



ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

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

# ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



Національній академії  
медичних наук України

30 років

Том 57,  
№ 4,  
2023

 ZASLAVSKY®  
Publishing house

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

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



Мінітаблетки<sup>1</sup>

Мезим<sup>®</sup>капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлунккових залоз

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

**МЕЗИМ<sup>®</sup> КАПСУЛИ 10000:** 1 капсула тверда містить порошок з підшлунккових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЕФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну аміполітичну активність 9000 ОД ЕФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЕФ; **МЕЗИМ<sup>®</sup> КАПСУЛИ 25000:** 1 капсула тверда містить порошок з підшлунккових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЕФ, мінімальну аміполітичну активність 22500 ОД ЕФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЕФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, 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<sup>®</sup> КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЕФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ<sup>®</sup> КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЕФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЕФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші.

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

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



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# Спазмомен®

Отилонію бромід

- ➔ **Отилонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдомінальний біль та здуття в животі<sup>1</sup>**
- ➔ **Отилонію бромід запобігає загостренню синдрому подразненого кишечника після відміни лікування<sup>2</sup>**
- ➔ **Отилонію бромід добре переноситься<sup>3</sup>**



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

Для докладнішої інформації обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією 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.

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

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

<sup>3</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Спазмомен®, 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.

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

# ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

## Гастроентерологія Gastroenterology

Gastroenterologia

**Збірник наукових статей**

**Заснований у 1969 році**

**Періодичність виходу: 4 рази на рік**

**Том 57, № 4, 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, № 4, 2023

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

Передплатний індекс: 86164

УДК 61(091)

Видається за сприяння Громадської спілки  
«Асоціація по вивченню та лікуванню  
хвороб органів травлення» та ГО  
«Українська гастроентерологічна асоціація»



Засновник

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Адреса редакції:

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

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

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

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

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

З питань передплати

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

Тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби

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

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу  
Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології НАМН  
України», протокол № 7 від 28.11.2023 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. 11,16.  
Тираж 3000 прим. Зам. 2023-gastro-90.

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

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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

## Головний редактор — Степанов Юрій Миронович,

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

### Редакційна колегія:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Відповідальний секретар:

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

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

© ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», 2023  
© Заславський О.Ю., 2023

# ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia

Collection of Scientific Articles

Volume 57, № 4, 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 7 dated 28.11.2023.

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 № 20330-10130ИП.

Issued by State Registration Service of Ukraine 22.08.2013

Folio 60×84/8. Printer's sheet 11,16.

Circulation 3000 copies. Order 2023-gastro-90.

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.**, MD, 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

# 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. MORAZZON<sup>1</sup>, A. MONTALBETTI<sup>1</sup>, S. MALANDRINO<sup>1</sup> and G. PIFFERI<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Inverni della Beffa Research and Development Laboratories, Milan, Italy. <sup>2</sup>Istituto 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://rph.com.ua/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**



## Зміст

## Contents

## Оригінальні дослідження

Патологія верхніх відділів  
травного каналу

- Царик В.В., Неверовський А.В., Шипулін В.П.  
Гастроінтестинальні прояви,  
спектр та частота сенсibiliзації  
до харчових алергенів  
у дорослих жителів м. Києва  
з алергічним ринітом:  
крос-секційне дослідження ..... 10

## Патологія підшлункової залози

- Велигоцький М.М., Арутюнов С.Е.,  
Велигоцький О.М.  
Диференційований підхід до вибору  
панкреатоєюноанастомозу  
під час панкреатодуоденектомії ..... 15
- Хухліна О.С., Дудка І.В., Дудка Т.В.  
Оксидативний і нітрозативний стрес —  
провідні механізми взаємодії  
хронічного панкреатиту й хронічного  
обструктивного захворювання легень  
та індуктори їх прогресування ..... 22

Патологія печінки  
і жовчовивідної системи

- Байло А.Є., Чернявський В.В., Гвоздецька Л.С.,  
Тіщенко В.В., Решотко Д.О.  
Оцінка й порівняльний аналіз функції нирок  
у пацієнтів із цирозом печінки  
та фібриляцією передсердь ..... 28
- Сірчак Є.С., Стегура А.В.  
Рівень нейрокиніну В у пацієнтів  
із неалкогольною жирковою хворобою  
печінки та ураженням кишечника  
після COVID-19 ..... 35

## Патологія кишечника

- Подольський В.В., Подольський В.В.,  
Медведовська Н.В., Боцюк У.І., Стовбан І.В.  
Психоемоційний стрес та його вплив  
на стан кишечника до та після  
артифіційного аборту ..... 41

## Original Researches

Pathology of Upper  
Gastrointestinal Tract

- V.V. Tsaryk, A.V. Neverovskyi, V.P. Shypulin  
Gastrointestinal manifestations,  
spectrum and frequency  
of sensitization to food allergens  
in Kyiv's adult citizens  
with allergic rhinitis:  
a cross-sectional study ..... 10

## Pancreatic Pathology

- M.M. Velygotskyi, S.E. Arutyunov,  
O.M. Veligotskyi  
A differentiated approach  
to the selection of pancreaticojejunostomy  
during pancreatoduodenectomy ..... 15
- O.S. Khukhlina, I.V. Dudka, T.V. Dudka  
Oxidative and nitrosative stress —  
the leading mechanisms  
of chronic pancreatitis and chronic  
obstructive pulmonary disease interaction  
and inducers of their progression ..... 22

Pathology of Liver  
and Biliary Excretion System

- A.E. Baylo, V.V. Cherniavskiy, L.S. Hvozdetzka,  
V.V. Tishchenko, D.O. Reshotko  
Assessment and comparative analysis  
of renal function parameters in patients  
with liver cirrhosis and atrial fibrillation ..... 28
- Ye.S. Sirchak, A.V. Stehura  
Serum levels of neurokinin B  
in patients with non-alcoholic fatty liver  
disease and intestinal lesions  
after COVID-19 ..... 35

## Bowel Pathology

- V.I. Podolskyi, V.V. Podolskyy,  
N.V. Medvedovska, U.I. Botsyuk, I.V. Stovban  
Psycho-emotional stress and its impact  
on the intestine before and after  
artificial abortion ..... 41

# ПЕНТАСА

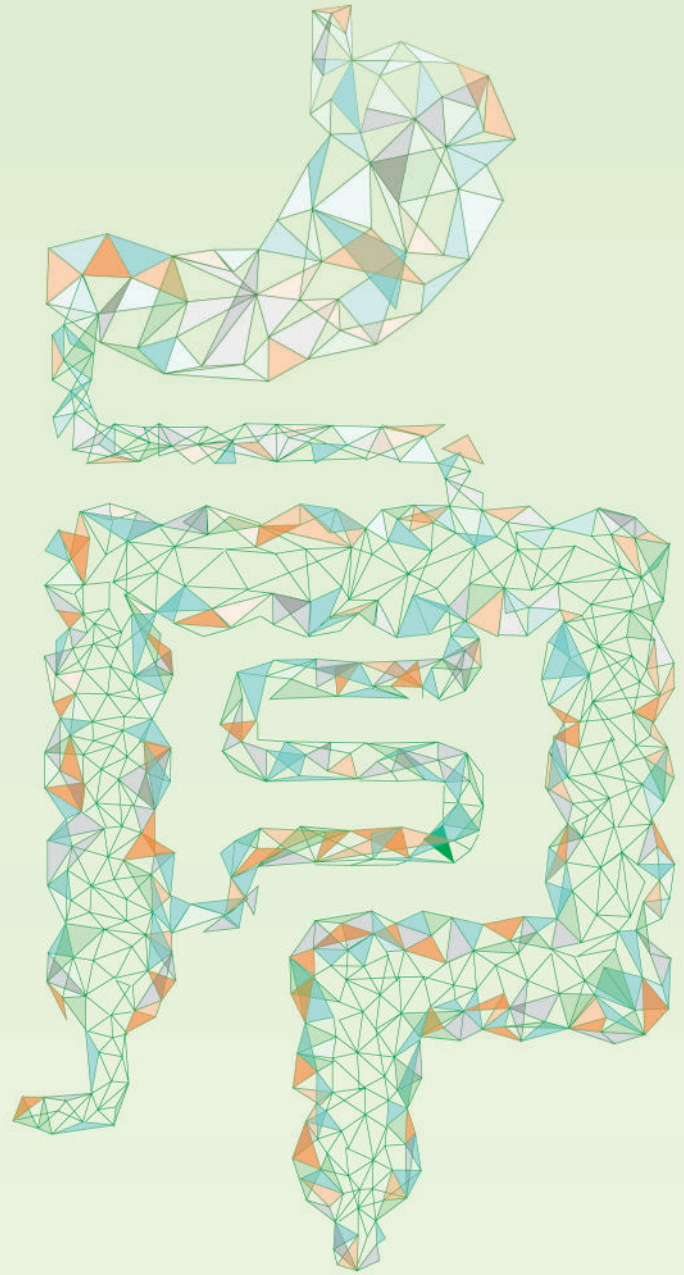
месалазин

FERRING  
PHARMACEUTICALS

## УНІКАЛЬНА ТЕХНОЛОГІЯ ДЛЯ БІЛЬШ НАДІЙНОГО ВИВІЛНЕННЯ



## ЗДОРОВ'Я КИШЕЧНИКА



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

Фармакотерапевтична група.

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

Діюча речовина: месалазин.

Лікарська форма.

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

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

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

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

Показання.

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

Виразковий проктосигмоїдит та лівобічний коліт (суспензія).

Виразковий проктосигмоїдит та лівобічний коліт (супозиторії).

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

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

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

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

Феррінг ГмбХ, Німеччина / Ferring GmbH, Germany,

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

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

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

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

UA/PEN/2021/02/001

Стойкевич М.В., Гайдар Ю.А., Милостива Д.Ф.,  
Тарасова Т.С., Петішко О.П.

Зв'язок морфологічних проявів  
з клініко-гематологічними показниками  
та лімфоцитарними індексами  
при виразковому коліті ..... 46

Мельничук І.О., Шараєва М.Л.,

Крамарова В.Н., Лизогуб В.Г.  
Амінокислотний спектр тромбоцитів  
та мікробіом кишечника, їх зв'язок  
у пацієнтів з ішемічною хворобою серця  
та фібриляцією передсердь ..... 54

M.V. Stoikevych, Yu.A. Gaydar, D.F. Mylostyva,  
T.S. Tarasova, O.P. Petishko

The relationship between morphological  
manifestations, clinical and hematological  
indicators and lymphocyte indices  
in ulcerative colitis ..... 46

I.O. Melnychuk, M.L. Sharayeva,

V.N. Kramarova, V.H. Lyzogub  
Platelet amino acid spectrum  
and gut microbiota, their links in patients  
with coronary artery disease  
and atrial fibrillation ..... 54

### Клінічний випадок

Денисова М.Ф., Букулова Н.Ю., Арчакова Т.М.

Стан епітеліального бар'єра  
слизової оболонки товстої кишки в дитини,  
хворої на виразковий коліт:  
клінічний випадок ..... 61

Степанов Ю.М., Пролом Н.В., Тарабаров С.О.,

Тітова М.В., Адамська І.М., Зелениук О.В.  
Ендоскопічна ультрасонографія в діагностиці  
захворювань органів травлення.  
Огляд клінічних випадків ..... 67

M.F. Denisova, N. Yu. Bukulova, T.M. Archakova

The state of the epithelial barrier  
of the mucous membrane of the large  
intestine in a child with ulcerative colitis:  
a clinical case ..... 61

Yu.M. Stepanov, N.V. Prolom, S.O. Tarabarov,

M.V. Titova, I.M. Adamska, O.V. Zeleniuk  
Endoscopic ultrasonography  
in diagnosis of digestive diseases.  
Review of clinical cases ..... 67

### Case Report

### Огляди та лекції

Губська О.Ю., Алексєєва В.В., Дудко О.В.,

Кузьмінець А.А., Божицька О.М., Мафтичук Б.Р.  
Систематичний огляд досліджень  
з ефективності біосугестивної терапії  
в корекції психосоматичних порушень:  
фокус на розлади  
кишково-мозкової взаємодії ..... 75

O.Yu. Gubska, V.V. Alekseeva, O.V. Dudko,

A.A. Kuzminets, O.M. Bozhitska, B.R. Maftyuchuk  
A systematic review of studies  
on the effectiveness of biosuggestive therapy  
in the correction of psychosomatic disorders:  
focus on disorders  
of the gut-brain interaction ..... 75

### Reviews and Lectures

### Історія медицини

Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В.

Катеринославська земська  
фельдшерська школа.  
До 150-річчя від дня заснування  
(1870–2020) ..... 85

M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov

Katerynoslav zemstvo  
paramedic school.  
To the 150 anniversary of the foundation  
(1870–2020) ..... 85

### History of Medicine

UDC 616.211-002-021.5:613.26/.29]-071-053.8(477.411)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.4.2023.565>

V.V. Tsaryk, A.V. Neverovskyi, V.P. Shypulin  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Gastrointestinal manifestations, spectrum and frequency of sensitization to food allergens in Kyiv's adult citizens with allergic rhinitis: a cross-sectional study

**Abstract. Background.** Food allergy affects 1–3 % of adults worldwide. More than 160 foods can cause allergic reactions. Food allergy may precede and stimulate allergic rhinitis. Aim of the study was to assess the spectrum and frequency of sensitization to food allergens in patients with allergic rhinitis from Kyiv, Ukraine. **Materials and methods.** The investigation was conducted as a cross-sectional study. One hundred and seventy-five Kyiv adult patients with allergic rhinitis were enrolled in the trial. Sensitization to allergens and their components was determined by skin prick tests and *in vitro* detection of allergen specific IgE by ELISA in blood serum — a multicomponent Allergy Explorer2 ALEX2 test. **Results.** It was shown that sensitization to following inhalant allergens was predominant: to timothy grass — in 50.3 %, to ragweed — in 48.6 %, to birch — in 44 %, to wormwood — in 24 %, to *Alternaria alternata* mold — in 15.4 % of patients. One hundred and thirty-one (74.9 %) participants have co-sensitization to at least one food allergen, among them 77 (58.8 %) had gastrointestinal symptoms. Sensitization to following food allergens was predominant: to hazelnut — 27.5 %, apple — 26.3 %, peanut — 21.7 %, celery — 14.3 %, soy — 13.1 %, carp — 11.4 %, kiwi — 9.1 %, crab — 9.1 %, codfish — 8.6 %, oyster — 8.6 %, peach — 8 %, lobster — 8 %, carrot — 7.4 %, anisakis — 6.3 %, prawn — 6.3 %, tiger prawn — 5.7 %, to beef — 5.1 % of cases. It was found that the frequency of sensitization to cross-reactive proteins PR-10 was 20.5 % (95% confidence interval (CI); 9.7–33.9 %) in patients with allergic rhinitis without food co-sensitization comparing to 51.1 % (95% CI; 42.5–59.7 %) in participants with both allergic rhinitis and food co-sensitization,  $p < 0.001$ ; to nsLTP — 2.3 % (95% CI; 0–8.9 %) and 19.8 % (95% CI; 13.4–27.2 %), respectively,  $p = 0.011$ . **Conclusions.** Among Kyiv adult patients with allergic rhinitis, approximately three quarters have food co-sensitization that may be the cause of gastrointestinal symptoms and exacerbations of allergic rhinitis after consuming vegetables, fruits and nuts due to cross-reactivity with inhalant allergens. This should be considered when manage such patients.

**Keywords:** food allergy; allergic rhinitis; cross-reactivity

### Introduction

Food allergy (FA) affects 1–3 % of adults and 4–6 % of children under 6 years. More than 160 foods can cause allergic reactions [1, 2]. IgE-mediated food allergy is a serious human health problem affecting 1 to 10 % of the population in developing countries, with variability depending on geographical area and age range [3]. Allergic reactions can range from mild itching to anaphylactic shock. Typically, food allergies include both IgE- and non-IgE-mediated immune disorders that occur after exposure to a food allergen. Although non-IgE-mediated food allergies correspond to pathological conditions of specific tissues, involving antigen-specific T cell

responses (e.g., celiac disease), IgE-mediated allergies have various manifestations, including mild itching, gastrointestinal symptoms, and dangerous systemic anaphylaxis reactions [4].

In most cases, allergies are caused by the so-called major food allergens — “big 8”: peanuts, milk, eggs, soy, wheat, fish, shellfish and nuts. These ingredients must be properly labeled in accordance with the Food and Drug Administration (FDA) [5], and the EU allergen labeling requirements provide for 14 allergens: wheat, crustaceans, eggs, fish, peanuts, soy, milk, nuts, celery, mustard, sesame seeds, lupines, mollusks, sulfites with a concentration of more than 10 mg/kg [6]. It is worth mentioning that allergens can be incorporated into

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

Для кореспонденції: Неверовський Артем Валерійович, доктор філософії, асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: [artemneverovskyi@gmail.com](mailto:artemneverovskyi@gmail.com); тел.: +380(93)4129931

For correspondence: Artem Neverovskyi, PhD, Assistant at the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: [artemneverovskyi@gmail.com](mailto:artemneverovskyi@gmail.com); phone: +380(93)4129931

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

food ingredients at the level of traces, provoking possible discrepancies between food content and labeling. In addition, a wide range of isoforms and posttranslational modifications (PTMs), as well as structural changes during processing can determine the allergenicity of proteins [7–9].

IgE-mediated FA affects approximately 3 % of the population and has a strong impact on the daily lives of patients — the manifestations occur not only in the gastrointestinal tract, but also in other systems and organs. Studies have shown that food allergies coexist and are associated with an increase in the severity of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis, which indicates that FA contributes to the chronicity and severity of allergic diseases. Eggs (2.7 %), fish (1.6 %), shellfish (1.3 %), peanuts (1.3 %) and tree nuts (1.2 %) are the most commonly reported food allergens [4, 10, 11].

Cohort studies have shown that sensitization to food allergens develops in early childhood. The term “allergic sensitization” describes the induction of an allergic immune response at the first encounter with an allergen. There are different ways of allergic sensitization for FA [12]. The first way (e.g., for milk, eggs), that is characteristic of oral allergens, in which sensitization occurs through the gastrointestinal tract. The second way (e.g., for the main allergen of birch pollen Bet v1), that is characteristic of aeroallergens, in which sensitization occurs in the respiratory tract and creates the preconditions for the development of cross-reactions with homologous food allergens (e.g., with the main allergen of apples Mal d1). As a result, symptoms are present in both the gastrointestinal tract and respiratory tract [13]. The third way (so far research has been conducted only for peanuts) is percutaneous [14].

The aim of the present study was to assess the spectrum and frequency of sensitization to different food allergens in patients with established allergic rhinitis from Kyiv, Ukraine.

## Materials and methods

Present clinical trial was performed in accordance with the Ukrainian laws, the requirements of Good Clinical Practice, and ethical principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent for participation in the study was obtained from all participants before beginning of investigation. The trial protocol was approved by the Bioethical Committee of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

**Study population.** Participants were of both sexes, aged 18–69 years, with diagnosed allergic rhinitis. The inclusion criteria were: men and women, age 18–70 years, confirmed allergic rhinitis according to recommendations of ICAR-Allergic Rhinitis 2018 [15], no previous intake of antihistamines and glucocorticoids more than 4 weeks before participation in the investigation, a negative pregnancy test for women of reproductive age and signed informed consent. The exclusion criteria were: administration of any antihistamines and/or glucocorticoids for 4 weeks before the study, pregnancy and lactation, any acute diseases within 4 weeks before the trial, alcohol abuse, participation in other investigations.

**Study design.** The investigation was conducted as a cross-sectional study. A total of 175 participants with allergic rhinitis were selected to the study between the February 2021 to January 2022 on the basis of Department of clinical immunology and allergology with the section of medical ge-

netics and Department of internal medicine 1 of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. All participants were the Kyiv citizens.

Sensitization to allergens and their components was determined by skin prick tests (SPT) (Immunotek, Spain) and *in vitro* detection of allergen specific IgE (sIgE) by ELISA in serum of the blood — multicomponent Allergy Explorer2 ALEX2 test (MacroArray Diagnostics, Vienna) allowing to detect sIgE to 295 allergens. The patient is considered sensitized to allergen in case of exceeding reference level of sIgE to at least one allergen extract or component (for example, Bet v1 in birch allergy).

Statistical analysis of the data was performed using SPSS software (version 23, IBM Corp., Armonk, NY, USA). The chi-squared test was used to determine the differences between expected frequencies. The difference was considered statistically significant at  $p < 0.050$ .

## Results

The average age of participants was 33 years, men were 94 (53.7 %), women were 81 (46.3 %). 85 patients (48.6 %) pointed out on at least one gastrointestinal (GI) symptom after consuming the different food allergens (nuts, fruits, vegetables, fish and seafood, meat). The most common GI symptoms were nausea, vomiting, abdominal pain and diarrhea (Table 1).

**Table 1 — The frequency of gastrointestinal symptoms in patients with allergic rhinitis**

Symptom	Number of patients	Percentage
Nausea	47	26.9
Vomiting	22	12.6
Abdominal pain	79	45.1
Diarrhea	43	24.6

**Rates of sensitization to inhalant and food allergens.** It was shown that sensitization to following inhalant allergens was predominant: to timothy grass — in 50.3 % of patients, to ragweed — in 48.6 %, to birch — in 44 %, to wormwood — in 24 %, to *Alternaria alternata* mold — in 15.4 % of patients (Table 2, Fig. 1).

**Table 2 — Sensitization to inhalant allergens**

Allergen (allergen extracts and components)	Number of patients	Percentage
Timothy grass (Phl p1, Phl p2, Phl p5.0101, Phl p6, Phl p7, Phl p12)	88	50.3
Ragweed (Amb a, Amb a1, Amb a4)	85	48.6
Birch (Bet v1, Bet v2, Bet v6)	77	44
Wormwood (Art v, Art v1, Art v3)	42	24
<i>Alternaria alternata</i> mold (Alt a1, Alt a6)	27	15.4

In present study we revealed that 131 (74.9 %) participants have co-sensitization to at least one food allergen, while 44 (25.1 %) patients weren't sensitized to any of the food allergens (from 154 food allergen extracts and components tested in this study). It was shown that sensitization to following food allergens was predominant: to hazelnut — in 27.5 % of patients, to apple — in 26.3 %, to peanut — in 21.7 %, to celery — in 14.3 %, to soy — in

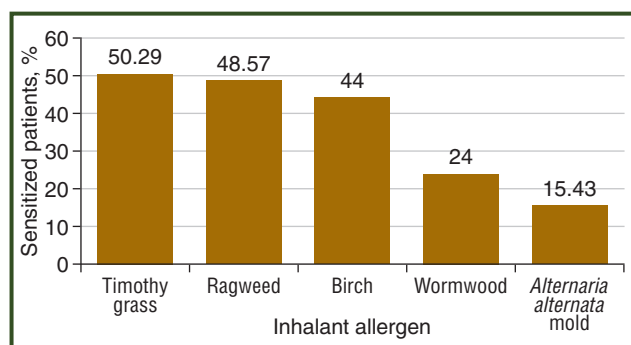


Figure 1 — Frequency of sensitization to inhalant allergens

13.1 %, to carp — in 11.4 %, to kiwi — in 9.1 %, to crab — in 9.1 %, to codfish — in 8.6 %, to oyster — in 8.6 %, to peach — in 8 %, to lobster — in 8 %, to carrot — in 7.4 %, to anisakis — in 6.3 %, to prawn — in 6.3 %, to tiger prawn — in 5.7 %, to beef — in 5.1 %, to others — less than 5 % (Table 3, Fig. 2).

Among the patients with co-sensitization to food allergens, 77 (58.8 %) had GI symptoms, while among the participants without it, only 8 (18.2 %) had GI complaints,  $p < 0.001$ .

Additionally, to look for the possible difference between sensitization profiles of patients with only allergic rhinitis and patients with allergic rhinitis and co-sensitization to food allergens, we assessed sensitization to cross-reactive proteins, that are present in different allergen extracts and components, both inhalant and food. The following cross-reactive proteins have been assessed: PR-10 and nsLTP (Table 4). It was found that the frequency of sensitization to:

— PR-10 was 20.5 % (95% CI; 9.7–33.9 %) in patients with allergic rhinitis without sensitization to any food allergen comparing to 51.1 % (95% CI; 42.5–59.7 %) in participants with both allergic rhinitis and food co-sensitization,  $p < 0.001$ ;

Table 3 — Sensitization to food allergens

Allergen (allergen extracts and components)	Number of patients	Percentage
Hazelnut (Cor a1.0401, Cor a8, Cor a9, Cor a11, Cor a14)	48	27.4
Apple (Mal d1, Mal d2, Mal d3)	46	26.3
Peanut (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6, Ara h8, Ara h9, Ara h15)	38	21.7
Celery (Api g1, Api g2, Api g6)	25	14.3
Soy (Gly m4, Gly m5, Gly m6, Gly m8)	23	13.1
Carp (Cyp c1)	20	11.4
Kiwi (Act d1, Act d2, Act d5, Act d10)	16	9.1
Crab (Chi spp.)	16	9.1
Codfish (Gad m, Gad m2+3, Gad m1)	15	8.6
Oyster (Ost e)	15	8.6
Peach (Pru p3)	14	8
Lobster (Hom g)	14	8
Carrot (Dau c, Dau c1)	13	7.4
Anisakis (Ani s1, Ani s3)	11	6.3
Prawn (Lit s, Pan b)	11	6.3
Tiger prawn (Pen m1, Pen m2, Pen m3, Pen m4)	10	5.7
Beef (Bos d_meat, Bos d6)	9	5.1

— nsLTP was 2.3% (95% CI; 0–8.9 %) in patients with allergic rhinitis without sensitization to any food allergen comparing to 19.8 % (95% CI; 13.4–27.2 %) in participants with both allergic rhinitis and food co-sensitization,  $p = 0.011$ .

## Discussion

The results of present study shown that in Kyiv adult population with allergic rhinitis the sensitization to timothy grass, ragweed, birch, wormwood and *Alternaria alternata* mold was predominant and probably play causative role in

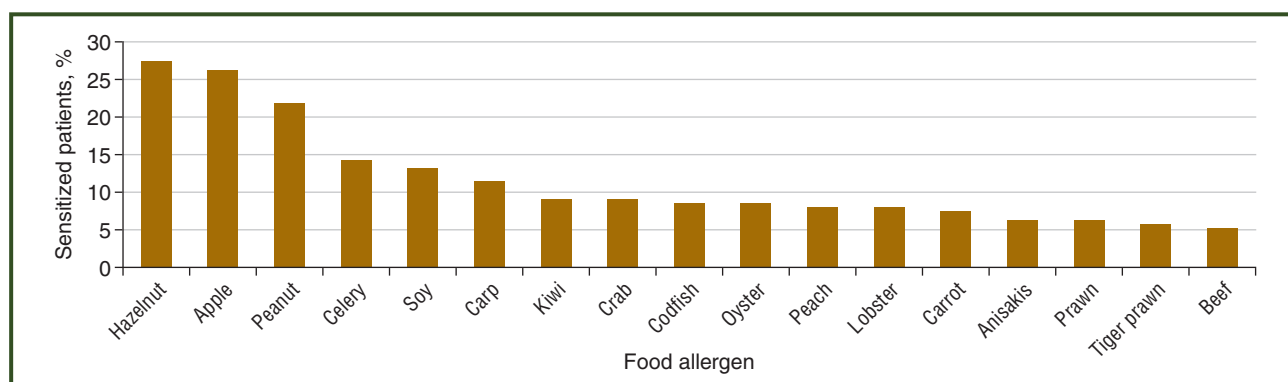


Figure 2 — Frequency of sensitization to food allergens

Table 4 — The rates of sensitization to cross-reactive proteins, n (%)

Cross-reactive protein (allergen extracts and components containing such protein)	Participants with only allergic rhinitis (n = 44)	Participants with allergic rhinitis and food sensitization (n = 131)	Difference, p
PR-10 (Bet v1, Ara h8, Gly m4, Mal d1, Api g1, Dau c1, Cor a1.0401)	9 (20.5)	67 (51.1)	< 0.001
nsLTP (Art v3, Ara h9, Act d10, Mal d3, Pru p3, Vit v1, Api g2, Api g6, Sola l6, Cor a8)	1 (2.3)	26 (19.8)	0.011

development of seasonal allergic rhinitis exacerbations with corresponding clinical symptoms and features. Moreover, it was revealed in our investigation, that approximately three quarters of patients with allergic rhinitis also had co-sensitization to food allergens. The sensitization to hazelnut, apple, peanut, celery, soy, carp was predominant. Additionally, we revealed higher rates of GI symptoms in patients with such co-sensitization to food allergens.

According to some authors, the prevalence of food sensitization among patients with allergic diseases is 37 % and it does not differ significantly depending on gender or allergic disease. And the most common allergic disease among adults is allergic rhinitis — 59 % [16]. It has also been shown that women are more prone to allergic rhinitis associated with food allergies than men [17].

In fact, allergic rhinitis is a rare manifestation of food allergies. It may be associated with a primary food allergy; however, it is more commonly associated with secondary food allergies, also known as pollen food syndrome (PFS) [18]. Thus, some vegetables and fruits can cause IgE-mediated food allergies (rice, citrus fruits, black lentils and bananas are identified as the main allergens that induce symptoms of allergic rhinitis), and others can cause symptoms of allergic rhinitis due to similarity in structure or homology with pollen. It has been shown that 17 % of patients with pollen allergy (ie trees, weeds and grasses) may have a type I allergic reaction to certain vegetarian foods containing fruits and vegetables [17, 18].

PFS is usually a mild type of food allergy that occurs when the mouth and throat come into contact with raw fruits or vegetables that contain epitopes that are also present in the pollen to which the subject is sensitized. Usually when these products are prepared or processed, they can be consumed without consequences in form of allergic symptoms. Common symptoms of PFS are redness, mild swelling or itching of the lips, tongue, inside of the mouth, soft palate and ears, itching and mild swelling of the throat. Sometimes people may experience symptoms in the esophagus or stomach: abdominal pain, nausea and even vomiting. Symptoms of allergic rhinitis may also include sneezing, runny nose, or, less commonly, allergic conjunctivitis [19]. The most typical example of PFS is the development of oral symptoms when eating apples, hazelnuts, celery, and so on in patients with allergic rhinitis caused by birch pollen due to cross-reactivity. Other examples include hypersensitivity to wormwood, accompanied by symptoms after eating vegetables such as cabbage, cumin, parsley, coriander, anise and carrots, as well as some spices such as anise, pepper, black pepper, onion, garlic, cauliflower and broccoli. Maple pollen, hazelnut, peanut, fruits such as kiwis and peaches, and vegetables such as corn and lettuce, provoke allergic rhinitis symptoms in sensitive people after ingestion. Hypersensitivity to herbs and their classes, as well as their homology with other fruits, has not been studied in detail, but people who are sensitive to herbs are also sensitive to foods such as potatoes, melons, oranges, tomatoes and peanuts [17]. The most common triggers of PFS in adults are apples (21.1 %), carrots (15.5 %) and peaches (15.5 %) [20]. In our present investigation we have compared the rates of sensitization to cross-reactive proteins PR-10 (containing in birch pollen, peanut, soy, apple, celery, carrot and hazelnut) and nsLTP (containing in wormwood,

peanut, kiwi, apple, peach, grape, celery, tomato and hazelnut) in patients with only allergic rhinitis and patients with allergic rhinitis and co-sensitization to food allergens. We have revealed that rates of sensitization to PR-10 and nsLTP were significantly higher in patients with both allergic rhinitis and co-sensitization to food allergens comparing to patients with only allergic rhinitis. It should be noticed that these cross-reactive proteins are containing only in several allergen extracts and/or components of the allergen. So, patient may have allergy to birch, but may not have the sensitization to PR-10 protein, because it is included only in Bet v1 component of birch allergen. And this is why some patients may suffer from allergic rhinitis caused by birch and also have its exacerbations after consuming an apple (cross-reactive allergy due to presence of PR-10 in Bet v1 of birch and Mal d1 of apple), but other patients with birch allergy may eat apples without any consequences. So, such cross-reactive proteins may play role as a one of the causes of allergic rhinitis exacerbations and trigger symptoms after consuming some foods in patients with co-sensitization to several food allergens.

## Conclusions

In Kyiv adult population with allergic rhinitis approximately three quarters of patients have co-sensitization to at least one food allergen. Occurrence of GI symptoms was higher in patients with co-sensitization to food allergens. The higher rates of sensitization to cross-reactive proteins (presented in both inhalant and food allergens) were in patients with allergic rhinitis and food co-sensitization. So, presence of additional sensitization to several food allergens may be the reason of development of not only the GI manifestations, but also of symptoms and features of allergic rhinitis after consuming vegetables, fruits and nuts due to cross-reactivity with inhalant allergens, that should be considered by the physicians when manage and treat the patients with allergic rhinitis.

## References

1. U.S. Food & Drug Administration Website. Food Allergies. Available from: <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/food-allergies> (Content current as of 04/18/2022).
2. Gupta R.S., Warren C.M., Smith B.M., et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open*. 2019. 2(1). e185630. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630.
3. Volpicella M., Leoni C., Dileo M.C.G., et al. Progress in the Analysis of Food Allergens through Molecular Biology Approaches. *Cells*. 2019. 8. 1073. doi: 10.3390/cells8091073.
4. Santos A.F., Riggioni C., Agache I., et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023. doi: 10.1111/all.15902.
5. U.S. Food & Drug Administration Website. Qualified Health Claims: Letters of Enforcement Discretion. Available from: <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/qualified-health-claims-letters-enforcement-discretion> (Content current as of 03/07/2022).
6. Regulation (EU) no 1169/2011 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2011. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2011/1169/2018-01-01>.
7. López-Pedrouso M., Lorenzo J.M., Gagaoua M. et al. Current Trends in Proteomic Advances for Food Allergen Analysis. *Biology (Basel)*. 2020. 9(9). 247. doi: 10.3390/biology9090247.

