт бульби рясту (*Corydalis yanhusuo*) та насіння іпомея ніл (*Pharbitis nil choisy*). Пантофітол є рослинною альтернативою інгібіторам протонної помпи та прокінетикам, яка може застосовуватися при симптомах ФД. Завдяки впливу на дофамінові D_2 - та серотонінові рецептори він реалізує прокінетичну дію, забезпечує розслаблення дна шлунка та зменшує вісцеральну чутливість, що клінічно проявляється полегшенням епігастрального болю і печіння, а також зменшенням важкості в шлунку. Доказова база підтверджує ефективність Пантофітолу при симптомах функціональної диспепсії. Порівняльні дослідження показали, що комплекс екстракту бульби рясту та екстракту насіння іпомея ніл є не менш ефективним та безпечним порівняно з іншими засобами, як-от пантопрозол та ітоприд, які зазвичай використовуються для лікування функціональної диспепсії. При призначенні Пантофітолу значно поліпшуються загальні та індивідуальні симптоми та якість життя пацієнтів з ФД.

Ключові слова: функціональна диспепсія; інгібітори протонної помпи; прокінетики; Пантофітол; рослинна альтернатива

На сьогодні функціональна диспепсія (ФД) є однією з найбільш поширених патологій верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Згідно з результатами епідеміологічних і популяційних досліджень встановлено, що у світі поширеність ФД серед дорослого населення досягає 15–20 % з щорічним показником захворюваності 1–6 % [1–3]. Жінки страждають на ФД в 1,5 раза частіше за чоловіків (24,4 і 16,6 %); основний віковий контингент, у якого виявляється це захворювання, становлять особи 12–40 років [33].

У країнах Західної Європи частота ФД серед дорослого населення коливається від 25–28 до 43–52 % (Данія, Швеція, Норвегія, Велика Британія) [4]. Така ж невтішна ситуація в нашій країні, де поширеність ФД сягає 30–40 %, однак реальна кількість пацієнтів може бути значно більшою, оскільки приблизно 50 % пацієнтів з ФД практикують самолікування, у більшості випадків користуючись порадами фармацевта місцевої аптеки, і лише один з чотирьох пацієнтів звертається за консультацією до лікаря [5]. У звітах лікарів первинної медичної допомоги з диспансерної патології домінує діагноз «хронічний гастрит», який є неправомірним без гістологічного дослідження гастробіопатів, що зде-

більшого не проводиться. Отже, слід очікувати, що поширеність диспепсії в Україні значно перевищує дані офіційної статистики [5].

Слід відмітити, що у хворих з функціональною диспепсією значно знижується якість життя, що пов'язано з болями в животі та іншими симптомами захворювання, з неможливістю вживати певні продукти і напої, з проблемами соціального характеру. Причому ступінь зниження якості життя у цих хворих порівнянний з таким при органічній патології верхніх відділів травного тракту [34, 35] або навіть при таких захворюваннях, як бронхіальна астма [36] і запальні захворювання кишечника [37].

Усе це визначає актуальність проблеми ФД, а також потребує своєчасної діагностики, пошуку та використання оптимальних шляхів лікування пацієнтів з цією патологією.

Дефініція, види та причини функціональної диспепсії

У 2016 р. міжнародною групою експертів були переглянуті критерії діагностики і тактики лікування функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту (Римські критерії IV) на основі результатів останніх

фундаментальних і клінічних досліджень, систематичних оглядів і метааналізів, присвячених вивченню розглянутої проблематики [6].

Відповідно до Римських критеріїв IV, діагноз «функціональна диспепсія» рекомендується застосовувати для визначення захворювання неорганічної природи, що перебігає з типовим синдромом диспептичних скарг (епігастральний біль, раннє насичення, відчуття переповнення після їжі, епігастральна печія), які турбують пацієнта не менше ніж 12 тижнів (не обов'язково послідовних) протягом останніх 6 місяців, і яке не є проявом органічної патології, що могла б спричинити вказані диспептичні симптоми [7].

Залежно від характеру клінічної картини диспептичних порушень відповідно до Римських критеріїв IV виділяють 2 основні клінічні варіанти ФД: синдром епігастрального болю (СЕБ) та постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС). Для встановлення діагнозу вважається актуальним наявність симптомів протягом останніх 3 місяців [8].

При ПДС ознаки неблагополуччя проявляються відчуттям переповненого шлунка при прийомі звичайної порції їжі. Цей симптом з'являється раз на тиждень або частіше. Друга ознака — раннє насичення, тобто неможливість доїсти звичайну порцію. Також можлива поява нудоти відразу після їжі і епізодичної сильної відрижки. Іноді можуть виникати помірні болі в ділянці шлунка [9].

При СЕБ болі в епігастрії виникають раз на тиждень або частіше і можуть бути ниючими або пекучими. Біль чітко локалізований, нікуди не віддає і не зміщується. Зона болючості при цьому не розширюється. Біль не пов'язаний з проходженням їжі в системі травлення і не схожий на той, що виникає при порушенні жовчних шляхів [9].

ФД — це мультифакторне захворювання. Велике значення в першу чергу надається різним розладам психологічного характеру. Украй високий ризик виникнення ФД у людей, схильних до тривожності, з лабільною психікою і у тих, хто легко втрачає контроль над собою у стресових умовах. Нерідко він поєднується з розладами в сексуальній сфері, що свідчить про серйозний вплив психіки на хворобу.

Також до факторів ризику, які сприяють розвитку ФД, відносять: куріння (порушує нормальну моторику травної системи); алкоголь (впливає на нервову систему); гостру їжу (подроздражує рецептори слизової оболонки ШКТ); регулярний прийом НПЗЗ (аспірин, ібупрофен, диклофенак тощо) [10].

Нормальна фізіологія шлунка та зміни у ньому при ФД

Після того, як їжа потрапляє в шлунок, відбувається релаксація проксимальних відділів шлунка (акомодація), що призводить до утворення резервуару для харчової кашки та збільшення об'єму шлунка без підвищення внутрішньошлункового тиску. Далі тонус шлунка послідовно відновлюється, сприяючи його спорожненню.

При ФД відбувається порушення моторики (уповільнення евакуаторної функції, порушення адаптивної релаксації) і чутливості шлунка (вісцеральна

гіперчутливість до розтягування та інших стимулів), які вважаються одними з основних патофізіологічних ланок розвитку ФД.

Уповільнення евакуаторної функції шлунка розглядається як один з провідних механізмів генерації симптомів при ФД. Згідно з низкою досліджень, цей механізм виявляється у 20–50 % пацієнтів з ФД [14–16]. У великих дослідженнях, що включали 343, 344 і 392 пацієнти, уповільнення евакуаторної функції шлунка реєструвалося у 33,5, 30 і 23 % відповідно [11–13]. В одному з найбільших метааналізів (868 пацієнтів із симптомами диспепсії та 397 осіб контрольної групи) продемонстровано, що функція спорожнення шлунка суттєво уповільнена приблизно у 40 % пацієнтів з ФД [16]. У низці масштабних досліджень продемонстровано значну поширеність таких симптомів, як нудота, блювання, постпрандіальне відчуття переповнення у пацієнтів зі зниженою евакуаторною функцією шлунка [17–19].

Іншим механізмом розвитку симптомів при ФД є *порушення релаксаційної акомодації* шлунка, при якому не відбувається адекватного розслаблення проксимального відділу, що призводить до швидкого потрапляння їжі в антральний відділ, його розтягування і появи симптоматики захворювання [20]. У пацієнтів з ФД при проведенні сцинтиграфії та ультрасонографії шлунка, як правило, виявляється порушений внутрішньошлунковий розподіл їжі, з переважаючим накопиченням хімусу в дистальному відділі [21, 22]. Загалом порушення релаксаційної акомодації шлунка виявляється приблизно у 40 % пацієнтів з ФД [23, 24]. В одному з ранніх досліджень при аналізі взаємозв'язку порушення акомодації шлунка і симптому раннього насичення цей патофізіологічний механізм був виявлений більше ніж у 90 % пацієнтів з діагностованою ФД проти 40 % у групі контролю [23, 25].

Окрім порушень моторики шлунка, ключову роль у патогенезі ФД відіграє явище *вісцеральної гіперчутливості* [9]. Деякі дослідження чітко продемонстрували, що пацієнти з ФД мають підвищену чутливість до розтягування проксимального відділу шлунка [26, 27]. У низці досліджень вісцеральна гіперчутливість до розтягнення шлунка виявлялася у 34–66 % пацієнтів, які страждали на ФД [28–30]. У систематичному аналізі 160 пацієнтів з ФД і 80 осіб групи контролю продемонстровано, що вісцеральна гіперчутливість до розтягування шлунка асоційована з такими симптомами, як відрижка і біль після прийому їжі [29].

Діагностика функціональної диспепсії

При первинному прийомі необхідний детальний збір анамнезу та клінічне обстеження для виключення симптомів тривоги. Для функціонального генезу диспепсії характерна тривала наявність симптомів різного ступеня вираженості без істотного погіршення загального стану. При цьому значна частина хворих настільки звикає до симптомів диспепсії, що часто не сприймає їх як прояв будь-якої хвороби, а для усунення неприємних відчуттів без консультації лікаря приймає різні лікарські препарати (антациди, спазмолітики, анальгетики). Приводами для звернення по медичну допомогу зазвичай

є страх можливого серйозного захворювання, посилення симптоматики або поява нових скарг, як правило, на тлі нервово-емоційних переживань.

Особливу увагу необхідно звернути на спосіб життя пацієнта, наявність і частоту стресових ситуацій. Для функціонального генезу типовими є душевні переживання і майже обов'язкові вказівки пацієнта на те, що переживання при конфліктах, психічні та фізичні перевантаження взаємопов'язані зі шлунковими симптомами.

Також необхідно звернути увагу на низку ознак, які сигналізують про наявність органічної патології: зменшення маси тіла без видимих причин, персистуюче блювання, гастроінтестинальна втрата крові, анемія, прогресуюча дисфагія, нічна діарея, нічний біль, незрозуміле підвищення температури тіла, вік старше 40 років, лімфаденопатія, утворення в животі, що пальпується [4, 5].

Для виключення діагнозу органічної патології призначаються додаткові дослідження [4, 5]:

- загальний аналіз крові і сечі, біохімія крові;
- копрограмма;
- езофагогастродуоденоскопія, яка за необхідності супроводжується взяттям шматочка тканини на гістологічне дослідження;
- тестування на наявність хелікобактерної інфекції;
- УЗД органів черевної порожнини (печінка, жовчовивідні шляхи, підшлункова залоза).