8. Shahali Y., Dadar M. Plant food allergy: Influence of chemicals on plant allergens. *Food Chem. Toxicol.* 2018. 115. 365-374. doi: 10.1016/j.fct.2018.03.032.
9. Selb R., Wal J.M., Moreno F.J., et al. Assessment of endogenous allergenicity of genetically modified plants exemplified by soybean — Where do we stand? *Food Chem. Toxicol.* 2017. 101. 139-148. doi: 10.1016/j.fct.2017.01.014.
10. Ziyab A.H. Prevalence of food allergy among schoolchildren in Kuwait and its association with the coexistence and severity of asthma, rhinitis, and eczema: a cross-sectional study. *World Allergy Organ J.* 2019. 12. 100024. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100024.
11. Anvari S., Miller J., Yeh C.Y., Davis C.M. IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019. 57(2). 244-260. doi: 10.1007/s12016-018-8710-3.
12. Calvani M., Anania C., Caffarelli C., et al. Food allergy: an updated review on pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Acta Biomed.* 2020. 91(11-S). e2020012. doi: 10.23750/abm.v91i11-S.10316.
13. Vega F., Panizo C., Dordal M.T., et al. Relationship between respiratory and food allergy and evaluation of preventive measures. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016. 44(3). 263-275. doi: 10.1016/j.aller.2015.05.008.
14. Valenta R., Hochwallner H., Linhart B., et al. Food allergies: the basics. *Gastroenterology.* 2015. 148. 1120-1131.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.006.
15. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018. 8(2). 108-352. doi: 10.1002/alr.22073.
16. Bedolla-Barajas M., Torres-Álvarez N.E., Contreras-González U., et al. High prevalence of food sensitization among adults with allergic diseases who live in the Guadalajara metropolitan area. *Rev Alerg Mex.* 2017. 64(1). 66-75. doi: 10.29262/ram.v64i1.239 (in Spanish).
17. Al-Rabia M.W. Food-induced immunoglobulin E-mediated allergic rhinitis. *J. Microsc. Ultrastruct.* 2016. 4. 69-75. doi: 10.1016/j.jmau.2015.11.004.
18. Skypala I.J., Hunter H., Krishna M.T., et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of pollen food syndrome in the UK. *Clin Exp Allergy.* 2022. 52(9). 1018-1034. doi: 10.1111/cea.14208.
19. Cingi C., Gevaert P., Mösges R., et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. *Clin Transl Allergy.* 2017. 7. 17. doi: 10.1186/s13601-017-0153-z.
20. Letner D., Farris A., Khalili H., et al. Pollen-food allergy syndrome is a common allergic comorbidity in adults with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus.* 2018. 31(2). doi: 10.1093/dote/dox122.

Received 04.10.2023

Revised 16.10.2023

Accepted 25.10.2023 ■

#### Information about authors

Vladyslav Tsaryk, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical and Laboratory Immunology, Allergology and Medical Genetics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tsarykv@me.com; <https://orcid.org/0000-0002-5658-9737>

Artem Neverovskiy, PhD, Assistant at the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: artemneverovskiy@gmail.com; phone: +380(93)4129931; <https://orcid.org/0000-0002-2618-6347>

Vadym Shypulin, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: shypulin@me.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 applicable.

**Authors' contribution.** Tsaryk V., Neverovskiy A. — concept and design of investigation, assessment of the patients, collecting the data, analysis and interpretation of the results, statistical analysis, writing the text of the manuscript, critical revising of the article, approving the final version of the manuscript; Shypulin V. — concept and design of investigation, analysis and interpretation of the results, critical revising of the article, approving the final version of the manuscript.

Царик В.В., Неверовський А.В., Шипулін В.П.

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

### Гастроінтестинальні прояви, спектр та частота сенсibiлізації до харчових алергенів у дорослих жителів м. Києва з алергічним ринітом: крос-секційне дослідження

**Резюме.** *Актуальність.* Харчова алергія вражає 1–3 % дорослих у всьому світі. Понад 160 харчових продуктів можуть викликати алергічні реакції. Харчова алергія може передувати алергічному риніту і стимулювати його. *Метою* роботи було оцінити спектр та частоту сенсibiлізації до харчових алергенів у пацієнтів із встановленим алергічним ринітом із м. Києва (Україна). *Матеріали та методи.* Дослідження проводилося як крос-секційне. У нього було залучено 175 дорослих мешканців м. Києва з алергічним ринітом. Сенсibiлізацію до алергенів та їх компонентів визначали за допомогою шкірних прик-тестів та виявлення *in vitro* алергенспецифічних IgE в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (багатокомпонентний тест Allergy Explorer2 ALEX2). *Результати.* Було виявлено, що переважає сенсibiлізація до таких інгаляційних алергенів: тимофіївки — у 50,3 %, амброзії — у 48,6 %, берези — у 44 %, полину — у 24 %, плісняви *Alternaria alternata* — у 15,4 % хворих. Косенсibiлізацію хоча б до одного харчового алергену зареєстровано в 131 (74,9 %) пацієнта, із них 77 (58,8 %) мали гастроінтестинальні симптоми. Переважала сенсibiлізація до наступних харчових алергенів: фундука — 27,5 % випадків,

яблука — 26,3 %, арахісу — 21,7 %, селери — 14,3 %, сої — 13,1 %, коропи — 11,4 %, ківі — 9,1 %, краба — 9,1 %, тріски — 8,6 %, устриці — 8,6 %, персику — 8 %, лобстера — 8 %, моркви — 7,4 %, анізакід — 6,3 %, креветки — 6,3 %, тигрової креветки — 5,7 %, яловичини — 5,1 %. Частота сенсibiлізації до перекресно-реактивних білків PR-10 становила 20,5 % (95% довірчий інтервал (ДІ) 9,7–33,9 %) у пацієнтів з алергічним ринітом без харчової косенсibiлізації порівняно з 51,1 % (95% ДІ 42,5–59,7 %) в учасників з алергічним ринітом і супутньою харчовою сенсibiлізацією,  $p < 0.001$ ; до nsLTP — відповідно 2,3 % (95% ДІ 0–8,9 %) і 19,8 % (95% ДІ 13,4–27,2 %),  $p = 0,011$ . *Висновки.* Серед дорослих пацієнтів з алергічним ринітом, які мешкають у м. Києві, приблизно три чверті мають харчову косенсibiлізацію, що може бути причиною гастроінтестинальних симптомів і загострень алергічного риніту після вживання овочів, фруктів та горіхів через перекресну реакцію з інгаляційними алергенами. Це слід враховувати при лікуванні таких хворих.

**Ключові слова:** харчова алергія; алергічний риніт; перекресна реактивність



Велигоцький М.М., Арутюнов С.Е., Велигоцький О.М.  
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

## Диференційований підхід до вибору панкреатоєюноанастомозу під час панкреатодуоденектомії

**Резюме. Актуальність.** У разі новоутворень панкреатодуоденальної зони радикальним оперативним втручанням є панкреатодуоденектомія (ПДЕ), яка супроводжується частими післяопераційними ускладненнями. Відповідальним моментом реконструктивного етапу панкреатодуоденектомії є виконання панкреатоєюноанастомозу (ПЄА), що обумовлює важливість вдосконалення методик його пластики та дренивання, а також розробку диференційованого підходу до вибору ПЄА. **Мета дослідження:** оцінка ефективності диференційованого підходу до вибору методики ПЄА при виконанні панкреатодуоденектомії. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 302 пацієнти, яким виконано панкреатодуоденектомію з приводу новоутворень підшлункової залози (ПЗ). Вік хворих варіював від 31 до 77 років, чоловіків — 178 (58,9 %), жінок — 124 (41,1 %). У групі порівняння (154 пацієнти) виконували стандартний діагностично-лікувальний алгоритм із вибором методики ПЄА з урахуванням інтраопераційної оцінки ступеня щільності паренхіми підшлункової залози та оцінку протокової системи (досвід та інтуїція хірурга). В основній групі (148 хворих) застосовували вдосконалений діагностично-лікувальний алгоритм, що включав застосування неінвазивних передопераційних методик візуалізації змін паренхіми ПЗ, анатомічних особливостей її першийка та протокової системи, а також використання розроблених методик пластики та дренивання ПЄА. **Результати.** В основній групі застосований диференційований підхід до вибору ПЄА полягав у тому, що на доопераційному етапі було проведено прогнозування ступеня ризику розвитку панкреатичної нориці (ПН): у 66 (44,6 %) пацієнтів виявлено низький ризик, у 42 (28,4 %) — помірний ризик, у 40 (27,0 %) хворих — високий ризик розвитку ПН. Виділення хворих із високим ризиком розвитку ПН дало змогу не тільки на операційному, але й на доопераційному етапі виконати необхідні лікувальні заходи, що вплинуло на зменшення частоти розвитку тяжких форм ПН. А саме, у групі порівняння тип В відзначено в 2,5 раза ( $\chi^2 = 3,94$ ;  $p = 0,047$ ) та тип С — в 6,4 раза ( $p = 0,034$  за точним критерієм Фішера) частіше, ніж в основній групі. Це стало підґрунтям для розробки методик ПЄА з пластичним укриттям зони анастомозу та удосконалення методик дренивання ПЄА з одночасним дрениванням біліодигестивного анастомозу. Розроблений диференційований підхід до вибору методики ПЄА на основі оцінки в доопераційному періоді ступеня ризику розвитку ПН дав змогу знизити частоту її розвитку, особливо тяжких форм (типи В і С), з 16,2 % випадків у групі порівняння до 5,4 % — в основній групі ( $\chi^2 = 8,01$ ;  $p = 0,005$ ). Летальність з приводу панкреатичної фістули в основній групі становила 0,7 %, у групі порівняння — 4,8 % ( $p = 0,034$ , точний критерій Фішера). **Висновки.** Проведення доопераційної неінвазивної оцінки ступеня змін паренхіми підшлункової залози і стану вірсунгової протоки із застосуванням фіброеластографії, комп'ютерної томографії дало змогу розробити диференційований підхід до вибору методики ПЄА з урахуванням прогнозування ризику розвитку ПН у післяопераційному періоді (чутливість — 90,5 %, специфічність — 81,8 %, діагностична точність — 86,1 %). Використання розроблених методик із застосуванням бандажної пластики серпоподібною зв'язкою печінки та холангіодренажу для дренивання ПЄА за м'якої підшлункової залози дало змогу знизити частоту розвитку ПН у 2 рази ( $p < 0,05$ ), що призвело до зменшення летальності майже в 7 разів ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** панкреатодуоденектомія; панкреатоєюноанастомоз; зміни паренхіми підшлункової залози

## Вступ

Злоякісні пухлини панкреатодуоденальної зони включають протокову аденокарциному підшлункової залози (ПЗ), рак термінального відділу холедоха та аденокарциному ампули великого дуоденального сосочка. У разі новоутворень панкреатодуоденальної зони радикальним оперативним втручанням є панкреатодуоденектомія (ПДЕ), яка належить до розряду складних оперативних втручань, що супроводжуються частими післяопераційними ускладненнями [1, 2]. Також показаннями для виконання ПДЕ є ускладнені форми хронічного панкреатиту з переважним ураженням голівки та неможливістю виключити злоякісну пухлину, які супроводжуються вираженим больовим синдромом, жовчною гіпертензією [3–5]. Поряд із резекційним етапом ПДЕ важливим і відповідальним моментом реконструктивного етапу є виконання панкреатоєюноанастомозу (ПЄА), ступень спроможності якого залежить від багатьох чинників: ступеня фіброзних змін паренхіми ПЗ, анатомічних особливостей перешийка і вірсунгової протоки, ступеня механічної жовтяниці та техніки хірурга, що оперує [6, 7]. За наявності пухлини, що походить з епітелію панкреатичної протоки, тиск у проточній системі ПЗ вищий, ніж за локалізації пухлини поза протоковою системою. Чим тривалішою є панкреатична гіпертензія, тим більший діаметр вірсунгової протоки та ступінь фіброзу паренхіми ПЗ. Таким чином, при пухлинах голівки ПЗ частіше виявляють фіброзно змінену паренхіму ПЗ, ніж при пухлинах термінального відділу холедоха і великого дуоденального сосочка [8, 9]. За наявності м'якої ПЗ збільшується частота розвитку панкреатичної нориці (ПН). При поєднанні вузької вірсунгової протоки і м'якої ПЗ ризик розвитку ПН збільшується в 1,5–2 рази. За даними літератури, існує велика кількість методик виконання ПЄА, методик пластики та дренивання ПЄА, але при цьому частота розвитку тяжких форм ПН залишається високою [10–12]. Тому поряд із доопераційним прогнозуванням ризику розвитку ПН, що враховує зміну структури паренхіми ПЗ та вірсунгової протоки, важливим науковим завданням є вдосконалення методик пластики та дренивання ПЄА [13–17].

**Мета дослідження:** оцінка ефективності вдосконаленого діагностично-лікувального алгоритму, що включає диференційований підхід до вибору методики ПЄА при виконанні панкреатодуоденектомії та розроблені нами методики ПЄА.

## Матеріали та методи

У дослідження включено 302 пацієнти, яким виконано панкреатодуоденектомію з приводу новоутворень панкреатодуоденальної зони. Вік пацієнтів варіював від 31 до 77 років, чоловіків — 178 (58,9 %), жінок — 124 (41,1 %).

У 246 (81,5 %) пацієнтів виявлено механічну жовтяницю, у 56 (18,5 %) не спостерігалось жовтяниці. За раку голівки ПЗ ПДЕ виконано у 240 (79,5 %) хворих, за раку великого дуоденального сосочка — у 36 (11,9 %), за раку дистального відділу холедоха — у 8 (2,6 %), за хронічного головчастого псевдотуморозного панкреатиту — у 15

(5,0 %), за муцинозної кістозної карциноми — 1 (0,3 %), лейоміоми дванадцятипалої кишки — 1 (0,3 %), нейроендокринної пухлини головки ПЗ — 1 (0,3 %).

Пацієнти були розділені на дві групи. У групі порівняння (154 пацієнти) виконували стандартний діагностично-лікувальний алгоритм із вибором методики ПЄА з урахуванням інтраопераційної оцінки ступеня щільності паренхіми ПЗ та оцінкою протокової системи (досвід та інтуїція хірурга). В основній групі (148 хворих) застосовували вдосконалений лікувально-діагностичний алгоритм, що включає на передопераційному етапі прогнозування ризику розвитку ПН шляхом застосування неінвазивних передопераційних методик візуалізації змін паренхіми ПЗ, анатомічних особливостей перешийка ПЗ, її протокової системи. Також в алгоритм включено використання розроблених методик ПЄА.

Усім хворим на реконструктивному етапі ПДЕ виконували дві основні методики накладання ПЄА: інвагінаційний дуктопанкреатоєюнальний (duct to mucosa) та інвагінаційний панкреатоєюнальний. ПЄА накладався як із застосуванням стента, так і без нього. Перевагою істотування було поліпшення відтоку панкреатичного соку за стентом і профілактика розвитку післяопераційного панкреатиту. Як внутрішній стент застосовували ніпельний дренаж завдовжки до 4,5–5,0 см із перфоративними отворами, які містилися як на тій частині стента, що розташовували в просвіті вірсунгової протоки, так і на тій, що розташовували в просвіті порожнистої кишки. Поряд із внутрішнім стентуванням у групі порівняння застосовували дренивання ПЄА у вигляді мікроєюностомі (патент України № 20334).

З метою зменшення частоти розвитку ПН при м'якій паренхімі ПЗ розроблено спосіб, за якого накладали ПЄА з бандажною пластикою серпоподібною зв'язкою печінки по лінії шва анастомозу (патент України № 92410). Також нами розроблено двохетапний спосіб лікування пухлин ПЗ, ускладнених механічною жовтяницею, за якого черезшкірний черезпечінковий холангіодренаж, який використовували для біліарної декомпресії на першому етапі лікування, потім під час виконання реконструктивного етапу ПДЕ застосовували для дренивання панкреатоєюноанастомозу та гепатікоєюноанастомозу (ГЄА) (патент України № 142283).

Діагностика ПН проводилася згідно з класифікацією ISGPF (2016).

Статистичну обробку виконано на персональному комп'ютері за допомогою стандартного пакета прикладних програм Microsoft Office Excel. При порівнянні якісних ознак використовували критерій  $\chi^2$ . У разі, якщо число очікуваного явища було меншим за 10 хоча б в одному осередку, під час аналізу чотирипільної таблиці розраховували критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса, за числа явища менше ніж 5 — точний критерій Фішера. Критичний рівень статистичної значущості в роботі прийнято за 0,05.

## Результати та обговорення

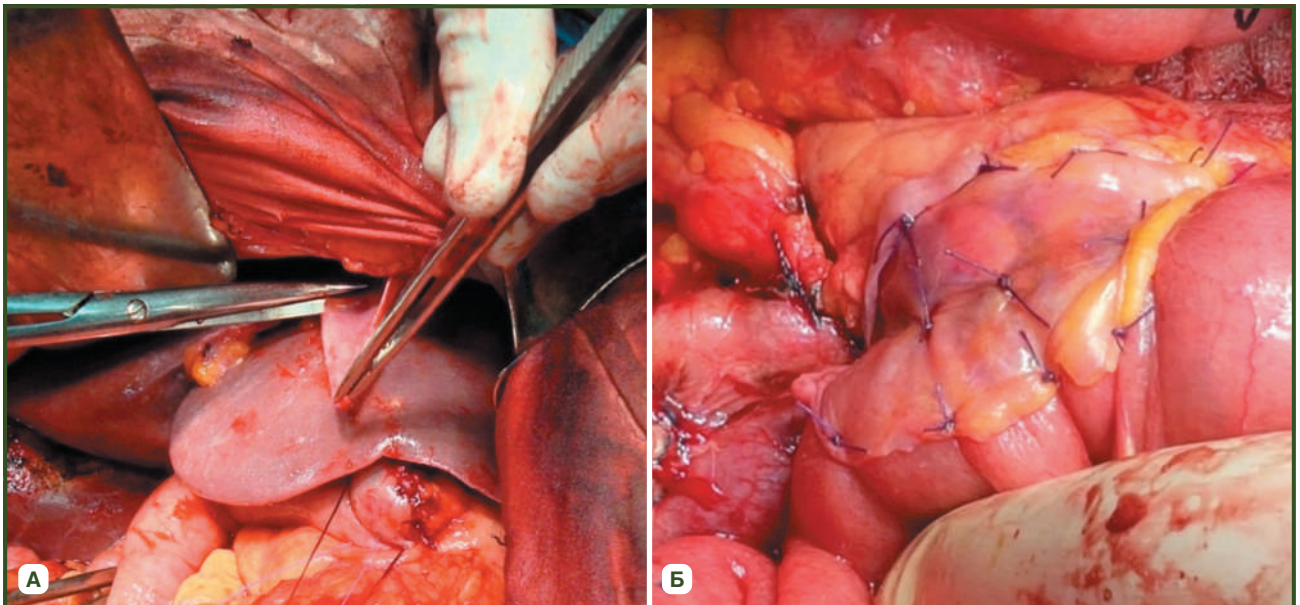
На рис. 1 наведено фото з операційної з фрагментами проведення ПЄА із застосуванням серпоподібною зв'язкою печінки, що дозволяє підвищити герметичність анастомозу і тим самим зменшити ризик його неспроможності.

Спосіб здійснюють таким чином: спочатку накладають прецизійний інвагінаційний ПЄА на внутрішньому стенті з обгортаючою пластикою лінії анастомозу серпоподібною зв'язкою печінки. Потім серпоподібною зв'язкою печінки, у вигляді манжети, обгортають і фіксують по периметру як задню, так і передню губи ПЄА, застосовуючи П-подібні шви, що інвагінують.

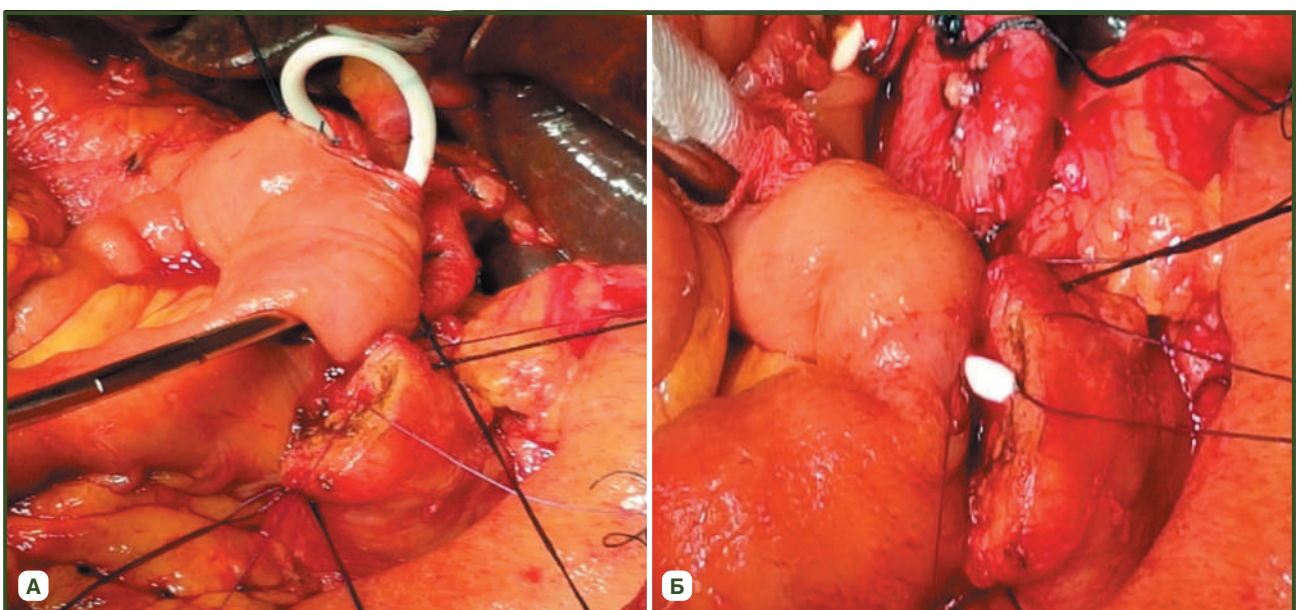
Інший розроблений нами спосіб для профілактики розвитку панкреатичної та біліарної нориці при м'якій, інфільтрованій ПЗ полягав у тому, що виконувалося черезшкірне черезпечінкове холангіодренування (через праву або ліву печінкову протоку) із застосуванням дренажів діаметром 5,0–8,5 Fr (1,5–2,5 мм) та довжиною 45–60 см із конфігурацією дистального кінчика дренажу на кінці pig-tail (рис. 2). До вибору діаметра

черезпечінкового холангіодренажу застосовувався диференційований підхід залежно від діаметра вірсунгової протоки, що уточнювався при виконанні мультidetекторної томографії.

В основній групі диференційований підхід до вибору ПЄА полягав у тому, що на доопераційному етапі було проведено прогнозування ступеня ризику розвитку ПН з урахуванням параметрів перешийка ПЗ та вірсунгової протоки, змін структури паренхіми ПЗ за даними неінвазивних доопераційних методів візуалізації. Чутливість прогнозування розвитку ПН становить 90,5 %, специфічність — 81,8 %, діагностична точність — 86,1 %. Таким чином, у 66 (44,6 %) пацієнтів виявлено низький ризик, у 42 (28,4 %) — помірний ризик, у 40 (27,0 %) хворих — високий ризик розвитку ПН.



**Рисунок 1 — Фото з операційної: А) застосування серпоподібною зв'язкою печінки для пластики лінії ПЄА; Б) пластика лінії анастомозу серпоподібною зв'язкою печінки**



**Рисунок 2 — Фото з операційної: А) холангіодренаж проведено через загальну печінкову протоку в тонку кишку; Б) холангіодренаж проведено через тонку кишку у вірсунгову протоку**

За низького ризику розвитку ПН пропонувалися інвагінаційний дуктопанкреатоєюнальний (duct to mucosa), інвагінаційний панкреатоєюнальний анастомоз, стентування було необов'язковим.

За помірного ризику розвитку ПН — інвагінаційний дуктопанкреатоєюнальний (duct to mucosa), інвагінаційний панкреатоєюнальний, диференційний підхід до виконання стентування залежно від діаметра і розташування вірсунгової протоки.

За високого ризику розвитку ПН — інвагінаційний дуктопанкреатоєюнальний (duct to mucosa), інвагінаційний панкреатоєюнальний анастомози із застосуванням бандажної пластики лінії анастомозу серпоподібною зв'язкою або застосуванням холангіодренажу для дренажу ПЄА, а також комбіноване застосування двох цих методик. При виконанні анастомозу з пластикою серпоподібною зв'язкою печінки стентування вірсунгової протоки вважалось обов'язковою процедурою.

За високого ризику розвитку ПФ у 20 хворих виконували ПЄА із пластикою серпоподібною зв'язкою печінки, у 9 хворих застосовували дренажування ПЄА із холангіодренажем, у 2 хворих виконували комбіноване застосування двох методик ПЄА.

Отже, інвагінаційний дуктопанкреатоєюнальний (duct to mucosa) анастомоз застосовано у 96 (64,9 %) пацієнтів основної групи і 102 (67,1 %) — групи порівняння. Інвагінаційний панкреатоєюнальний анастомоз застосовано у 52 (35,1 %) хворих основної групи та у 50 (32,9 %) — групи порівняння.

За відповідності розміру поперечника кукси ПЗ і діаметра просвіту порожнистої кишки найчастіше накладався ПЄА «кінець у кінець». В основній групі інвагінаційний дуктопанкреатоєюнальний (duct to mucosa) анастомоз «кінець у кінець» виконано у 64 (66,7 %), у групі порівняння — у 88 (86,3 %) хворих. Інвагінаційний панкреатоєюнальний анастомоз «кінець у кінець» в основній групі виконано у 21 (40,4 %) хворого, у групі порівняння — у 30 (60,0 %) хворих.

За невідповідності розміру поперечника кукси ПЗ і діаметра просвіту порожнистої кишки накладали анастомоз «кінець у бік». В основній групі виконано інвагінаційний дуктопанкреатоєюнальний анастомоз «кінець у бік» у 32 хворих (33,3 %), у групі порівняння — у 14 (13,7 %) хворих. Інвагінаційний панкреатоєюнальний анастомоз «кінець у бік» в основній групі виконано у 31 (59,6 %) хворого, у групі порівняння — у 20 (40 %) хворих.

Таблиця 1 — Застосування методик ПЄА в основній групі та в групі порівняння

Варіанти панкреатоєюноанастомозу	Основна група (n = 148)								Група порівняння (n = 152)	
	Низький ризик розвитку ПН (n = 66)		Помірний ризик розвитку ПН (n = 42)		Високий ризик розвитку ПН (n = 40)		Разом (n = 148)			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>I. Інвагінаційний дуктопанкреатоєюнальний</b>	47	71,2	28	66,7	21	50,0	96	64,9	102	67,1
1. Анастомоз: — на прихованому «втраченому» стенті — без стента — на холангіодренажі, проведеному через ГЄА і ПЄА — на дренажі, виведеному у вигляді мікроєюноостоми	36 11 0 0	54,5* 16,7	23 5 0 0	54,8* 11,9	6 0 5 0	15,0 0 12,5 0	65 16 5 0	43,9# 10,8# 3,4 0	53 42 0 7	11,1 27,6 0 4,6
2. Анастомоз із бандажною пластикою серпоподібною зв'язкою печінки: — на прихованому «втраченому» стенті — без стента — на холангіодренажі, проведеному через ГЄА і ПЄА	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	9 0 1	22,5 0 2,5	9 0 1	6,1 0 0,7	0 0 0	0 0 0
<b>II. Інвагінаційний панкреатоєюнальний</b>	19	28,8	14	33,3	19	50,0	52	35,1	50	32,9
1. Анастомоз: — на прихованому «втраченому» стенті — без стента — на холангіодренажі, проведеному через ГЄА і ПЄА — на дренажі, виведеному у вигляді мікроєюноостоми	15 4 0 0	22,7* 6,1	11 3 0 0	26,2* 7,1	3 0 4 0	7,5 0 10,0 0	29 7 4 0	19,6# 4,7# 2,7 0	23 22 0 5	5,9 14,5 0 3,3
2. Анастомоз із бандажною пластикою серпоподібною зв'язкою печінки: — на прихованому «втраченому» стенті — без стента — на холангіодренажі, проведеному через ГЄА і ПЄА	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	11 0 1	27,5 0 2,5	11 0 1	7,4 0 0,7	0 0 0	0 0 0

Примітки: \* —  $p < 0,01$ , вірогідність різниці порівняно з групою високого ризику; # —  $p < 0,01$ , вірогідність різниці показників основної групи та групи порівняння.

**Таблиця 2 — Частота розвитку панкреатичної нориці після панкреатодуоденектомії**

Тип панкреатичної нориці	Основна група (n = 148)		Група порівняння (n = 154)		Статистична значущість різниці
	n	%	n	%	
Biochemical Leak	8	5,4	15	9,7	$\chi^2 = 1,45; p = 0,229$
Тип В	7	4,7	18	11,7	$\chi^2 = 3,94; p = 0,047$
Тип С	1	0,7	7	4,5	$p = 0,034$ за точним критерієм Фішера
Разом	16	10,8	40	26,0	$\chi^2 = 10,51; p = 0,001$

Узагальнюючі результати застосування різних варіантів ПЕА (зокрема, з урахуванням ризику розвитку ПН), а також стентування вірсунгової протоки наведено в табл. 1. У 2 хворих групи порівняння виконано холецистопанкреатоанастомоз, вони не увійшли в цю таблицю.

За результатами оцінки частоти розвитку ПН у післяопераційному періоді встановлено, що в групі порівняння у 40 (26,0 %) хворих спостерігали ПН: тип А виявлено у 15 (9,7 %) пацієнтів, тип В — у 18 (11,7 %), тип С — у 7 (4,5 %) хворих (табл. 2). В основній групі із застосуванням диференційованого підходу до вибору ПЕА частота виявлення ПН була у 2,6 раза нижчою, ніж у групі порівняння, — 16 (10,8 %) випадків ( $\chi^2 = 10,51; p = 0,001$ ). Biochemical Leak виявлено у 8 (5,4 %) пацієнтів, тип В — у 7 (4,7 %) хворих, тип С — у 1 (0,7 %) хворого (табл. 2).

Під час порівняльного аналізу двох груп можна дійти висновку, що в групі порівняння переважали тяжкі форми панкреатичної нориці: тип В відзначено в 2,5 раза ( $\chi^2 = 3,94; p = 0,047$ ) та тип С — в 6,4 раза ( $p = 0,034$  за точним критерієм Фішера) частіше, ніж в основній групі.

У 25 (8,3 %) хворих із ПН (тип В) виконано такі оперативні втручання, які призвели до одужання: редренування зони ПЕА, мінілапаротомія, дренивання зони ПЕА, санація і дренивання рідинного скупчення під УЗД-навігацією, релапаротомія, санація і дренивання зони ПЕА.

В основній групі у хворих із панкреатичною норицею (тип В) виконувалися переважно мініінвазивні втручання: санація і дренивання рідинного скупчення під УЗД-навігацією — у 6 (24,0 %) пацієнтів, мінілапаротомія, дренивання зони ПЕА — у 1 (4,0 %). У групі порівняння редренування зони ПЕА виконано у 7 (28,0 %) пацієнтів, мінілапаротомія, дренивання зони ПЕА — у 6 (24,0 %) пацієнтів, санація і дренивання рідинного скупчення під УЗД-навігацією — у 3 (12,0 %) пацієнтів, релапаротомія, санація і дренивання зони ПЕА — у 2 (8,0 %) пацієнтів. У 1 (4,0 %) пацієнта групи порівняння після виконаного дренивання рідинного скупчення під УЗД-навігацією розвинулася арозивна кровотеча, яка потребувала релапаротомії із зупинкою кровотечі — цей пацієнт одужав.

Летальність спостерігалася у 8 хворих із ПН (тип С): у 1 (0,7 %) хворого основної групи, що майже в 7 разів нижче, ніж у групі порівняння — 7 (4,8 %) хворих ( $p = 0,034$ , точний критерій Фішера). У 4 хворих перебіг ПН ускладнився розвитком арозивної кровотечі, при

цьому в 1 пацієнта відзначався рецидивуючий характер кровотечі. У 4 хворих із ПН (тип С) виконували 2 і 3 релапаротомії для корекції ускладнень, що розвивалися (некроз кукси ПЗ, біліарна нориця, кишкова нориця, шлунково-кишкова кровотеча, абсцес печінки), які мали взаємообтяжувальний характер. Незважаючи на проведені повторні оперативні втручання, прогресувала поліорганна недостатність, що і призвело до летального результату.

Усім хворим із ПН проводили антисекреторну терапію із застосуванням інгібіторів панкреатичної секреції, що діють на ацинарну клітину (ю-трип (улінастатин), октра, сандостатин), а також інгібіторів панкреатичної секреції, що інактивують ферменти в крові (гордокс, контрикал, контривен, даларгін).

### Обговорення

Відомо, що одним із ускладнень ПДЕ є розвиток ПН, частота якої залежить від змін паренхіми ПЗ та її протокової системи [2, 7]. Відповідальним етапом при ПДЕ є виконання ПЕА. Існує велика кількість методик виконання ПЕА та його дренивання, під час яких хірург пальпаторно та візуально оцінює стан паренхіми ПЗ та вірсунгової протоки, але при цьому частота ПН залишається високою [3, 6, 8]. Тому один із векторів нашого дослідження був спрямований на використання методик доопераційної візуалізації, що дають змогу провести детальну оцінку параметрів ПЗ, ступеня жорсткості паренхіми ПЗ, стану протокової системи та виділити підгрупи пацієнтів із різним ступенем ризику розвитку ПН [4, 5, 9, 10, 18].

Виділення підгрупи хворих з високим ризиком розвитку ПН дало змогу не тільки на операційному, але й на доопераційному етапі виконати необхідні лікувальні заходи, що вплинуло на зменшення частоти розвитку тяжких форм ПН [11, 13, 14]. Отже, другий вектор наших досліджень був спрямований на розробку методик ПЕА з пластичним укріпленням зони анастомозу та удосконалення методик дренивання ПЕА з одночасним дрениванням білідигестивного анастомозу.

Розроблені методики при м'якій, інфільтрованій ПЗ, застосовані в підгрупі хворих із високим ризиком розвитку ПН, призвели до зниження частоти розвитку тяжких форм ПН. Таким чином, розроблений диференційований підхід до вибору методики ПЕА на основі оцінки в доопераційному періоді ступеня ризику розвитку ПН дав змогу знизити частоту її розвитку в післяопераційному періоді до 10,8 %, особливо тяжких форм (типи В і С) з 16,2 % випадків у групі порівняння

до 5,4 % — в основній групі ( $\chi^2 = 8,01$ ;  $p = 0,005$ ). При цьому летальність в основній групі становила 0,7 %, тоді як в групі порівняння — 4,8 % ( $p = 0,034$ , точний критерій Фішера).

## Висновки

1. Проведення доопераційної неінвазивної оцінки ступеня змін паренхіми ПЗ і стану вірсунгової протоки із застосуванням фіброеластографії, комп'ютерної томографії дало змогу розробити диференційований підхід до вибору методики ПЄА з урахуванням прогнозування ризику розвитку ПН у післяопераційному періоді (чутливість — 90,5 %, специфічність — 81,8 %, діагностична точність — 86,1 %).

2. Використання розроблених методик із застосуванням бандажної пластики серпоподібною зв'язкою печінки та холангіодренажу для дренажу ПЄА за м'якої ПЗ дало змогу знизити частоту розвитку ПН у 2 рази ( $p < 0,05$ ), особливо її тяжких форм (тип В, С), із 16,2 до 5,4 % ( $p < 0,05$ ), що, у свою чергу, призвело до зменшення летальності майже в 7 разів ( $p < 0,05$ ).

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

**Інформація про фінансування.** Робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи «Діагностика та хірургічне лікування морфофункціональних порушень прохідності органів панкреатодуоденальної зони» (номер державної реєстрації 0122U000024). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

**Внесок авторів.** Велигоцький М.М. — концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, написання роботи; Арутюнов С.Е., Велигоцький О.М. — аналіз та інтерпретація даних, написання роботи.

## Список літератури

1. A score model based on pancreatic steatosis and fibrosis and pancreatic duct diameter to predict postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / G. Xingjun et al. *BMC Surgery*. 2019. Vol. 19(1). P. 75-83. doi: <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0534-4>.
2. Велигоцький Н.Н., Велигоцький А.Н., Арутюнов С.Э., Клименко М.В. Выбор панкреатоеюноанастомоза на основании опыта 200 панкреатодуоденальных резекций. *Клінічна хірургія*. 2014. № 6. С. 5-7. URL: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/issue/view/77/6-2014>.
3. Методи профілактики виникнення панкреатичної норциї після панкреатодуоденектомії / В.М. Копчак та ін. *Клінічна хірургія*. 2022. Т. 89. № 3-4. С. 18-24. doi: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2022.3-4.18>.
4. Pancreatic CT density is an optimal imaging biomarker for earlier detection of malignancy in the pancreas with intraductal papillary mucinous neoplasm / D. Yamada et al. *Pancreatology*. 2022. Vol. 22(4). P. 488-496. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2022.03.016>.
5. Еластографія зсувної хвилі в оцінці морфологічних змін підшлункової залози при хронічному панкреатиті / О.М. Бабій та ін. *Клінічна хірургія*. 2019. Т. 86. № 1. С. 10-12. doi: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.01.10>.

6. Role of ultrasound shear wave elastography in preoperative prediction of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / N. Sushma et al. *Pancreatology*. 2020. Vol. 20(8). P. 1764-1769. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.10.047>.

7. Pancreatic ultrasound elastography is not useful to predict the risk of pancreatic fistulas after pancreatic resection / G. Marasco et al. *Updates Surg*. 2020. Vol. 72(4). P. 1081-1087. doi: <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00748-z>.

8. Multifactorial mitigation strategy to reduce clinically relevant pancreatic fistula in high-risk pancreatojejunostomy following pancreatoduodenectomy / F. Ausania et al. *Pancreatology*. 2021. Vol. 21(2). P. 466-472. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.12.019>.

9. A simple preoperative stratification tool predicting the risk of postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / H. Lapshyn et al. *Pancreatology*. 2020. Vol. 21(5). P. 957-964. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.03.009>.

10. Novel risk scoring system for prediction of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / Y. Li et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 25(21). P. 2650-2664. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i21.2650>.

11. Pre-operative prediction of pancreatic fistula: Is it possible? / K. Roberts et al. *Pancreatology*. 2013. Vol. 13(4). P. 423-428. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.04.322>.

12. Pros and pitfalls of externalized trans-anastomotic stent as a mitigation strategy of POPF: a prospective risk-stratified observational series / S. Andrianello et al. *HPB (Oxford)*. 2021. Vol. 23 (7). P. 1046-1053. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.10.025>.

13. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery / H. Kawaida et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 25(28). P. 3722-3737. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3722>.

14. Risk stratification for postoperative pancreatic fistula using the pancreatic surgery registry StuDoQjPancreas of the German Society for General and Visceral Surgery / E. Petrova et al. *Pancreatology*. 2019. Vol. 19(1). P. 17-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.11.008>.

15. Perioperative acinar cell count method works well in the prediction of postoperative pancreatic fistula and other postoperative complications after pancreatoduodenectomy / V. Teranen et al. *Pancreatology*. 2021. Vol. 21(2). P. 487-493. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.01.005>.

16. Pancreatic parenchymal changes seen on endoscopic ultrasound are dynamic in the setting of fatty pancreas: A short-term follow-up study / A. Muftah et al. *Pancreatology*. 2022. Vol. 22(6). P. 1187-1194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2022.10.006>.

17. Beger H.G. Benign tumors of the pancreas-radical surgery versus parenchyma-sparing local resection — the challenge facing surgeons. *J. Gastrointest. Surg*. 2018. Vol. 22(3). P. 562-566. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3644-2>.

18. Endoscopic ultrasound elastography for small solid pancreatic lesions with or without main pancreatic duct dilatation / K. Kataoka et al. *Pancreatology*. 2021. Vol. 21(2). P. 451-458. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.12.012>.

19. Serum lipase on postoperative day one is a strong predictor of clinically relevant pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: A retrospective cohort / H. Chen et al. *Pancreatology*. 2022. Vol. 22(8). P. 810-816. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2022.06.001>.

Отримано/Received 07.10.2023

Рецензовано/Revised 19.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 28.10.2023 ■

**Information about authors**

Veligotskyi Mikola Mikolaiovych, MD, PhD, professor, professor of the department of surgery № 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: veligotsky.nn@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2488-0295>

Arutyunov Serhiy Eduardovych, PhD, Associate Professor at the Department of surgery № 5, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: adnor74@gmail.com; phone: +380 (50) 781-91-69; <https://orcid.org/0000-0002-7541-2777>

Veligotskyi Oleksiy Mikolaiovych, MD, PhD, professor, acting head of the department of surgery № 5, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: a.n.veligotsky@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3448-5101>

**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 "Diagnosis and surgical treatment of morphofunctional disorders of the patency of organs of the pancreatoduodenal zone" (state registration number 0122U000024). All patients signed an informed consent to participate in this study.

**Authors' contribution.** Veligotskyi M.M. — concept and design of the research, data analysis and interpretation, writing the paper; Arutyunov S.E., Veligotskyi O.M. — data analysis and interpretation, writing the paper.

M.M. Velygotskyi, S.E. Arutyunov, O.M. Veligotskyi  
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### A differentiated approach to the selection of pancreaticojejunostomy during pancreatoduodenectomy

**Abstract. Background.** Pancreatoduodenectomy is a radical surgical intervention in case of neoplasms of the pancreatoduodenal zone, which is accompanied by frequent postoperative complications. The critical point of the reconstructive stage of pancreatoduodenectomy is pancreaticojejunostomy (PES), which dictates the importance of improving the techniques of its repair and drainage, as well as the development of a differentiated approach to the choice of PES. The aim of the study: to evaluate the effectiveness of a differentiated approach to the choice of PES technique when performing pancreatoduodenectomy. **Materials and methods.** The study included 302 patients who underwent pancreatoduodenectomy for pancreatic neoplasms. The age of patients varied from 31 to 77 years, there were 178 (58.9 %) men, and 124 (41.1 %) women. In the comparison group (154 patients), a standard diagnostic and treatment algorithm was used with the choice of PES technique taking into account the intraoperative evaluation of the degree of the pancreatic parenchyma density and the assessment of the ductal system (surgeon's experience and intuition). In the main group (148 patients), an improved diagnostic and treatment algorithm was used, which included non-invasive preoperative methods of visualization of changes in the pancreatic parenchyma, anatomical features of its isthmus and ductal system, as well as the use of developed methods for repair and drainage of the PES. **Results.** In the main group, the applied differentiated approach to the selection of PES consisted in the fact that at the preoperative stage, the degree of risk of developing pancreatic fistula (PF) was predicted: in 66 (44.6 %) patients, a low risk was detected, in 42 (28.4 %) — a moderate risk, 40 (27.0 %) people had a high risk. Identification of patients with a high risk of developing PF made it possible to

carry out the necessary medical measures not only in the operating room, but also in the pre-operative stage, which affected a decrease in the frequency of severe forms of PF. Specifically, in the comparison group, type B was noted 2.5 times ( $\chi^2 = 3.94$ ;  $p = 0.047$ ) and type C — 6.4 times ( $p = 0.034$  according to Fisher's exact test) more often than in the main group. This became the basis for the development of PES techniques with plastic covering of the anastomotic zone and improvement of PES drainage techniques with simultaneous drainage of the biliodigestive anastomosis. The developed differentiated approach to the choice of PES method based on the preoperative assessment of the risk of PF made it possible to reduce the frequency of its development, especially severe forms (types B and C) from 16.2 % of cases in the comparison group to 5.4 % in main group ( $\chi^2 = 8.01$ ;  $p = 0.005$ ). Mortality due to pancreatic fistula in the main group was 0.7 %, in the comparison group — 4.8 % ( $p = 0.034$ , Fisher's exact test). **Conclusions.** Carrying out a preoperative non-invasive assessment of the degree of changes in the pancreatic parenchyma and the state of the duct of Wirsung by means of fibroelastography and computer tomography made it possible to develop a differentiated approach to the choice of PES technique, taking into account the prediction of the risk of PF in the postoperative period (sensitivity — 90.5 %, specificity — 81, 8 %, diagnostic accuracy — 86.1 %). The use of the developed methods with a falciform ligament wrap and cholangiodrainage to drain PES in soft pancreas made it possible to reduce in half the frequency of PF development ( $p < 0.05$ ), which led to a decrease in mortality by almost 7 times ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** pancreatoduodenectomy; pancreaticojejunostomy; changes in the pancreatic parenchyma

UDC 616.37-002.2-06:616.24-007.272]-036.1:577.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.4.2023.567>

O.S. Khukhlina, I.V. Dudka, T.V. Dudka  
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

## Oxidative and nitrosative stress — the leading mechanisms of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease interaction and inducers of their progression

**Abstract. Background.** The frequency of chronic pancreatitis (CP) comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has significantly increased recently. It may be accompanied by changes in oxidant-antioxidant homeostasis and activates a cascade of reactions of mutual burdening of these pathologies. The purpose of the current research was to evaluate the intensity of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins and the state of individual factors of the antioxidant defense system in the development and course of CP, depending on the comorbid COPD. **Materials and methods.** Three hundred and seventeen patients were examined, including 62 patients with CP alone (group 1), 132 CP patients with comorbid COPD (group 2), 123 patients with COPD alone (group 3). The content in blood of isolated double bonds in compounds, conjugated dienes, ketodienes and conjugated trienes, malonic aldehyde, nitrites/nitrates, reduced glutathione, the activity of catalase, glutathione-S-transferase, glutathione peroxidase were evaluated in all patients. **Results.** In CP patients with comorbid COPD, the maximum oxidative stress intensity among the compared groups was registered. There was a reliable increase in the content of malonic aldehyde — by 2.0 times ( $p < 0.05$ ), isolated double bonds — by 2.2 times ( $p < 0.05$ ), conjugated dienes — by 1.9 times ( $p < 0.05$ ), ketodienes and conjugated trienes — by 1.9 times ( $p < 0.05$ ), nitrites/nitrates — by 2.6 times ( $p < 0.05$ ). A reliable decrease in reduced glutathione content of erythrocytes was detected: in group 1 — by 1.5 times, in group 2 — by 1.9 times ( $p < 0.05$ ), in group 3 — by 1.2 times ( $p < 0.05$ ). The compensatory increase in the activity of glutathione-S-transferase, glutathione peroxidase and blood catalase was revealed: in group 1 — by 1.3, 1.2 and 1.5 times ( $p < 0.05$ ); in group 2 — by 1.5, 1.3 and 1.8 times ( $p < 0.05$ ), in group 3 — by 1.2, 1.2 and 1.4 times, respectively ( $p < 0.05$ ). **Conclusions.** The comorbid course of CP and COPD is accompanied by the maximum intensity of oxidative and nitrosative stress compared to the isolated course of the disease. An increase was detected in intermediate and final metabolites of peroxide oxidation in the blood, oxidative modification of proteins, nitrites/nitrates in the blood against the background of a deep imbalance of antioxidant defense factors, an increase in ceruloplasmin content in the blood, which requires the administration of antioxidant agents to correct detected disorders and prevent the progression of both comorbid diseases.

**Keywords:** chronic pancreatitis; chronic obstructive pulmonary disease; oxidative and nitrosative stress

### Introduction

Numerous studies have been devoted to studying the intensity of lipid peroxidation (LPO) processes and the state of antioxidant defense factors (AOD) in patients with inflammatory pathology of the digestive system, pulmonological pathology [1–3], since the intensification of oxidative

(OS) and nitrosative stress (NS) can contribute both to the development of diseases, significantly affect their course, and contribute to their progression with the development of functional organ failure [4–12]. Chronic pancreatitis (CP) is the pathology characterized by the OS and NS high level, especially during exacerbation of the inflammatory process [3,

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

Для кореспонденції: Дудка Інна Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: [dudka.inna@bsmu.edu.ua](mailto:dudka.inna@bsmu.edu.ua); тел.: +380(50)9200719

For correspondence: Inna Dudka, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: [dudka.inna@bsmu.edu.ua](mailto:dudka.inna@bsmu.edu.ua); phone: +380(50)9200719

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



4, 7, 12–15]. The frequency of CP comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has significantly increased recently, and it may be accompanied by changes in oxidant-antioxidant homeostasis and activate a cascade of reactions of mutual burdening of these pathologies [1, 2]. This study is dedicated to this issue, since the established phenomena of intense OS and NS require the doctor to correct the standard treatment for the underlying and comorbid diseases, taking into account the established changes. At the same time, the mechanisms of the relationship between the degree of LPO processes activation and the characteristics of biochemical markers of inflammation in patients with CP with comorbidity with COPD, the development of exocrine pancreatic insufficiency, the degree of bronchial obstructive syndrome, and the phase of the disease remain unclear.

**The purpose** of the current research was to establish the state of oxidant-antioxidant homeostasis by studying the intensity of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins (OMP) and the state of individual factors of the AOD system in the development and course of CP, depending on the comorbid COPD presence, its stage according to GOLD, availability of exacerbation, as well as the degree of exocrine pancreatic insufficiency.

## Materials and methods

317 patients were examined, including 62 patients with isolated CP of mixed etiology in the acute phase of moderate severity (group 1), 132 CP patients with comorbid COPD (GOLD 2B, 3E) (group 2). The control group (group 3) for comparison consisted of 123 patients with isolated COPD (GOLD 2B, 3E). The average age of the patients was  $(58.3 \pm 4.3)$  years. 89 women (28.1 %) and 228 men (71.9 %) were under supervision. The comparison group consisted of 30 practically healthy persons of the corresponding age and gender. The duration of CP was in the range of 7–15 years, while COPD duration — from 4 to 12 years.

The CP was diagnosed based on complaints, anamnestic data, the results of clinical, laboratory and instrumental examinations were carried out in accordance with the Ministry of Health of Ukraine order No. 638 of September 10, 2014 [16]. The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 revision (K86.1 Chronic pancreatitis) was used for classification and headings of CP cases. The study design included clinical, laboratory, biochemical blood tests ( $\alpha$ -amylase activity in the blood), enzyme immunoassay (ELISA) (fecal analysis for elastase-1 content), biochemical analysis of duodenal content (pancreatic enzyme activity), coprogram, ultrasonographic examination of the pancreas. The analysis of clinical, ultrasonographic manifestations of CP, biochemical (blood  $\alpha$ -amylase), laboratory parameters of the functional state of the pancreas was carried out according to generally accepted methods. The comprehensive ultrasonographic study was performed using the AU-4 Idea ultrasound scanner (Biomedica, Italy) using a convex transducer with 3.5 MHz frequency. The content of C-reactive protein in blood serum was determined by the latex method using the NVL Granum Kit (Ukraine). The parameters of fecal pancreatic elastase-1 in patients were studied by ELISA using the LabSystems Multiskan MS (Netherlands) enzyme immunoassay analyzer.

The COPD diagnostics and treatment was made out in accordance with the recommendations of clinical guidelines (Order of the Ministry of Health No. 555 of June 27, 2013, taking into account the recommendations of GOLD, 2023) [17–20].

The content of molecular products of lipid peroxidation (LPO) in blood — isolated double bonds (IDB) in compounds, conjugate dienes (CD), ketodienes and conjugate trienes (KD & CT) was studied according to I.A. Volchorskyi et al., malonic aldehyde (MA) in blood plasma and erythrocytes Yu.A. Vladymyrov, A.I. Archakov [3]. The intensity OMP was determined by the content of aldehyde- and keto dinitrophenyl hydrazones of the basic (AKDNPH MN) and neutral nature (AKDNPH NN) in the blood serum according to the method developed by O.Ye. Dubinina, I.F. Meshchyshe (1998) [3]. The content of NO metabolites: nitrites/nitrates in the blood was studied according to the method of Green L.C. et al. [3]. The content of reduced glutathione (RG) in the blood was determined by the titration method according to O.V. Travina in the modification of I.F. Meshchyshe, I.V. Petrova. The activity of the enzyme of the AOD system — catalase was studied using the method introduced by M.A. Koroliuk et al., the activity of glutathione-S-transferase (GT), glutathione peroxidase (GP) was studied using I.F. Meshchyshe method [3].

The normality of the distribution of values in randomized samples was analyzed by determining the skewness and kurtosis coefficients using the Shapiro-Wilk's criterion before checking the statistical hypotheses. The significance of changes in the variations in the treatment dynamics with normal distribution in the samples was determined by the paired Student's t-test, in other cases, by the non-parametric paired Wilcoxon test. Mathematical processing of the obtained data was made using the computer-based AMD Athlon 64 processor using the Primer of Biostatistics Version 4.03 software.

## Results

The results showed that in CP patients with an isolated course, reliable activation of LPO processes was registered against the background of the AOD factors of the body system imbalance (Table 1). This point of view is supported by the increase of LPO final products content in the blood, namely, in observation group 1, the reliable increase of MA plasma and erythrocytes 1.7 times ( $p < 0.05$ ), as well as the increase of IDB content in the blood 1.8 times compared to AHP (apparently healthy persons) ( $p < 0.05$ ) (Table 1). Therefore, the results of the analysis of the content of the LPO final metabolites indicate significant metabolic intoxication in the group of patients with CP in the acute phase.

When assessing the content of LPO intermediate molecular products in the blood, the reliable increase in the content of CD and KD & CT in the blood in group 1, respectively, by 1.7 times ( $p < 0.05$ ) and by 1.6 times ( $p < 0.05$ ), was revealed.

The significant increase in the OMP intensity was established along with the LPO intensification in CP, in particular, the content of AKDNPH MN in the blood was 2.3 times ( $p < 0.05$ ) higher than in the AHP, as well as a significant increase in the intensity of NS (according to the nitrites/nitrates content in blood): 1.5 times ( $p < 0.05$ ) (Table 1).

The significant OS intensity was registered with the increase of end and intermediate molecular LPO products content in the blood of COPD (2B, 3E) patients with an isolated course in the entire group, in particular, in group 3, a reliable increase (1.3 and 1.2 times) in the content of MA plasma and erythrocyte levels, respectively ( $p < 0.05$ ), was revealed as well as the 1.5-time increase of the IDB, CD, and KD & CT content in the blood compared to the AHP ( $p < 0.05$ ) (Table 1). It should be noted that the results of the content analysis of intermediate and final metabolites of LPO in COPD patients in the acute phase also indicate the OS significant intensity, however, the level of its activation was probably lower than in patients with CP with an isolated course ( $p < 0.05$ ). At the same time, the OS effect in terms of the OMP processes intensity (the content of AKDNPH NS in the blood) in COPD patients, when compared to the indicator in CP patients, was probably higher both from the AHP indicator (2.6 times) and from the indicator in CP patients with the isolated course ( $p < 0.05$ ). The significant increase of the NS intensity (2.2 times;  $p < 0.05$ ) was also established in isolated COPD patients compared to CP (Table 1).

The OS intensity analysis according to the above indicators in comorbid CP patients with COPD in the acute phase of both diseases indicates the maximum OS intensity among the compared groups, namely, the reliable increase of MA plasma and erythrocyte levels by 1.9 and 2.0 times, respectively ( $p < 0.05$ ), as well as the 2.2-time increase of the IDB content in the blood compared to AHP ( $p < 0.05$ ) (Table 1). The more intensive increase of the intermediate LPO product level in group 3 was also established: CD and KD & CT — 1.9 times, which indicates decompensation of LPO processes in patients with comorbidity, and probably exceeds the figures in groups with isolated CP and COPD courses ( $p < 0.05$ ). Markers of the OMP intensity significant increase were established in group 2 patients: AKDNPH NS exceeded the indicator in the AHP 2.7 times ( $p < 0.05$ ), that

is, the maximum among the comparison groups. The OMP affects structural and transport proteins, receptors, enzymes and, as a result, a violation of their functional activity in metabolic processes, an increase in the permeability of cell membranes, an acceleration of their apoptosis and the development of cytolysis is formed. In the group of patients with comorbidity, the intensity of NS also increased significantly — 2.6 times ( $p < 0.05$ ), which exceeded the damaging effect of nitrites, nitrates, as well as peroxyinitrites, which are formed in increased amounts during inflammation, hypoxia during COPD and CP with isolated course.

The assessment of the AOD factors state in the examined groups of patients revealed a reliable decrease in the RG content of erythrocytes in group 1 — 1.5 times, in group 2 — 1.9 times ( $p < 0.05$ ), in group 3 — 1.2 times ( $p < 0.05$ ) compared to the AHP indicators. The indicators in group 2 were probably lower compared to the indicators obtained in groups 1 and 3 ( $p < 0.05$ ). Against the background of the obtained changes, a compensatory increase in the activity of GT, GP and blood catalase was revealed in group 1 — 1.3, 1.2 and 1.5 times, respectively ( $p < 0.05$ ), in group 2 — 1.5, 1.3 and 1.8 times, respectively ( $p < 0.05$ ), in group 3 — 1.2, 1.2 and 1.4 times, respectively ( $p < 0.05$ ) compared to the AHP indicators. The maximum increase of the GT, GP and blood catalase activity was found in the group of patients with comorbid pathology, compared with groups 1 and 3 ( $p < 0.05$ ). The body's compensatory response to OS and NS activation can explain the increased activity of glutathione enzymes. The compensatory increase of the ceruloplasmin content in the blood of group 1 patients — 1.5 times, in group 2 — 2.6 times and in group 3 — 2.2 times ( $p < 0.05$ ) can be explained as a peculiar response to OS and NS. The maximum depletion of glutathione content in erythrocytes was found in group 2 patients, in which the maximum tension and hyperactivation of the antioxidant defense enzymes of the glutathione system are simultaneously observed according to the obtained data.

**Table 1 — Indicators of the intensity of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins and the state of antioxidant protection in patients with CP with comorbidity with COPD ( $M \pm m$ )**

Indicator, units of measurement	PHI, n = 30	Groups of examined patients		
		COPD (group 3), n = 123	CP (group 1), n = 62	CP + COPD (group 2), n = 132
MA in plasma, $\mu\text{mol/l}$	$2.51 \pm 0.03$	$3.37 \pm 0.06^*$	$4.16 \pm 0.12^{**\#}$	$4.76 \pm 0.15^{**\#\#}$
MA in erythrocytes, $\mu\text{mol/l}$	$8.08 \pm 0.11$	$9.45 \pm 0.15^*$	$13.43 \pm 0.28^{**\#}$	$16.21 \pm 0.31^{**\#\#}$
IDB, E220/ml of blood	$2.93 \pm 0.13$	$4.35 \pm 0.08^*$	$5.16 \pm 0.13^{**\#}$	$6.57 \pm 0.14^{**\#\#}$
CD, E232/ml of blood	$1.54 \pm 0.11$	$2.36 \pm 0.11^*$	$2.55 \pm 0.08^{**\#}$	$2.92 \pm 0.07^{**\#\#}$
KD & CT, E278/ml of blood	$0.76 \pm 0.02$	$1.11 \pm 0.02^*$	$1.19 \pm 0.01^{**\#}$	$1.41 \pm 0.03^{**\#\#}$
AKDNPH MN, o.ua.g/l of protein	$1.35 \pm 0.02$	$3.45 \pm 0.09^*$	$3.10 \pm 0.07^{**\#}$	$3.59 \pm 0.07^{**\#\#}$
RG, $\mu\text{mol/l}$	$0.92 \pm 0.02$	$0.74 \pm 0.03^*$	$0.62 \pm 0.02^{**\#}$	$0.49 \pm 0.05^{**\#\#}$
GT, nmol RG per 1 min/g Hb	$110.90 \pm 1.51$	$132.45 \pm 1.61^*$	$144.27 \pm 1.47^{**\#}$	$162.78 \pm 1.52^{**\#\#}$
GP, nmol RG per 1 min/g Hb	$145.71 \pm 1.63$	$171.31 \pm 3.22^*$	$172.13 \pm 3.16^*$	$187.45 \pm 2.39^{**\#\#}$
Catalase, mmol/1 min/g Hb	$14.45 \pm 0.11$	$20.91 \pm 0.34^*$	$21.71 \pm 0.36^*$	$25.33 \pm 0.56^{**\#\#}$
Ceruloplasmin, mmol/l	$12.63 \pm 0.12$	$19.87 \pm 0.73^*$	$24.45 \pm 0.51^{**\#}$	$29.31 \pm 0.72^{**\#\#}$
Nitrites/nitrates, mmol/l	$15.52 \pm 1.45$	$33.58 \pm 1.23^*$	$23.89 \pm 1.35^{**\#}$	$39.71 \pm 1.48^{**\#\#}$

**Notes:** \* — reliable changes compared to indices in AHP ( $p < 0.05$ ); \*\* — reliable changes compared to indices of group 3 patients ( $p < 0.05$ ); # — reliable changes compared to indices of group 1 patients ( $p < 0.05$ ).

We performed a binary correlation analysis to confirm the role of the imbalance of indicators of the oxidant-antioxidant system in patients with CP and COPD. The direct correlation was established between the blood MA plasma content and markers of hyperenzymemia ( $\alpha$ -amylase ( $r = 0.52$ ;  $p < 0.05$ ), C-reactive protein content in the blood ( $r = 0.51$ ;  $p < 0.05$ ), blood levels of IDB and  $\alpha$ -amylase ( $r = 0.45$ ;  $p < 0.05$ ), AKDNPH MN and  $\alpha$ -amylase ( $r = 0.47$ ;  $p < 0.05$ ), nitrite/nitrate content and  $\alpha$ -amylase ( $r = 0.42$ ;  $p < 0.05$ ), activity of catalase and  $\alpha$ -amylase ( $r = 0.51$ ;  $p < 0.05$ ), content of RG and elastase-1 erythrocytes ( $r = 0.62$ ;  $p < 0.05$ ) in feces, as well as an inverse correlation was established between the content of RG in the blood and the activity of  $\alpha$ -amylase ( $r = -0.43$ ;  $p < 0.05$ ), the content of RG in erythrocytes with the content C-reactive protein ( $r = -0.47$ ;  $p < 0.05$ ), MA content in plasma and elastase-1 in feces ( $r = -0.59$ ;  $p < 0.05$ ), ceruloplasmin content in blood and elastase-1 in feces ( $r = -0.51$ ;  $p < 0.05$ ), RG content in erythrocytes and nitrite/nitrate content in blood ( $r = -0.54$ ;  $p < 0.05$ ). At the same time, a linear regressive relationship was established between LPO intensity indicators (MA, IDB, AKDNPH MN, nitrites/nitrates) and the degree of broncho-obstructive syndrome (FEV1 (within  $r = -0.44-0.63$ ;  $p < 0.05$ )), as well as a direct linear relationship between the antioxidant protection factor (RG) and FEV1 ( $r = 0.59$ ;  $p < 0.05$ ).

## Discussion

The activation of the LPO, OMP with a simultaneous imbalance in the activity of AOD factors, which forms the so-called “insidious cycle” of the CP development and progression, plays an important role in the CP progression [3, 4, 7]. In the case of primary damage to pancreatic acinar epithelium by a number of etiological factors the generation of a large amount of AOS due to a respiratory burst by phagocytes of the inflammatory infiltrate, which enhance the LPO processes, OMP of membranes and lead to increase in their permeability [21], induce apoptosis of the damaged pancreatic acinar epithelium [7, 12], activate intraductal pancreatic enzymes, as well as contribute to the syndrome of deviation of pancreatic enzymes into the blood [3]. In this context, organelle-specific autophagy, including mitophagy, pexophagy, reticulophagy (endoplasmic reticulum), ribophagy, lysophagy, and nucleophagy, is a proven phenomenon [15, 22]. These types of organelle-specific autophagy are the adaptive response of the body to the cell aging control, as well as to inflammatory disorders, implemented by eliminating damaged organelles and maintaining homeostasis [22].

At the same time, the OS induction by reactive oxygen species with the formation of extremely toxic intermediate and final metabolites of LPO, OMP, hydroperoxides, aldehydes, and ketones contributes to the depletion of AOD factors under the condition of inflammation [21]. First of all, we are talking about the glutathione system that performs the function of not only a powerful antioxidant redox system, but glutathione itself is an active agent of the detoxification second phase [3, 21]. Our studies have shown that CP exacerbation is characterized by a significant depletion of the glutathione system in erythrocytes, which is a reflection of RG deficiency and is inversely proportional to the intensity of pancreatic endotoxemia and hyperenzymemia. We also

registered a significant increase in the activity of glutathione-dependent enzymes: glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, as well as other AOD factors: catalase and ceruloplasmin, which is due to a compensatory reaction with tension in the AOD system under conditions of enhanced OS and endotoxemia [3].

The inflammation in the pancreatic tissue also induces the expression and liberation of inducible NO synthase (iNOS) by the monocyte-macrophage system, resulting in a local and later systemic increase in the amount of stable NO metabolites — nitrites/nitrates, which, when exposed to AOS, turn into peroxynitrite — extremely toxic and a highly reactive compound that induces NS [3, 4, 7, 23]. Both LPO and OMP are natural processes of control and regulation of cell aging and their utilization by apoptosis [3]. At the same time, a significant intensity of OS and NS belongs to the category of damaging factors, which, under certain conditions, increase in intensity over time and lead to a cascade of already irreversible reactions [3, 23]. Among these reactions, we can mention the induction of fibrosing reactions under the influence of OS and NS in the pancreas, progressive exocrine insufficiency of the pancreas due to a decrease in the acinar epithelium functioning, the formation of pancreatogenic insulin-dependent diabetes mellitus due to damage to  $\beta$ -cells of the islets of Langerhans, etc. [2–4, 12, 15]. The LPO initiation is accompanied by damage to the lipid bilayer of membranes not only in the pancreas, but also in the epithelium of the bronchi and alveolocytes in the lungs in the comorbid course of CP and COPD [6, 8, 10, 24]. Confirmation is our data on the maximum increase in the content of MA, IDB, CD, and KD & CT in CP and COPD ( $p < 0.05$ ) patients among the comparison groups, which probably differed from the indicators in groups with both CP and COPD ( $p < 0.05$ ) isolated course. The reliable increase in intermediate and final forms of LPO, OMP, nitrites-nitrates indicates the deep OS against the background of metabolic intoxication, decompensation of LPO in CP patients with COPD comorbidity [1, 2, 13, 14, 23]. The imbalance was formed in the system of antioxidant homeostasis simultaneously with the activation of lipid peroxidation processes, and it was accompanied by the increase of the catalase, ceruloplasmin, glutathione-dependent enzymes activity against the background of significant depletion of the reduced glutathione itself. The most intense changes were observed in CP patients with COPD comorbidity ( $p < 0.05$ ). It is likely that catalase activity is stimulated compensatory in response to the presence of free superoxide ion-radicals, which indicates the AOD mechanism activation, while the depletion of RG is probably due to an increase in the cytotoxic load and the initiation of the P450 cytochrome system, the use of the RG pool for conjugation of toxic molecules and released AOS, which enhances OS and NS [3, 25]. The AOD activity also decreases during inflammatory processes [23], in our case, in CP and COPD, phospholipase is activated, through which free fatty acids (FFA) are released from phospholipids and oxidized. Oxidized FFA activate LPO, which leads to the development of mitochondrial dysfunction and cell death by apoptosis or ferroptosis [5]. The mitochondrial matrix is characterized by a high concentration of RG, which plays an important role in protecting mitochondria from free radi-

cal aggression and regulating the lifespan of erythrocytes in hypoxia [10]. Therefore, a decrease in RG is not only a marker of the AOD system depletion, but also indicates the development of endotoxicosis due to the depression of the detoxification processes of endogenous toxins and mitochondrial dysfunction, which, under conditions of comorbidity with COPD, can lead to the death of pancreatic cells by increasing apoptosis and ferroptosis. Confirmation of the role of disorders in the system of oxidants-antioxidants in the pathogenesis of mutual aggravation of CP and COPD are the established correlation relationships of medium strength between the intensity of LPO, OMP, NS and markers of hyperenzymemia in CP ( $\alpha$ -amylase), markers of inflammation of the pancreas (CRP), degree of exocrine insufficiency of pancreas (fecal elastase-1), as well as degree of broncho-obstructive syndrome (FEV 1) ( $p < 0.05$ ).