Відсутність відхилень від норми за результатами всіх проведених досліджень та огляду хворого змушує замислитись саме про один з варіантів функціональної диспепсії.

Профілактичні заходи при функціональній диспепсії

До заходів первинної профілактики відносяться рекомендації щодо способу життя і дієти та певні психологічні настанови:

1. Збалансоване харчування, корекція маси тіла, уникнення переїдання.
2. Уникнення факторів, які провокують порушення травлення: паління, надмірне вживання алкоголю, шоколаду, жирної, гострої, незвичної їжі, кави, чаю.
3. Уникнення стресових ситуацій у житті.

На сьогодні не існує переконливих доказів, які підтверджують ефективність рекомендацій щодо ролі дієти, психотерапії і способу життя при лікуванні ФД, але, на думку експертів, вони мають входити до завдань загального цільового консультування пацієнтів сімейним лікарем.

Протоколи і рекомендації щодо лікування функціональної диспепсії (7, 31, 32)

Принципи ведення і лікування пацієнтів з ФД схожі в різних міжнародних протоколах: Європейська асоціація гастроентерологів (UEG) і Європейське товариство нейрогастроентерології та моторики (ESNM), Американська та Канадська колегія гастроентерологів, Британська асоціація гастроентерологів, науково обґрунтовані клінічні настанови щодо функціональної диспепсії (2021) рекомендують при зверненні пацієнта

із симптомами ФД першочергово пройти обстеження на наявність *H. pylori*. При її виключенні, згідно з протоколом лікування, призначаються препарати першої лінії (інгібітори протонної помпи (ІПП), прокінетики та їх комбінації). При неефективності препаратів першої лінії використовується терапія другої лінії (антидепресанти).

Але лідери думок по всьому світу сходяться в тому, що засіб, який зможе модулювати кілька механізмів, буде більш перспективним, ніж препарат, високоселективний до одного механізму, і що новий препарат для лікування ФД повинен бути спрямований на всі патофізіологічні цілі або більшість із них (Samillers et al., 2006).

Наразі основними препаратами, які призначають для лікування ФД, є шлунково-кишкові прокінетики. Після відміни цизоприду через його серцево-судинні побічні ефекти було розроблено кілька прокінетичних агентів, які мають менші ризики. Були численні спроби розробити новий засіб для лікування функціональної диспепсії. Основною кінцевою точкою клінічних випробувань були поліпшення симптомів і корекція патофізіологічних причин, як-от затримка випорожнення шлунка, порушення його акомодатії та вісцеральна гіперчутливість. Деяким вдалося продемонструвати ефективність і вийти на ринок.

У Південній Кореї компанія Dong-A Pharmaceutical розробила та випустила новий оригінальний рослинний препарат для лікування ФД — Мотилітон (кодова назва DA-9701). У травні 2011 року цей препарат отримав схвалення від KFDA (Корейського управління з контролю за продуктами й ліками) щодо застосування нових лікарських засобів (NDA). До складу Мотилітону входить екстракт бульби рясту (*Corydalis yanhusuo*) та екстракт насіння іпомеї ніл (*Pharbitis nil choisy*). Цей рослинний препарат має численні механізми дії, як-от прокінетична дія, акомодатія шлунка тощо. Крім того, він забезпечує посилене спорожнення шлунка та транзит шлунково-кишковим трактом. Профіль безпеки DA-9701 також є кращим, ніж інші методи лікування [32].

Бульба рясту використовувалася в традиційній медицині для лікування виразки шлунка (Soji et al., 1969), дванадцятипалої кишки (Kamiganchi and Iwasa, 1994) і дисменореї (Sia et al., 2006). Крім того, вона призначалась як спазмолітичний засіб при болях у животі, який надає аналгетичну та протизапальну дію (Ding et al., 2007).

Через знеболювальну дію на черевну порожнину та проносний ефект (Kumar et al., 2009) насіння іпомеї ніл широко застосовували в китайській медицині. Екстракт насіння іпомеї ніл призначався для стимуляції та посилення перистальтики кишечника.

В Україні для зменшення симптомів ФД з'явився новий засіб Пантофітол («Біхелс», Україна) — рослинний комплекс, до складу якого входить екстракт бульби рясту (*Corydalis yanhusuo*) та екстракт насіння іпомеї ніл (*Pharbitis nil choisy*), які вже багато років використовуються в азійській медицині. Цей комплекс екстрактів поліпшує не тільки загальні та індивідуальні симптоми при ФД, але і якість життя пацієнтів.

Пантофітол — це рослинна альтернатива ІПП та прокінетикам для стартової терапії у пацієнтів з функціональною диспепсією. Він впливає на дофамінові D₂- та серотонінові рецептори, що беруть участь у регуляції моторики шлунково-кишкового тракту, поліпшує релаксаційну акомодацию, знижує тонус дна шлунка та вісцеральну гіперчутливість. Завдяки цьому Пантофітол полегшує епігастральний больовий синдром та печіння, а також зменшую важкість в шлунку.

Головною відмінністю Пантофітолу від інших засобів є його комплексна дія щодо зменшення симптомів функціональної диспепсії. Класичні засоби (ІПП, прокінетики, антидепресанти) у більшості діють лише на один механізм виникнення хвороби, тоді як Пантофітол впливає на кілька механізмів одночасно, забезпечуючи більш ефективну комплексну дію. Також перевага Пантофітолу в тому, що його можна рекомендувати пацієнтам для полегшення симптомів ФД при первинному зверненні, поки пацієнт проходить обстеження на наявність *H. pylori*, оскільки препарат не маскує її на відміну від ІПП.

Вплив екстракту бульби рясту та екстракту насіння іпомея ніл на спорожнення шлунка оцінювали не тільки в нормальному стані, але й з уповільненням спорожнення шлунка, індукованим апоморфіном, цисплатином, опіоїдами та клонідином. Комплекс екстрактів значно відновлював спричинену прийомом цих препаратів гіпомоторику антрального відділу шлунка в періоди до та після прийому їжі. Крім того, при спричиненій опіоїдами кишкової дисфункції було відновлено затримку шлунково-кишкового тракту та збільшено виділення калу. Застосування екстракту бульби рясту та екстракту насіння іпомея ніл також поліпшувало уповільнене спорожнення шлунка, викликане стресом [38].

Така дія Пантофітолу пов'язана з тим, що діючі речовини мають високу спорідненість з декількома рецепторами, пов'язаними з функцією ШКТ. Вони поліпшують спорожнення шлунка та шлунково-кишковий транзит через антагонізм дофаміну D₂ та агонізм 5-HT₄.

Реакція акомодатії шлунка дозволяє розслабити проксимальний його відділ, щоб забезпечити простір для прийому їжі без підвищення шлункового тиску. Екстракт бульби рясту та екстракт насіння іпомея ніл полегшував порушення податливості шлунка після індукції стресу та розслаблював проксимальний відділ шлунка через агонізм 5-HT_{1A}. Відомо, що агонізм 5-HT_{1A} та 5-HT₇ рецепторів забезпечує розслаблення дна шлунка через активацію шляху оксиду азоту і зменшує вісцеромоторну реакцію на шкідливе колоректальне розтягнення через розслаблення гладкої мускулатури [38].

Вісцеральна гіперчутливість є однією з провідних мішеней при розробці ліків при ФД. При вісцеральній гіперчутливості больові сигнали передаються від периферичних ділянок до спинного мозку (спинний кінцевий ганглії), де інформація обробляється для передачі в центральну нервову систему. Екстракт бульби рясту та екстракт насіння іпомея ніл у дослідженні доказав ефективне зменшення вісцеральної гіперчутливості та зменшення болю [38].

Пантофітол — доведена ефективність та безпека для полегшення симптомів ФД

Ефективність монотерапії комплексами екстрактів бульби рясту (*Corydalis yanhusuo*) та насіння іпомея ніл (*Pharbitis nil choisy*) (кодова назва DA-9701) при функціональній диспепсії була порівняна з пантопразолом, а також з комбінацією цього комплексу екстрактів та пантопразолу.

Згідно з даними клінічного дослідження, у якому взяли участь 389 пацієнтів, було встановлено, що загальне симптоматичне поліпшення становило 60,5 % у групі, що використовувала комплекс екстрактів бульби рясту та насіння іпомея ніл; 65,6 % у групі пантопразолу та 63,5 % — у групі, яка приймала комплекс екстрактів бульби рясту та насіння іпомея ніл + пантопразол за 5-бальною шкалою Лайкерта на 4-й тиждень, причому без істотної різниці між цими трьома групами ($p = 0,685$). Поліпшення симптомів, виміряне бінарним результатом, було значною мірою досягнуто в кожній з трьох груп, але не відрізнялося між групами. Пацієнти в усіх групах повідомляли про значне поліпшення та зменшення симптомів відповідно до підтипів функціональної диспепсії ($p < 0,001$), але істотних відмінностей між трьома групами не було.

Таким чином, екстракт бульби рясту та екстракт насіння іпомея ніл поліпшує загальні й індивідуальні симптоми та якість життя пацієнтів із ФД. Ефективність монотерапії DA-9701, порівнянна з пантопразолом, демонструє, що немає адитивного ефекту при комбінації DA-9701 і пантопразолу у пацієнтів із ФД [39].

Рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження було проведене для порівняння безпеки та ефективності DA-9701 й ітоприду гідрохлориду у пацієнтів із ФД. При дослідженні випадковим чином розподілили 464 пацієнтів, 455 із них мали добрі результати лікування. Різниця зміни сумарної оцінки 8 симптомів між 2 групами становила 0,62, що вказує на те, що DA-9701 не поступається ітоприду гідрохлориду. Загальний рівень відповіді на лікування не відрізнявся між групами.

Коли відповідач був визначений як отримавший ≥ 5 за 7-бальною шкалою Лайкерта, показники відповіді становили 37 % у групі DA-9701 та 36 % у групі ітоприду. Пацієнти, які приймали DA-9701, мали подібний середній відсоток днів з адекватним поліпшенням протягом 4-тижневого періоду лікування порівняно з тими, хто приймав ітоприд (56,8 проти 59,1 %). Обидва препарати підвищили оцінку NDI для 5 доменів без будь-якої різниці в змінах оцінки NDI між групами. Профіль безпеки між групами був порівнянний.

Автори дослідження дійшли висновку, що DA-9701 значно зменшує симптоми у пацієнтів із ФД. У дослідженні він показав не меншу ефективність порівняно з ітопридом при порівнянні безпеці [40].