The established profound imbalances in the oxidant-antioxidant system require the prescription of not only the basic treatment in accordance with current patient management protocols for patients with comorbid CP and COPD in the acute phase, but also additional antioxidant agents to correct the established disorders and prevent the progression of both.

## Conclusions

1. The isolated course of chronic pancreatitis in the exacerbation phase is accompanied by the significant intensity of oxidative and nitrosative stress with an increase of intermediate and final metabolites of lipid peroxidation (within 1.6–1.8 times) in the blood, oxidative modification of proteins, nitrites/nitrates (1.5 times) ( $p < 0.05$ ) against the background of a significant imbalance of AOD factors (glutathione deficiency — 1.5 times), activation of glutathione-dependent enzymes and catalase (1.2–1.4 times), the increase of ceruloplasmin content in the blood (1.9 times) ( $p < 0.05$ ).

2. The isolated course of COPD (2B, 3E) in the exacerbation phase is accompanied by the lower intensity of oxidative stress due to a slight reliable increase of intermediate and final metabolites of lipid peroxidation (1.2–1.5 times) in the blood, but the OS higher intensity due to the activation of oxidative modification of proteins (2.6 times) and NS: increase of the content of nitrites/nitrates in the blood (2.2 times) ( $p < 0.05$ ) against the background of the imbalance of AOD factors (glutathione deficiency — 1.2 times, activation of glutathione-dependent enzymes and catalase — 1.2–1.4 times), increase of ceruloplasmin content in the blood (1.6 times) ( $p < 0.05$ ).

3. The comorbid course of chronic pancreatitis as well as the COPD (2B, 3E) in the acute phase is accompanied by the maximum intensity of oxidative and nitrosative stress compared with the isolated course of the disease — with the increase of intermediate and final metabolites of peroxide oxidation (1.9–2.2 times) in the blood, oxidative modification of proteins (2.7 times), nitrites/nitrates (2.6 times) ( $p < 0.05$ ) in the blood against the background of AOD factors deep imbalance (glutathione deficiency — 1.9 times, activation of glutathione-dependent enzymes, catalase — 1.3–1.8 times), an increase of ceruloplasmin content in the blood (2.3 times) ( $p < 0.05$ ), which requires the appointment of antioxidant agents to correct established disorders and prevent the progression of both comorbid diseases.

## References

1. Zhelezniakova N.M., Pasiyeshvili T.M. Features of clinical manifestation of chronic obstructive pulmonary disease in patients with chronic pancreatitis. *Family Medicine*. 2015. 6. 69–72. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed\\_2015\\_6\\_23](http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2015_6_23) (in Ukrainian).
2. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005. 2(1). 50–60. doi: 10.1513/pats.200411-056sf.
3. Kurutas E.B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition Journal*. 2016. 15(1). 71. doi: 10.1186/s12937-016-0186-5.
4. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease: Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 555 dated 27.06.2013. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13#Text>.
5. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care and medical rehabilitation for chronic pancreatitis: Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 638 dated 10.09.2014. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0638282-14#Text>.
6. Hristich T.N., Hontsariuk D.O. Pathogenetic aspects of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease comorbidity. *Gastroenterology*. 2021. 53 (1). 54–61. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163459 (in Ukrainian).
7. Khukhlina O.S., Smandych V.S. Chronic pancreatitis and obesity: mechanisms of mutual burden, features of the clinical course, optimization of treatment: Monograph. Chernivtsi; 2017. 152 p. (in Ukrainian).
8. Watson D., Loweth A.C. Oxidative and nitrosative stress in  $\beta$ -cell apoptosis: their contribution to  $\beta$ -cell loss in type 1 diabetes mellitus. *British Journal of Biomedical Science*. 2009. 66(4). 208–215. doi: 10.1080/09674845.2009.11730278.
9. Bast A., Wolf G., Oberbäumer I., et al. Oxidative and nitrosative stress induces peroxiredoxins in pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2002. 45. 867–876. doi: 10.1007/s00125-002-0846-1.
10. Pérez S., Rius-Pérez S., Finamor I., et al. Obesity causes PGC-1 $\alpha$  deficiency in the pancreas leading to marked IL-6 upregulation via NF- $\kappa$ B in acute pancreatitis. *The Journal of Pathology*. 2019. 247. 48–59. doi: 10.1002/path.5166.
11. Bhatti J.S., Bhatti G.K., Reddy P.H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders — A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2017. 1863(5). 1066–1077. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.11.010.
12. Racanelli A.C., Kikers S.A., Choi A.M.K., Cloonan S.M. Autophagy and inflammation in chronic respiratory disease. *Autophagy*. 2018. 14(2). 221–232. doi: 10.1080/15548627.2017.1389823.
13. Rius-Pérez S., Torres-Cuevas I., Millán I., Ortega Á.L., Pérez S. PGC-1 $\alpha$ , Inflammation, and Oxidative Stress: An Integrative View in Metabolism. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Mar 9. 2020. 1452696. doi: 10.1155/2020/1452696.
14. Cheng C.-F., Ku H.-C., Lin H. PGC-1 $\alpha$  as a pivotal factor in lipid and metabolic regulation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. 19(11). 3447. doi: 10.3390/ijms19113447.
15. Choudhury G., MacNee W. Role of Inflammation and Oxidative Stress in the Pathology of Ageing in COPD: Potential Therapeutic Interventions. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017. 14(1). 122–135. doi: 10.1080/15412555.2016.1214948.

16. Rius-Pérez S., Torres-Cuevas I., Monsalve M., Miranda F.J., Pérez S. Impairment of PGC-1 Alpha Up-Regulation Enhances Nitrosative Stress in the Liver during Acute Pancreatitis in Obese Mice. *Antioxidants*. 2020. 9(9). 887. doi: 10.3390/antiox9090887.
17. COPD diagnosis, management, and prevention — 2022 strategy. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. 18 February 2022. Available from: <https://goldcopd.org/>.
18. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): GOLD 2022 report. Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports/>.
19. Yao R.-Q., Ren C., Xia Z.-F., Yao Y.-M. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles. *Autophagy*. 2021. 17(2). 385-401. doi: 10.1080/15548627.2020.1725377.
20. Tandon R.K., Garg P.K. Oxidative Stress in Chronic Pancreatitis: Pathophysiological Relevance and Management. *Antioxid. Redox Signal*. 2011. 15(10). 2757-2766. doi: 10.1089/ars.2011.4115.
21. Görlach A., Bertram K., Hudecova S., Krizanova O. Calcium and ROS: a mutual interplay. *Redox Biology*. 2015. 6. 260-271. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.010.
22. Escobar J., Pereda J., Arduini A., Sandoval J., Moreno M.L., Pérez S., et al. Oxidative and nitrosative stress in acute pancreatitis. Modulation by pentoxifylline and oxypurinol. *Biochemical Pharmacology*. 2012. 83(1). 122-130. doi: 10.1016/j.bcp.2011.09.028.
23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2021 Report. GOLD. 2021*. Available from: <https://goldcopd.org/>.
24. Shah S.A., Velardo C., Farmer A., Tarassenko L. Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Identification and Prediction Using a Digital Health System. *J Med Internet Res*. 2017. 19(3). e69. doi: 10.2196/jmir.7207.
25. Kanika G., Khan S., Jena G. Sodium Butyrate Ameliorates l-Arginine-Induced Pancreatitis and Associated Fibrosis in Wistar Rat: Role of Inflammation and Nitrosative Stress. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2015. 29(8). 349-359. doi: 10.1002/jbt.21698.

Received 01.10.2023

Revised 13.10.2023

Accepted 22.10.2023 ■

**Information about authors**

Oksana Khukhlina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: oksanakhukhlina@gmail.com; phone: +380(95)4748299; <https://orcid.org/0000-0001-6259-2863>

Inna Dudka, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: dudka.inna@bsmu.edu.ua; phone: +380(50)9200719; <https://orcid.org/0000-0001-9941-1878>

Tetiana Dudka, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: tetiana.dudka@bsmu.edu.ua; phone: +380(50)9058785; <https://orcid.org/0000-0001-8770-8164>

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

**Information about funding.** The study did not have any financial support.

**Authors' contribution.** Khukhlina O.S. — concept and design of the research, writing the article; Dudka I.V. — collection and processing of materials, writing the text; Dudka T.V. — statistical processing of material, editing the article.

Хухліна О.С., Дудка І.В., Дудка Т.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

### Оксидативний і нітрозативний стрес — провідні механізми взаємодії хронічного панкреатиту й хронічного обструктивного захворювання легень та індуктори їх прогресування

**Резюме. Актуальність.** Останнім часом значно зросла частота коморбідності хронічного панкреатиту (ХП) із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), що може супроводжуватися змінами оксидатно-антиоксидантного гомеостазу та активувати каскад реакцій взаємообтяження цих патологій. **Мета дослідження:** оцінити інтенсивність перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків та стан окремих чинників системи антиоксидантного захисту при розвитку та перебігу ХП залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ. **Матеріали та методи.** Обстежено 317 пацієнтів: 62 з ізольованим ХП (1 група), 132 з ХП та коморбідним ХОЗЛ (2 група), 123 особи з ізольованим ХОЗЛ (3 група). У всіх хворих оцінювали вміст у крові ізольованих подвійних зв'язків у сполуках, дієнових кон'югат, кетодієнів та спряжених трієнів, малонового альдегіду, нітритів/нітратів, відновленого глутатіону, активність каталази, глутатіон-S-трансферази, глутатіонпероксидази. **Результати.** В осіб із ХП та коморбідним ХОЗЛ зареєстровано максимальну серед порівнюваних груп інтенсивність оксидативного стресу із вірогідним підвищенням вмісту малонового альдегіду в 2,0 раза ( $p < 0,05$ ), ізольованих подвійних зв'язків — у 2,2 раза ( $p < 0,05$ ), дієнових кон'югат — у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), кетодієнів та спряжених

трієнів — у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), нітритів/нітратів — у 2,6 раза ( $p < 0,05$ ). Установлено вірогідне зниження рівнів відновленого глутатіону в еритроцитах: в 1,5 раза — у 1 групі, в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) — у 2 групі, в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) — у 3 групі. Виявлено компенсаторне підвищення активності глутатіон-S-трансферази, глутатіонпероксидази та каталази крові: у 1 групі — відповідно в 1,3; 1,2 та 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), у 2 групі — у 1,5; 1,3 та 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), у 3 групі — у 1,2; 1,2 та 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). **Висновки.** Коморбідний перебіг ХП і ХОЗЛ супроводжується максимальною інтенсивністю оксидативного та нітрозативного стресу порівняно з ізольованим перебігом хвороб. Зареєстровано зростання вмісту в крові проміжних та кінцевих метаболітів перекисного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, концентрації нітритів/нітратів на тлі глибокого дисбалансу чинників антиоксидантного захисту, підвищення рівня церулоплазміну, що вимагає призначення засобів антиоксидантної дії для корекції встановлених порушень та запобігання прогресуванню обох коморбідних захворювань.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит; хронічне обструктивне захворювання легень; оксидативний та нітрозативний стрес

UDC 616.36-004+616.125+616.61

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.4.2023.569>

A.E. Baylo<sup>1</sup>, V.V. Cherniavskiy<sup>1</sup>, L.S. Hvozdet'ska<sup>1</sup>, V.V. Tishchenko<sup>1</sup>, D.O. Reshotko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Medical Center "Consilium Medical", Kyiv, Ukraine

## Assessment and comparative analysis of renal function parameters in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation

**Abstract. Background.** Currently, there is insufficient scientific data on renal function in patients with comorbid course of liver cirrhosis (LC) and atrial fibrillation (AF), as well as the effect of anticoagulant treatment on kidney function in these patients. The aim of the study is assessment and comparison of renal function parameters in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation before and after warfarin and dabigatran treatment during three months. **Materials and methods.** A randomized clinical trial with a 2-stage design was conducted. At the I stage, 106 patients took part in the study: 70 of them with a comorbid course of LC and AF, 36 with LC alone. At the II stage, 56 people with LC and AF received warfarin and dabigatran for three months. A comparative assessment of creatinine, blood urea nitrogen (BUN), glomerular filtration rate (GFR) before and after treatment was carried out. **Results and discussion.** In patients with LC and AF, renal dysfunction is more severe due to deterioration of creatinine, BUN and GFR compared to those with LC alone ( $p < 0.05$ ). Warfarin treatment of patients with LC and AF is characterized by a statistically significant worsening of creatinine, BUN and GFR ( $p < 0.05$ ). On the other hand, in the group of patients with LC and AF treated with dabigatran, these parameters do not differ significantly from the baseline values ( $p > 0.05$ ). **Conclusions.** Patients with the comorbid pathology of LC and AF have statistically worse renal function parameters compared to individuals with LC alone. After treatment of patients with LC and AF with anticoagulant drugs for three months, functional kidney parameters significantly worsened compared to those before treatment. Warfarin treatment of patients with LC and AF is characterized by a statistically significant worsening of creatinine, BUN and GFR compared to dabigatran-treated patients.

**Keywords:** liver cirrhosis; atrial fibrillation; kidney function; warfarin; dabigatran

### Introduction

Renal dysfunction in patients with liver cirrhosis (LC), also known as hepatorenal syndrome, is a very common and well-studied complication of liver cirrhosis [1, 2]. Existing data states that approximately 1 out of 5 patients with LC have renal disorders with varying degrees of severity [3]. According to the current classification of The Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group and the International Ascites Club (IAC) in 2011, renal dysfunction can manifest as acute kidney injury (AKI), a slowly progressive decline in kidney function with the development of chronic kidney disease (CKD) and the development AKI on the background of already existing kidney dysfunction, significantly worsening the prognosis of such patients [4–6]. Several most important

pathophysiological mechanisms of kidney dysfunction can be impaired renal perfusion and vasoconstriction of renal vessels as a result of portal hypertension, reduced cardiac output and excessive activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), disruption of the internal structure of kidneys, urinary ducts obstruction and external risk factors (ascites, gastrointestinal bleeding, infection, drugs, visualization studies using contrast) [7–10]. Despite appropriate treatment, the presence of kidney dysfunction in patients with LC is a sign of poor prognosis and mortality can reach 60 % or even more [11].

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in the world, accompanied by such severe complications as ischemic stroke, heart failure, and myocardial infarction [12–14]. The

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

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

Для кореспонденції: Байло Аліна Євгенівна, PhD, асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 17, м. Київ, 01053, Україна; e-mail: [alinabajlo@gmail.com](mailto:alinabajlo@gmail.com); тел.: +380(99)6503957

For correspondence: Alina Baylo, PhD, Assistant at the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard 17, Kyiv, 01053, Ukraine; e-mail: [alinabajlo@gmail.com](mailto:alinabajlo@gmail.com), phone: +380(99)6503957

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

most common form of kidney dysfunction in patients with AF is CKD. Due to common risk factors and pathogenetic mechanisms, these two diseases often have a comorbid course, particularly approximately 50 % of patients with AF have some level of renal dysfunction [15]. It was also proven that AF is a significant risk factor for the progression of renal failure and the development of end-stage CKD [16, 17].

Recently, a lot of attention has been paid to the study of the comorbid course of LC and AF, given the worse prognosis, high rate of complications and mortality [18, 19]. Despite the well-studied effect of LC and AF separately on kidney function, there is almost no information on the effect of the combined course of these diseases on kidney function [16, 20, 21]. Also, the question of prescribing anticoagulant drugs in patients with these diseases and their effect on kidney function remains disputable. According to existing guidelines, long-term anticoagulant therapy is indicated for patients with AF according to the CHADS<sub>2</sub>-VASC<sub>2</sub> score  $\geq 2$  for men and  $\geq 3$  for women, but this issue remains questionable for patients with AF and LC, as patients with chronic liver diseases were excluded from anticoagulant trials due to risk of bleeding [22, 23]. However, the modern theory of “rebalanced homeostasis” and the latest research on the hemostasis of liver cirrhosis indicate that patients may have a tendency to both thrombosis and bleeding, so treatment with anticoagulant drugs is scientifically based and can be safe and effective [24–26]. Currently, it is assumed that anticoagulant therapy may be an independent risk factor for the development of renal failure [27]. However, the mechanisms of development of this condition, the effect of individual oral anticoagulants and dose-dependent effects have not been sufficiently studied.

**Aim:** 1) to assess and compare renal function parameters in patients with comorbid liver cirrhosis and atrial fibrillation and patients with liver cirrhosis alone; 2) to assess and compare renal function parameters in patients with comorbid liver cirrhosis and atrial fibrillation before and after treatment with warfarin and dabigatran during three months.

## Materials and methods

### Characteristics of study sample

Recruitment and study research was carried out during 2021–2022. The research plan was approved by the Bioethics Commission of the Bogomolets National Medical University (protocol No. 156/21.01.2022). All patients signed informed consent given the experimental nature of the study.

Generally, 106 patients participated in the study, of which 70 patients had a comorbid course of liver cirrhosis and permanent AF and 36 patients had liver cirrhosis alone. The diagnosis of liver cirrhosis was established in accordance with the current international and local liver cirrhosis guidelines according to patient history, medical documentation data, patient complaints and physical examination, results of laboratory and instrumental research examination (abdominal ultrasound and liver transient elastography) in order to detect irreversible structural changes in the liver. The diagnosis of atrial fibrillation was established in accordance with current international and local recommendations for the diagnosis of atrial fibrillation based on the patient history, complaints, physical and comprehensive laboratory and instrumental examination. A permanent form of atrial fibrillation was

established historically in the presence of a heart rhythm disturbance for more than 1 year when it was impractical or impossible to restore sinus rhythm.

Inclusion criteria: age of patients older than 18 years old, the presence of laboratory and instrumentally confirmed liver cirrhosis in patients with a permanent form of AF, the presence of individual consent of the patient to participate in the study.

Exclusion criteria from the study: the presence of hereditary or acquired coagulopathies of other genesis, systemic connective tissue diseases, oncological diseases, stage 4 and 5 chronic kidney disease (GFR  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), HIV infection, gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in the anamnesis less than 2 weeks ago, neuropsychological disorders of the patient, which affect the result of observation and treatment.

Indications for treatment with anticoagulant drugs in patients were determined by the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score  $\geq 2$  points for men and  $\geq 3$  points for women. The risk of hemorrhagic complications was determined using the HAS-BLED score.

### Study design

The study design consisted of 2 stages.

At the first stage, all 106 patients were divided into 2 research groups. The first group consisted of 70 patients with liver cirrhosis and a permanent form of atrial fibrillation, the second comparison group included 36 patients with liver cirrhosis alone. At the start of research current and past medical history was obtained and physical examination was performed. Laboratory tests were obtained, in particular, complete blood count, blood biochemistry (total bilirubin, total protein, albumin, ALT and AST, alkaline phosphatase, GGTP, creatinine, BUN), GFR, standard coagulation parameters. GFR was estimated according to Cockcroft-Gault formula, that is indicated specifically for patients on anticoagulation treatment. During laboratory and instrumental examinations, patients were advised to withhold from taking any anticoagulants and antiplatelets for 3 days. Patients of the study group I were further divided into 3 subgroups according to Child-Pugh score — classes A, B or C. All obtained parameters were compared with the control group and a comparative analysis of the group I and II parameters was carried out.

At the second stage 56 patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation took part, who were further divided into two subgroups randomly. Group IA (n = 30) included 15 (50 %) patients with liver cirrhosis class A according to the Child-Pugh scale and 15 (50 %) patients of class B. Group IA was treated with dabigatran etexilate at a dosage of 110 mg twice daily. The IB group (n = 26) included 10 (38.5 %) patients with class A liver cirrhosis according to the Child-Pugh scale and 16 (61.5 %) class B patients. The IB group received warfarin at an initial dose of 5 mg, which dynamically varied depending on the INR within next 3 months. Patients were informed about prescription regimen and possible side effects. Based on the results of the examination, an assessment and comparative analysis of laboratory parameters (complete blood count, functional parameters of liver and kidneys, coagulation parameters) was carried out before and after the anticoagulation treatment, as well as between subgroups IA and IB.

**Table 1 — Patients' clinical information**

Parameters	Liver cirrhosis and AF (n = 70)	Liver cirrhosis (n = 36)
Age, years	68.30 ± 1.08	58.30 ± 1.45
Sex, n (%): — Male — Female	46 (66) 24 (34)	22 (61) 14 (39)
Etiology, n (%): — Alcohol — HCV — HBV — NAFLD — Cardiac cirrhosis — Combined	28 (40) 4 (6) 7 (10) 19 (27) 3 (4) 9 (13)	16 (44) 5 (14) 4 (11) 7 (20) N/A 4 (11)
Child-Pugh score, n (%): — A — B — C	25 (36) 31 (44) 14 (20)	13 (36) 16 (44) 7 (20)
Liver-related comorbidities, n (%): — Ascites — History of hepatic encephalopathy — Jaundice — Esophageal or gastric varices	6 (9) 2 (3) 4 (6) 1 (1)	4 (11) 1 (3) 3 (8) N/A
Non-liver related comorbidities, n (%): — Hypertension — Congestive heart failure — Chronic kidney disease: — stage 1 — stage 2 — stage 3 — Coronary heart disease — Diabetes — Obesity	43 (61) 60 (86) 2 (3) 2 (3) 3 (4) 31 (44) 9 (13) 7 (10)	20 (56) 21 (58) N/A N/A N/A 6 (17) N/A 2 (6)
Laboratory tests: — Platelets, × 10 <sup>9</sup> /l — Total protein, g/l — Albumin, g/l — Total bilirubin, μmol/l — ALT, U/l — AST, U/l — INR	200 [140; 230] 66 [59; 72] 34 [31; 38] 45.5 [33; 55] 63 [48; 112] 64 [45; 144] 1.4 [1.3; 1.52]	184 [150; 219] 66.2 [62.1; 72.4] 31.4 [28; 36.5] 39 [29; 55] 65 [52.5; 116] 65.5 [51; 91.5] 1.4 [1.3; 1.5]
Antiaggregant use, n (%): — Clopidogrel — Aspirin	2 (3) 15 (21)	2 (6) 8 (22)
Anticoagulants use, n (%): — Warfarin — Dabigatran — Rivaroxaban — Apixaban	17 (24) N/A 4 (6) 1 (1)	N/A N/A N/A N/A
History of thrombotic events, n (%): — Thromboembolic (MI, IS) — Splanchnic vein thrombosis	7 (10) 9 (13)	1 (3) 3 (8)
History of hemorrhagic events, n (%): — GI bleeding — Epistaxis — Gingival bleeding	6 (9) 5 (7) 2 (3)	3 (8) 3 (8) 1 (3)

**Notes: values are presented as median [25%; 75%], number (%) or mean ± standard deviation; AF — atrial fibrillation; HCV — hepatitis C virus; HBV — hepatitis B virus; NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; INR — international normalized ratio; MI — myocardial infarction; IS — ischemic stroke.**



### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the statistical package IBM SPSS Statistics Base version 22.0, EZR version 3.4.1 (R Foundation Statistical Computing). The Kolmogorov-Smirnov criterion was used to determine the distribution of variables. Quantitative variables were presented as mean with standard deviation of the mean ( $\pm$  SD) if the data were normally distributed or as median (Me), as 25 and 75 percentiles [25%; 75%] if data distribution was abnormal. The Student's t-test was used to determine significant differences when comparing quantitative parameters, and the chi-square or Fisher's test was used for categorical variables. A significance level of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### Patients' clinical information

Table 1 presents the main clinical and anamnestic data of the patients. It is important to note that concomitant cardiovascular and endocrine diseases and complications were significantly more common in patients with liver cirrhosis and AF. Also, patients of this group were characterized by a greater number and variety of comorbid conditions, which were not present in patients with liver cirrhosis alone. Laboratory parameters did not statistically differ in patients of both groups.

### Results

According to study results, renal function parameters were impaired in patients of both groups (Tables 2, 3).

Renal function assessment revealed that the total average levels of creatinine and BUN in group I patients were statistically higher, and GFR was statistically lower than in the control group ( $p < 0.001$ ), and gradually worsened as the severity of liver cirrhosis progressed ( $p < 0.05$ ). In patients of the II group, renal dysfunction was less pronounced, in particular, the average levels of creatinine and BUN were slightly higher than controls without a significant statistical difference between classes of liver cirrhosis ( $p > 0.05$ ). GFR in patients of the II group was slightly reduced, compared to the control, and statistically differed only in patients of classes B and C ( $p < 0.05$ ). Thus, the level of creatinine in patients of group I was higher by 8.6 %, the level of BUN by 24.5 %, and GFR lower by 14.3 % than the similar parameters in patients of group II ( $p < 0.05$ ).

At the second stage of the study, the impact of treatment with anticoagulant drugs warfarin and dabigatran etexilate on the kidney function of patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation was evaluated compared to the initial parameters and between patients of both groups after 3 months of treatment.

Analysis of the results of renal function assessment after the treatment revealed statistically significant changes in the levels of BUN, creatinine and GFR ( $p < 0.05$ ), which indicates a negative effect of the treatment on kidney's function, worsening of existing or previously absent renal failure (Table 4).

After more detailed analysis of the IA and IB subgroups that received different treatment, it was found a statistically

**Table 2 — Parameters of renal function in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation,  $X \pm SD$  or Me [25%; 75%]**

Parameters	Control, n = 20	Group I (LC and AF), n = 70	Class A, n = 25	Class B, n = 31	Class C, n = 14
BUN, mmol/l	5.48 $\pm$ 3.36	7.38 $\pm$ 2.35*	6.50 $\pm$ 2.67	7.40 $\pm$ 3.05*	8.25 $\pm$ 3.34**
Creatinine, $\mu$ mol/l	74.38 $\pm$ 6.67	106.31 $\pm$ 10.36*	88.14 $\pm$ 6.31	108.00 $\pm$ 8.03**	122.78 $\pm$ 16.73**
GFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	105.42 $\pm$ 6.60	65.94 $\pm$ 7.73*	76.54 $\pm$ 7.23*	68.31 $\pm$ 8.45*	52.96 $\pm$ 7.52**

**Notes:** \* — level of statistical difference from healthy control; # — level of statistical difference from class A according to the Child-Pugh scale; \* — level of statistical difference from class B according to the Child-Pugh scale; GFR — glomerular filtration rate; BUN — blood urea nitrogen.

**Table 3 — Parameters of renal function in patients with liver cirrhosis,  $X \pm SD$  or Me [25%; 75%]**

Parameters	Control, n = 20	Group II (LC), n = 36	Class A, n = 13	Class B, n = 16	Class C, n = 7
BUN, mmol/l	5.48 $\pm$ 3.36	5.93 $\pm$ 3.62	5.30 $\pm$ 3.22	5.80 $\pm$ 3.34	6.7 $\pm$ 3.3
Creatinine, $\mu$ mol/l	74.38 $\pm$ 6.67	97.90 $\pm$ 17.12*	82.13 $\pm$ 6.79	95.42 $\pm$ 26.13*	116.1 $\pm$ 18.45*
GFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	105.42 $\pm$ 6.60	76.87 $\pm$ 4.22*	94.35 $\pm$ 4.16	71.16 $\pm$ 3.28*	65.09 $\pm$ 5.23*

**Note.** \* — level of statistical difference from healthy control.

**Table 4 — Parameters of renal function in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation before and after treatment with anticoagulants for 3 months,  $X \pm SD$  or Me [25%; 75%]**

Parameters	Before treatment (n = 56)	After treatment (n = 56)	Statistical significance, p
BUN, mmol/l	7.46 $\pm$ 0.90	8.00 $\pm$ 1.36	0.027
Creatinine, $\mu$ mol/l	103.5 $\pm$ 15.0	110.30 $\pm$ 12.71	0.048
GFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	66.08 $\pm$ 9.83	60.00 $\pm$ 7.04	0.005

**Table 5 — Parameters of renal function in patients of groups IA and IB with liver cirrhosis and atrial fibrillation after treatment with anticoagulants for 3 months,  $X \pm SD$  or Me [25%; 75%]**

Parameters	Group IA (n = 30) Dabigatran	Group IB (n = 26) Warfarin	Statistical significance, p
BUN, mmol/l	7.34 $\pm$ 0.76	8.60 $\pm$ 1.56	< 0.001
Creatinine, $\mu$ mol/l	106.60 $\pm$ 12.74	114.70 $\pm$ 11.45	0.017
GFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	66.20 $\pm$ 1.75	61.50 $\pm$ 5.89	< 0.01

significant deterioration of renal function parameters in warfarin group, while in the dabigatran group parameters did not differ from the initial values (Table 5).

## Discussion

As a result of the first stage of the study, it was found that patients with comorbid course of liver cirrhosis and AF have statistically worse renal function parameters than in healthy individuals and there is also a gradual worsening of renal function in such patients as the severity of liver cirrhosis progresses. It is especially important that renal function of group I patients with LC and AF was significantly worse compared to patients of group II with liver cirrhosis alone. Such results can be explained by more frequent and pronounced kidney damage in patients of the I group due to comorbid chronic kidney disease, which was present at the beginning of the study in a certain proportion of patients, as well as cardiovascular and endocrine pathology, in particular, due to chronic heart failure, arterial hypertension, diabetes, etc. In addition, AF is potential independent risk factor for the development of CKD.

At the second stage of the study, the analysis of renal function parameters after anticoagulant treatment revealed a statistically significant deterioration of BUN, creatinine and GFR generally in all patients with LC and AF, that indicates a negative effect of the treatment on the kidneys function, worsening of existing or previously absent renal failure. In a more detailed analysis of the IA and IB subgroups that received different treatment, it was found statistically significant worsening renal function parameters in warfarin group, while the same parameters in the dabigatran group did not differ from the initial values. Therefore, short-term treatment with warfarin is accompanied by a more pronounced increase in BUN, creatinine levels and decrease in GFR compared to dabigatran. The scientific data of several retrospective studies and meta-analysis, the purpose of which was to establish the effect of anticoagulants on the development of renal complications (acute kidney injury and chronic kidney disease), are comparable with the results obtained in our study [28, 29]. Currently, it is believed that new oral anticoagulant (NOAC) treatment is associated with a lower risk of renal complications compared to warfarin [30].

Deterioration of renal function in patients in warfarin group is most likely caused by warfarin-associated nephropathy. The main pathogenetic mechanism of this condition is damage to the filtration barrier of the nephron and hemorrhage in Bowman's space and renal tubules. Microscopically, hemoglobin molecules and erythrocyte cylinders can be seen that damage the tubules, causing ischemia and obstruction. Pathophysiologically, this process is very similar to acute kidney damage in rhabdomyolysis. At the molecular level, damage to the filtration barrier can be explained by a decrease in thrombin generation and its effect on PAR — proteinase-activated receptors (anti-

coagulant effect of warfarin). Thrombin is thought to stimulate proteinase-activated receptors (PARs) that support endothelial integrity and vascular nutrition, including nephron arterioles. Decreased activation of these receptors leads to disruption of barrier integrity and hemorrhage. This effect is also present on NOAC treatment, but is stronger in vitamin K antagonists (VKA). After reducing the dose or canceling the drug, the functional state of the kidneys improves, but with long-term treatment or presence of some concomitant risk factors (advanced age, existing severe chronic kidney disease, diabetes and hypertension), the damage may remain irreversible.

For this study, dabigatran was chosen from all other DOACs, because this drug is the most promising for the treatment of patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation, based on its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. In particular, dabigatran is almost not metabolized in the liver, approximately 80 % of the drug is excreted through the kidneys, also among all DOACs, dabigatran has the lowest level of binding to plasma proteins and, in addition, almost does not use the cytochrome P450 system of the liver for metabolism and is therefore theoretically less harmful for patients with reduced liver function. The dabigatran dosage of 110 mg twice daily was chosen because, according to the literature, a reduced dabigatran dose is effective and safer for patients with additional risk factors. Patients with LC and AF are a special category of patients that may have an increased risk of bleeding, and the average age of patients was 68 years, which is the second important risk factor for bleeding.

A limitation of this study is the exclusion of patients with CKD stages 4 and 5. Severe stages of CKD are associated with a high risk of bleeding, as well as the presence of coagulopathy, which could significantly affect the results of the study. Also, at the II stage, patients with cirrhosis of the liver class C according to the Child-Pugh scale were excluded from the study. Patients of this class were not included in the study, because according to the existing recommendations for anticoagulation treatment, DOACs are not recommended for use in this subgroup. Currently, few clinical studies have been conducted to evaluate the effectiveness and safety of DOACs in this category of patients, and their use can have an unpredictable effect on the risk of bleeding and patient survival.

## Conclusions

1. In patients with comorbid liver cirrhosis and atrial fibrillation, renal function parameters are statistically worse compared to patients with liver cirrhosis alone, with a gradual deterioration of kidney function as the severity of liver cirrhosis progresses.

2. After anticoagulant treatment of patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation for 3 months, renal function parameters significantly worsened compared to initial values.

3. Warfarin treatment of patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation is characterized by a statistically significant deterioration of creatinine, BUN and GFR, on the other hand, in dabigatran group these parameters do not differ statistically from the initial values.

## References

1. Urrunaga N.H., Mindikoglu A.L., Rockey D.C. Renal dysfunction in cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015. 31(3). 215–23. doi: 10.1097/MOG.000000000000168.
2. Bucsecs T., Kronen E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology Report.* 2017. 5(2). 127–137. doi: 10.1093/gastro/gox009.
3. Fagundes C., Barreto R., Guevara M., et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol.* 2013. 59. 474–81. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.036.
4. Wong F., Nadim M.K., Kellum J.A., et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut.* 2011. 60(5). 702–9. doi: 10.1136/gut.2010.236133.
5. Angeli P., Gines P., Wong F., et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut.* 2015. 64(4). 531–537. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308874.
6. Angeli P., Garcia-Tsao G., Nadim M.K., et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *Journal of Hepatology.* 2019. 71(4). 811–822. doi: 10.1016/j.jhep.2019.07.002.
7. Appenrodt B., Lammert F. Renal Failure in Patients with Liver Cirrhosis: Novel Classifications, Biomarkers, Treatment. *Visc Med.* 2018. 34(4). 246–252. doi: 10.1159/000492587.
8. Muciño-Bermejo M.J. Mechanisms of kidney dysfunction in the cirrhotic patient: Non-hepatorenal acute-on-chronic kidney damage considerations. *Annals of Hepatology.* 2020. 19 (2). 145–152. doi: 10.1016/j.aohp.2019.06.022.
9. Attieh R.M., Wadei H.M. Acute Kidney Injury in Liver Cirrhosis. *Diagnostics (Basel).* 2023. 13(14). 2361. doi: 10.3390/diagnostics13142361.
10. Cullaro G., Kanduri S.R., Velez J.C. Acute Kidney Injury in Patients with Liver Disease. *CJASN.* 2022. 17(11). 1674–1684. doi: 10.2215/CJN.03040322.
11. Patidar K.R., Naved M.A., Grama A., et al. Acute kidney disease is common and associated with poor outcomes in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Journal of Hepatology.* 2022. 77(1). 108–115. doi: 10.1016/j.jhep.2022.02.009.
12. Kamel H., Okin P.M., Elkind M., et al. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke. *Stroke.* 2016. 47(3). 895–900. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004.
13. Bergau L., Bengel P., Sciacca V., et al. Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Journal of Clinical Medicine.* 2022. 11(9). 2510. doi: 10.3390/jcm11092510.
14. Belkouch A., Yao H., Putot A., et al. The Multifaceted Interplay between Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Review. *Journal of Clinical Medicine.* 2021. 10(2). 198. doi: 10.3390/jcm10020198.
15. Boriani G., Savelieva I., Dan G.A., et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making — a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2015. 17. 1169–96.
16. Gadde S., Kalluru R., Cherukuri S.P., et al. Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: An Overview. *Cureus.* 2022. 14(8). e27753. doi: 10.7759/cureus.27753.
17. Suwanwongse K., Shabarek N. Does Atrial Fibrillation Increase the Risk of Developing End-stage Renal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease? *Cureus.* 2020. 12(2). e6908. doi: 10.7759/cureus.6908.
18. Darrat Y.H., Smer A., Elayi C.S., et al. Mortality and morbidity in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *World Journal of Cardiology.* 2020. 12(7). 342–350. doi: 10.4330/wjc.v12.i7.342.
19. Luo Y., Wu B., Wu Y., et al. Atrial fibrillation increases inpatient and 4-year all-cause mortality in critically ill patients with liver cirrhosis. *Ann Transl Med.* 2021. 9(15). 1239. doi: 10.21037/atm-21-3111.
20. Vaitsiakhovich T., Coleman C.I., Kleinjung F., et al. Worsening of kidney function in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: evidence from the real-world CALLIPER study. *Current Medical Research and Opinion.* 2022. 38(6). 937–945. doi: 10.1080/03007995.2022.2061705.
21. Boriani G., Laroche C., Diemberger I., et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation and 1-year outcomes. *Sci Rep.* 2016. 30271. doi: 10.1038/srep30271.
22. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2021. 42(5). 373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
23. Karapedi E., Papadopoulos N., Trifylli E., et al. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *Annals of Gastroenterology.* 2022. 35(6). 557–567. doi: 10.20524/aog.2022.0745.
24. Islam R., Kundu S., Jha S.B., et al. Cirrhosis and Coagulopathy: Mechanisms of Hemostasis Changes in Liver Failure and Their Management. *Cureus.* 2022. 14. e23785.
25. Qamar A., Vaduganathan M., Greenberger N., et al. Oral Anticoagulation in Patients with Liver Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018. 71. 2162–2175. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.023.
26. Huang Z.C., Li C.Q., Liu X.Y., et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Liver Disease: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021. 35. 1205–1215. doi: 10.1007/s10557-020-07065-y.
27. Aursulesei V., Costache I. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clinical Cardiology.* 2019. 42(8). 774–782. doi: 10.1002/clc.23196.
28. Harel Z., McArthur E., Jeyakumar N., et al. The Risk of Acute Kidney Injury with Oral Anticoagulants in Elderly Adults with Atrial Fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Oct. 16(10). 1470–1479. doi: 10.2215/CJN.05920421.
29. Zeni L., Manenti C., Fisogni S., et al. Acute Kidney Injury due to Anticoagulant-Related Nephropathy: A Suggestion for Therapy. *Case Reports in Nephrology.* 2020. 8952670. doi: 10.1155/2020/8952670.
30. Brodsky S., Eikelboom J., Lee H. Anticoagulant-Related Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2018. 29(12). 2787–2793. doi: 10.1681/ASN.2018070741.

Received 06.10.2023

Revised 18.10.2023

Accepted 27.10.2023 ■

**Information about authors**

Alina Baylo, PhD, Assistant at the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: alinabaylo@gmail.com, phone: +380(99)6503957; <https://orcid.org/0000-0003-3519-9788>

Volodymyr Cherniavskiy, 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>  
L.S. Hvozdetzka, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: lesyasg@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3973-762X>  
V.V. Tishchenko, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4157-4428>  
D.O. Reshotko, PhD, Medical Director of Medical Center «Consilium Medical», Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4492-3336>

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

**Information about funding.** This research work is part of scientific project of the Department of Internal Medicine 1 of Bogomolets National Medical University "Optimization of diagnosis and treatment of diseases of the digestive system in conditions of comorbidity" (No. 0119U100576), financed by university budget expense.

**Authors' contribution.** A.E. Baylo — research concept and design, writing the text; V.V. Cherniavskiy, L.S. Hvozdetzka — collection and processing of material; V.V. Tishchenko — analysis of the received data; D.O. Reshotko — writing the text.

Байло А.Є.<sup>1</sup>, Чернявський В.В.<sup>1</sup>, Гвоздецька Л.С.<sup>1</sup>, Тищенко В.В.<sup>1</sup>, Решотько Д.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup> МЦ «Consilium Medical», м. Київ, Україна

### Оцінка й порівняльний аналіз функції нирок у пацієнтів із цирозом печінки та фібриляцією передсердь

**Резюме. Актуальність.** Зараз існує мало наукових даних стосовно функціонального стану нирок у пацієнтів із поєднаним перебігом цирозу печінки (ЦП) й фібриляції передсердь (ФП), а також впливу антикоагулянтів на функціональний стан нирок у цих осіб. **Мета:** оцінити та порівняти показники функції нирок у пацієнтів із цирозом печінки та фібриляцією передсердь до та після призначення антикоагулянтних препаратів варфарину та дабігатрану. **Матеріали та методи.** Було проведено рандомізоване клінічне дослідження, що за дизайном складалося з 2 етапів. На I етапі в дослідженні взяли участь 106 пацієнтів: 70 із поєднаним перебігом ЦП та ФП, 36 тільки з ЦП. На II етапі 56 хворих із ЦП та ФП отримували варфарин та дабігатран протягом 3 місяців. Була проведена порівняльна оцінка рівнів креатиніну, сечовини, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до та після лікування. **Результати та обговорення.** У пацієнтів із ЦП та ФП порушення функції нирок є більш вираженим за рахунок погіршення показників креатиніну, се-

човини та ШКФ порівняно з особами тільки з ЦП ( $p < 0,05$ ). Лікування хворих із ЦП та ФП за допомогою варфарину характеризується статистично значущим погіршенням параметрів креатиніну, сечовини та ШКФ ( $p < 0,05$ ). Натомість у групі пацієнтів із ЦП та ФП, які отримували дабігатран, вказані показники вірогідно не відрізняються від початкових значень ( $p > 0,05$ ). **Висновки.** В осіб із поєднаною патологією (ЦП та ФП) спостерігаються статистично гірші показники функціонального стану нирок порівняно з хворими тільки з ЦП. Після лікування антикоагулянтними препаратами протягом 3 місяців показники функціонального стану нирок у пацієнтів із ЦП та ФП вірогідно погіршилися порівняно з початком терапії. Лікування варфарином характеризується статистично значущим погіршенням рівнів креатиніну, сечовини та ШКФ у пацієнтів із ЦП та ФП порівняно з тими, хто отримував дабігатран. **Ключові слова:** цироз печінки; фібриляція передсердь; функція нирок; варфарин; дабігатран

Ye.S. Sirchak, A.V. Stehura

State Higher Educational Establishment "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine

## Serum levels of neurokinin B in patients with non-alcoholic fatty liver disease and intestinal lesions after COVID-19

**Abstract. Background.** The study of neuropeptides, including substance P, neurokinins, may reveal possible mechanisms of the progression of gastrointestinal lesions with the formation of motility disorders in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), especially in metabolically associated diseases such as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), obesity, type 2 diabetes mellitus. Aim of the research: to determine the peculiarities of changes in serum neurokinin B (NK-B) levels in patients with NAFLD after COVID-19. **Materials and methods.** The study included 104 patients with NAFLD and intestinal lesions at the outpatient stage of follow-up after COVID-19 (they formed the main group of those being treated (group I)). Group II (comparison one) included 78 patients with NAFLD who did not have neither COVID-19, nor complaints indicating intestinal lesions. All examined patients were tested for NK-B levels in blood serum. **Results.** Complaints indicating intestinal lesions in patients with NAFLD after COVID-19 were more often manifested by changes in the act of defecation, namely constipation was diagnosed in 51.0 % of cases ( $p < 0.001$ ), a tendency to diarrhea — in 26.9 %, and in 22.1 % of patients in group I, constipation followed by diarrhea was diagnosed. Among NAFLD patients, a significant increase in serum NK-B levels with minimal deviations from the norm was found in group II (1.1-fold;  $p < 0.05$ ), while in group I, significant deviations from the norm were diagnosed (3.0-fold;  $p < 0.001$ ). The lowest levels of NK-B were detected in intestinal damage manifested by constipation. In patients with diarrhea in NAFLD after COVID-19, the level of NK-B was maximal and 6.2 times ( $p < 0.001$ ) higher than that of the control group. **Conclusions.** Among patients with NAFLD, intestinal damage after COVID-19 is more often manifested by constipation (in 51.0 % of cases). In patients with NAFLD after COVID-19, changes in the level of neurokinin B in the blood serum were found, with its minimum in constipation ( $(0.173 \pm 0.009)$  pg/ml;  $p < 0.01$ ), and maximum values in patients with diarrhea (an increase to  $(1.782 \pm 0.023)$  pg/ml;  $p < 0.001$ ).

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease; intestinal lesions; COVID-19; neurokinin B

### Introduction

The 2019 coronavirus disease (COVID-19), caused by a new RNA-beta enveloped coronavirus, called the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), is a significant public health problem for all countries of the world. Although COVID-19 is primarily characterized by respiratory symptoms, it has become apparent that it can also cause a number of extrapulmonary manifestations. It is known that people with chronic diseases have a more severe course of COVID-19, in particular those with obesity, diabetes, and metabolic syndrome. Liver steatosis, which is often diagnosed in patients with obesity and diabetes mellitus, has been recognized as an independent predictor of COVID-19 severity [1–3].

In 2016, a meta-analysis of studies published between 1990 and 2015 provided evidence that the global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) was about 25.0 %, making it the most common cause of chronic liver disease (CLD). The subsequent data from the Global Burden of Disease study have supplemented this data and provided evidence that NAFLD is the fastest-growing global contributor to the disease burden related to the complications of CLD, including cirrhosis and liver cancer. Furthermore, the most recent data from the United States' United Network of Organ Sharing (UNOS) indicates that currently NAFLD is the second indication for all liver transplants and is rapidly becoming the top indication for liver transplantation among

those listed for hepatocellular carcinoma. This rapid increase is driven by the pandemic of obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM). In this context, the number of metabolic conditions that one carries not only increases the risk of having NAFLD but also the risk of progression to advanced liver disease and mortality. In addition to adverse clinical outcomes such as increased mortality, NAFLD is also associated with a significant economic burden and impairment of patients' health-related quality of life [4]. At the same time, NAFLD is an independent predictor that increases the impact of obesity on the prognosis of COVID-19 [5].

SARS-CoV-2 is known to infect cells primarily by binding to the ACE 2 (angiotensin I converting enzyme 2) receptor. A significant level of ACE 2 expression is observed in lung tissue, which determines its vulnerability to infection, but this receptor is also expressed in the heart, liver, and intestine. Possible mechanisms of SARS-CoV-2 virus infection of the gastrointestinal tract include the following: 1) dysregulation of ACE 2, whose deficiency increases the susceptibility of the intestine to inflammation. It is possible that SARS-CoV-2, which reduces ACE 2 expression in the lungs, similarly reduces it in the gut; 2) changes in the composition and function of the microflora as a result of hypoxia caused by COVID-19; 3) disruption of the intestinal barrier due to local inflammation or virus replication; 4) involvement of the gut-brain axis. The intestinal nervous system can be damaged either directly by the viral infection or by components of the immune response, resulting in increased diarrhea and possibly stimulation of the vagus nerve, which causes vomiting [6].

Therefore, the study of neuropeptides, including substance P, neurokinins, may reveal possible mechanisms of the progression of gastrointestinal lesions with the formation of motor dysfunction in patients with COVID-19, especially in metabolically associated diseases such as NAFLD, obesity, type 2 diabetes mellitus.

**Objective.** To determine the peculiarities of changes in serum neurokinin B levels in patients with NAFLD after COVID-19.

## Materials and methods

The examination and treatment of patients was carried out at the clinical base of the Department of Propeutics of Internal Diseases of the School of Medicine of the State Higher Educational Establishment "Uzhhorod National University". The study included 104 patients with NAFLD and intestinal lesions who were treated in the gastroenterological and endocrinological departments of the Novak ZOCL of the Health Care Facilities of the Health Care District, as well as at the family doctor's place of residence during the outpatient stage of follow-up after COVID-19 (they formed the main group of those being treated (group I)). From the anamnesis data, it was found that all the examined patients had a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 virus infection (positive polymerase chain reaction to SARS-CoV-2 RNA — SARS-CoV-2 RdRP gene, SARS-CoV-2 E gene), mostly of mild or moderate severity. Group II (comparison group) included 78 patients with NAFLD who did not have COVID-19 and did not have complaints indicating intestinal lesions.

Among the examined patients of group I, there were 64 (61.5 %) men and 40 (38.5 %) women. The average age was (54.3 ± 6.1) years. Among the patients of group II, there were 47 (60.3 %) men and 31 (39.7 %) women. The average age was (52.4 ± 5.7) years. The control group included 20 practically healthy individuals: 12 men (60.0 %), and 8 women (40.0 %). The average age was (51.4 ± 4.6) years.

The exclusion criteria were a positive test for SARS-CoV-2 RNA at the time of the study; a positive test for *Clostridium difficile* antigens in the feces; the presence of alcoholic, autoimmune, viral (hepatitis B, C, D viruses) liver damage; ulcerative colitis, Crohn's disease in history; lactose intolerance, gluten intolerance.

All studies were performed with the consent of the patients (written consent was obtained from all patients for the relevant diagnostic and treatment measures), and the methodology was in line with the Helsinki Declaration of Human Rights of 1975 and its revision of 1983, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and the legislation of Ukraine.

All examined patients were subjected to general clinical, anthropometric, instrumental, and laboratory methods. To verify the diagnosis, attention was paid to the nature of the complaints and the history of the disease. During the anthropometric examination, height, weight, and waist circumference were determined, and body mass index (BMI) was calculated. According to WHO recommendations, patients were divided according to BMI, with a BMI of 16.0 kg/m<sup>2</sup> or less corresponding to severe underweight; 16.0–18.5 kg/m<sup>2</sup> — to underweight; 18.0–24.9 kg/m<sup>2</sup> — to normal weight; 25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup> — to overweight; 30.0–34.9 kg/m<sup>2</sup> — to obesity of the first degree; 35.0–39.9 kg/m<sup>2</sup> — to obesity of the second degree; 40.0 kg/m<sup>2</sup> and more — to obesity of the third degree [7].

Standard general and biochemical tests were performed in the blood serum to determine the functional state of the liver, lipid, and carbohydrate metabolism. All patients underwent an ultrasound examination of the abdominal cavity according to the conventional method. All patients of group I underwent endoscopic examination of the colon (EC) according to the generally accepted methodology using a Pentax EC-380LKp video colonoscope (Japan), which assessed the state of the mucous membrane (MM) of the EC (determined the state of the intestinal lumen, its tone, the severity of folds, vascular pattern, hyperemia, swelling of the TC MU and contact bleeding, presence of looseness, the granularity of the MU, presence of defects in the MU and hemorrhages, polypoid formations (pseudopolyps), diverticula). The examination was performed under general anesthesia. Biopsy material from different parts of the intestine was also taken from all patients for histological examination.

The diagnosis of NAFLD was made according to the criteria of the unified clinical protocol (Order of the Ministry of Health of Ukraine of 06.11.2014, No. 826) and the EASL-EASD-EASO guidelines for the diagnosis and treatment of NAFLD [8]. The degree of liver damage was determined using surrogate markers of fibrosis with the help of online calculators NAFLD fibrosis score, Fibrosis 4 calculator (FIB-4), fibrotest, and liver elastometry results.

Serum levels of neurokinin B (NK-B) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a test system from Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.

The analysis and processing of the results of the examination of patients was carried out using the computer program Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc., USA) using parametric and nonparametric methods of evaluating the results obtained.

## Results

Intestinal complaints in patients with NAFLD of group I on average occurred ( $6.2 \pm 1.4$ ) months after COVID-19.

Complaints indicating intestinal lesions in patients with NAFLD after COVID-19 were more often manifested by changes in the act of defecation, namely constipation was diagnosed in 51.0 % of the subjects ( $p < 0.001$ ), a tendency to diarrhea was determined in 26.9 % of patients, and in 22.1 % of patients in group I constipation followed by diarrhea was diagnosed (Table 1).

A significant proportion of patients in group I had flatulence (up to 81.7 %), as well as pain along the colon and

a feeling of incomplete emptying. It should be noted that in group II patients, 19.2 % of patients had flatulence and 12.8 % of patients had alternating constipation and diarrhea.

The anthropometric examination revealed overweight and obesity of the first degree more often in patients of both groups, with overweight and obesity of the first degree most often diagnosed in patients of group I (38.5 % of the examined), while in patients of group II — overweight (42.3 % of patients, respectively;  $p < 0.05$ ) (Table 2).

All patients of both groups under our observation were diagnosed with NAFLD, namely, non-alcoholic steatohepatitis of minimal activity (Table 3).

As indicated by the results of the data obtained, patients in both groups showed laboratory signs of cytolytic syndrome (increased activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)), as well as cholestatic syndrome, which was manifested by an increase in the level of total bilirubin (TB), alkaline phosphatase (ALP) and gamma-glutamyl transaminase (GGT) in the blood serum.

The level of neurokinin B in the blood serum of the examined patients with NAFLD was determined (Table 4).

**Table 1 — Clinical manifestations of intestinal lesions in the examined patients, %**

Clinical manifestation	Patients with NAFLD examined	
	Group I (n = 104)	Group II (n = 78)
Constipation	51.0**	9.0
Diarrhea	26.9	—
Constipation followed by diarrhea	22.1*	12.8
Flatulence	81.7**	19.2
Pain in the colon	57.0	—
Feeling of incomplete bowel movement	40.4	—

**Note.** The difference between the indicators in patients by groups is significant: \* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.001$ .

**Table 2 — Distribution of examined patients with NAFLD depending on BMI, %**

Indicator	Patients examined	
	Group I (n = 104)	Group II (n = 78)
Normal weight (BMI: 18.0–24.9)	8.7	11.5
Overweight (BMI: 25.0–29.9)	28.8	42.3*
Obesity of the first degree (BMI: 30.0–34.9)	38.5*	25.7
Obesity of the second stage (BMI: 35.0–39.9)	19.2	19.2
Obesity of the third degree (BMI: more than 40.0)	4.8	1.3

**Note.** The differences between the indicators in patients of groups I and II are significant: \* —  $p < 0.05$ .

**Table 3 — Indicators of the functional state of the liver in the subjects**

Indicator	Control group (n = 20)	Patients examined	
		Group I (n = 104)	Group II (n = 78)
ALT, U/l	$20.3 \pm 1.3$	$104.1 \pm 2.8^{***}$	$94.8 \pm 3.0^{**}$
AST, U/l	$18.7 \pm 0.9$	$82.3 \pm 3.0^{**}$	$69.5 \pm 2.7^{**}$
TB, mmol/l	$14.5 \pm 0.8$	$28.7 \pm 1.6^*$	$29.3 \pm 1.4^*$
ALP, mmol/l	$70.9 \pm 2.1$	$142.9 \pm 2.4^{**}$	$144.7 \pm 2.0^{**}$
GGT, U/l	$34.7 \pm 1.8$	$88.0 \pm 2.2^*$	$74.6 \pm 2.5^{**}$

**Note.** The difference between the indicators of the control group and the examined patients of groups I and II is statistically significant: \* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$ ; \*\*\* —  $p < 0.001$ .

**Table 4 — Serum neurokinin B levels in the subjects**

Indicator	Control group (n = 20)	Patients examined	
		Group I (n = 104)	Group II (n = 78)
NK-B, pg/ml	$0.286 \pm 0.007$	$0.857 \pm 0.016^{**}$	$0.310 \pm 0.011^*$

**Note.** The difference between the indicators of the control group and the examined patients of groups I and II is statistically significant: \* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.001$ ; between the indicators of patients of groups I and II the difference is statistically significant: + —  $p < 0.01$ .

A significant increase in serum NK-B levels in patients with NAFLD with minimal deviations from the norm in patients of group II (1.1-fold;  $p < 0.05$ ) was found, while in patients of group I significant deviations from the norm were diagnosed (3.0-fold;  $p < 0.001$ ).

To determine the possible role of NK-B in the formation of clinical changes in the intestine in patients with NAFLD, especially in COVID-19, we analyzed its level depending on the violation of the defecation act in these patients (Table 5).

According to the data obtained, in patients with NAFLD after COVID-19 (group I), the lowest levels of NK-B were diagnosed in intestinal damage manifested by constipation. Also, in patients of group II with NAFLD, who complained of periodic constipation, a tendency to decrease the level of this neuropeptide in the blood serum was determined. In patients with diarrhea in NAFLD after COVID-19, the level of NK-B was maximal and 6.2 times ( $p < 0.001$ ) higher than in the control group. In patients with constipation followed by diarrhea, an increase of 1.6 and 1.2 times (in patients of groups I and II, respectively) was determined compared with the control group.

A statistical analysis was performed to determine the relationship between the level of NK-B in the blood serum and the index of liver function, BMI, and clinical signs of intestinal damage in the subjects (Table 6).

The correlation analysis made it possible to establish a direct relationship between the level of NK-B, depending on the predominance of the clinical variant of the defecation disorder, and the severity of pain along the colon and a feeling of incomplete bowel movement, mainly in the subjects of group I. According to the data obtained, the level of

NK-B in the blood serum directly depends on the severity of BMI disorders in both groups of patients with NAFLD. Flatulence in patients with NAFLD also depends on the level of neurokinin B in the blood serum. The analysis shows an inverse relationship between neurokinin B and ALT activity in these patients.

Thus, our studies allowed us to establish abnormalities in the level of non-neurotransmitter (neurokinin B) in the blood serum of patients with NAFLD in the setting of post-COVID-19 lesions. The data obtained indicate the dynamics of its level depending on the clinical form of intestinal damage. The data also suggest that changes in neuromodulators may be one of the reasons for the formation of clinical manifestations of intestinal damage in patients with NAFLD after COVID-19.

### Discussion

Proper performance of the motor and absorptive functions of the colon requires optimal implementation of central and local nervous and humoral mechanisms of contractile activity of the smooth muscles of its wall. Disorders in the regulation of colon motor activity can be etiological factors in the occurrence of such pathological phenomena as irritable bowel syndrome, diarrhea, constipation, etc. However, the study of the morphological and physiological aspects of the correction of colon motor function is still far from perfect and requires the emergence of comprehensive fundamental research on this issue.

Colonic motility is a complex set of mechanisms involving several levels of nervous and humoral regulation, ranging from local metasympathetic and paracrine influences

**Table 5 — Serum neurokinin B levels in patients depending on clinical manifestations of intestinal lesions, pg/ml**

Clinical manifestation	Patients examined	
	Group I (n = 104)	Group II (n = 78)
Constipation	0.173 ± 0.009	0.215 ± 0.010*
Diarrhea	1.782 ± 0.023#	—
Constipation followed by diarrhea	0.446 ± 0.014**	0.333 ± 0.011^+

**Note.** The difference between the indices in patients of groups I and II with constipation is statistically significant: \* —  $p < 0.05$ ; the difference between the indices in patients of groups I and II with constipation followed by diarrhea is statistically significant: ^ —  $p < 0.01$ ; between the indicators in patients of group I with constipation and diarrhea, the difference is statistically significant: # —  $p < 0.001$ ; between the indicators in patients of groups I and II with constipation and constipation followed by diarrhea, the difference is statistically significant: \* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$ .

**Table 6 — Comparison of NK-B levels with clinical and laboratory parameters in the examined patients**

Indicator	Group I			Group II	
	Constipation	Diarrhea	Constipation followed by diarrhea	Constipation	Constipation followed by diarrhea
ALT	$r = -0.78; p < 0.01$	$r = -0.66; p < 0.05$	$r = -0.74; p < 0.05$	$r = -0.50; p < 0.05$	$r = -0.44; p < 0.05$
BMI (overweight)	$r = 0.80; p < 0.01$	—	$r = 0.78; p < 0.01$	$r = 0.68; p < 0.05$	—
BMI (grade I obesity)	$r = 0.92; p < 0.01$	$r = 0.82; p < 0.01$	$r = 0.80; p < 0.01$	—	—
Flatulence	$r = 0.72; p < 0.05$	$r = 0.70; p < 0.05$	$r = 0.74; p < 0.05$	$r = 0.64; p < 0.05$	$r = 0.56; p < 0.05$
Pain in the colon	$r = 0.92; p < 0.01$	$r = 0.90; p < 0.01$	$r = 0.90; p < 0.01$	—	—
The feeling of an incomplete bowel movement	$r = 0.86; p < 0.01$	$r = 0.78; p < 0.01$	$r = 0.92; p < 0.01$	—	—



to central regulatory effects. Nervous influences, which are realized through extra-organic nerves and through the implementation of metasympathetic enteric motor reflexes, are combined with numerous and complex humoral effects. The cholinergic system, as well as purines and some regulatory peptides, have a stimulatory effect on intestinal propulsion, while serotonergic, tachykinergic, and sympathetic effects play a modulating role in this complex neurohumoral regulatory process. The endpoint of the regulation of intestinal motility is the release of acetylcholine by cholinergic excitatory motoneurons and the release of nitric oxide and VIP by non-adrenergic noncholinergic inhibitory motoneurons. It has been established that the contractile activity of colonic smooth muscle cells is determined by a complex of interrelated central and local nervous influences, as well as intestinal neurotransmitters, neuromodulators, and hormones of the adrenergic, purinergic, nitric, peptidergic, cholinergic, serotonergic and other systems [9, 10].

Motor activity in the colon is largely determined by the localization of enteric neurons and peptide neurotransmitters. Nitric oxide and neuropeptide Y-secreting neurons project caudally as interneurons or as inhibitory motor neurons innervating circular smooth muscle. Sympathetic preganglionic neurons, along with acetylcholine, also release the peptides enkephalin and neurotensin from their axonal endings. Parasympathetic preganglionic neurons secrete enkephalin and acetylcholine, and postganglionic neurons secrete enkephalin, VIP, and acetylcholine. One-third of myenteric neurons, along with acetylcholine, contain tachykinin-substance P and neurokinin A. In some neurons of the myenteric plexus, somatostatin, and opioid peptides are involved as neuro-neuronal modulators in neuronal circuits involving interneurons.

Tachykinins, which consist of three types of peptides (substance P, neurokinins A and B), bind to the corresponding receptors on smooth muscle cells, modulating their motor activity. The main effect of Substance P and other tachykinins is to stimulate the contractile activity of the gastrointestinal tract, which is typical for almost all parts of the mammalian digestive tract. Substance P, along with acetylcholine, is one of the main neurotransmitters released by excitatory motor neurons during muscle contraction. Endogenous substance P and neurokinin-A interact with other enteric transmitters in the physiological control of gastrointestinal motor activity. Tachykinergic pathways are involved in the stimulation of 5-HT<sub>4</sub> receptor agonists in the motor activity of the digestive tract. That is, there is a synergistic effect of the peptidergic and serotonergic systems in the regulation of the muscular activity of the digestive tract.

Tachykinins can inhibit motor activity by stimulating inhibitory neuronal pathways or blocking stimulatory ones. The intestinal mucosa contains a population of enterochromaffin cells that synthesize and secrete substance P and enkephalins along with serotonin. It is believed that serotonin, by causing the development of slow excitatory postsynaptic potentials in the network of neurons containing substance P, ensures synchronous contraction/relaxation of the intestinal wall. Serotonergic neurons are thus triggers of coordinated muscle activity, which, in turn, is ensured by the excitation of multipolar SP neurons. Enkephalins, by reducing the excitability of myenteric plexus neurons, serve as a counterbalance to

serotonin — they block its stimulating effect on neurons containing the substance P [9].

At the same time, there is a lack of literature on the importance of neuropeptides in the mechanisms of colon lesions, especially in patients with NAFLD after COVID-19. There are also only a few publications, mostly of an experimental nature, on the possibilities of using neuropeptide analogues to correct the detected changes in these signaling molecules in certain chronic digestive diseases.

Both experimental and clinical studies on the role of NK-B in the body are primarily conducted in diseases of the genital area (puberty, participation in the progression of clinical manifestations of menopause in women, etc).

Our results suggest the influence of changes in serum NK-B levels in the formation and progression of bowel lesions in patients with NAFLD after COVID-19. At the same time, a decrease in NK-B levels is associated with constipation, which is probably due to a decrease in colonic contractile activity against the background of changes in its neuroendocrine regulation. On the contrary, high levels of this neurotransmitter in patients with NAFLD with NK-B diarrhea are associated with its participation in the acceleration of intestinal peristaltic waves in these patients.

However, further studies are needed to better understand the impact of neurokinin B alterations on the formation and progression of intestinal lesions in patients with NAFLD after COVID-19.

## Conclusions

1. In patients with NAFLD, intestinal damage after COVID-19 is more often manifested by constipation (in 51.0 % of cases).
2. In patients with NAFLD after COVID-19, changes in the level of neurokinin B in the blood serum were found, with its minimum values found in patients with constipation ( $(0.173 \pm 0.009)$  pg/ml;  $p < 0.01$ ), and maximum values were diagnosed in patients with diarrhea (its increase to  $(1.782 \pm 0.023)$  pg/ml;  $p < 0.001$ ).

## References

1. Kurniawan A., Hariyanto T.I. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and COVID-19 outcomes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Narra J.* 2023. Vol. 3(1). P. e102. doi: 10.52225/narra.v3i1.102.
2. NAFLD and COVID-19: a Pooled Analysis / S. Sachdeva. *SN Comprehensive Clinical Medicine.* 2020. Vol. 2. P. 2726-2729. doi: 10.1007/s42399-020-00631-3.
3. Miranda C., Garlatti E., Da Porto A. Liver injury in COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease: an update. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2023. Vol. 8. P. e1-e10. doi: 10.5114/amsad/160950.
4. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review / Z.M. Younossi et al. *Hepatology.* 2023. Vol. 77(4). P. 1335-1347.
5. Nowroozi A., Montazmanesh S., Rezaei N. Nowroozi A. COVID-19 and MAFLD/NAFLD: An updated review. *Front Med.* 2023. Vol. 10. P. 1126491. doi: 10.3389/fmed.2023.1126491.
6. Trottein F., Sokol H. Potential Causes and Consequences of Gastrointestinal Disorders during a SARS-CoV-2 Infection. *Cell Rep.* 2020. Vol. 32(3). P. 107915. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107915.

7. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).

8. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016. Vol. 64. P. 1388-1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

9. Сучасний погляд на регуляторні механізми моторної функції товстої кишки / Г.В. Лук'янцева та ін. Вісник проблем біології і медицини. 2021. № 4(162). С. 40-46. doi: 10.3389/vmed.2023.1126491.

10. Бочарова В.В. Патогенетичне обґрунтування нейропептидомодуючої терапії вузрової хвороби. *Дерматологія та венерологія.* 2017. № 4(78). С. 17-20. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107915.

11. Neurokinin B Administration Induces Hot Flashes in Women / C.N. Jayasena et al. *Sci Rep.* 2015. Vol. 5. P. 8466. doi: 10.1038/srep08466.

12. Basal Serum Neurokinin B Levels in Differentiating Idiopathic Central Precocious Puberty from Premature Thelarche / M. Parlak et al. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017. Vol. 9(2). P. 101-105. doi: 10.4274/jcrpe.3817.

13. Analysis of the expression of neurokinin B, kisspeptin, and their cognate receptors NK3R and KISS1R in the human female genital tract / A. Cejudo Roman et al. *Fertil Steril.* 2012. Vol. 97(5). P. 1213-1219. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.021.

Received 03.10.2023

Revised 15.10.2023

Accepted 24.10.2023 ■

#### Information about authors

Yelyzaveta Sirchak, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, State Higher Educational Establishment "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: [sirchakliza77@gmail.com](mailto:sirchakliza77@gmail.com); phone: +380(50)9761794; <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>

A.V. Stehura, PhD Student of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, State Higher Educational Establishment "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: [adelinastegura@gmail.com](mailto:adelinastegura@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-9435-1263>

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

**Authors' contribution.** Sirchak Ye.S. — concept and design of the study, analysis of the data; Stehura A.V. — selection of cases for the analysis, processing of the material, and text presentation.