Висновки

— Функціональна диспепсія є однією з найбільш поширених патологій верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, яка значно погіршує якість життя пацієнтів. Вплив диспептичних симптомів на якість життя

у пацієнтів з ФД можна порівняти з хронічними органічними захворюваннями, як-от бронхіальна астма та запальні захворювання кишечника.

— Основними механізмами розвитку ФД є уповільнення евакуаторної функції, порушення адаптивної релаксації та вісцеральна гіперчутливість. На всі ці мішені ефективно діє Пантофітол («Біхелс», Україна) — рослинний комплекс, до складу якого входить екстракт бульби рясту (*Corydalis yanhusuo*) та екстракт насіння іпомея ніл (*Pharbitis nil choisy*).

— Пантофітол — це рослинна альтернатива ІПП та прокінетикам, може призначатися для стартової терапії пацієнтам з ФД. Він має багатоцільову дію, впливаючи на рецептори, які беруть участь у регуляції моторики ШКТ, розслабляє дно шлунка, зменшує вісцеральну гіперчутливість. Завдяки цьому він полегшує епігастральний больовий синдром та печіння, а також зменшує важкість в шлунку.

— Доказова база підтверджує ефективність Пантофітолу при функціональній диспепсії. Порівняльні дослідження показали, що комплекс екстракту бульби рясту та екстракту насіння іпомея ніл є не менш ефективним та безпечним порівняно з іншими засобами, як-от пантопризол та ітоприд, які зазвичай використовуються для лікування функціональної диспепсії.

— На відміну від ІПП та прокінетиків Пантофітол діє відразу на три механізми розвитку симптомів ФД. При цьому його застосування безпечне, тоді як ІПП та прокінетики мають обмеження та протипоказання до їх призначення при супутній патології.

Список літератури

1. Agreus L. *Natural history of dyspepsia*. *Gut*. 2002. Vol. 50 (Suppl. 4). iv2-iv9.
2. El-Serag H.B., Talley N.J. *Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004. Vol. 19. P. 643-654.
3. Tack J. *Dyspepsia*. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2015. Chap. 14.
4. Сірчак Є.С. Функціональна диспепсія у призмі Римських крупеїїв IV. <https://health-ua.com/article/4316-funkcionalna-dispepsya-uprizm-rimskih-kriteriv-V>.
5. Роль фітотерапії у лікуванні та профілактиці захворювань органів травлення. Раціональна фітотерапія хронічного гастриту. https://phytoexpert.com.ua/lectures/lectures_22/pdf/lecture_22.pdf.
6. Drossman D.A. *Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV*. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. P. 1262-1279.
7. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. *Gastrointestinal Disorders*. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150(6). P. 1380-1392.
8. Диспепсія. <https://studfile.net/preview/1902947/>.
9. Vanheel H., Farré R. *Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013. Vol. 10(3). P. 142-149.
10. Jung H.K., Talley N.J. *Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift*. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018. 24(3). 345-354.
11. Maes B.D., Ghoo Y.F., Hiele M.I., Rutgeerts P.J. *Gastric emptying rate of solids in patients with nonulcer dyspepsia*. *Dig Dis Sci*. 1997. Vol. 42(6). P. 1158-1162.
12. Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A. et al. *Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia*. *Gastroenterology*. 1996. Vol. 110(4). P. 1036-1042.
13. Sarnelli G., Caenepeel P., Geypens B. et al. *Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia*. *Am J Gastroenterol*. 2003. Vol. 98(4). P. 783-788.
14. Rahim M.K., Durr-e-Sabih, Mateen A. et al. *Studies of gastric emptying time in patients with non-ulcer dyspepsia*. *Nucl Med Commun*. 2007. Vol. 28. P. 852-858.
15. Maes B.D., Ghoo Y.F., Hiele M.I., Rutgeerts P.J. *Gastric emptying rate of solids in patients with nonulcer dyspepsia*. *Dig Dis Sci*. 1997. Vol. 42(6). P. 1158-1162.
16. Quartero A.O., de Wit N.J., Lodder A.C. et al. *Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis*. *Dig Dis Sci*. 1998. Vol. 43(9). P. 2028-2033.
17. Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A. et al. *Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia*. *Gastroenterology*. 1996. Vol. 110(4). P. 1036-1042.
18. Sarnelli G., Caenepeel P., Geypens B. et al. *Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia*. *Am J Gastroenterol*. 2003. Vol. 98(4). P. 783-788.
19. Perri F., Clemente R., Festa V. et al. *Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of Helicobacter pylori infection and delayed gastric emptying*. *Am J Gastroenterol*. 1998. Vol. 93(11). P. 2082-2088.
20. Piessevaux H., Tack J., Walrand S. et al. *Intragastric distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms*. *Neurogastroenterol. Motil*. 2003. Vol. 15. P. 447-455.
21. Gilja O.H., Hausken T., Wilhelmssen I., Berstad A. *Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia*. *Dig Dis Sci*. 1996. Vol. 41(4). P. 689-696.
22. Troncon L.E., Rosa-e-Silva L., Oliveira R.B. et al. *Abnormal intragastric distribution of a liquid nutrient meal in patients with diabetes mellitus*. *Dig Dis Sci*. 1998. Vol. 43(7). P. 1421-1429.
23. Tack J., Piessevaux H., Coulie B. et al. *Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia*. *Gastroenterology*. 1998. Vol. 115(6). P. 1346-1352.
24. Kim D.Y., Delgado-Aros S., Camilleri M. et al. *Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia*. *Am J Gastroenterol*. 2001. Vol. 96(11). P. 3099-3105.
25. Bookstand G.E., Hirsch D.P., Kuiken S.D. et al. *The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspepsia*. *Am J Gastroenterol*. 2002. Vol. 97(1). P. 40-48.
26. Vandenberghe J., Vos R., Persoons P. et al. *Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways?* *Gut*. 2005. Vol. 54. P. 914-919.
27. Tack J., Caenepeel P., Fischler B. et al. *Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia*. *Gastroenterology*. 2001. Vol. 121(3). P. 526-535.
28. Boeckxstaens G.E., Hirsch D.P., Kuiken S.D. et al. *The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspepsia*. *Am J Gastroenterol*. 2002. Vol. 97(1). P. 40-48.
29. Tack J., Caenepeel P., Fischler B. et al. *Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia*. *Gastroenterology*. 2001. Vol. 121(3). P. 526-535.
30. Mertz H., Fullerton S., Naliboff B., Mayer E.A. *Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia*. *Gut*. 1998. Vol. 42(6). P. 814-822.

31. Moayyedi P.M., Lacy B.E., Andrews C.N., Enns R.A., Howden C.W., Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017. Vol. 112(7). P. 988-1013.
32. Yong Sam Kwon, Miwon Son. Treatment of Functional Dyspepsia. *Biomol Ther (Seoul)*. 2013. Vol. 21(3). 181-9.
33. Piessevaux H., De Winter B., Louis E., et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil*. 2009. Vol. 21. P. 378-88.
34. Welen K., Faresjo A., Faresjo T. Functional dyspepsia affects women more than men in daily life: a case-control study in primary care. *Gen Med*. 2008. P. 62-73.
35. Sundberg R., Palmqvist M., Tunsater A., Toren K. Health-related quality of life in young adults with asthma. *Respir Med*. 2009. Vol. 103. P. 1580-1585.
36. Lix L.M., Graff L.A., Walker J.R., Clara I., Rawsthorne P., Rogala L. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008. Vol. 14. P. 1575-1584.
37. Keohane J., Quigley E.M. Functional dyspepsia and non-erosive reflux disease: clinical interactions and their implications. *MedGenMed*. 2007. Vol. 9. P. 31.
38. Jin M., Son M. DA-9701 (Motilitone): A Multi-Targeting Botanical Drug for the Treatment of Functional Dyspepsia. *Int. J. Mol. Sci* 2018. 19(12). 4035. <https://doi.org/10.3390/ijms19124035>.
39. J. *Neurogastroenterol Motil*. 2016. Vol. 22(2). P. 254-263. <https://doi.org/10.5556/inm15178>; <https://www.Inmjournal.org/journal/view.html?doi=10.5056/jnm15178>.
40. J. *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Jun 30. Vol. 21(3). P. 414-22. <https://doi.org/10.5556/inm14117>; <https://www.Inmjournal.org/journal/view.html?doi=10.5056/jnm14117>.

Підготувала Тетяна Чистик ■

T. Chistyuk

Pantophytol is a herbal alternative to drug treatment of functional dyspepsia

Abstract. Functional dyspepsia (FD) is a common pathology of the upper gastrointestinal tract. The main mechanisms of its development are motility disorders (delayed gastric emptying, impaired adaptive relaxation) and stomach sensitivity (visceral hypersensitivity to stretching and other stimuli). In order to have a multipurpose effect on all targets of FD, Pantophytol (Behealth, Ukraine) was developed. It is a plant complex, which includes a tuber extract of *Corydalis yanhusuo* and *Pharbitis nil choisy* seeds. Pantophytol is a herbal alternative to proton pump inhibitors and prokinetics that can be used as initial therapy in patients with FD. Due to the impact on dopamine D₂ and serotonin receptors, it has a prokinetic effect, relaxes gastric fundus, and reduces visceral sensitivity, which

is clinically manifested by relief of epigastric pain and burning, as well as a decrease in heaviness in the stomach. The evidence base confirms the effectiveness of Pantophytol in the treatment of functional dyspepsia. Comparative studies have shown that a combination of a tuber extract of *Corydalis yanhusuo* and *Pharbitis nil choisy* seed extract is no less effective and safe compared to other agents, such as pantoprazole and itopride, which are commonly used for the treatment of functional dyspepsia. Pantophytol administration significantly improves general and individual symptoms and quality of life of patients with FD.

Keywords: functional dyspepsia; proton pump inhibitors; prokinetics; Pantophytol; herbal alternative

УДК 616.348-002.44-07-08

Місце будесоніду в лікуванні неспецифічного виразкового коліту та мікроскопічного коліту

18–19 травня, за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Української асоціації гастроентерологів, Української асоціації медичної освіти, Видавничого дому «Заславський», відбувся медичний форум «Все-світній день запальних захворювань кишечника», у рамках якого експерти розглянули найбільш оптимальні підходи до діагностики та лікування неспецифічного виразкового коліту та мікроскопічного коліту з позиції нових європейських клінічних рекомендацій.

З доповіддю «Будесонід ММХ у лікуванні виразково-го коліту — від основи до клінічної практики» виступила доктор медичних наук, професор Центральної клінічної лікарні Міністерства внутрішніх справ Гражина Ридзевська (Варшава, Польща).

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) — це прогресуюче захворювання. Прогресування може відбуватися у різних формах — утворення псевдополіпів або стриктур, порушення проникності стінки, моторики та функції аноректальної ділянки. З огляду на це метою лікування НВК є досягнення контролю над хворобою якомога раніше, щоб запобігти хірургічному втручанням.

На сьогодні, згідно з епідеміологічними дослідженнями, спостерігається зростання захворюваності на активний виразковий коліт, особливо у регіонах з раніше низькою його поширеністю: у Південній Кореї — на 18,1 %, Бразилії — на 14,9 %, Японії — на 10 %, Тайвані — на 4,8 %. Найбільша поширеність НВК досягає 350 на 100 тис. осіб у Північній Америці і в Європі; найвищі річні показники захворюваності — 19,2 на 100 тис. людино-років у Північній Америці і 24,3 на 100 тис. людино-років у Європі. Також відмічається зниження смертності від виразкового коліту, збільшення охоплення населення діагностикою та зменшення віку початку захворювання.

НВК створює високе соціальне навантаження на людину, оскільки абдомінальний біль, діарея, втома дуже виснажливі, знижують якість життя, повсякденну активність та працездатність.

Слід відзначити, що перший випадок виразкового коліту був зафіксований у 1859 році в Європі. Передбачалося, що розвиток НВК пов'язаний з генетичною схильністю, але не з оточуючим середовищем. У Ки-

таї НВК був виявлений значно пізніше — у 1978 році, потім з кожним роком кількість цих випадків ставала все більшою, що, на думку експертів, було обумовлено індустріалізацією країни, яка впливала на мікробіом і у людей з генетичною схильністю викликала розвиток виразкового коліту.

Лікування НВК є складним і дорогим. Воно починається з 5-аміносаліцилатів для пацієнтів з легким та помірним перебігом захворювання. Метою лікування є не тільки досягнення ремісії, але і загоєння слизової оболонки кишечника та поліпшення якості життя. Наступним етапом є призначення системних кортикостероїдів, потім — імуномодуляторів (азатиоприн, меркаптоурин), біологічної терапії та хірургічного втручання. Джерелом найбільших економічних витрат на лікування НВК є госпіталізація пацієнтів та призначення біологічних препаратів. Так, річна вартість лікування НВК в Європі становить 20 724–24 073 €, у США — 14 686–19 946 \$.

Нова концепція лікування НВК полягає в ерадикації хвороби, яка має на меті не тільки позбавлення людини клінічної симптоматики, нормалізацію рівня біомаркерів, стабілізацію загального стану, але і нормалізацію гістологічної та ендоскопічної картини. Досягнення ерадикації НВК можливо при використанні 5-аміносаліцилатів, які сприяють загоєнню слизової оболонки кишечника. Рекомендованою дозою месалазину є 4 мг щоденно.

Коли ця терапія неефективна, використовують стероїди. Однак їх тривале призначення нерідко супроводжується розвитком побічних ефектів — зростанням певних видів інфекцій, появою акне, порушенням настрою, виникненням катаракти, набором маси тіла, розвитком залежності від стероїдів. Унаслідок цих не-

бажаних явищ використання стероїдів має дуже низький комплаєнс, що обумовлює необхідність пошуку альтернативного способу лікування.

Цією альтернативою став топічний кортикостероїд — будесонід, вироблений за технологією ММХ (Кортимент®), що забезпечує таргетовану доставку лікарської речовини по всій довжині товстої кишки, дозволяє затримувати препарат в кишечнику і пролонгувати його вивільнення. Завдяки технології ММХ будесонід вивільняється в кишечнику з контрольованою швидкістю в міру проходження товстою кишкою.

Близько 90 % будесоніду метаболізується в печінці вже при першому проходженні, і тільки 10 % справляє системну дію. До 90 % з решти кількості будесоніду пов'язано з альбуміном і знаходиться в неактивному стані. Така низька системна біодоступність обумовлює істотно нижчу частоту побічних ефектів, ніж у традиційних глюкокортикостероїдів. При застосуванні будесоніду побічні ефекти спостерігаються у 2,4 раза рідше, ніж при прийомі еквівалентних доз преднізолону.

Мультиатриксний будесонід (будесонід ММХ) продемонстрував ефективність у двох схожих за дизайном клінічних дослідженнях (CORE I і CORE II). У протоколі CORE I будесонід ММХ у дозах 9 та 6 мг один раз на добу призначався пацієнтам з НБК низької або помірної активності. Порівняння ефективності проводилося з групами месалазину (2,4 г/добу) і плацебо. Лікування тривало протягом 8 тижнів, при цьому первинними кінцевими точками були досягнення клінічної і ендоскопічної ремісії, що визначалося як індекс активності НБК ≤ 1 (показник 0 балів для ректальної кровотечі і частоти випорожнень), відсутність контактної вразливості слизової за даними колоноскопії. Клінічна і ендоскопічна ремісія була досягнута у 17,9 % пацієнтів, які отримували будесонід ММХ у дозі 9 мг, порівняно з 12,1 % хворих у групі месалазину та у 7,4 % — у групі плацебо.

У дослідженні CORE II 410 пацієнтів були рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 : 1 : 1 (будесонід ММХ 9 мг, будесонід ММХ 6 мг, будесонід з ілеоцекальним вивільненням 9 мг та плацебо). Первинні контрольні точки були ідентичні таким у протоколі CORE I. Через 8 тижнів клінічна та ендоскопічна ремісія була досягнута в 17,4; 8,3; 12,6 і 4,5 % випадків відповідно. Різниця між групами будесоніду ММХ 9 мг і плацебо була статистично вірогідною (BP = 4,49; 95% ДІ 1,47–13,72; $p = 0,0047$).

У групі пацієнтів, які отримували будесонід ММХ 9 мг, гістологічне загоєння відзначалося вірогідно частіше, ніж серед хворих групи плацебо (16,5 проти 6,7 %; $p = 0,0361$). Додатковий аналіз дослідження CORE II показав, що при лікуванні будесонідом ММХ 9 мг у пацієнтів з лівобічним виразковим колітом вірогідно частіше спостерігалось досягнення клінічної та ендоскопічної ремісії, ніж при прийомі плацебо (17,7 проти 5,8 %). Відсоток хворих з поширеним НБК, які досягли комбінованої клінічної і ендоскопічної ремісії на 8 тижні лікування будесонідом ММХ 9 мг, також був вищим, ніж серед пацієнтів групи плацебо (13,8 та 0 % відповідно).

Дещо пізніше комплексний аналіз обох протоколів показав, що при прийомі будесоніду ММХ 9 мг комбінована клінічна і ендоскопічна ремісія досягалася у 3,3 раза частіше, ніж при лікуванні плацебо. При цьому у пацієнтів з низькою та помірною активністю НБК терапія будесонідом ММХ 9 мг приводила до досягнення ремісії в 36,7 і 14,1 % випадків порівняно з 14,1 та 5,1 % у групі плацебо. Подібні ж відмінності у частоті досягнення комбінованої клінічної та ендоскопічної ремісії при порівнянні групи будесоніду ММХ 9 мг та плацебо спостерігались у пацієнтів з лівобічним НБК (20,3 проти 3,2 %). Водночас частота досягнення ремісії вірогідно не розрізнялася в групах месалазину ММХ і плацебо при поширеному коліті (9,4 і 3,3 % відповідно).

Дослідження CONTRIBUTE було присвячено вивченню ефективності будесоніду ММХ у пацієнтів з НБК, які раніше не відповіли на терапію месалазином у дозі 2,4 г/добу протягом 6 тижнів. Усі вони були рандомізовані в 2 групи: перша група ($n = 230$) отримувала будесонід ММХ 9 мг, друга ($n = 228$) — плацебо; обидві групи продовжували приймати месалазин або сульфасалазин.

Первинними кінцевими точками так само, як і в протоколах CORE I і CORE II, були частота клінічної та ендоскопічної ремісії на 8 тижень. Комбінована клінічна та ендоскопічна ремісія спостерігалася у 13 % хворих, які отримували будесонід ММХ 9 мг, та у 7,5 % хворих з групи плацебо. Ендоскопічна ремісія була верифікована у 20,0 і 12,3 % пацієнтів відповідно; гістологічне загоєння — у 27,0 і 17,5 % пацієнтів. При цьому профіль безпеки будесоніду ММХ був порівняний з групою плацебо.

У дослідженні CORE-PRACTICE ефективність та безпека Кортименту® перевірялись у рутинній клінічній практиці. Протягом 8 тижнів пацієнти з НБК отримували препарат у дозі 9 мг. Наприкінці дослідження було виявлено, що у 60 % пацієнтів спостерігалось клінічне поліпшення, у 51,8 % — клінічна ремісія, у 63,2 % — зменшення інтенсивності симптомів, а у 45,1 % — повне зникнення симптомів. І це дуже добрі результати, оскільки використання Кортименту® було пов'язане зі зменшенням тимчасової і загальної непрацездатності, обмежень активності. І все це обумовлено доброю ефективністю та безпекою препарату.

У дослідженні CORE-PRACTICE POLAND взяв участь 181 пацієнт з НБК легкого або помірного ступеня тяжкості, який протягом 8 тижнів отримував будесонід ММХ у дозі 9 мг щоденно. Усі пацієнти були поділені на три підгрупи: перша використовувала будесонід ММХ як додаткову терапію до 5-аміносалицилатів після 14 днів їх прийому та за відсутності клінічного поліпшення, у другій будесонід ММХ призначався одночасно з 5-аміносалицилатами, у третій — як монотерапія.

Первинною кінцевою точкою було зменшення індексу клінічної активності виразкового коліту більше ніж на 3 бали у період індукційного лікування. Іншими кінцевими точками — зникнення симптомів НБК, задоволеність лікуванням, поліпшення якості життя та переносимість будесоніду ММХ.

Після аналізу усіх 3 підгруп були досягнуті такі результати: поліпшення стану — у 63,8 % пацієнтів, клінічна ремісія — у 55,9 %, повне зникнення симптомів — у 52,5 % хворих. Крім того, призначення будесоніду значно поліпшувало якість життя. Бали задоволеності лікуванням від 8 до 10 відзначалися у 72,9 % пацієнтів, що свідчить про високу ефективність і добру переносимість препарату у більшості пацієнтів з активним виразковим колітом легкого та помірного ступеня тяжкості.