Сірчак Є.С., Стегура А.В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

### Рівень нейрокініну В у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та ураженням кишечника після COVID-19

**Резюме.** *Актуальність.* Дослідження нейропептидів, у тому числі субстанції Р, нейрокінінів, може виявити ймовірні механізми прогресування уражень шлунково-кишкового тракту із формуванням його моторної дисфункції в осіб із коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19), особливо при метаболічно асоційованих станах, таких як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), ожиріння, цукровий діабет 2 типу. **Мета:** визначити особливості зміни рівня нейрокініну В (НК-В) у сироватці крові пацієнтів із НАЖХП після COVID-19. **Матеріали та методи.** У наукове дослідження включено 104 особи з НАЖХП та ураженням кишечника на амбулаторному етапі спостереження після COVID-19 (вони ввійшли в основну, I групу обстежених). У II групу (порівняння) включено 78 пацієнтів із НАЖХП, які не хворіли на COVID-19, а також не мали скарг, що вказують на ураження кишечника. В усіх обстежених визначали рівень НК-В у сироватці крові. **Результати.** Скарги, що вказували на ураження кишечника в осіб із НАЖХП після COVID-19, частіше проявлялись зміною акту дефекації, а саме: запори діагностовано в 51,0 %

випадків ( $p < 0,001$ ), схильність до діареї — у 26,9 %, а в 22,1 % обстежених I групи виявлено запори, що змінюються проносами. При НАЖХП встановлено вірогідне збільшення сироваткового рівня НК-В із мінімальними відхиленнями від норми у пацієнтів II групи (в 1,1 раза;  $p < 0,05$ ), тоді як у I групи зареєстровано суттєві відхилення від норми (у 3,0 раза;  $p < 0,001$ ). При ураженні кишечника, що проявляється запорами, показники НК-В були найменшими. У пацієнтів із діареєю на тлі НАЖХП після COVID-19 рівень НК-В був максимальним і в 6,2 раза ( $p < 0,001$ ) перевищував показники контрольної групи. **Висновки.** В обстежених із НАЖХП ураження кишечника після COVID-19 частіше проявляється запорами (51,0 % випадків). У пацієнтів із НАЖХП після COVID-19 встановлено зміни рівня нейрокініну В у сироватці крові, при цьому мінімальним він був у хворих із запорами ( $(0,173 \pm 0,009)$  нг/мл;  $p < 0,01$ ), а максимальним — в осіб із діареєю (збільшення до  $(1,782 \pm 0,023)$  нг/мл;  $p < 0,001$ ).

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки; ураження кишечника; COVID-19; нейрокінін В

Подольський В.В.<sup>1</sup>, Подольський В.В.<sup>1</sup>, Медведовська Н.В.<sup>2</sup>, Боцюк У.І.<sup>1</sup>, Стівбан І.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Науково-координаційне управління апарату президії НАМН України, м. Київ, Україна

<sup>3</sup> Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

## Психоемоційний стрес та його вплив на стан кишечника до та після артифіційного аборт

**Резюме.** У цьому дослідженні вивчається психоемоційний стрес і пов'язані з ним кишкові симптоми у жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт, з використанням бального опитувальника для оцінки рівня стресу та переглянутої версії опитувальника для медичних працівників для оцінки кишкових симптомів. Вибірка складалася з 400 учасниць, рівень стресу яких класифікувався як низький (0–30 балів), середній (31–70 балів) або високий (71+ бал) відповідно до шкали сприйняття стресу Л. Рідера (PSS). Крім того, сприйняття безпорадності та сприйняття самоефективності оцінювалися за допомогою негативних та позитивних пунктів PSS відповідно. Результати показали, що більшість (65,5 %) жінок переживали високий рівень стресу, а 27,5 % — середній рівень стресу перед аборт. Примітно, що рівень стресу до аборт був загалом вищим, ніж після аборт. Водночас частота симптомів з боку кишечника зменшилася після аборт. Було встановлено значний зв'язок між кишковими симптомами до аборт і вищими показниками PSS після аборт, а також збільшенням показників у підгрупі «Сприйняття безпорадності» ( $p = 0,051$ ,  $R^2 = 0,156$ ;  $p = 0,029$ ,  $R^2 = 0,138$  відповідно). Крім того, вищі бали за шкалою сприйняття безпорадності були пов'язані з посиленням кишкових симптомів до аборт ( $p = 0,043$ ,  $R^2 = 0,341$ ). Дослідження, однак, не виявило значущого зв'язку між кишковими симптомами та підгрупою «Сприйняття самоефективності». Ці результати свідчать про зв'язок між психологічними факторами до аборт (нижча самооцінка та вищий рівень стресу) і частотою виникнення кишкових симптомів, таким чином проливаючи світло на перетин психологічного та фізичного благополуччя в контексті репродуктивного здоров'я. Для вивчення цих механізмів та розробки ефективних стратегій підтримки необхідні подальші дослідження.

**Ключові слова:** репродуктивне здоров'я; стан кишечника; стрес; артифіційний аборт

### Вступ

Стрес, який визначається як гостре порушення гомеостазу, справляє значний вплив на функцію шлунково-кишкового тракту як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі. Цей спричинений стресом вплив на шлунково-кишковий тракт опосередковується змінами у взаємодії між мозком і кишечником, яку зазвичай називають вісю мозок — кишечник. Ці зміни можуть сприяти розвитку різних шлунково-кишкових розладів, включно із запальними захворюваннями кишечника, синдромом подразненого кишечника (СПК), функціональними шлунково-кишковими захворюваннями, побічними реакціями, пов'язаними з харчовими

антигенами, виразковою хворобою та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) [1, 6, 7].

Вплив стресу на фізіологію кишечника є багатограним. Основні ефекти включають зміни моторики кишечника, посилення вісцерального сприйняття, зміни кишкової секреції, підвищення проникності кишечника, негативний вплив на регенеративну здатність слизової оболонки і слизовий кровотік, а також порушення складу кишкової мікробіоти [2, 9–11]. Тучні клітини відіграють важливу роль як ефектори в системі мозок — кишечник, переводячи сигнали стресу у вивільнення нейромедіаторів і прозапальних цитокінів, які можуть глибоко впливати на фізіологію шлунково-кишкового тракту [3, 12–14].

Серед розладів кишечника особливе місце посідає СПК. Він характеризується хронічним або рецидивуючим боєм, пов'язаним зі зміненою моторикою кишечника. Діагностика СПК зазвичай включає рутинні аналізи крові, калу, серологію на целіацію, сонографію черевної порожнини, дихальний тест для виключення непереносимості вуглеводів (наприклад, лактози, фруктози) та бактеріального надлишку в тонкому кишечнику. Колоноскопія може бути рекомендована при наявності тривожних симптомів або для проведення біопсії товстої кишки, особливо у пацієнтів із СПК з переважанням діареї. Лікування СПК передбачає багатофакторний підхід, що включає фармакотерапію, спрямовану на домінуючі симптоми, поведінкові та психологічні методи лікування, модифікацію дієти, навчання пацієнта, заспокоєння та міцні стосунки між пацієнтом і лікарем [15].

При стресіндукованих станах у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту діагностичне тестування в основному включає аналізи крові та гастроскопію для виключення ГЕРХ і виразкової хвороби. Терапія цих станів у першу чергу спрямована на інгібування шлункової кислоти за допомогою інгібіторів протонної помпи та ерадикацію інфекції *Helicobacter pylori*. Крім того, мелатонін, важливий медіатор осі мозок — кишечник, продемонстрував значні захисні ефекти проти стресіндукованих уражень шлунково-кишкового тракту. Пробиотики також мають потенціал глибоко впливати на взаємодію між мозком і кишечником через вісь мікробіом — кишечник — мозок і пом'якшувати розвиток стресіндукованих розладів як у верхніх, так і в нижніх відділах шлунково-кишкового тракту [16].

Подальші дослідження осі мозок — кишечник дають надію розгадати складні механізми, що лежать в основі взаємодії між мозком і шлунково-кишковою системою. Ці знання можуть відкрити нові терапевтичні шляхи для лікування шлунково-кишкових розладів, викликаних стресом [17].

Вивчення потенціалу цілеспрямованих втручань, як-от модуляція шляхів нейромедіаторів або пригнічення вивільнення прозапальних цитокінів з тучних клітин, може запропонувати нові підходи для полегшення впливу стресу на кишечник. Крім того, інтригуючою сферою досліджень є вивчення ролі мелатоніну як захисного агента проти стресіндукованих уражень шлунково-кишкового тракту [18, 19].

Нова концепція «мікробіом — кишечник — мозок» підкреслює вплив мікробного складу кишечника на функцію мозку і психічне здоров'я. Пробиотики, завдяки своїй здатності модулювати мікробіоту кишечника, є перспективним засобом послаблення розвитку стресіндукованих розладів як у верхніх, так і в нижніх відділах шлунково-кишкового тракту. Подальші дослідження конкретних штамів пробіотиків, механізмів їхньої дії та оптимальних режимів дозування є виправданими [20].

Крім того, комплексна оцінка та лікування шлунково-кишкових розладів, пов'язаних зі стресом, повинні включати не лише фармакотерапію, але й поведінкові та психологічні втручання. Усунення психологічних факторів, як-от стрес, тривога, та механізми подолання

за допомогою таких методів лікування, як когнітивно-поведінкова терапія, зменшення стресу на основі усвідомленості та техніки релаксації може доповнити медикаментозне лікування та поліпшити результати лікування пацієнтів [8].

Отже, складна взаємодія між стресом і функцією шлунково-кишкового тракту, опосередкована віссю мозок — кишечник, має далекосяжні наслідки для різних шлунково-кишкових розладів. Розуміння цих складних взаємозв'язків і механізмів має вирішальне значення для розробки інноваційних діагностичних підходів та ефективних терапевтичних стратегій. Проливаючи світло на взаємозв'язок між мозком і кишечником, майбутні дослідження можуть прокласти шлях до персоналізованих втручань, спрямованих на основні механізми, викликані стресом, що призведе до поліпшення стану здоров'я та самопочуття людей зі шлунково-кишковими розладами, пов'язаними зі стресом [14].

**Мета дослідження:** вивчити взаємозв'язок між самооцінкою відчуття кишкових симптомів та проявами психоемоційного стресу до та після артифіційного аборт (АА).

## Матеріали та методи

Дослідження мало характер популяційного, когортного, проспективного. Визначення популяції жінок фертильного віку (ЖФВ) та індивідуальна робота з кожною жінкою проводились згідно з існуючими методиками проведення клініко-епідеміологічних досліджень та з дотриманням принципів біоетики. Анкети розповсюджувались серед жінок фертильного віку, мешканок промислового району м. Києва, для заповнення.

Комплексно обстежено 400 ЖФВ, що перенесли АА. Для визначення психоемоційного стану ЖФВ, що перенесли АА, були використані такі методики: рівень психоемоційного стресу визначався за шкалою Л. Рідера (шкала сприйняття стресу — 10 (PSS)) [21]. PSS була використана для оцінки рівня стресу учасниць до і після аборт. Цей опитувальник, що складається з 10 пунктів, вимірює рівень стресу та здатність справлятися з ним протягом попереднього місяця за допомогою п'ятибальної шкали Лайкерта (0 — ніколи, 1 — майже ніколи, 2 — іноді, 3 — досить часто, 4 — дуже часто). Тест PSS проводився до і після аборт. Тест Рідера вирізняється високою надійністю ( $\alpha = 0,84-0,86$ ; Cohen та ін., 1983) і був валідований для використання у когортах вагітних (Karim та ін., 2012). Поряд із загальним балом PSS ми також ретельно проаналізували 6 негативно сформульованих пунктів, які позначають сприйняту безпорадність, і 4 позитивно сформульовані пункти, що позначають сприйняту самоефективність, як це визначено Тейлором (2015) [22]. Під час підрахунку загального балу тесту Рідера позитивні пункти оцінювалися у зворотному порядку, але цього не відбувалося при підрахунку позитивної підгрупи «Сприйняття самооцінки». Цей метод дозволив отримати вищий бал за позитивною підгрупою, що свідчить про поліпшення здатності до подолання труднощів.

Для кількісної оцінки кишкових симптомів ми використовували переглянуту версію опитувальника щодо СПК для медичних працівників, який був розроблений

Всесвітньою гастроентерологічною організацією (IBS Questionnaire for HCP, 2009) [24]. Учасникам було поставлено 16 запитань щодо кишкових симптомів, включаючи біль і дискомфорт, зміни частоти, консистенції та терміновості випорожнень, а також випадки здуття кишечника до та після АА.

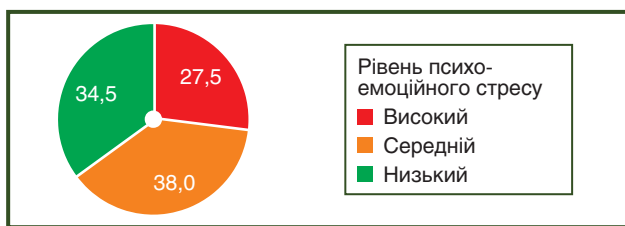
Отримані результати опрацьовані за допомогою проведення статистичного аналізу.

Для аналізу даних щодо кишкових симптомів застосовувався метод імпутації у випадках, коли під час одного візиту було відсутнє лише одне значення. Це передбачало заміну відсутнього показника середнім значенням, отриманим з відповідей учасника на аналогічні запитання під час того ж візиту. Зокрема, якщо серед відповідей на запитання з 4 по 15, що стосуються епізодів кишкового дискомфорту, була відсутня відповідь, її замінювали середнім значенням, отриманим з інших 11 відповідей. У випадках, коли під час одного візиту було відсутнє більше одного значення, відповідні дані щодо кишкових симптомів не бралися до уваги. Оцінка за шкалою Рідера була додатково розділена на позитивну підгрупу з 4 пунктів, позначену як «Сприйняття самоефективності», та негативну підгрупу з 6 пунктів, позначену як «Сприйняття безпорадності».

Для встановлення значущості середнього бала за шкалою Рідера та рівня кишкових симптомів під час кожного візиту були визначені критерії знакових рангів Вілкоксона. Ці тести мали на меті виявити будь-які помітні відмінності між вищезазначеними змінними. Крім того, для дослідження зв'язку між кишковими симптомами до і після абортів та шкалою Рідера були використані багатолінійні регресійні моделі.

## Результати

Психоемоційний стан ЖФВ, що перенесли АА, характеризувався високими показниками рівня стресу за шкалою Л. Рідера (рис. 1). Отримані результати пока-



**Рисунок 1** — Рівень психоемоційного стресу у жінок фертильного віку, що перенесли артифіційний аборт, %

зали, що 65,5 % ЖФВ, що перенесли АА, мали високий та середній рівні стресу: високий рівень був у 27,5 %, середній — у 38,0 % обстежених жінок.

Результати когортного дослідження показали, що жінки відчували вищий рівень стресу до абортів порівняно з періодом після абортів ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Крім того, середня оцінка за шкалою симптомів з боку кишечника серед учасників когорти знизилася після абортів ( $p > 0,05$ ). Виявлено значущий зв'язок між посиленням кишкових симптомів до абортів та вищими післяабортними показниками за PSS ( $p = 0,051$ ,  $R^2 = 0,156$ ), а також збільшенням показників у підгрупі «Сприйняття безпорадності» після абортів ( $p = 0,029$ ,  $R^2 = 0,138$ ). Крім того, було виявлено, що посилення кишкових симптомів до абортів вірогідно пов'язане з вищим показником підгрупи «Сприйняття безпорадності» за шкалою PSS ( $p = 0,043$ ,  $R^2 = 0,341$ ). Однак не було виявлено значущого зв'язку між кишковими симптомами та підгрупою «Сприйняття самоефективності».

Зв'язок між рівнем самоефективності до абортів та високою частотою виникнення кишкових симптомів і відчуттям безпорадності свідчить про потенційний зв'язок між психологічними факторами та шлунково-кишковими симптомами в контексті репродуктивного здоров'я.

Самоефективність — це віра людини у свою здатність справлятися зі складними ситуаціями та ефективно керувати ними. У контексті абортів низький рівень самоефективності може свідчити про невпевненість у тому, що пацієнтка зможе впоратися з емоційними та фізичними аспектами процедури. Цілком ймовірно, що таке зниження самоефективності може сприяти підвищенню стресу і тривоги, які, у свою чергу, можуть проявлятися у вигляді посилення симптомів з боку кишечника.

Відомо, що стрес і тривога впливають на функцію шлунково-кишкового тракту через різні механізми. Психологічний дистрес може призвести до змін у системі кишечника — мозок, порушуючи нормальну моторику кишечника, підвищуючи чутливість до болю та впливаючи на склад мікробіоти кишечника. Ці зміни можуть спричинити низку кишкових симптомів, включаючи біль у животі, зміну звичок випорожнення, здуття живота та дискомфорт.

Більше того, зв'язок між нижчим рівнем самоефективності та відчуттям безпорадності вказує на потенційний психологічний механізм, що лежить в основі взаємозв'язку між самооцінкою, кишковими симпто-

**Таблиця 1** — Показники психоемоційного стану жінок, які перенесли артифіційний аборт, за шкалою Рідера та наявність змін за шкалою кишкових симптомів, середні значення (стандартне відхилення)

Показник	Візит		
	до абортів	після абортів	
Оцінка за шкалою Рідера	Разом	15,2 (5,7)*	13,5 (7,1)
	Підгрупа «Сприйняття самоефективності»	11,4 (3,1)	10,4 (2,6)
	Підгрупа «Сприйняття безпорадності»	10,3 (3,9)	8,9 (4,1)
Оцінка за шкалою кишкових симптомів	11,1 (3,9)	10,5 (4,2)	

**Примітка.** \* —  $p < 0,05$  — значущість відмінностей між групами за  $t$ -критерієм Вілкоксона.

мами та стресом. Сприйняття безпорадності відображає відчуття відсутності контролю або здатності керувати стресовими ситуаціями. Коли людина відчуває себе безпорадною, це може посилити її емоційний дистрес і сприяти посиленню шлунково-кишкових симптомів.

Розуміння цих асоціацій може мати важливі клінічні наслідки. Медичні працівники, які займаються питаннями репродуктивного здоров'я, і терапевти повинні знати про потенційний вплив психологічних факторів, як-от самооцінка і відчуття безпорадності, на шлунково-кишкові симптоми у жінок, які роблять аборт. Комплексний підхід до догляду за пацієнтами повинен враховувати не лише фізичні аспекти, але й психологічне благополуччя людей, надаючи відповідну підтримку та втручання для поліпшення навичок подолання труднощів, життєстійкості та самоефективності.

Необхідні подальші дослідження для з'ясування глибинних механізмів і встановлення причинно-наслідкового зв'язку між самоефективністю, кишковими симптомами та відчуттям безпорадності. Лонгітюдні дослідження та втручання, спрямовані на психологічне благополуччя, можуть надати цінну інформацію про те, як підвищення самоефективності та зменшення відчуття безпорадності можуть сприяти поліпшенню стану здоров'я шлунково-кишкового тракту в цій групі населення.

Результати дослідження виявили значний зв'язок між нижчим рівнем самоефективності до абортів та вищою частотою виникнення кишкових симптомів і відчуттям безпорадності. Ці важливі висновки мають потенційні наслідки для розробки інноваційних діагностичних підходів та втручань, спрямованих на подолання стресу.

## Висновки

1. Результати проведених досліджень показали, що жінки відчували вищий рівень стресу до абортів порівняно з періодом після абортів.

2. Встановлено, що середня частота виникнення симптомів з боку кишечника знижується у жінок після перенесеного артифіційного абортів.

3. Зв'язок між рівнем самоефективності до абортів та вищою частотою виникнення кишкових симптомів і відчуттям безпорадності може свідчити про потенційний зв'язок між психологічними факторами та кишковими симптомами в контексті стану репродуктивного здоров'я жінок, що перенесли артифіційний аборт.

4. Результати проведених досліджень мають значення для розробки інноваційних діагностичних підходів та втручань, спрямованих на подолання стресу і змін з боку кишечника у жінок в до- та постабортному періоді.

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

**Інформація про фінансування.** Це дослідження не мало зовнішнього фінансування.

**Внесок авторів.** Подольський В.В. — концепція дослідження; Медведовська Н.В. — дизайн дослідження; Подольський В.В. — аналіз показників; Боцюк У.І. — оформлення статті; Стовбан І.В. — аналіз даних.

## Список літератури

1. Подольський В.В., Подольський В.В., Бугро В.В. Клінічна та ультразвукова характеристика стану здоров'я жінок фертильного віку, які палять і мають метаболічний синдром. *Репродуктивна ендокринологія*. 2022. № 4 (66). С. 72-76. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/repe\\_2022\\_4\\_12/](http://nbuv.gov.ua/UJRN/repe_2022_4_12/)
2. Медико-соціальні чинники можливості поширення коронавірусної інфекції серед жінок фертильного віку / В.В. Подольський та ін. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021. № 5 (61). С. 8-15. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/repe\\_2021\\_5\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/repe_2021_5_3).
3. Подольський В.В., Подольський В.В. Сучасні підходи до лікування мастопатій та корекції гіперестрогенних станів у жінок фертильного віку. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. № 3 (48). С. 65-70. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2021.234247>.
4. Подольський В.В., Подольський В.В. Перинатальні та акушерські наслідки перенесених хронічних захворювань статевих органів у жінок фертильного віку. *Здоров'я України*. 2018, грудень. № 4. С. 30-32. URL: <https://health-ua.com/multimedia/3/9/2/3/1/1549541325.pdf>.
5. Медико-соціальні чинники можливості поширення коронавірусної інфекції серед жінок фертильного віку / В.В. Подольський та ін. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021. № 5 (61). С. 8-15. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/repe\\_2021\\_5\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/repe_2021_5_3); *Характеристика епігенетичних факторів COVID-19 жінок фертильного віку, мешканок Харківської області, що перенесли коронавірусне інфікування* / В.В. Подольський та ін. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2023. Vol. 2(94). P. 65-69; doi: 10.15574/PP.2023.94.65.
6. Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J. Physiol. Pharmacol.* 2011. Vol. 62(6). P. 591-9.
7. Acceptance and Commitment Therapy Reduces Psychological Stress in Patients With Inflammatory Bowel Diseases / B. Wynne et al. *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156(4). P. 935-945.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.030. Epub 2018 Nov 16.
8. Dąbek-Drobny A., Mach T., Zwolińska-Weisło M. Effect of selected personality traits and stress on symptoms of irritable bowel syndrome. *Folia Med Cracov.* 2020 Sep 28. Vol. 60(2). P. 29-41. doi: 10.24425/fmc.2020.135011.
9. Novel Perceived Stress and Life Events Precede Flares of Inflammatory Bowel Disease: A Prospective 12-Month Follow-Up Study / D.S.J. Wintjens et al. *J Crohns Colitis*. 2019 Mar 30. Vol. 13(4). P. 410-416. doi: 10.1093/ecco-jcc/jiy177.
10. Chang L. The role of stress on physiologic responses and clinical symptoms in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011 Mar. Vol. 140(3). P. 761-5. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.032. Epub 2011 Jan 19.
11. The Relationship Among Perceived Stress, Symptoms, and Inflammation in Persons With Inflammatory Bowel Disease / L.E. Targownik et al. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jul. Vol. 110(7). P. 1001-12; quiz 1013. doi: 10.1038/ajg.2015.147.
12. Lee E.Y., Mun M.S., Lee S.H., Cho H.S. Perceived stress and gastrointestinal symptoms in nursing students in Korea: A cross-sectional survey. *BMC Nurs*. 2011. Vol. 8. P. 10-22. doi: 10.1186/1472-6955-10-22.
13. Impact of COVID-19 lockdown on symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders: Relationship with anxiety and perceived stress / G. Oliviero et al. *Neurogastroenterol Motil*. 2021. Vol. 33(5). P. e14092. doi: 10.1111/nmo.14092. Epub 2021 Feb 7.

14. *Meditation and Yoga for Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Clinical Trial* / A. D'Silva et al. *Am J Gastroenterol*. 2023. Vol. 118(2). P. 329–337. doi: 10.14309/ajg.0000000000002052. Epub 2022 Oct 11.
15. *The microbiota-gut-brain axis and perceived stress in the perinatal period* / E.S. Long et al. *Arch Womens Ment Health*. 2023 Apr. Vol. 26(2). P. 227–234. doi: 10.1007/s00737-023-01300-9. Epub 2023 Mar 10.
16. *Perceived Stress in Patients with Common Gastrointestinal Disorders: Associations with Quality of Life, Symptoms and Disease Management* / J.S. Edman et al. *Explore (NY)*. 2017 Mar-Apr. Vol. 13(2). P. 124–128. doi: 10.1016/j.explore.2016.12.005.
17. *Depression, anxiety, and stress among inflammatory bowel disease patients during COVID-19: A UK cohort study* / R.P. Luber et al. *JGH Open*. 2022 Jan. Vol. 6(1). P. 76–84. doi: 10.1002/jgh3.12699.
18. *Evidence of Bidirectional Associations Between Perceived Stress and Symptom Activity: A Prospective Longitudinal Investigation in Inflammatory Bowel Disease* / K.A. Sexton et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2017. Mar. Vol. 23(3). P. 473–483. doi: 10.1097/MIB.0000000000001040.
19. Mohamadi J., Ghazanfari F., Drikvand F.M. *Comparison of the Effect of Dialectical Behavior Therapy, Mindfulness Based Cognitive Therapy and Positive Psychotherapy on Perceived Stress and Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome: a Pilot Randomized Controlled Trial*. *Psychiatr Q*. 2019 Sep. Vol. 90(3). P. 565–578. doi: 10.1007/s11126-019-09643-2.
20. *Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study (SIBDCS) Group. Mood and nonmood components of perceived stress and exacerbation of Crohn's disease* / R.J. Cámara et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Nov. Vol. 17(11). P. 2358–65. doi: 10.1002/ibd.21623.
21. Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R. *A global measure of perceived stress*. *J Health Soc Behav*. 1983. Vol. 24. P. 385–396. doi: 10.2307/2136404.
22. *Reliability and validity of the 4-item perceived stress scale among pregnant women: Results from the OTIS antidepressants study* / F. Karam et al. *Res Nurs Health*. 2012. Vol. 35. P. 363–375. doi: 10.1002/nur.21482.
23. Taylor J.M. *Psychometric analysis of the ten-item perceived stress scale*. *Psychol Assess*. 2015. Vol. 27. P. 90–101. doi: 10.1037/a0038100.
24. *IBS Questionnaire for HCP*. *World Gastroenterol. Organ*; 2009. URL: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/wdhd-2009-test-for-diagnosing-ibs.pdf> (дата звернення: 10.10.2023).

Отримано/Received 08.10.2023

Рецензовано/Revised 20.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 29.10.2023 ■

**Information about authors**

V.I. Podolskiy, MD, PhD, chief researcher, Honored Doctor of Ukraine, Head of clinical unit of Department of Health problems of fertile aged women of the State Institution "Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: podolskiyv@gmail.com; phone: +380 (44) 484-40-64, +380 (67) 447-57-99; <https://orcid.org/0000-0003-2875-6195>

V.V. Podolskiy, MD, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Deputy Director of the State Institution "Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Head of Department of Health problems of fertile aged women, Kyiv, Ukraine; e-mail: podolskiyv@gmail.com; phone: +380 (44) 484-40-64, +380 (67) 505-88-85; <https://orcid.org/0000-0002-5480-7825>

Nataliya Medvedovska, MD, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Scientific Coordination Department of the Presidium of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: medvedovsky@ukr.net; phone: +380 (44) 489-36-53; <https://orcid.org/0000-0003-3061-6079>

U.I. Botsyuk, full-time PhD student of the Department of Health Problems of Women of Fertile Age State Institution "Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ustunsB18@gmail.com; phone: +380 (44) 484-40-64; <https://orcid.org/0009-0006-0978-3744>

Iryna V. Stovban, PhD, Associate Professor at the Department of Social Medicine and Public Health of Ivano-Frankivsk National Medical University; Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: ira\_stovban@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8020-5676>

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

**Information about funding.** this study had no external funding

**Authors' contribution.** Podolskiy V.I. — concept of research; Medvedovska N.V. — design of research; Podolskiy V.V. — analysis parameters; Botsyuk U.I. — writing an article; Stovban I.V. — data analysis.

V.I. Podolskiy<sup>1</sup>, V.V. Podolskiy<sup>1</sup>, N.V. Medvedovska<sup>2</sup>, U.I. Botsyuk<sup>1</sup>, I.V. Stovban<sup>3</sup>

<sup>1</sup> State Institution "Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Scientific and Coordinating Administration of the Apparatus of the Presidium of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

### Psycho-emotional stress and its impact on the intestine before and after artificial abortion

**Abstract.** This study explores the psycho-emotional stress and related intestinal symptoms among women of fertile age who underwent an artificial abortion, utilizing a well-defined point-based questionnaire for stress levels and the revised version of the questionnaire for health-care professionals to evaluate intestinal symptoms. The cohort consisted of 400 participants, with stress levels categorized as low (0–30 points), medium (31–70 points), or high (71+ points) according to the Perceived Stress Scale-10 (PSS). Further, perceived helplessness and perceived self-efficacy were evaluated via negative and positive PSS items, respectively. Findings indicated that most (65.5 %) women experienced high, and 27.5 % — medium stress before an abortion. Notably, pre-abortion stress levels were generally higher compared to those after an abortion. Concurrently, the frequency of bowel symptoms declined after an abortion. A significant relationship was found

between pre-abortion bowel symptoms and higher post-abortion PSS scores, and an increase in the perceived helplessness subgroup ( $p = 0.051$ ,  $R^2 = 0.156$ ;  $p = 0.029$ ,  $R^2 = 0.138$ , respectively). Furthermore, higher perceived helplessness scores were linked with increased pre-abortion intestinal symptoms ( $p = 0.043$ ,  $R^2 = 0.341$ ). The study, however, found no significant correlations between bowel symptoms and the perceived self-efficacy subgroup. These results suggest an association between pre-abortion psychological factors (lower self-efficacy and higher stress levels) and the incidence of intestinal symptoms, thus shedding light on the intersection of psychological and physical well-being in reproductive health contexts. Further research is needed to explore these mechanisms and develop effective support strategies. **Keywords:** reproductive health; intestinal state; stress; artificial abortion

УДК 611.3:616-002.616-002-008.953-091:616-018

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.4.2023.572>

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

## Зв'язок морфологічних проявів з клініко-гематологічними показниками та лімфоцитарними індексами при виразковому коліті

**Резюме. Актуальність.** Метою дослідження було виявити кореляційні паралелі між морфологічними проявами та клінічно-гематологічними показниками і лімфоцитарними індексами у пацієнтів з виразковим колітом (ВК). **Матеріали та методи.** Обстежено 90 пацієнтів з ВК. Морфологічно визначали ступінь ураження слизової оболонки (СО) кишечника, наявність крипт-абсцесів, атрофічних змін, зміни архітекtonіки крипт; морфометричним шляхом визначали кількість клітин запального інфільтрату, лінійні виміри СО. Показники крові визначали у пацієнтів, які перебували на лікуванні у стаціонарному відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Тяжкість захворювання оцінювалась за індексом Мейо. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10.0. **Результати.** У пацієнтів з ВК було виявлено гістологічні зміни СО кишечника, які відповідають картині ВК. Активність захворювання визначалась за наявністю в запальному інфільтраті СО підвищеної кількості клітин запалення — нейтрофілів ( $212,20 \pm 20,93$  на  $1 \text{ мм}^2$  строми), лімфоцитів ( $2922,80 \pm 76,63$  на  $1 \text{ мм}^2$  строми), еозинофілів ( $332,50 \pm 17,24$  на  $1 \text{ мм}^2$  строми), макрофагів ( $369,70 \pm 16,21$  на  $1 \text{ мм}^2$  строми). Також відмічались множинні крипт-абсцеси, деформація епітелію СО у вигляді ерозій та виразок. Клінічні показники крові також підтверджували загострення захворювання (анемічний стан, підвищення маркерів запалення). Збільшення глибини крипт корелювало з таким морфометричним показником, як товщина СО ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,01$ ). Водночас були визначені кореляційні зв'язки між товщиною СО та висотою поверхневого епітелію ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,01$ ). Відмічався зв'язок між морфологічними та клініко-гематологічними показниками ВК: товщиною СО та ШОЕ ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,01$ ), паличкоядерними лейкоцитами ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,01$ ) та нейтрофілами крові ( $r = 0,21$ ;  $p < 0,05$ ). Індекс Мейо, як показник тяжкості захворювання, корелював з висотою епітелію ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ), нейтрофілами ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,01$ ) та базофілами ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ) СО кишечника; тканинним індексом Н/Л ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,01$ ). **Висновки.** Встановлені кореляційні паралелі, які підтверджують наше припущення щодо зв'язку морфологічних проявів з клініко-гематологічними показниками ВК. Індeksi Т/Л та Н/Л, як тканинні, так і у крові, можна використовувати як маркер активності запальних процесів при ВК.

**Ключові слова:** запальні захворювання кишечника; гістологічні зміни слизової оболонки кишечника; гематологічні індекси; лімфоцити; нейтрофіли

### Вступ

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) — це спектр хронічних захворювань, що характеризуються рецидивуючими епізодами запалення кишечника. Останніми роками глобальна захворюваність на ЗЗК значно зросла: у 2017 р. у всьому світі було визначено 6,8 мільйона осіб з різними формами ЗЗК, а стандарти-

зована за віком поширеність становила 84,3 (79,2–89,9) випадку на 100 000 населення [1]. ЗЗК клінічно класифікується як хвороба Крона (ХК) або виразковий коліт (ВК) на підставі симптомів, локалізації захворювання та гістопатологічних характеристик. ВК викликає тривале запалення і поверхневе утворення виразок у товстій кишці (ТК), тоді як ХК характеризується трансмураль-

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

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

Для кореспонденції: Милостива Дар'я Федорівна, кандидат сільськогосподарських наук, старший науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: mylostivad@i.ua; tel.: +380(97)2460639

For correspondence: Daria Milostiva, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: mylostivad@i.ua; phone: +380(97)2460639

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



ним запаленням, яке часто пов'язане з утворенням гранульом, і може локалізуватися в будь-якому відділі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) — від ротової порожнини до анального отвору [2].

Клінічно ВК часто проявляється не тільки симптомами з боку ШКТ, але й ускладненнями із залученням інших систем та органів, що може істотно впливати на перебіг та прогноз захворювання [3]. ВК дедалі частіше діагностують у ранньому віці. Пацієнти з ВК вимушені отримувати регулярну терапію, стикатися з частими госпіталізаціями у зв'язку із загостреннями захворювання, а нерідко і з хірургічним втручанням, що може суттєво вплинути на якість життя. Часто захворювання викликає неможливість повноцінного трудового життя та інші обмеження. Тому проблема ВК стала серйозним завданням для охорони здоров'я [4].