Підсумовуючи результати досліджень, можна сказати, що на сьогодні Кортимент® ММХ є єдиною формою перорального будесоніду, який діє на всі вогнища запалення при НВК. Він є активним навіть при лівобічному коліті та проктиті, що дозволяє використовувати Кортимент® замість будесоніду у клізмах. Прийом Кортименту® зручний, оскільки вимагає вживання 1 таблетки на добу зранку, що поліпшує комплаєнс.

Призначення Кортименту® викликає клінічну та ендоскопічну ремісію у пацієнтів з НВК легкого та середнього ступеня тяжкості. При його прийомі також спостерігається гістологічна ремісія та повне зникнення симптомів. Кортимент® має переваги з точки зору безпеки лікування, що дозволяє вирішувати важливу проблему у веденні пацієнтів з НВК, які повинні отримувати кортикостероїди. Кортимент® поліпшує якість життя та працездатність хворих з цією патологією.

При НВК легкого та помірного ступеня тяжкості Кортимент® можна додавати вже з самого початку лікування або через 2 тижні початкової терапії 5-аміносаліцилатами, якщо при їх призначенні не відбувається поліпшення стану пацієнтів.

Доктор медичних наук, професор, член правління Української гастроентерологічної асоціації, національний представник України у Європейському товаристві коліту і хвороби Крона Дорофеєв Андрій Едуардович (Київ, Україна) виступив з доповіддю «Нові пункти призначення ЗЗК: мікроскопічний коліт».

В Україні і світі відбувається збільшення кількості пацієнтів із захворюваннями кишечника. Ці хворі потребують постійного лікарського контролю і регулярного прийому препаратів. Тривалий перебіг захворювань кишечника призводить до розвитку багатьох ускладнень.

Усі захворювання кишечника класифікуються так:

- Запальні захворювання кишечника:
 - неспецифічний виразковий коліт;
 - хвороба Крона;
 - недиференційований коліт.
- Мікроскопічний коліт:
 - колагеновий коліт;
 - лімфоцитарний коліт;
 - неповний мікроскопічний коліт.
- Функціональні захворювання кишечника:
 - синдром подразненого кишечника;
 - функціональний запор;
 - функціональна діарея;
 - функціональний метеоризм.
- Ішемічний коліт.

- Променевий коліт.
- Дивертикулярна хвороба кишечника.
- Целиакія.

Перші описи випадків мікроскопічного коліту (МК) опубліковані в медичній пресі на початку 60-х років минулого сторіччя, тоді ж були визначені види МК — колагеновий та лімфоцитарний коліт. І тільки у XXI віці була виявлена нова нозологічна одиниця МК — неповний мікроскопічний коліт.

На сьогодні відмічається зростання захворюваності на МК: між 2009 та 2016 роками кількість цієї патології збільшилася у 2 рази. Випадки колагенозного та лімфоцитарного коліту у світі становлять 2–11 на 100 000 та 2–16 на 100 000 відповідно, в Україні — 5–6 на 100 000 на рік. Мікроскопічний коліт у більшості випадків діагностується у людей старше від 65 років, частіше у жінок (60,7 %). Він описується як невидима хвороба, яка призводить до інвалідності та серйозно впливає на якість життя пацієнта. Також пацієнти з МК стикаються з підвищеним ризиком поліпрагмації (вживанням 5–8 ліків одночасно).

Мікроскопічний коліт — це хронічне запальне захворювання товстої кишки. Його ознаками є хронічна водяниста діарея, яка може супроводжуватися болем у животі, нічною діареєю, імперативними позивами та нетриманням калу, які призводять до погіршення якості життя.

Діагноз МК ґрунтується на гістологічному дослідженні декількох біопсійних зразків слизової оболонки товстої кишки, яке часто не виявляє жодних відхилень або вони незначні при ендоскопічному обстеженні.

Виділяють два основні гістологічні підтипи МК — колагенозний та лімфоцитарний коліт. При колагенозному коліті розвивається більш товстий, ніж зазвичай, шар колагену в тканині товстої кишки з інфільтрацією лімфоцитів або без неї. Лімфоцитарний коліт має накопичення внутрішньоепітеліальних лімфоцитів.

Факторами ризику МК є вік старше від 65 років, жіноча стать, зв'язок МК із супутніми аутоімунними розладами (ревматоїдний артрит, тиреоїдит, псоріаз), палінням, застосуванням медикаментів (нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), інгібітори протонної помпи, інгібітори зворотного захоплення серотоніну, метформін).

Ланками патогенезу МК є генетична схильність, імунне запалення, аномальний метаболізм колагену, змінена бар'єрна функція епітелію та порушення кишкового мікробіому.

Генетична схильність. Дані літератури про генетичну схильність до МК дуже суперечливі. Описані сімейні випадки МК, коли у різних членів однієї родини розвивався лімфоцитарний або колагенозний коліт, що підтверджує подібну теорію. Доведено зв'язок між мікроскопічним колітом та генотипами HLA-DQ2 або DQ1,3. Висока частота носійства алелей фактора некрозу пухлини 2 гаплотипу HLA-DR3DQ2 також виявлялася у пацієнтів з МК порівняно з контрольною групою.

Імунне запалення. МК є імуніопосередкованим захворюванням із помітною участю адаптивної імунної системи та цитотоксичних відповідей. У слизовій обо-

лонці пацієнтів з активним захворюванням спостерігається активація Т-клітин, позитивних до CD4 та CD8, і зниження частки Т-лімфоцитів, позитивних до CD8, FOX P3, CD4. Еозинофіли також відіграють ключову роль, принаймні при колагенозному коліті, при якому у зразках калу концентрація еозинофільного катіонного білка та еозинофільного Х білка підвищується.

Аномальний метаболізм колагену. Помітне відкладення субепітеліального матриксу пояснюється підвищеною експресією основних фіброгенних генів, проколагену I та інгібітору металопротеїнази (TIMP-1), міофібробластичними клітинами та неадекватним фібринолізом. Пацієнти з колагеновим колітом мають підвищену експресію трансформуючого фактора росту (TGF) бета-1, який був пов'язаний з накопиченням колагену в тканинах. TGF бета-1 і фактор ендотелію судин можуть впливати на баланс локального фіброгенезу та фібринолізу, що призводить до накопичення незрілого субепітеліального матриксу.

Крім того, модифікацію метаболізму колагену пояснюють експресією ендогенного гістаміну, простагландинів та/або оксиду азоту.

Змінена бар'єрна функція епітелію. Дефект епітеліальної бар'єрної функції та факторів просвіту може призводити до підвищення трансмукозної проникності антигенів і бактерій. Це, у свою чергу, супроводжується імунною дисрегуляцією та кишковим запаленням при МК. Також при МК відбувається аномальна транслокація імунних тригерів із просвіту кишечника через шари слизової оболонки, включно з мікробіологічними агентами та екзогенними токсинами.

Мікроскопічний коліт пов'язаний зі зниженою експресією білків щільних контактів клаудину-1 та оклюдину, підвищеною проникністю кишечника.

Зміни мікробіому при МК. Роль кишкової мікробіоти у пацієнтів з мікроскопічним колітом досі оцінювалася лише в кількох невеликих дослідженнях. При МК були виявлені знижені концентрації *Akkermansia muciniphila*. При активному мікроскопічному коліті та у фазі ремісії спостерігався дисбактеріоз, подібний до змін мікробіому при класичному ЗЗК.

До клінічних симптомів МК, які були відзначені у шведському дослідженні, належать діарея (96 %), біль у животі (47 %), втрата маси тіла (41 %), нічна діарея (39 %), втома (21 %), раптове випорожнення (25 %), здуття живота (11 %), нудота (10 %), нетримання калу (9 %), лихоманка (6 %). В українському дослідженні діарея була виявлена у 100 % хворих на МК, біль у животі — у 48,9 %, втрата маси — у 70,2 %, нічна діарея — у 57,1 %, втома — у 42,5 %. Це демонструє, що українські пацієнти йдуть більш тривалим шляхом від початку симптомів до діагностики захворювання.

При вивченні симптомів лімфоцитарного та колагенозного коліту в трьох різних когортах пацієнтів — датській, шведській та німецькій встановлена їх практична ідентичність. Тому при підозрі на МК діагностування проводиться за допомогою ендоскопії та морфології.

Мікроскопічний коліт вражає всю протяжність товстого кишечника. У ретроспективному огляді 84 випадків МК, діагностованих при колоноскопії в період

з 2001 по 2013 рік, Chapman et al. (2014) виявили, що МК поширений по всій товстій кишці: 90,5 % пацієнтів мали ознаки МК у право- і лівобічних біоптатах, 8,8 % — з правого боку, 1,2 % — лише з лівого боку.

Природний перебіг МК є різним. Симптоми виникають раптово у 42 % пацієнтів, періодичні епізоди діареї спостерігаються у 65–89 % хворих, спонтанна ремісія — у 15 %. У більшості пацієнтів до досягнення тривалої клінічної ремісії виникають періоди клінічної ремісії з рецидивами.

Як правило, у хворих на МК ендоскопія товстого кишечника є нормальною. Неспецифічні зміни спостерігаються у 39 % пацієнтів — плямиста еритема, набряк, ерозії, мозаїчний рисунок слизової оболонки, втрата судинного рисунка. Тяжкі ускладнення, як-от стриктури, виразки, спонтанна перфорація товстої кишки, зустрічаються дуже рідко.

Біомаркери, які могли би бути корисними в діагностиці або моніторингу МК, не визначені. Було досліджено декілька фекальних біомаркерів: кальпротектин, міелопероксидаза, лактоферин, еозинофільний катіонний білок, триптаза. Жоден з них не спостерігався настільки часто, щоб бути надійним помічником у діагностиці МК.

Тому використовують систему валідації показників МК, відхилення яких дозволяє запідозрити це ураження. Це жіноча стать (+ 4 бали), вік ≥ 50 років (+ 13 балів), прийом інгібіторів протонної помпи (+ 6 балів), НПЗП (+ 11 балів), втрата маси тіла (+ 4 бали) та абдомінальний біль (– 8 балів). Індекс активності мікроскопічного коліту включає: кількість неоформлених випорожнень на день, наявність нічних випорожнень, біль у животі, втрата маси тіла, позиви до випорожнення та нетримання калу.

Основним діагностичним критерієм колагенозного МК є наявність потовщеного колагенового шару (> 10 мкм) під поверхневим епітелієм; лімфоцитарного коліту — інтраепітеліальний лімфоцитоз із збільшенням кількості поверхневих інтраепітеліальних лімфоцитів (ІЕЛ) — 20 ІЕЛ на 100 поверхневих епітеліальних клітин. Як додаткові критерії можна розглядати пошкодження поверхневого епітелію та збільшення клітинної інфільтрації власної пластинки слизової оболонки товстої кишки переважно мононуклеарами для колагенозного коліту. При лімфоцитарному коліті у поверхневому епітелії можуть спостерігатися легкі дегенеративні або регенеративні зміни (вакуолізація, сплюснення епітелію та дефіцит муцину; невелике потовщення субепітеліального колагенового шару; дифузна збільшеність насиченості власної пластинки клітинами).

Слід проводити диференційну діагностику між лімфоцитарним колітом, неповним лімфоцитарним колітом, колагенозним колітом та неповним колагенозним колітом. При лімфоцитарному коліті мононуклеарне запалення у власній пластинці помірно збільшене, кількість інтраепітеліальних лімфоцитів становить > 20 на 100 клітин, спостерігається нормальна або трохи підвищена товщина субепітеліального колагенового шару. Неповний лімфоцитарний коліт характеризується незначним збільшенням мононуклеарного запалення,

кількості інтраепітеліальних лімфоцитів $> 10 - \leq 20$ на 100 клітин, товщини субепітеліального колагенового шару. На відміну від них при колагенозному коліті відмічається помірне збільшення мононуклеарного запалення у власній пластинці, а товщина субепітеліального колагенозного шару становить > 10 мкм. При цьому кількість інтраепітеліальних лімфоцитів нормальна або незначно збільшена. Для неповного колагенозного коліту характерне незначне збільшення мононуклеарного запалення, нормальна або незначно збільшена кількість інтраепітеліальних лімфоцитів, товщина субепітеліального колагенового шару $> 5 - \leq 210$ мкм.

Крім того, необхідно проводити дифдіагностику між синдромом подразненого кишечника (СПК), неспецифічним виразковим колітом, хворобою Крона та МК. СПК виникає в молодому віці, характерними симптомами цього захворювання є абдомінальний біль, неповне випорожнення та змінна консистенція калу. НВК та ХК виявляються у будь-якому віці і в обох статей. При цих хворобах спостерігаються домішки крові у калі, змінна консистенція випорожнень, розвиток мальабсорбції, позакишкові прояви та підвищення запальних біомаркерів. На МК, як правило, хворіють люди старше від 50 років, частіше жінки. Основними проявами МК є нічна водяниста діарея, втрата маси тіла, нетримання сечі.

Для лікування пацієнтів з активним мікроскопічним колітом європейські настанови рекомендують будесонід ММХ як препарат першої лінії. Це обумовлено тим, що 90 % пацієнтів мають право- та лівобічний МК, і тільки будесонід ММХ (Кортимент®) практично повністю (96 %) доставляється по всій товстій кишці. Кортимент® має простий режим дозування: призначається у дозі 9 мг (1 таблетка) 1 раз на добу протягом 8 тижнів. При цьому немає необхідності зменшувати дозу. Він може прийматися з їжею або натще. При його застосуванні не має необхідності приймати ліки для захисту шлунково-кишкового тракту та кісток.

Кортимент® ММХ з системою контрольованого вивільнення — це єдиний пероральний будесонід, який показаний для лікування пацієнтів з активним мікроскопічним колітом. ММХ-структура призначена для доставки Кортименту® цілеспрямовано по всій протяжності товстої кишки. Таблетка вкрита шлунково-резистентною оболонкою, яка захищає будесонід під час транзиту через шлунок і дванадцятипалу кишку до нижнього відділу кишечника. Усередині таблетки будесонід змішується з гідрофільною матрицею. Як тільки таблетка контактує зі шлунковим соком, вона набухає. Гідрофільна матриця поступово розчиняється, що призводить до вивільнення будесоніду з інертних ліпофільних матриць контрольованим чином по всій товстій кишці протягом 24 годин.

Кортимент® показаний для індукції ремісії у дорослих пацієнтів з активним мікроскопічним колітом та має низьке медикаментозне навантаження на пацієнта.

Таким чином, на підставі всього вищенаведеного можна дійти таких висновків:

— мікроскопічний коліт — запальне захворювання кишечника, яке зустрічається у багатьох хворих;

— МК відрізняється за патогенезом і клінічною картиною від НВК та ХК;

— при встановленні діагнозу МК необхідно проводити диференційну діагностику як із запальними, так і з функціональними захворюваннями кишечника;

— лікування МК потребує тривалого прийому топічних стероїдів.

З доповіддю «10 помилок у діагностиці та лікуванні мікроскопічного коліту та як їх уникнути» виступив Андреас Мюнх — доктор медичних наук, професор, президент Європейської групи з мікроскопічного коліту (EMCG), Університетська лікарня (Лінчепінг, Швеція).

Європейська група з мікроскопічного коліту включає 40 лікарів із 14 країн Європи. Цієї організації вдалося досягти значного прогресу в діагностиці та лікуванні МК. Так, разом з Європейською асоціацією гастроентерологів ця група розробила найважливіший документ — Європейські настанови з лікування мікроскопічного коліту. І у цій доповіді будуть наведені рекомендації з цих настанов.

Перша помилка, що мікроскопічний коліт — це рідкісне захворювання.

Але це не так. Якщо взяти усіх пацієнтів з хронічною водянистою діареєю, то в кінцевому підсумку 30 % із них матимуть МК, а це досить значна кількість. Згідно з епідеміологічними дослідженнями і метааналізами, загальна захворюваність на МК становить 11,4 на 100 000 людей. У північній Європі, Скандинавії, Канаді, США відносна частота МК — від 4 до 26 на 100 000 осіб; в Іспанії, Франції — 6–8 на 100 000 осіб.

Найновіші дані, отримані із Данії — країни, у якій епідеміологічні дослідження охоплюють все населення та мають реєстри, які враховують усіх пацієнтів з МК, кількість випадків становить 24,3 на 100 000 населення, що перевершує НВК — 18,6 на 100 000 та ХК — 9,1 на 100 000. Це дуже несподівано для багатьох гастроентерологів, але так виглядає статистика.

Таким чином, головним висновком є те, що МК — це поширене запальне захворювання кишечника.

Для діагностики МК рекомендується проводити колоноскопію, яка не тільки підтверджує діагноз мікроскопічного коліту, але й дозволяє виявити інші причини діареї. Для цього необхідно зробити 2 біопсії з правої сторони кишечника, з висхідної ободової кишки та 2 з лівого відділу кишечника, з низхідної ободової кишки, які відправляються на патоморфологічне дослідження. Дуже важливо повідомити певні клінічні дані, описати хронічну діарею та підкреслити, що є підозра на МК. Це змінює ставлення патоморфологів до процесу аналізу матеріалу і забезпечує ретельніший підрахунок клітин та вимірювання товщини колагенового шару.

Існує три гістологічні підгрупи МК: колагенозний коліт, лімфоцитарний коліт та коліт з неповними змінами на мікроскопічному рівні. У всіх цих підгрупах спостерігається збільшена лімфоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки, і якщо вона перевищує 10 мкм, то це колагенозний коліт. Щодо лімфоцитарного коліту, то у цьому ви-

падку слід підрахувати лімфоцити всередині епітелію. Якщо їх кількість перевищує 20 на 100 колоноцитів, то це є ознакою лімфоцитарного коліту. При МК з неповними змінами пацієнти клінічно мають водянисту діарею, однак зміни у біопсійних зразках менш виражені.

Пацієнти з МК — це в основному літні хворі, середній вік яких 60–65 років. Частіше хворіють жінки, на їх частку припадає до 70 %. Біля 25 % пацієнтів мають МК у віці менше ніж 45 років. Тому кожен пацієнт з хронічною водянистою діареєю повинен проходити колоноскопію, незалежно від віку.

Водяниста діарея є класичним симптомом МК. Вона починається раптово, у випорожненнях з'являється вода. Також характерні нічна діарея, нетримання калу, втрата маси тіла, біль у животі, що значно погіршує якість життя таких пацієнтів.

Наступна помилка, що при мікроскопічному коліті частота випорожнень важніша, ніж їх консистенція.

У дослідженні, яке було проведено в Швеції, усі пацієнти були повинні заповнювати анкети та щоденники, у яких оцінювалася якість життя. Пацієнти на основі своїх відчуттів стверджували, що активність хвороби була більшою, а якість життя гіршою, коли на добу хоча б раз з'являлася водяниста діарея.

Тому необхідно більше звертати уваги на консистенцію калу, а не на частоту та призначати лікування відразу, як тільки виникає водяниста діарея.

Важливо розрізнити СПК з діареєю та МК. При встановленні діагнозу нерідко можна припуститися такої помилки. Згідно з результатами метааналізів, відомо, що 44 % пацієнтів з МК можуть мати симптоми, які відповідають критеріям СПК — біль у животі, зміна консистенції або частоти випорожнень. Однак якщо розглянути зворотну ситуацію, то серед усіх пацієнтів з діагнозом СПК з діареєю 9 % насправді матимуть МК.

Диференційну діагностику проводять за допомогою щоденників, у які пацієнти можуть записувати усі епізоди випорожнення протягом 1 тижня, а також іншу істотну інформацію. Особливо варто звертати увагу на консистенцію калу. При СПК класичною ознакою є зміна випорожнень протягом дня, тоді як при МК — наявність водянистої діареї протягом всієї доби. І це суттєва різниця.

Крім того, варто запитувати пацієнтів про нічну діарею, яка більше характерна для МК, ніж для СПК. Але відчуття неповного спорожнення, здуття та повноти — це ознаки СПК. При МК ми частіше спостерігаємо більшу втрату маси тіла та нетримання калу.

Важливо запитувати пацієнтів про інші супутні автоімунні захворювання — цукровий діабет, целіакію, ревматоїдний артрит. Ця патологія часто зустрічається при МК, оскільки він також належить до генетично обумовлених автоімунних хвороб.

Ще одна помилка — вважати, що стан пацієнтів з МК можна контролювати рідко.

Дані за 1 рік спостереження продемонстрували, що у 34 % пацієнтів з МК спостерігалися рецидиви, які потребували прийому будесоніду більше ніж 1 курсу на

рік, а 15 % мали активну хронічну хворобу. Це означає, що усі вони отримували курс будесоніду кожні 3 місяці або постійно протягом 1 року.

Загалом це показує, що майже половина пацієнтів мали активну форму захворювання протягом цього року. Це важливо, оскільки означає, що такі пацієнти вимагають постійного контролю.

Наступна помилка: кальпротектин є біомаркером мікроскопічного коліту.

На жаль, кальпротектин, визначення якого досить часто використовується при запальних захворюваннях кишечника, не може бути біомаркером для виключення або контролю активності МК.

Результати дослідження, яке проводили у Данії, у якому за порогове значення фекального кальпротектину був прийнятий рівень 50 мкг/г, показали, що більше ніж половина пацієнтів з активним МК мали нижчий показник цього біомаркера. Це обумовлено тим, що кальпротектин виробляється нейтрофілами, а при МК запалення пов'язано з Т-лімфоцитами.

Наступна помилка — це переконання, що МК є результатом дії ліків.

Існує зв'язок МК лише з трьома препаратами: інгібіторами протонної помпи, нестероїдними протизапальними засобами та інгібіторами зворотного захоплення серотоніну. Але вони не є причиною запалення, вони є тригером МК. Так, НПЗП можуть пошкоджувати слизову оболонку кишечника, призводити до проникнення бактерій та тотальної зміни мікробіому.

Європейська група з МК рекомендує все ж таки перевірити, чи існує хронологічний зв'язок між призначенням препаратів та появою діареї. Якщо такий зв'язок є, варто спробувати припинити застосування препаратів, щоб побачити, чи зникла діарея.

Ще одна помилка — лікарі можуть не звертати уваги на пацієнтів, які мають симптоми неповного мікроскопічного коліту.

У таких пацієнтів також спостерігається хронічна водяниста діарея, але вони не відповідають суворим критеріям колагенозного або лімфоцитарного коліту. У таких осіб товщина колагенового шару стає менше ніж 10 мкм, не має масивної лімфоцитарної інфільтрації, але наявне запалення у власній пластинці.

Своєчасне виявлення таких пацієнтів дуже важливе, оскільки вони можуть мати позитивну відповідь на будесонід. Якщо діагноз не встановлений, пацієнти можуть отримувати зовсім інше лікування, яке не надасть користі.

Варто уникати лікування, яке не працює при МК. Це стосується антибіотиків та пробіотиків. Крім того, результати рандомізованих клінічних досліджень демонструють, що ефективність месалазину дорівнює плацебо. Не рекомендується використовувати метотрексат, оскільки його призначення в жодному випадку МК не було корисним.

Згідно з результатами метааналізу рандомізованих досліджень групи Cochrane, індукція ремісії при лікуванні хворих з МК будесонідом у дозі 9 мг/добу протягом 8 тижнів становила 81 %, тоді як плацебо — лише 17 %. Співвідношення шансів становило 12,3, а кількість пацієнтів

ентів, яких необхідно лікувати, щоб запобігти розвитку несприятливого результату, становила менше ніж 2.

З огляду на всі ці дані Європейською групою з МК був розроблений алгоритм лікування МК. При активному МК необхідно розпочати індукційне лікування будесонідом — 9 мг на день, протягом 6–8 тижнів. Після чого слід відмінити препарат без поступового зниження дози. Якщо у пацієнта є клінічна ремісія, то він потребує лише спостереження за клінічним перебігом та початком загострення.

Результати багатьох досліджень демонструють, що загострення МК відбувається дуже часто — у 80 % випадків і потребує повторного призначення будесоніду 9 мг протягом 8 тижнів. На цьому повторному етапі лікування будесонід 9 мг призначається 4 тижні, потім можливо зменшувати дозу до 6 мг на 2 тижні лікування і до 3 мг на 6–8 тижні лікування. Якщо виникає третє загострення, слід подумати про підтримуючу терапію, з найменшою ефективною і безпечною дозою будесоніду. Вона може становити 3 мг щоденно, іноді — 3 мг через день.

Будесонід — це безпечний препарат, який добре переноситься пацієнтами з МК. Лише у невеликої кількості хворих спостерігається розвиток рефрактерності до препарату, і в цих випадках необхідно розглянути інші методи лікування, які отримують пацієнти з запальними захворюваннями кишечника.

Важливо не плутати будесонід ММХ із системними стероїдами. Будесонід ММХ має високу афінність до рецепторів і працює місцево в слизовій оболонці, що призводить до високої ефективності і мінімізує кількість побічних ефектів.

І ще одна помилка — вважати МК доброякісним захворюванням.

Незважаючи на те, що МК не призводить до раку кишечника і загальна смертність у хворих на МК не відрізняється від такої порівняно із загальною популяцією, при несвоєчасному лікуванні, частих загостреннях МК значно знижується якість життя і рівень повсякденної активності. МК — непередбачувана хвороба, тому ці пацієнти нерідко відчують тривогу, особливо при нетриманні калу та частих позивах на дефекацію.

Таким чином, можна дійти таких висновків:

— мікроскопічний коліт — це дуже поширене хронічне запальне захворювання кишечника;

— основним методом діагностики МК є колоноскопія з обов'язковою біопсією з декількох ділянок кишечника, яку треба призначати усім пацієнтам з хронічною водянистою діареєю;

— у пацієнтів з МК значно погіршується якість життя, особливо у період загострення. При цьому, за даними досліджень, не стільки частота дефекацій, скільки консистенція випорожнень визначає ступінь погіршення якості життя. Саме тому стадія загострення МК за Hjortswang встановлюється при наявності випорожнень 3 і більше рази на день або при наявності хоча б одного водянистого випорожнення (дані оцінюються протягом тижня);

— для досягнення і підтримки клінічної ремісії призначають топічний стероїд будесонід ММХ 9 мг, який поліпшує якість життя.

Підготувала **Тетяна Чистик** ■

УДК 61(092)(477)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.3.2023.558>

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

Лікар Юхим Павловський — відданий патріот України

Резюме. У статті йдеться про життєвий і професійний шлях лікаря, просвітянина Юхима Арсентійовича Павловського. Початок професійної діяльності — земський лікар в Олександрівському повіті. Працював у Катеринославі (Дніпропетровську), Запорізькій області (села Біленьке, Велика Білозерка). Висвітлено його медичне й громадське оточення. Подана інформація про неодноразові заслання (до Північно-Кавказького і Карагандинського краю) за українські «націоналістичні» погляди. Досліджена доля його нащадків: сина Степана (лікар) та онука Бориса (історик). Поданий матеріал сприятиме популяризації постаті українського земського лікаря-просвітянина.

Ключові слова: Юхим Арсентійович Павловський; земський лікар; просвітянин; Катеринослав; Запорізька область; село Сандета; Карагандинський край; заслання; нащадки

Одним з визначних громадсько-культурних діячів Катеринославщини на початку ХХ століття був лікар і просвітянин Юхим Арсентійович Павловський. Його літературні псевдоніми: Русин, Гордій Палецький. Постаць недостатньо відома широкому загалу й науковій спільноті. У статті подано нові, раніше не відомі факти.

Походження та освіта

Юхим Павловський народився 24 березня 1872 року в селі Чернещина Новомосковського повіту (нині Магдалинівський район Дніпропетровської області). Його батько, Арсеній Юхимович Павловський, служив священником у Миколаївці Новомосковського повіту. У родині росло четверо дітей: Юхим, Федір, Григорій і Ганна. За родинними переказами, батько загинув у Громадянську війну, розстріляний білогвардійцями. Юхим мусив іти шляхом священника, вчитися в духовному училищі й семінарії, але все ж супроти волі батька обрав світський фах лікаря. У 1897 році юнак вступив до Томського університету. 1899 року навчання було тимчасово перервано у зв'язку з його громадською діяльністю й висилкою до Катеринослава. Там працював статистиком у губернській земській управі. У 1903 році все ж здобув медичну освіту.

У Михайло-Лукашевому

Упродовж 1903–1911 років молодий фахівець працював земським лікарем у селі Михайло-Лукашеве Олександрівського повіту. Це село, розташоване біля витоків річки Мокра Московка, заснували в 1780 році селяни-кріпаки з північно-східної Слобожанщини, точніше, з Курської губернії. Їх переселив сюди поміщик



**Село Михайло-Лукашеве.
Удалині корпус земської лікарні**

© «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.



Село Михайло-Лукашеве. Сучасна амбулаторія

Михайло Караватка, колишній комендант Олександрівської фортеці. У 1793 році навколишні землі придбав новий господар — Лукашевич. Звідси подвійна назва села. А ще переселенцями стали кріпаки з Полтавщини й Харківщини. Коли в Михайло-Лукашевому працював Ю. Павловський, там налічувалося 132 двори, проживало 929 мешканців (майже три чверті — бідняки). Подвижник був попечителем Покровської п'ятої школи.

Робота в Катеринославі

У 1911–1918 роках Юхим Павловський працював у Катеринославі ординатором-хірургом Катеринославської громади сестер-жалібниць Російського товариства Червоного Хреста, головним лікарем Катеринославського відділення Червоного Хреста. А ще був одним із трьох лікарів швидкої допомоги, які безкоштовно чергували в нічний час (по вівторках і суботах). Земство дало змогу Павловському стажуватися не тільки в Росії, але й за кордоном, зокрема в Італії, Німеччині, Швейцарії [1].

У 1918–1921 роках хірург Павловський — асистент в одній з лікарень Катеринослава. З 1921 по 1929 рік працював у медичному закладі при заводі Петровського; у 1928–1929 роках — у робочій лікарні № 3. Його неодноразово обирали членом правління Катеринославського гімнастичного товариства «Сокіл».



Село Михайло-Лукашеве. Старовинна капличка на території медичного закладу



Катеринослав. Будинок швидкої допомоги, споруджений у 1889 році у кварталі Проспекту між вулицями Олександрівською (сучасна Січових Стрільців) та Управською (сучасна Виконкомівська)



Елизавета Степанівна Павловська (у дівочтві Нарушевич) — дружина лікаря. З родинного архіву Павловських



Юхим Павловський у засланні. Село Сандета Ростовської області. 1932 рік. З родинного архіву Павловських



Катеринославський просвітянський часопис «Дніпрові хвилі» (1912 рік), у якому публікувався Юхим Павловський під псевдонімом Гордій Палецький

Родина Павловських мешкала за адресою: вулиця Жуковського, б. 11. Його дружина Євгенія Степанівна (у дівочтві Нарушевич) також була просвітянкою, мала медичну освіту. Подружжя виховало сина Степана, який, як і батько, став лікарем. За спогадами громадського діяча Дмитра Дорошенка, Юхим Павловський належав до Товариства українських поступовців. Збори членів товариства часто відбувалися в родині Павловських. За свідченнями просвітянину Сергія Єфремова, лікар був членом масонської ложі в Катеринославі. Друкувався під псевдонімом Гордій Палецький у катеринославському часописі «Дніпрові хвилі», який виходив двічі на місяць [2].

Арешти й заслання

У вересні 1929 року Юхим Павловський був заарештований радянською владою з обвинуваченням в антирадянській діяльності та засланий до Північно-Кавказького краю (1930–1933) — у село Сандета (нині Ростовська область). Його син Степан, на той час студент Дніпропетровського медичного інституту, проходив практику хірурга й акушера-гінеколога в батька в Сандеті.

Після повернення в Україну (1933 рік) Ю.А. Павловський працював лікарем районної лікарні у Великій Білозерці (нині Запорізька область), де його син Степан уже головував. У 1935 році Юхим Арсентійович переїхав до Дніпропетровська, де працював у лікарні водного транспорту. Через рік, у 1936 році, сім'я Павловських переїхала до Запоріжжя, там голова родини два роки працював у лікарні водників [3].

У березні 1938 року медика-просвітянина знову заарештували й засудили на шість років. Спочатку покарання відбував у Дніпропетровській в'язниці, потім — у виправно-трудових таборах Казахстану (Карагандинський край). Надаючи медичну допомогу представникам адміністрації табору і в'язням, здобув значний авторитет.

У Біленькому

У 1947 році Юхиму Павловському пощастило повернутися в Україну. Протягом 1947–1948 років працював лікарем у селі Велика Білозерка Запорізької області, а з 1948 по 1952 рік — у селі Біленькому, біля якого недовзі з'явиться Каховське водосховище.

Історія мальовничого села Біленьке, розташованого на правому березі Дніпра, дуже цікава. Давнє козацьке поселення, відоме в документах з 1770 року, входило до Кодацької паланки. У 1780 році землі ліквідованої



Село Біленьке. Земська лікарня. Фото початку ХХ століття



Село Біленьке. Школа на території колишньої садиби поміщиків Миклашевських. 2010 рік



Колектив Біленьківської лікарні. Павловські (сидять, зліва направо): Юхим, його син Степан (третій), онук Борис (хлопчик), невістка Анастасія. 1940–1950 роки

Запорозької Січі, розташовані навколо Білої гори, Катерина II віддала в рангову дачу генерал-фельдмаршалові графу Каменському. На початку 1802 року село разом із землями й кріпаками придбав поміщик Миклашевський. Цей розгалужений рід дав багато яскравих постатей у сфері політичного і культурного життя. Найбільш колоритною особистістю виявився Михайло Павлович Миклашевський (1756–1847) — військовий, громадський і політичний діяч, катеринославський губернатор у 1797–1802 роках.

Лікарю Юхиму Павловському, який прибув до Біленького в повоєнний час, довелося брати участь у відбудові села й налагодженні медичної допомоги.

Останні роки життя

У 1952 році Юхим Арсентійович переїхав до сім'ї в Запоріжжя. Але й там 80-річному лікарю не давали спокою представники МДБ — викликали на допити. Пішов з життя Юхим Павловський 18 травня 1956 року (від невдалої операції). Похований у Запоріжжі, реабілітований через сорок років, 23 лютого 1996 р.

Нащадки, родичі, друзі

Юхим і Євгенія Павловські виховали сина Степана, який став лікарем, головував у Біленьківській районній лікарні. Під час Другої світової війни Степан Юхимович познайомився з медсестрою Анастасією Гаврилівною Кузнецовою. Невдовзі вони одружилися. У подружжя народився син Борис, який згодом здобув фах історика, викладав у Запорізькому університеті, нині — голова профкому. Разом із дружиною Людмилою Петрівною вони зростили доньку Наталю, яка стала педагогом. У Наталі, правнучки Юхима Павловського, підростає син Кирило Лелеко. Отже, нам пощастило дослідити долі шістьох поколінь шанованого роду Павловських.

Степану Юхимовичу і його сину Борису в 1967 році випала нагода побувати на колишньому обійсті Юхима Арсентійовича, що на житломасиві Ігрень. Там їхній пращур колись мав великий сад, який давав гарні врожаї. Медик любив доглядати за рослинами, лікував їх, як і людей. У сім'ї Павловських зберігається родинна реліквія — рушниця, її купив Юхим Павловський у князя Миколи Урусова.

Дослідник Микола Чабан ознайомився зі спогадами Гені Аронівни Ткач, яка разом з Павловськими працювала в селі Біленькому. Вона, на той час мешканка Ізраїлю, у листі до Бориса Павловського (онука Юхима Арсентійовича) писала: «Я і зараз переконана, що в ті повоєнні роки і нині дуже мало людей, які так вичерпно знали і любили Україну. Я щаслива, що мені пощастило бодай недовго зустрічатися з цією Людиною з великої літери».

Марія Павловська, мати Юхима, померла в 1930 роках у Ленінграді, де мешкала в дочки Ганни. Сестра Юхима Павловського, Ганна Арсентіївна, також здобула медичну освіту і працювала педіатром (неонатологом) у Петербурзі-Ленінграді. За сумлінну працю отримала почесне звання «Заслужений лікар Російської Федерації», нагороджена орденом Леніна. Разом з чоловіком



Військові медпрацівники Степан Павловський (син Юхима) із дружиною Анастасією (у дівоцтві Кузнецовою) під час Другої світової війни.
З родинного архіву Павловських

Едуардом Окулічем (польського походження) зібрани цінну колекцію картин. Померла Ганна Павловська в 1970 роках.

Нині Михайло-Лукашеве, де замолоду працював Юхим Павловський, належить до Вільнянського району Запорізької області. У селі діють загальноосвітня школа з музеєм на громадських засадах, амбулаторія, підприємства ТОВ «Зоря» і ЗАТ «Агротехсервіс».

У селі Біленькому Запорізької області, де мешкали Павловські, на території маєтку Миклашевських знаходиться школа, збереглося кілька панських господарських будівель. До інфраструктури села входить Біленьківська дільнична лікарня, музична школа, будинок культури. За свою професійну медичну діяльність і громадську роботу Юхим Арсентійович Павловський заслуговує на вдячну пам'ять. Його ім'я доречно внести до списку відомих місцевих персоналій.



Історик Борис Степанович Павловський (онука Юхима Арсентійовича)

Автори цієї статті висловлюють вдячність нащадкам Юхима Арсентійовича Павловського, онуку Борису і правнучці Наталії за надані світлини з родинного архіву. А ще спасибі лікарям Віктору Щелкнову і Сергію Зименку за надіслані фото краєвидів села Михайло-Лукашеве.

Список літератури

1. Чабан М. Діячі Січеславської «Просвіти» (1905–1921). Біобібліографічний покажчик. Дніпропетровськ: ІМА-прес, 2002. С. 345–352.

2. Чабан М. Хто виступав під псевдонімом Гордій Палецький у Катеринославському часописі «Дніпрові хвилі»? Українська періодика: історія і сучасність: доповіді та повідомлення сьомої Всеукраїнської науково-теоретичної конференції. Львів, 2002. С. 621–625.

3. Чабан М. Невтомний просвітянин. Літературне Придніпров'я. 2002. Квітень. № 4(17). С. 30–34.

Отримано/Received 19.06.2023

Рецензовано/Revised 02.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.08.2023 ■

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

Doctor Yukhym Pavlovskiy is a loyal patriot of Ukraine

Abstract. The article represents the life and professional path of the doctor, enlightener Yukhym Arsentiiovich Pavlovskiy. He began his professional career as a zemstvo doctor in Oleksandrivskiy district. He worked in Katerynoslav (Dnipropetrovsk), Zaporizhzhia region (Bilenke, Velyka Bilozerka villages). The circle of his medical and social environment is considered. The information about the repeated exiles (to the North Caucasus and Karaganda regions) for Ukrainian

“nationalist” views has been provided. The fate of his descendants was investigated: his son Stepan (physician) and grandson Borys (historian). The presented material will contribute to the popularization of the figure of the Ukrainian zemstvo doctor-enlightener.

Keywords: Yukhym Arsentiiovich Pavlovskiy; zemstvo doctor; enlightener; Katerynoslav; Zaporizhzhia region; Sandeta village; Karaganda region; exile; descendants

32-га Міжнародна медична виставка

Public Health



PUBLIC HEALTH

4-6

ЖОВТНЯ

2023

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



LABEXPO

Міжнародна виставка лабораторного та аналітичного обладнання, інноваційних технологій та рішень



**International
Dental
Forum**

Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатор:

PREMIER
EXPO

Тел.: +38 (044) 496 86 45
E-mail: ph@pe.com.ua



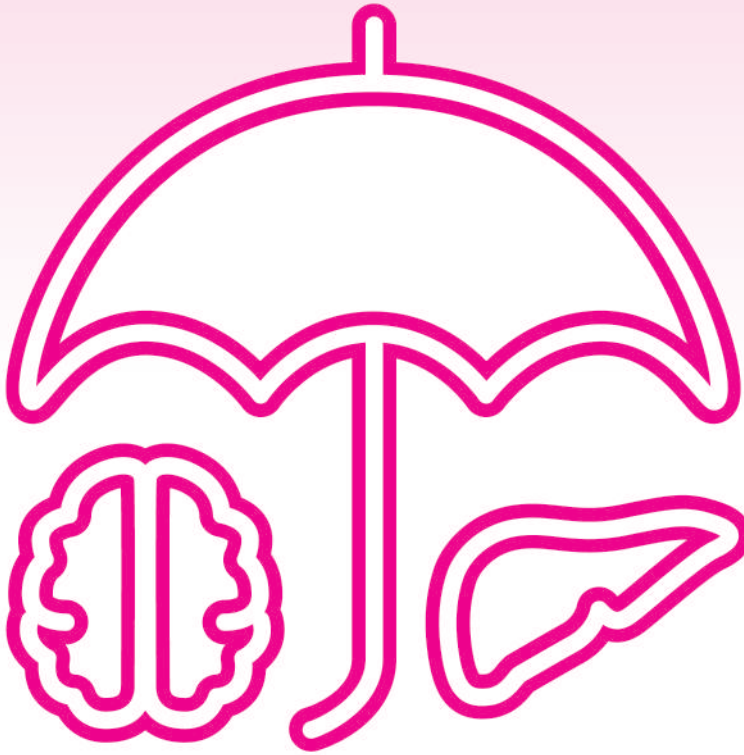
Безкоштовний квиток на сайті
www.publichealth.com.ua
або скануй QR-код

**Ваш промокод
ZASLAVSKY**

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-Mercz 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.** Фармакокінетика. 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