ВК найчастіше пов'язують як із генетичними факторами, так і з факторами навколишнього середовища, зміною мікробіоти, загостренням вродженого та адаптивного імунітету та дисфункцією епітеліального кишкового бар'єра [5]. Кишковий вроджений імунітет реалізується нейтрофілами, моноцитами, макрофагами, а також вродженими лімфоїдними клітинами, що характеризуються здатністю викликати швидку та неспецифічну реакцію як відповідь першої лінії.

Діагностика ВК заснована на тісній кореляції між морфологічними змінами, клінічними особливостями, ендоскопічною картиною, результатами візуальних методів діагностики та лабораторними даними. Тобто діагноз ВК не може бути встановлений лише на підставі результатів клінічного дослідження та потребує розширеного діагностично-гістологічного підходу [6–8]. Морфологічне оцінювання біоптатів дозволяє кількісно визначити міру мікроскопічної активності захворювання [9, 10], а клінічні дані доповнюють загальну картину.

Оцінка активності захворювання може допомогти в оптимізації ведення пацієнтів з ВК. Специфічні додаткові запальні біомаркери відіграють ключову роль майже на кожному етапі лікування ЗЗК, оскільки їх можна використовувати для диференціювання активності захворювання та прогнозування клінічних результатів. Методи стимуляції імунної ланки організму є базовими при лікуванні низки імуноопосередкованих запальних захворювань, включно із ЗЗК. Більшість з них потребують скринінгового аналізу крові перед лікуванням і регулярного моніторингу крові під час лікування [11].

Окремі гематологічні індекси є індикаторами запалення [12]. Нещодавно було показано, що ширина розподілу еритроцитів (RDW), яка відображає варіабельність розміру циркулюючих еритроцитів, пов'язана з хронічним запаленням. У свою чергу, хронічне запалення є ключовим фактором, що визначає прогресування захворювання. Іншими запальними маркерами, отриманими за допомогою звичайного аналізу крові, є співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів (NLR) і співвідношення кількості тромбоцитів/лімфоцитів (PLR) [13]. Наприклад, нейтрофільно-лімфоцитарне (Н/Л) та тромбоцитарно-лімфоцитарне (Т/Л) співвідношення є широкодоступними біомаркерами через простоту їх розрахунку за результатами клінічного аналізу крові.

Цінність їх як запальних маркерів заснована на збільшенні рівня циркулюючих у крові нейтрофілів і тромбоцитів та зниженні рівня лімфоцитів, що призводить до стану імуносупресії як одного з ключових аспектів розвитку інфекційних ускладнень. Окремі дослідження показали, що підвищення індексів Т/Л та Н/Л вказує на ризик рецидиву при ЗЗК [2]. Нещодавні дослідження W. Feng та C.R. Lindholm зазначають, що Н/Л значно збільшується у пацієнтів з активним ВК [14, 15]. У зв'язку з цим гематологічні параметри у звичайному аналізі крові можуть використовуватись як маркер для відображення пов'язаного із запаленням прогресування захворювання [13].

Однак даних про відповідність морфологічних проявів ЗЗК та окремих клінічних маркерів запалення, зокрема індексів Т/Л та Н/Т, не так багато. Тому **метою досліджень** було виявити кореляційні паралелі між морфологічними проявами та клінічно-гематологічними показниками і лімфоцитарними індексами у пацієнтів з ВК.

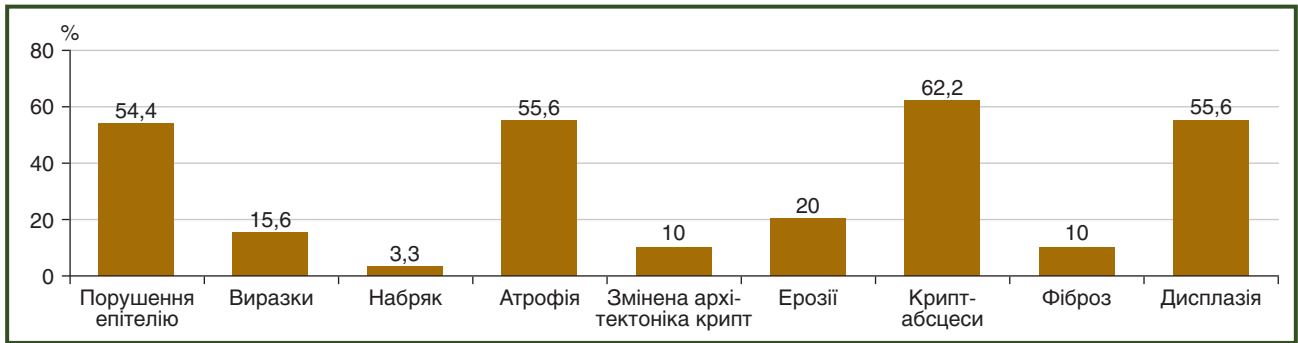
## Матеріали та методи

Було обстежено 90 пацієнтів з ВК, що перебували в стаціонарі Інституту гастроентерології НАМН України. Діагноз встановлювався на основі ендоскопічних досліджень ТК, які проводили всім пацієнтам за загальноприйнятими методиками з використанням діагностичного обладнання Olympus EVIS EXERA III (Японія). Тяжкість захворювання оцінювалась за індексом Мейо.

Морфологічні та морфометричні дослідження проводили в лабораторії патоморфології Інституту гастроентерології НАМН України. Для виготовлення парафінових гістологічних препаратів матеріал фіксувався у 10,0% розчині нейтрального формаліну, зневоднювався у спиртах висхідної концентрації та заливався у парафін. Для вивчення загальної гістологічної структури СО зрізи колонобіоптатів товщиною 5–7 мкм, які нарізали за допомогою ротаційного мікротома РМ60-ЕКА, забарвлювались за стандартною методикою гематоксилін-еозином.

Для морфометричного дослідження біопсійні препарати фотографувалися за допомогою світлового мікроскопа XSZ-21 (Micro Med, Україна), лінійні вимірювання проводилися за допомогою комп'ютерної програми ImageJ 1.45S (National Institutes of Health, США). Морфометричні дослідження гістологічних препаратів включали: вимірювання глибини крипт (мкм), висоти поверхневого епітелію (мкм), висоти епітелію крипт (мкм), кількості келихоподібних клітин епітелію крипт на 100 клітин, щільності клітинного інфільтрату, кількості еозинофільних і нейтрофільних лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів, фібробластів та базофілів (на 1 мм<sup>2</sup> стромы) у запальному інфільтраті. За норму брали незмінену гістологічну структуру СО ТК.

Матеріалом для дослідження клінічних показників служила венозна кров, яку забирали з ліктьової вени вранці натщесерце. 3 мл цільної крові наливали в пробірку з етилендіамінтетраоцтовою кислотою (ЕДТА) для повного аналізу крові. Гематологічні параметри визначали за допомогою автоматичного гематологічного



**Рисунок 1 — Морфологічні показники зміни слизової оболонки товстого кишечника при виразковому коліті**

аналізатора Micro CC-20 Plus, виробник Hight Tehnology (США). Значення індексів Т/Л та Н/Л отримували шляхом поділу абсолютної кількості тромбоцитів та нейтрофілів на абсолютну кількість лімфоцитів. Також значення Н/Л визначали щодо тканинних нейтрофілів та лімфоцитів СО ТК.

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

### Результати дослідження

ВК характеризується вираженою гістологічною картиною у вигляді хронічного запалення СО ТК, що призводить до набряку, виразок, ерозій, крововиливів, запального інфільтрату дифузного або вогнищевого характеру. У наших дослідженнях хронічний характер запалення визначався змінами архітектури крипт, щільним базальним лімфоплазмозитозом. Зміни архітектури мають вигляд вкорочених та розгалужених крипт.

У частини пацієнтів СО ТК характеризувалася набряками з вираженою лімфоцитарною, нейтрофільною та еозинофільною інфільтрацією. Атрофічні зміни, які зустрічались в 1,6 раза частіше, ніж фіброз та дисплазія, виявили більше ніж у половини хворих (рис. 1).

Морфометричне дослідження колонобіоптатів доповнює гістологічну картину ВК. Основні морфометричні показники наведені в табл. 1. Збільшення глибини крипт корелювало з таким морфометричним показником, як товщина СО (r = 0,46; p < 0,01). Водночас були визначені кореляційні зв'язки між товщиною СО та висотою поверхневого епітелію (r = 0,35; p < 0,01), що дає можливість визначити ці гістологічні зміни як атрофічний процес.

Запальна інфільтрація СО характеризувалась підвищеною клітинною щільністю інфільтрату, яка підтверджувалась кореляційними зв'язками з лімфоцитами

(r = 0,26; p < 0,05), нейтрофілами (r = 0,53; p < 0,01), макрофагами (r = 0,46; p < 0,01), фібробластами (r = 0,41; p < 0,01).

Скупчення клітин запального інфільтрату міжепітеліально в стінках крипт з подальшим виходом інфільтрату в просвіт крипт у результаті часткової деструкції епітелію призводить до утворення крипт-абсцесів, причому множинні крипт-абсцеси зустрічались в 2,9 раза частіше. Запальний інфільтрат є причиною пошкодження клітин епітелію з утворенням виразок та ерозій, при цьому ерозії зустрічались у 3,5 раза частіше, ніж виразки. Середній рівень інфільтрації зустрічався в 1,4 раза частіше за посиленій. Клітини запального інфільтрату, крім локалізації в основній пластинці, можуть розташовуватися і міжепітеліально, усередині епітелію. У цьому виявляються ушкодження клітин епітелію, поява вакуолю у цитоплазмі, зміни епітелію з утворенням ерозій та виразок (рис. 2).

Еозинофіли є прозапальними лейкоцитами, які в нормі можуть знаходитись у СО органів ШКТ (окрім стравоходу) і впливають на вивільнення нейропептидів, трансформуючого фактора росту β, а також виділення головного базального білка, що інгібує нервову пере-

**Таблиця 1 — Морфометричні зміни слизової оболонки товстого кишечника при виразковому коліті**

Показник	ВК (n = 90)
Глибина крипт, мкм	427,80 ± 10,64
Ширина крипт, мкм	28,70 ± 0,71
Висота епітелію крипт, мкм	41,60 ± 1,16
Висота поверхневого епітелію, мкм	41,10 ± 1,42
Товщина СО, мкм	418,20 ± 11,78
Клітинна щільність інфільтрату, на 1 мм <sup>2</sup> строми	14431,40 ± 483,27
Лімфоцити, на 1 мм <sup>2</sup> строми	2922,80 ± 76,63
Нейтрофіли, на 1 мм <sup>2</sup> строми	212,20 ± 20,93
Еозинофіли, на 1 мм <sup>2</sup> строми	332,50 ± 17,24
Фібробласти, на 1 мм <sup>2</sup> строми	2300,80 ± 59,49
Макрофаги, на 1 мм <sup>2</sup> строми	369,70 ± 16,21
Базофіли, на 1 мм <sup>2</sup> строми	306,10 ± 10,56

дачу шляхом зв'язування з рецепторами M2. Наявність еозинофільних лейкоцитів, поряд з іншими клітинами запалення, у запальному інфільтраті може свідчити про активність захворювання. У наших дослідженнях кількість еозинофілів у СО кишечника при ВК була у 1,6 раза більше за кількість нейтрофілів.

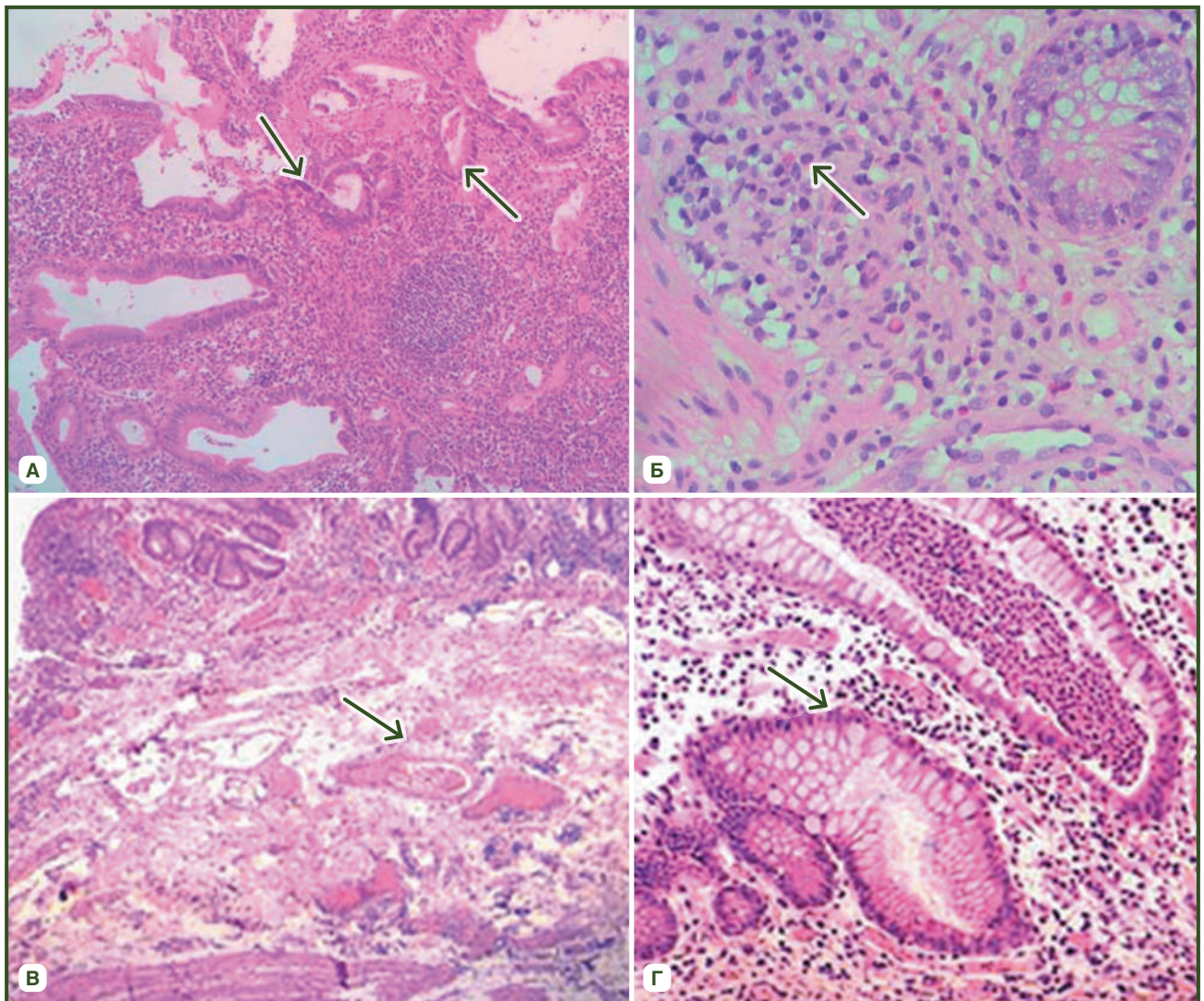
Фібробласти у складі інфільтрату в основному зустрічались біля пошкоджених ділянок епітелію (виразок та ерозій), в основі крипт та біля крипт-абсцесів. При наявності хронічного запалення, загоєнні ран наявність фібробластів є звичайним явищем, оскільки вони продукують екстрацелюлярний матрикс. Макрофаги, як важлива популяція захисних клітин імунної системи кишечника, можуть розрізняти нешкідливі антигени від потенційних патогенів для підтримки бар'єрних функцій СО. Тому у наших дослідженнях кореляційний зв'язок між кількістю тканинних макрофагів та фібробластів ( $r = 49$ ;  $p < 0,01$ ) є закономірним.

У пацієнтів із ВК спостерігалось збільшення активності нейтрофілів СО. Таке збільшення, скоріше за все, пов'язане з вивільненням TNF- $\alpha$  та присутністю ліпо-

полісахаридів — двох факторів, які сприяють активації нейтрофілів. Накопичення нейтрофільних гранулоцитів сприяє зміні структури крипт та утворенню крипт-абсцесів. Цей процес характеризується непропорційною ферментативною реакцією, утворенням прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$  та секрецією нецитокінових запальних молекул  $\alpha$ -дефенсинів та кальпротектину, що залучають до запалення моноцити, Т-клітини та більшу кількість нейтрофілів і сприяють патогенезу ЗЗК.

Важливу роль у прогнозуванні та діагностиці ЗЗК поряд з морфологічними показниками відіграє оцінка рівня гематологічних маркерів запалення. Найбільш діагностично доцільним є порівняння окремих співвідношень показників крові з морфологічними маркерами ЗЗК (табл. 2).

Кількість тромбоцитів була пов'язана з рівнем нейтрофілів ( $r = 0,20$ ;  $p < 0,05$ ) та лімфоцитів ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,01$ ) крові. Також спостерігалась залежність кількості тромбоцитів від таких морфологічних показників, як висота поверхневого епітелію ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,01$ ) та тканинні еозинофіли ( $r = 0,22$ ;  $p < 0,05$ ).



**Рисунок 2 — Виразковий коліт: А) структурні порушення крипт ( $\times 100$ ); Б) плазмоцитарна інфільтрація з еозинофілами ( $\times 200$ ); В) дефект слизової оболонки кишечника у вигляді виразок ( $\times 100$ ); Г) крипт-абсцеси ( $\times 200$ ). Забарвлення: гематоксилін-еозин**

**Таблиця 2 — Кореляційні зв'язки між гематологічними показниками та патоморфологічними змінами слизової оболонки товстого кишечника при виразковому коліті**

Морфометричні показники	Гематологічні показники	Коефіцієнт кореляції, r
Висота поверхневого епітелію	ШОЕ	0,219*
	Тромбоцити	0,252
	Еозинофіли	0,219*
	Паличкоядерні лейкоцити	0,206*
Товщина СО	ШОЕ	0,382
	Паличкоядерні лейкоцити	0,367
	Нейтрофіли	0,210*
Загальна клітинна щільність інфільтрату	Т/Л	0,225*
	Моноцити	0,222*
Лімфоцити слизової оболонки кишечника	Гемоглобін	0,212*
	Моноцити	0,252
Нейтрофіли слизової оболонки кишечника	Гемоглобін	0,213*
	Моноцити	0,210*
Еозинофіли слизової оболонки кишечника	Тромбоцити	0,228*
	Моноцити	0,263
Фібробласти слизової оболонки кишечника	Тромбоцити	0,227*
	Моноцити	0,210*
Макрофаги слизової оболонки кишечника	Тромбоцити	0,237*
Базофіли слизової оболонки кишечника	Гемоглобін	0,256

**Примітка.** \* —  $p < 0,05$ , вірогідність відмінностей порівняно з гематологічними показниками.

Відмічався кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну та базофілами СО ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,01$ ), нейтрофілами СО ( $r = 0,21$ ;  $p < 0,05$ ) та лімфоцитами ( $r = 0,21$ ;  $p < 0,05$ ). На фоні зниженого рівня гемоглобіну такі кореляції можуть підтверджувати зростання запальних реакцій в організмі.

Підвищення вмісту лейкоцитів крові як одного з біомаркерів запалення характеризувалось прямими кореляційними зв'язками з ШОЕ ( $r = 0,23$ ;  $p < 0,05$ ), лімфоцитами ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,01$ ), тромбоцитами ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,01$ ), індексом Т/Л крові ( $r = 0,23$ ;  $p < 0,05$ ). Водночас відмічалась негативна кореляція лейкоцитів крові з макрофагами ( $r = -0,23$ ;  $p < 0,05$ ) та фібробластами СО ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,01$ ). Для рівня лімфоцитів у СО кишечника було встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку з моноцитами периферичної крові ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,01$ ), а для тканинних макрофагів були характерними паралелі з показником Т/Л ( $r = 0,24$ ;  $p < 0,05$ ).

Крім хронічного характеру запалення з лімфоцитарною інфільтрацією, рецидив або активація ВК пов'язані з пошкодженням епітелію, опосередкованим нейтрофілами. Абсцеси крипт та криптити характеризуються інфільтрацією нейтрофілами СО крипт. Ми вважаємо, що інфільтрація СО кишечника з переважанням нейтрофілів при активному захворюванні є відображенням підвищеної кількості нейтрофілів крові ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ).

Індекс Мейо, як показник тяжкості захворювання, корелював з висотою епітелію ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ); нейтрофілами ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,01$ ) та базофілами ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ) СО кишечника; тканинним індексом Н/Л ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,01$ ).

## Результати

Мікроскопічна картина ВК часто представлена поєднанням основних гістологічних характеристик, які можуть бути при інших захворюваннях і лише в одиничних випадках можуть вважатися відмінними особливостями захворювання. Жодна окрема морфологічна ознака не може трактуватись ізольовано для встановлення гістологічного діагнозу ВК. Діагностична точність гістологічних досліджень підвищується, якщо враховуються відразу кілька ознак, аналізуються зміни в межах одного або декількох відділів кишечника, проводиться обов'язкове порівняння виявлених змін із клінічною картиною захворювання.

Клінічний аналіз крові є найдоступнішим і фундаментальним обстеженням, яке вже давно пропонується як необхідний допоміжний засіб діагностики захворювання [32]. У нашому дослідженні у пацієнтів з ВК була виявлена еозинофільна та нейтрофільна інфільтрація СО кишечника, що свідчило про наявність субклінічного запалення. Еозинофіли, як найбільш агресивні ефекторні клітини запалення з високим цитотоксичним потенціалом, накопичуються у СО, де вони синтезують та вивільняють запальні медіатори, які призводять до пошкодження тканин. Тому їх наявність у СО є характерною при морфологічному дослідженні колонобіопатів при ЗЗК. Крім того, за твердженням A. Gurtner, активовані еозинофіли секретують цитокіни і можуть активувати інші імунні клітини, як-от тучні клітини [16].

Отримані результати можна пояснити тим, що нейтрофіли відіграють важливу роль у виникненні та розвитку ВК і є важливими клітинами, що інфільтрують СО кишечника [17]. Роль нейтрофілів у патогенезі ЗЗК

двобічна. З одного боку, нейтрофіли є основними клітинами, що беруть участь в активній неспецифічній реакції на запалення. Так, при ВК відбувається агрегація нейтрофілів та утворення абсцесу на апікальній епітеліальній поверхні СО ТК, що є основною патологічною ознакою ВК. Крім того, інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, мієлопероксидаза, фактор некрозу пухлини  $\alpha$  і секретована ними еластаза можуть призводити до подальшого пошкодження СО кишечника. Нейтрофіли сприяють відновленню СО кишечника, індукуючи синтез білків та ліпідних медіаторів [18]. З іншого боку, інфільтрація нейтрофілів у вигляді фагоцитів у СО сприяє видаленню бактерій та клітинних фрагментів, що зовсім не сприяє загоєнню пошкодженої СО [19]. Х. Луо вказує на те, що нейтрофіли вивільняють дефенсини та актиноміцин для стимуляції утворення епітеліальних клітин та збільшення вироблення захисного муцину, таким чином активно підтримуючи гомеостаз тканинного середовища [20]. Також нейтрофільні гранулоцити та їх локалізація в кишечнику важливі для оцінки гістологічної тяжкості ЗЗК за допомогою систем клінічної оцінки.

Кишкові макрофаги є невід'ємною частиною нормальних тканин кишечника, які можуть поглинати мікроорганізми та представляти антигени для активації Т-клітин, а також запобігати надмірному запаленню за допомогою специфічних молекулярних та клітинних механізмів [21]. Відповідно до сигналів мікросередовища макрофаги можуть розділятися на два різні фенотипи: класично активовані (M1) або альтернативно активовані (M2) макрофаги. За твердженням М. Locati, при порушенні функції кишкового бар'єра ефект ефероцитозу призводить до того, що макрофаги функціонально зміщуються у бік підтипів M2, продукуючи цитокіни, хемокіни та ліпідні медіатори, які беруть участь у відновленні бар'єра СО кишечника та підтримці гомеостазу [22].

Розвиток фібротичних змін СО кишечника знаходиться під контролем популяцій клітин (макрофагів та фібробластів). Фібробласти продукують власні металопротеїнази, які контролюють рівень позаклітинного матриксу [23]. Спрямована міграція фібробластів, активація їх проліферації, а також здатність фібробластів зменшувати ділянку пошкодження та синтезувати позаклітинний матрикс забезпечують успішне загоєння пошкоджених тканин. Недостатня активність фібробластів може призводити до порушення загоєння ушкоджень та розвитку хронічних виразок, але при цьому надмірна активність фібробластів призводить до розвитку фіброзів [24].

Гістопатологічне дослідження відіграє важливу роль у діагностиці та лікуванні ВК, але його завжди слід інтерпретувати у контексті клінічних та ендоскопічних даних. ВК проявляються змінами кишечника запального генезу, проте будь-яке запалення виступає як системний процес із залученням різних органів і систем організму: підтвердження наявності запалення при ВК надає навіть рутинне дослідження клінічного аналізу крові. Анемія у пацієнтів із ВК класифікується як залізодефіцитна анемія, анемія хронічного захворювання та анемія, пов'язана з дефіцитом  $B_{12}$  або фолієвої кислоти [25]. Однак слід зазначити, що оскільки хворі на ВК мають

супутні хронічні кишкові кровотечі, запалення та виразки, порушення всмоктування, гіпотрофію, токсичну дію лікарських препаратів, перенесені хірургічні втручання, точну етіологію анемії встановити неможливо. Патогенез зазвичай багатофакторний [26].

Підвищений рівень ШОЕ є маркером запальних процесів в організмі, але може бути показником, який вказує, зокрема, і на кількість еритроцитів. Тому виявлені нами паралелі між рівнем гемоглобіну, еритроцитів, гематокритом та ШОЕ лише підтверджують попередні дослідження.

Ще у 2015 р. С.Е. Cherfane помітив наявність кореляції рівня нейтрофілів та мононуклеарів крові з активністю запальних захворювань [27]. Кількість лімфоцитів може відображати здатність імунної системи організму реагувати на запалення. У дослідженнях останніх років доведено, що функції лімфоцитів у хворих на ВК порушені, що призводить до зниження лімфоцитарної реакції як у периферичній крові, так і в СО кишечника [28].

Індекси Н/Л та Т/Л надають інформацію про стійке підвищення нейтрофілів та лімфоцитів, що беруть участь у регуляторному шляху реакції запалення. Н/Л та Т/Л можна використовувати як міру запалення і пояснити причину збільшення запальних клітин при ЗЗК [29].

В окремих дослідженнях повідомлялось, що гематологічні параметри відношення тромбоцитів до лімфоцитів (Т/Л) є досить точними індикаторами запалення, що допомагають оцінити тяжкість багатьох хронічних запальних захворювань [30]. М.У. Акрінаг вважає, що індекс Т/Л можна використовувати для оцінки тяжкості ЗЗК [31].

## Висновки

1. Сукупність наявних на сьогодні доказів дозволяє припустити важливу роль як морфологічних, так і морфометричних досліджень при встановленні діагнозу ВК. Основними відмінностями при ВК є наявність великої кількості клітин запалення у запальному інфільтраті СО ТК (еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів) та атрофічні зміни, які кореляційно пов'язані з показниками товщини СО та глибини крипт ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,01$ ), товщиною СО та висотою поверхневого епітелію ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,01$ ).

2. Лейкоцитарні індекси та дані клінічного аналізу крові можуть використовуватися як перспективна стратегія для підтвердження гістологічної активності запалення. Загальна клітинна щільність інфільтрату корелювала з Т/Л ( $r = 0,23$ ;  $p < 0,05$ ). Крім того, морфологічні показники мали зв'язки з тяжкістю захворювання. Індекс Мейо корелював з висотою епітелію ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ), нейтрофілами ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,01$ ) та базофілами ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ) СО кишечника; тканинним індексом Н/Л ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,01$ ). Потрібно продовжити дослідження на більшій кількості матеріалу для вивчення значення лейкоцитарних індексів у діагностиці ЗЗК.

3. Отримані морфологічні та гематологічні показники дають можливість застосовувати їх зв'язок як діагностичний критерій тяжкості ВК. Виявлене зниження абсолютних показників еритроцитів та гемоглобіну на тлі зростання загального числа лейкоцитів, нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, лімфоцитів, моноцитів крові

відображає розвиток анемії та формування системної запальної відповіді при наростанні патоморфологічних змін у стінці кишечника.

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

**Інформація про фінансування.** Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити значення факторів гуморального імунітету та розробити комплекс критеріїв прогнозування перебігу хронічних запальних захворювань кишечника», номер держреєстрації 0119U102695.

**Внесок авторів.** *Стойкевич М.В.* — концепція і дизайн дослідження, редагування статті; *Гайдар Ю.А.* — проведення морфологічних досліджень та їх аналіз, редагування статті; *Милостива Д.Ф.* — концепція і дизайн дослідження, проведення морфометричних досліджень та їх аналіз, аналіз літературних джерел, написання тексту та оформлення статті; *Тарасова Т.С.* — збір клінічних даних; *Петішко О.П.* — створення електронної бази даних, статистична обробка матеріалу.

## Список літератури

- Gionchetti P., Dignass A., Danese S., Magro F.J. Dias. 3<sup>rd</sup> European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017. Vol. 11. P. 135-149. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw169.
- The Incidence and Disease Course of Perianal Crohn's Disease: A Danish Nationwide Cohort Study, 1997-2015 / M.D. Wewer et al. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2021. Vol. 15. № 1. P. 5-13. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa118.
- Innate Lymphoid Cells in Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease / A. Saez et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22. № 14. P. 7618. doi: 10.3390/ijms22147618.
- Woźniak M., Barańska M., Małeczka-Panas E., Talar-Wojnarowska R. The prevalence, characteristics, and determinants of anaemia in newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2019. Vol. 14. № 1. P. 39-47. doi: 10.5114/pg.2019.83424.
- Results of the Seventh Scientific Workshop of ECCO: Precision Medicine in IBD-Prediction and Prevention of Inflammatory Bowel Disease / J. Torres et al. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2021. Vol. 15. № 9. P. 1443-1454. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab048.
- Cui J., Li X., Zhang Z., Gao H., Li J. Common laboratory blood test immune panel markers are useful for grading ulcerative colitis endoscopic severity. *BMC Gastroenterology*. 2022. Vol. 22. № 1. P. 540. doi: 10.1186/s12876-022-02634-x.
- Kaur A., Gogolidou P. Ulcerative colitis: Understanding its cellular pathology could provide insights into novel therapies. *J Inflamm*. 2020. № 17. P. 15. doi: 10.1186/s12950-020-00246-4.
- A Study on Differences between Professional Endoscopists and Gastroenterologists in Endoscopic Detection and Standard Pathological Biopsy of Inflammatory Bowel Diseases / D. Yang et al. *Gastroenterology Research and Practice*. 2022. Vol. 2022. P. 7333579. doi: 10.1155/2022/7333579.
- Histological scores in inflammatory bowel disease / B. Neri et al. *Journal of Digestive Diseases*. 2021. Vol. 22. № 1. P. 9-22. doi: 10.1111/1751-2980.12937.
- Salem M.S., Melmed G.Y. The Role of Histology in Determining Disease Activity, Treatment, and Prognosis: Are We There yet? *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2019. Vol. 29. № 3. P. 437-446. doi: 10.1016/j.giec.2019.02.010.
- Spencer N.J., Fryer A.A., Farmer A.D., Duff C.J. Blood test monitoring of immunomodulatory therapy in inflammatory disease. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2021. Vol. 372. P. 159. https://doi.org/10.1136/bmj.n159.
- Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR): Novel predictors of disease activity in patients with inflammatory bowel disease / L. Stephanie et al. *Gastroenterol*. 2020. Vol. 158. № 6. P. S-703-S0016508520324483. doi: 10.1016/S0016-5085(20)32448-3.
- Clinical Significance of Routine Blood Test-Associated Inflammatory Index in Breast Cancer Patients / H. Sun et al. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017. Vol. 23. P. 5090-5095. https://doi.org/10.12659/msm.906709.
- Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as potential markers for ulcerative colitis: a retrospective study / W. Feng et al. *BMC Gastroenterology*. 2022. Vol. 22. P. 485. https://doi.org/10.1186/s12876-022-02571-9.
- Lindholm C.R., Siegel C.A. Are We Ready to Include Prognostic Factors in Inflammatory Bowel Disease Trials? *Current Pharmaceutical Design*. 2019. Vol. 25. № 1. P. 64-68. doi: 10.2174/1381612825666190312113935.
- Active eosinophils regulate host defence and immune responses in colitis / A. Gurtner et al. *Nature*. 2023. Vol. 615. № 7950. P. 151-157. doi: 10.1038/s41586-022-05628-7.
- Application of the neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis and activity determination of ulcerative colitis: a meta-analysis and systematic review / L. Ma et al. *Medicine*. 2021. Vol. 100. P. 42(e27551).
- Silvestre-Roig C., Fridlender Z.G., Glogauer M., Scapini P. Neutrophil Diversity in Health and Disease. *Trends in Immunology*. 2019. Vol. 40. № 7. P. 565-583. doi: 10.1016/j.it.2019.04.012.
- Inflammatory Bowel Disease and Neutrophil-Lymphocyte Ratio: A Systematic Scoping Review / B.O. Langley et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10. № 18. P. 4219. doi: 10.3390/jcm10184219.
- Luo X., Villablanca E.J. Type 2 immunity in intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Biochemical Society Transactions*. 2021. Vol. 49. № 5. P. 2371-2380. doi: 10.1042/BST20210535.
- Bleriot C., Chakarov S., Ginhoux F. Determinants of Resident Tissue Macrophage Identity and Function. *Immunity*. 2020. Vol. 52. P. 957-970. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.014.
- Locati M., Curtale G., Mantovani A. Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity. *Annual Review of Pathology*. 2020. Vol. 15. P. 123-147. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718.
- Matrix Metalloproteinase MMP-12 Promotes Macrophage Transmigration Across Intestinal Epithelial Tight Junctions and Increases Severity of Experimental Colitis / M. Nighot et al. *J Crohns Colitis*. 2021. Vol. 15. № 10. P. 1751-1765. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab064.
- Gaydar U.A., Stoikevich M.V., Mylostyva D.F., Petishko O.P. Histo- and morphometric changes in the large intestine mucosin Crohn's disease depending on the presence of fibrosis. *Gas-*

*troenterologia*. 2022. Vol. 56. № 3. P. 163-170. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.505>.

25. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases — A Narrative Review / D. Mahadea et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13. № 11. P. 4008. doi: [10.3390/nu13114008](https://doi.org/10.3390/nu13114008).

26. Hellenic group for the study of IBD The burden and management of anemia in Greek patients with inflammatory bowel disease: a retrospective, multicenter, observational study / K. Foteinogiannopoulou et al. *BMC Gastroenterology*. 2021. Vol. 21. № 1. P. 269. doi: [10.1186/s12876-021-01826-1](https://doi.org/10.1186/s12876-021-01826-1).

27. Monocytosis and a Low Lymphocyte to Monocyte Ratio Are Effective Biomarkers of Ulcerative Colitis Disease Activity / C.E. Churfane et al. *Inflammatory bowel diseases*. 2015. Vol. 21. № 8. P. 1769-75. doi: [10.1097/MIB.0000000000000427](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000427).

28. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing / N. Kurimoto et al. *PLoS One*. 2023. Vol. 18. № 1. P. e0280252. doi: [10.1371/journal.pone.0280252](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280252).

29. Correlation between Serological Biomarkers and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease / M. Xu et al. *BioMed research international*. 2019. Vol. 2019. P. 6517549. doi: [10.1155/2019/6517549](https://doi.org/10.1155/2019/6517549).

30. The Relationship between Hematological Markers of Systemic Inflammation (Neutrophil-To-Lymphocyte, Platelet-To-Lymphocyte, Lymphocyte-To-Monocyte Ratios) and Ultrasound Disease Activity Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis / B. Targońska-Stepniak et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. № 9. P. 2760. doi: [10.3390/jcm9092760](https://doi.org/10.3390/jcm9092760).

31. Platelet-to-lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Predict Mucosal Disease Severity in Ulcerative Colitis / M.Y. Akpinar et al. *Journal of Medical Biochemistry*. 2018. Vol. 37. № 2. P. 155-162. doi: [10.1515/jomb-2017-0050](https://doi.org/10.1515/jomb-2017-0050).

Отримано/Received 09.10.2023

Рецензовано/Revised 21.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 30.10.2023 ■

#### Information about authors

Maryna Stoykevich, 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](mailto: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](mailto:yuriigaidar14@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-8284-0908>

Daria Milostiva, 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: [mylostivad@i.ua](mailto:mylostivad@i.ua); phone: +380 (97) 246-06-39; <https://orcid.org/0000-0002-3609-776x>

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

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](mailto:petishko_oksana@i.ua); <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

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

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

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

M.V. Stoykevich, Yu.A. Gaydar, D.F. Mylostyva, T.S. Tarasova, O.P. Petishko

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

### The relationship between morphological manifestations, clinical and hematological indicators and lymphocyte indices in ulcerative colitis

**Abstract. Background.** The purpose of the study was to identify correlational parallels between morphological manifestations, clinical and hematological indicators and lymphocyte indices in patients with ulcerative colitis (UC). **Materials and methods.** Ninety patients with UC were examined. Morphologically, the degree of damage to the intestinal mucosa, the presence of crypt abscesses, atrophic changes, and changes in crypt architectonics were determined. The number of cells of the inflammatory infiltrate, linear measurements of the mucosa were assessed by morphometric method. Clinical blood parameters were evaluated in the inpatients of the department of intestinal diseases at the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The severity of the disease was assessed according to the Mayo score. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 6.1 program. **Results.** In patients with UC, histological changes in the intestinal mucosa were found. The activity of the disease was evaluated by the presence of an increased number of inflammatory cells in the infiltrate of the mucosa: neutrophils ( $212.20 \pm 20.93$ ), lymphocytes ( $2922.80 \pm 76.63$ ), eosinophils ( $332.50 \pm 17.24$ ), macrophages ( $369.70 \pm 16.21$ ). Multiple crypt abscesses, deformation of the mucosal epithelium in the form of erosions and ulcers were also

noted. Clinical indicators of peripheral blood also confirmed the exacerbation of the disease (anemic state, increased inflammatory markers). An increased depth of the crypts correlated with such a morphometric indicator as mucosal thickness ( $r = 0.46$ ;  $p < 0.01$ ). At the same time, correlations were found between mucosal thickness and the height of the surface epithelium ( $r = 0.35$ ;  $p < 0.01$ ). There was a relationship between the morphological and clinical and hematological indicators of UC: mucosal thickness and erythrocyte sedimentation rate ( $r = 0.38$ ;  $p < 0.01$ ), band cells ( $r = 0.37$ ;  $p < 0.01$ ) and blood neutrophils ( $r = 0.21$ ;  $p < 0.05$ ). The Mayo core, as an indicator of the severity of the disease, correlated with the height of the epithelium ( $r = 0.37$ ;  $p < 0.05$ ); neutrophils ( $r = 0.49$ ;  $p < 0.01$ ) and basophils ( $r = 0.28$ ;  $p < 0.05$ ) of the intestinal mucosa; N/L tissue index ( $r = 0.50$ ;  $p < 0.01$ ). **Conclusions.** Correlative parallels were found, which confirm our assumption regarding the connection between morphological manifestations and clinical and hematological indicators of UC. The use of T/L and N/L indices in both tissue and peripheral blood can be used as a marker of the activity of inflammatory processes in UC.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases; histological changes in the intestinal mucosa; hematological indices; lymphocytes; neutrophils

## Platelet amino acid spectrum and gut microbiota, their links in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation

**Abstract. Background.** The aim of our work was to identify the links between platelet amino acid (AA) spectrum and gut microbiota composition in patients with coronary artery disease (CAD) and atrial fibrillation (AF) and to evaluate them. **Materials and methods.** Three hundred patients were enrolled in the study. They were divided into 3 groups: I (CAD) — 149 patients with CAD but without arrhythmias, II (CAD + AF) — 124 people with CAD and AF paroxysm, and control group (CG) — 27 individuals without CAD and arrhythmias. Platelet AA level was assessed by method of ion-exchange liquid column chromatography. Gut microbiota composition was studied by 16-S rRNA sequencing. **Results.** A significant increase in isoleucine (10.73 %), leucine (12.63 %) and a decrease in threonine (23.05 %), serine (5.06 %), glycine (32.21 %) and valine (30.83 %) platelets levels was found in patients with CAD and AF ( $P < 0.05$ ). In addition, they had a significant increase in *Bacteroides* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Actinobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Ruminococcus* spp. and a decrease in *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium rectale* ( $P < 0.05$ ). Platelet glutamine acid, valine, glycine, asparagine acid, threonine had the highest number of significant correlations with gut microbiota species ( $P < 0.05$ ). *Actinobacter* spp., *Blautia* spp., *Streptococcus* spp., *Akkermansia muciniphila* and *Roseburia inulinivorans* had the highest number of significant correlations with platelet amino acids ( $P < 0.05$ ). **Conclusions.** Platelet amino acid spectrum and gut microbiota composition in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation are closely linked.

**Keywords:** coronary artery disease; atrial fibrillation; amino acids; blood platelets; gut microbiota composition

### Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in the world, which prevalence increased each year. While coronary artery disease (CAD) is the most common cardiovascular disease and one of the known risk factors of AF [1, 2]. Both diseases share associated risk factors, as dyslipidemia, inflammatory diseases, diabetes mellitus, arterial hypertension etc. CAD leads to atrial fibrosis development, which produce the reentry morphological substrate of AF. Near the half of patients with AF have CAD [3].

AF presence increased mortality 1.5–3.5 times, mostly due to stroke [1]. Because, AF is strongly associated with prothrombotic tendency, which pathogenesis is highly intricate and multifactorial. Also increased platelets activity is common for CAD patients. Activated platelets have a lot of prothrombotic and vasoactive factors. One of the important

sine of platelets activation is an increasing of mean platelets volume, that shows us the morphological platelets changes. So, platelets are an important part of hemostatic balance and they directly affect prothrombotic state [4]. Each AF paroxysm is associated with platelets activation [5]. Repeated platelets activation is contributing thrombosis formation [6]. Moreover, antithrombotic therapy is essential for patients with AF and CAD because of the high risk of thrombosis, whereas a combination of antiplatelets and anticoagulants is associated with a high risk of bleeding [7].

Due to the recent data, special microbiota signature is common for AF occurrence. In large population-based study AF is characterized by positive associations with genera *Eisenbergiella*, *Enorma*, *Enterobacter*, *Kluyvera* and negative with genera *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Holdemanella*, *Parabacteroides*, *Turicibacter* [8]. Also, some case-control



studies have shown genus and species changes in gut microbiota in AF patients. As enrichment of *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* and depletion of *Faecalibacterium*, *Alistipes*, *Oscillibacter*, *Bilophila* in AF patients. Or overgrowth of *Parabacteroides*, *Lachnospirillum*, *Streptococcus*, *Alistipes* and reduction of *Enterobacter* was observed in AF patients in another study [9]. But these results are controversial.

Gut microbiota acts at the heart health through its metabolites toxicity: increasing plasma lipopolysaccharides (LPS), trimethylamine (TMA), trimethylamine-N-oxide (TMAO), bile acids, indole sulfate and decreasing fecal short chain fatty acids (SCFA) due to impaired intestinal barrier function [9]. That leads for autonomic remodeling (increasing sympathetic activity in heart innervation), structural remodeling (cardiac fibrosis, cell apoptosis, increasing conduction velocity) and electrical remodeling (reduction effective refractory period and increase after depolarizations) [10].

Platelets protein composition is an important component of their morphological and functional state. Proteins changes occurs during platelets activation and highly connected with prothrombotic conditions [11]. Also, platelets hyperactivity is connected with gut microbiota metabolites, including plasma amino acids (AA) composition, TMA, TMAO levels [12].

**The aim:** to estimate the links between platelet AA spectrum and gut microbiota composition in patients with CAD and AF and evaluate their connections.

### Materials and methods

300 patients were enrolled in the study. They were divided into 3 groups: I (CAD) — 149 patients with CAD but without arrhythmias, II (CAD + AF) — 124 patients with CAD and AF paroxysm and control group (CG) — 27 patients without CAD and arrhythmias. CAD and AF diagnosis were based on latest ESC guidelines [1, 2]. All patients were treated in the Kyiv City Clinical Hospital 12, cardiological and therapeutic departments. Diagnosis CAD was confirmed by history of coronary arteries stenotic changes during invasive coronarography. AF paroxysm was checked by resting 12 leads electrocardiography. Exclusion criteria were: reported malignancies, chronic kidney disease (glomerular filtration rate (GFR) < 60 mL/min), valvular AF, heart failure class III to IV (by New York Heart Association), thyroid pathology, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, vegetarians and vegans, pregnancy, taking probiotics and antibiotics for a month before the study. No significant difference in risk factors at baseline were seen between investigated groups. The study was conducted at the base and was approved by the ethical commission of the Kyiv City Clinical Hospital 12

(protocol No. 8 from 22/08/2018). Informed consent was obtained from all subjects in accordance with the Declaration of Helsinki.

Baseline characteristics of study patients includes age, body mass index (BMI), uric acid, total bilirubin, GFR, total cholesterol (TC) levels. Uric acid, total bilirubin, creatinine and TC were checked by Kyiv City Clinical Hospital 12 laboratory (certificate ПТ-257/21). GFR was calculated by CKD-EPI creatinine equation [13]. Advanced age, obesity, hypercholesterolemia, high stages of chronic kidney disease, gout and hyperbilirubinemia are known risk factors of AF paroxysm development [1]. That’s why this baseline characteristics were analyzed and compared, because it can help us to exclude their influence on obtained results.

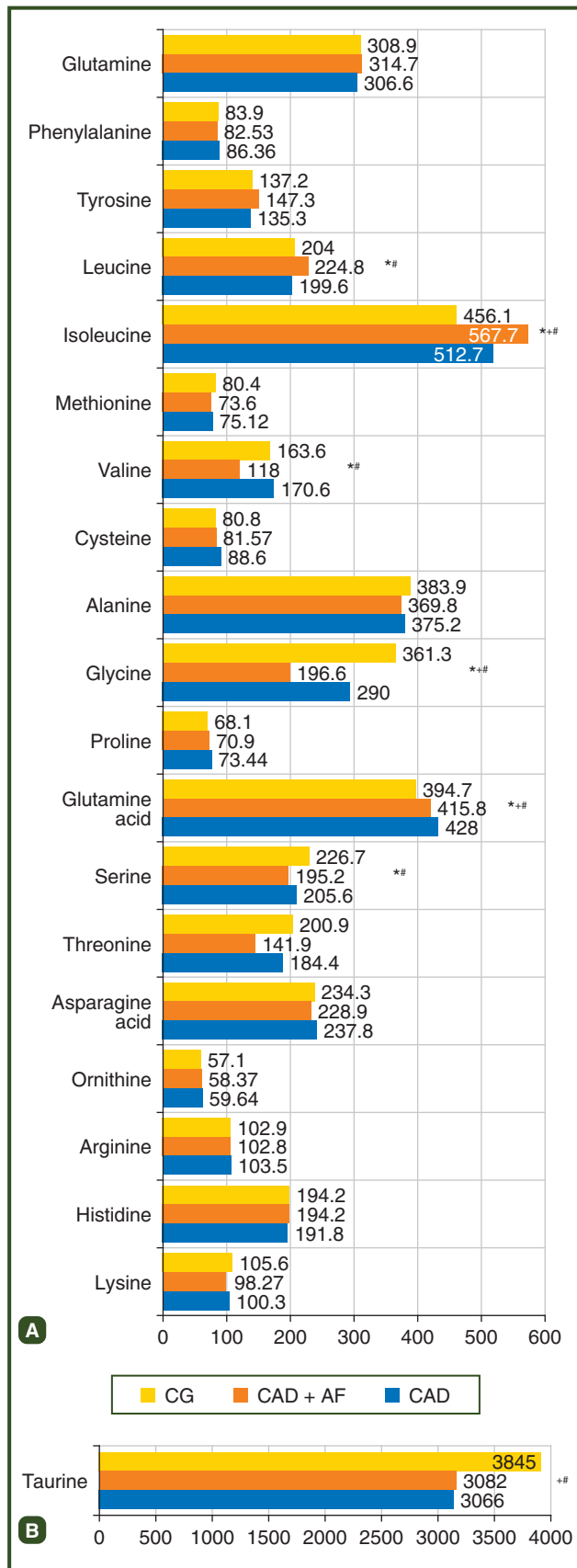
Platelets AA level was detected by method of ion exchange liquid column chromatography — such AA were identified: lysine, histidine, arginine, ornithine, taurine, asparagine acid, threonine, serine, glutamine acid, proline, glycine, alanine, cysteine, valine, methionine, isoleucine, leucine, tyrosine, phenylalanine, glutamine. Automatic amino acids analyzer T 339 (Mikrotechna, Czech Republic) were used in our study. Study was done in Bogomolets National Medical University. Blood sampling from patients was performed on an empty stomach from the cubital vein on the first day of hospitalization, before treatment. Citrated blood is centrifuged for 10 minutes at a speed of 1500 revolutions per minute. The middle layer is selected with a Pasteur pipette — the plasma is saturated with platelets. The obtained material is again centrifuged for 20 minutes at a speed of 3000 revolutions per minute. The upper supernatant liquid was collected with a Pasteur pipette, and the lower layer was washed with buffer (phosphate buffer solution pH 6.2). Washed platelets are resuspended in buffer (pH 7.4).

Determination of the gut microbiota composition was carried out using quantitative PCR qRT-PCR using primers for the 16S rRNA gene and taxon-specific primers. Such domains were checked: bacteria — *Firmicutes* (*Lactobacillus* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Enterococcus* spp., *Blautia* spp., *Streptococcus* spp., *Eubacterium rectale*, *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus* spp.), *Bacteroides* (*Bacteroides* spp., *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Prevotella* spp.) and other (*Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli*, *Akkermansia muciniphila*, *Acinetobacter* spp.), and archaea (*Methanobrevibacter smithii* and *Methanosphaera stadmanae*).

Results were presented as mean ± standard error or [95% confidence interval (CI)] for continuous variables or as a number for categorical variables. Data were compared using Wilcoxon signed-rank test or Student t-test with two critical

**Table 1 — Baseline characteristics of study sample, mean ± standard error**

Characteristic/group	I group	II group	CG	P I-II	P II-CG	P I-CG
Age (years)	67.71 ± 3.90	67.96 ± 0.94	56.25 ± 2.18	> 0.05	> 0.05	> 0.05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.02 ± 0.33	26.93 ± 0.43	28.12 ± 2.10	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Total bilirubin (mmol/l)	11.30 ± 0.09	12.40 ± 0.08	11.70 ± 0.11	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Uric acid (mmol/l)	380.50 ± 28.16	404.90 ± 36.11	310.20 ± 29.12	> 0.05	< 0.05	< 0.05
GFR (ml/min)	62.03 ± 2.31	67.73 ± 1.98	84.01 ± 5.48	> 0.05	< 0.05	< 0.05
TC (mmol/l)	5.73 ± 0.37	6.18 ± 0.31	4.32 ± 0.21	> 0.05	< 0.05	< 0.05



Notes (here and in Fig. 2): \* —  $P < 0.05$  I-II groups; \* — I group vs CG; # — II group vs CG.

Figure 1 — Platelets AA spectrum in the investigated groups, μmol/l: A — platelets A spectrum; B — platelets taurine level

regions by the type of distribution; Spearman’s rank correlation coefficient [14]. All calculations were done in MATLAB R2014a (license number 271828).

### Results

At first baseline characteristics of investigated groups were analyzed. All investigated groups were similar by age, BMI and total bilirubin values. I and II groups patients were characterized by increase of TC (by 32.64 and 43.06 %, respectively), uric acid (by 22.66 and 30.53 %) and decrease of GFR (by 26.16 and 19.38 %) in comparison with CG. Data are shown in Table 1.

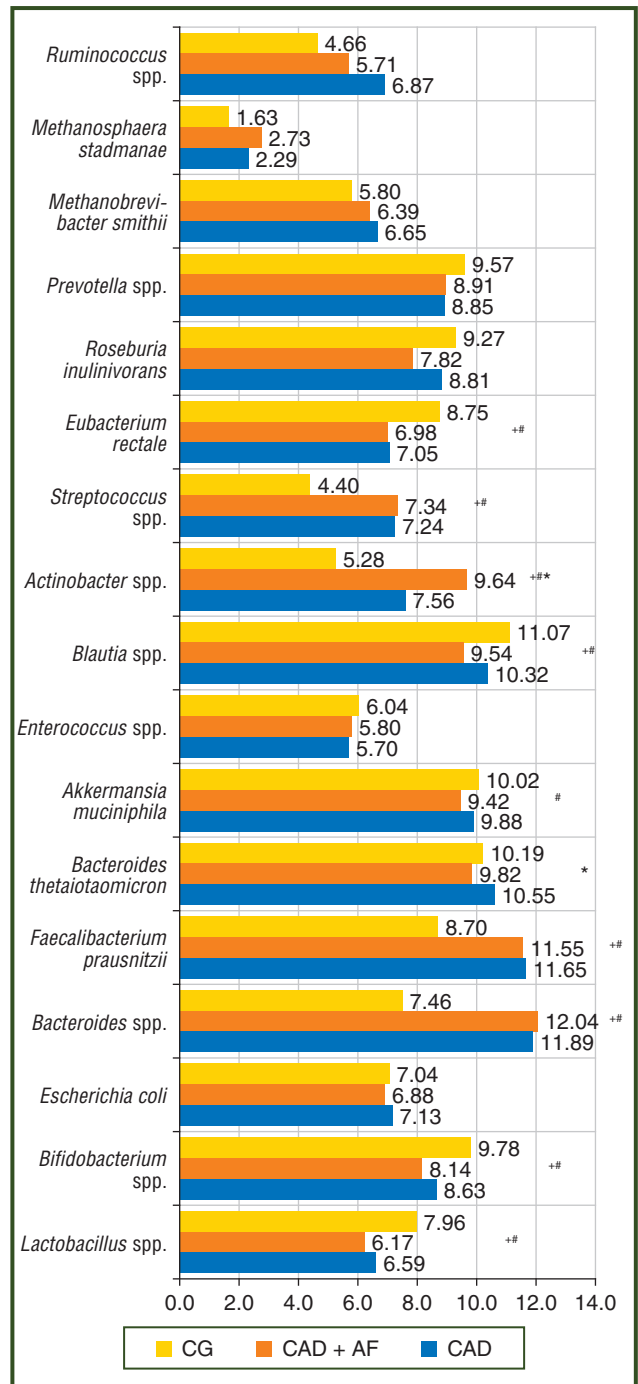


Figure 2 — Gut microbiota composition in the investigated groups, mean [95% CI], lg/CFU/ml

In this study platelets AA spectrum in I and II groups was compared with CG. During data analysis in the I group in comparison with CG was found significant increasing isoleucine (by 12.41 %), levels and decreasing taurine (by 20.26 %), serine (by 9.31 %) and glycine (by 19.73 %) levels. In II group in comparison with CG significant increasing isoleucine (by 24.47 %), leucine (by 10.20 %) and decreasing taurine (by 19.84 %), threonine by (29.37 %), serine (by 13.90 %), glycine (by 45.59 %) and valine (by 27.87 %) levels. Also, in II group in comparison with the I group significant increasing isoleucine (by 10.73 %), leucine (by 12.63 %) and decreasing threonine (by 23.05 %), serine (by 5.06 %), glycine (by 32.21 %) and valine (by 30.83 %) levels were detected. A general overview of investigated groups plasma AA levels is provided in Fig. 1.

Gut microbiota composition was estimate in investigated groups. By the species analysis results in the II group comparing with I group is significant increasing *Actinobacter* spp. and decreasing *Blautia* spp., *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides thetaiotaomicron*; in the II group comparing with CG is significant increasing *Bacteroides* spp., *Faecalibacterium*

*prausnitzii*, *Actinobacter* spp., *Streptococcus* spp. and decreasing *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Akkermansia muciniphila*, *Blautia* spp., *Eubacterium rectale*; in the I group comparing with CG is significant increasing *Bacteroides* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Actinobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Ruminococcus* spp. and decreasing *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium rectale*. Results are presented in the Fig. 2.

The correlation analysis between platelets AA spectrum and the clinical and laboratory characteristics, gut microbiota composition of the examined groups was done. Gut microbiota composition and platelets AA spectrum had the largest amount of correlations in such species as *Actinobacter* spp. (total number = 9), *Blautia* spp. (total number = 8), *Streptococcus* spp. (total number = 7), *Akkermansia muciniphila* (total number = 7) and *Roseburia inulinivorans* (total number = 7); also, such AA as glutamine acid (total number = 11), valine (total amount = 10), glycine (total number = 9), asparagine acid (total number = 9) and threonine (total number = 8). At the same time, the highest amount of correlations was between TC level and platelets AA (total

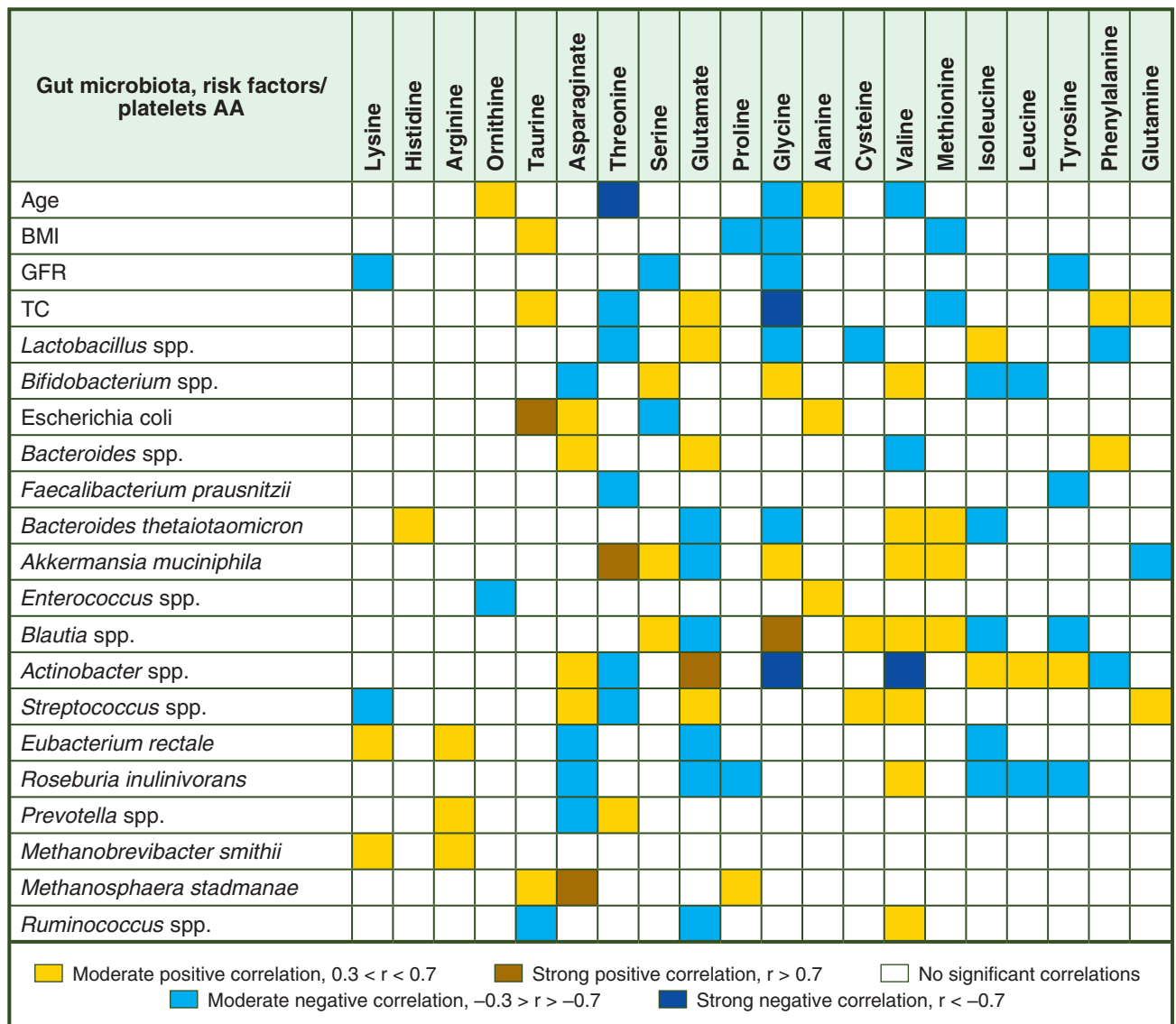


Figure 3

number = 7). Strong correlations ( $P < 0.05$ ) were found between: taurine and *Escherichia coli* ( $r = 0.714$ ), asparaginate and *Methanosphaera stadmanae* ( $r = 0.716$ ), threonine and age ( $r = -0.727$ ), threonine and *Akkermansia muciniphila* ( $r = 0.703$ ), glutamate and *Actinobacter* spp. ( $r = 0.744$ ), glycine and total cholesterol ( $r = -0.715$ ), glycine and *Blautia* spp. ( $r = 0.708$ ), glycine and *Actinobacter* spp. ( $r = -0.769$ ), valine and *Actinobacter* spp. ( $r = -0.736$ ). All correlations are shown in the Fig. 3.

## Discussion

Unfortunately, it is no evidence about platelets AA spectrum in patients with AF and CAD. But, due to literature data, platelets AA profile changes are present for their risk factors, as diabetes mellitus [15], etc. So, platelets AA spectrum in patients with AF and CAD was checked first time in our work.

The role of platelets in AF pathogenesis is undoubted. Such platelets morphological and functional characteristics as platelet count, mean platelets volume, platelet distribution width, platelet factor 4, beta thromboglobulin and p-selectin are closely linked with AF paroxysm occurrence and consequent stroke. Platelets volume, distribution and factors of activity are significantly higher, but platelets count is lower in AF patients. But it is still no evidence about deep pathophysiological plot of this changes [4]. Moreover, platelets condition plays an important role in myocardial inflammation and regulates myocardial reperfusion in during myocardial ischemia [16]. It means, platelets characteristics in patients with AF and CAD are interesting pathogenetic aim for investigations.

According to the latest data, BCAA (leucine, isoleucine, valine) takes part in platelets activation. Isoleucine, leucine and valine concurrently used BCAA aminotransferase and dehydrogenase in their metabolism. In our work significant increasing isoleucine and leucine platelets levels in AF patients was present. At the same time valine was significantly decreased, that can be explained by highly increased valine metabolism in activated platelets. In the animal experiment  $\alpha$ -ketoisovaleric acid, which is valine catabolite, is able to activate platelets. Also, BCAA involved in the integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3-mediated bidirectional signaling pathway which can modulate platelets activation. Moreover, BCAAs enhanced propionylation of tropomodulin-3 what can lead for platelets hyperactivity [17]. So, role of AA metabolism in AF paroxysm formation in CAD patients is undoubted.

Gut microbiota composition is an important part of human health. Its influence on the host life is made by its metabolites, including fecal SCFA. They are presented mainly by acetic, propionic, butyric, valeric acids. BCAA and SCFA are strongly correlated with each other [18]. SCFA, especially valerate and butyrate, are also able to increase platelets activity. On the other hand, high level of fecal butyrate increases permeability of intestinal cellular barrier. CAD is commonly associated with low fecal SCFA, especially butyrate [19]. Due to the animal studies, SCFA production is associated with *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Actinobacter*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Bilophila*, *Coproccoccus* species [20]. In our study, also *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Actinobacter*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Blautia*, *Akkermansia* are significantly correlated with BCAAs.

On the other hand, glycine, serine, threonine, taurine platelets levels were significantly higher in patients with AF and CAD in our study. By the animal studies, glycine reduces platelets aggregation by activating calcium flux through glycine-gated chlorine channels in white blood cells, macrophages and platelets [21]. Glycine deficiency leads to hyperlipidemia by some data. In our study also, total cholesterol plasma level and platelets glycine level were significantly correlated. *Clostridia*, *Actinobacteria*, *Bacteroides* are associated with glycine level reduction. In our study *Actinobacter* spp. and *Bacteroides thetaiotaomicron* have significantly negative correlations with platelets glycine levels. Glycine and serine exchange are closely linked. Threonine is also a known glycine resort in microbial and human metabolism [22].

So, gut microbiota and platelets AA profile have strong connections what approved by appearance of strong correlations between their components: taurine and *Escherichia coli* ( $r = 0.714$ ), asparaginate and *Methanosphaera stadmanae* ( $r = 0.716$ ), threonine and *Akkermansia muciniphila* ( $r = 0.703$ ), glutamate and *Actinobacter* spp. ( $r = 0.744$ ), glycine and *Blautia* spp. ( $r = 0.708$ ), glycine and *Actinobacter* spp. ( $r = -0.769$ ), valine and *Actinobacter* spp. ( $r = -0.736$ ). By the animal studies, taurine assimilation is closely linked with *Escherichia coli* metabolism. Also, taurine assimilation by *Escherichia coli* depends by the iron presence and SCFA content [23]. Asparaginic acids exchange is closely connected with archaea activity and is crucial for their metabolism [24]. *Akkermansia muciniphila* is widely discussed as a new probiotic bacterium. Threonine supplementation promotes its proliferation in rats and in human feces [25]. *Blautia* spp. is an also promising discussed new probiotic. Its decrease is linked with glycine metabolism in animal studies. *Blautia* spp. and glycine are decrease in aging and low fibers diet, also in animal models [26]. In *Actinobacter* spp. glycine derived pathways are N-oxygenase and amino acid-carrier protein ligase, which regulates bacterial biosynthesis and genes activity [27]. On the one hand, increase of BCAA is commonly associated with metabolic disorders (diabetes mellitus, dyslipidemia) [12], also *Actinobacter* spp. have proatherosclerotic and proinflammatory properties [28]. But *Actinobacter* spp. includes variety of species, which influenced in BCAA metabolism in different way. Some of them use valine in the top of metabolites in connection with  $\gamma$ -aminobutyric acid [29], what can explain obtained strong negative connections between valine and *Actinobacter* spp. obtained in our study.

In conclusion, gut microbiota is directly linked with platelets amino acids profile. Gut microbiota composition answer for intestinal amino acids exchange, what plays crucial role for all human organism. Probiotics administration can modulate not only gut microbiota composition, but also amino acids profile. Because they improved amino acids and minerals absorption from the nutrients, decres inflammation, normalize lipids exchange [30]. Of course, the type of used probiotic is important and should be performed individually [31]. Moreover, by the latest data some amino acids have strong probiotic properties. For example, in animal studies glycine can decrease endotoxin production, improve anti-inflammatory response, increase non-pathogenic *Escherichia coli* production, potentiate *Lactobacterium* and *Bifidobacterium* activity, etc. [32, 33]. In our study glycine also

had the largest number of the strong correlations with gut microbiota composition. So, glycine can be used as a promising component in probiotic treatment strategy for patients with CAD and AF.

## Conclusions

Platelet amino acids spectrum and gut microbiota composition in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation are closely linked:

1. Significant increasing isoleucine (10.73 %), leucine (12.63 %) and decreasing threonine (23.05 %), serine (5.06 %), glycine (32.21 %) and valine (30.83 %) platelets levels in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation was found ( $P < 0.05$ ).

2. Significant increasing *Bacteroides* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Actinobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Ruminococcus* spp. and decreasing *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium rectale* in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation was determined ( $P < 0.05$ ).

3. Platelets glutamine acid, valine, glycine, asparagine acid, threonine had the highest number of significant correlations with gut microbiota species ( $P < 0.05$ ).

4. *Actinobacter* spp., *Blautia* spp., *Streptococcus* spp., *Akkermansia muciniphila* and *Roseburia inulinivorans* had the most pronounced amount of significant correlations with platelets amino acids ( $P < 0.05$ ).

5. Strong correlations were found between ( $P < 0.05$ ): taurine and *Escherichia coli* ( $r = 0.714$ ), asparagine and *Methanosphaera stadmanae* ( $r = 0.716$ ), threonine and age ( $r = -0.727$ ), threonine and *Akkermansia muciniphila* ( $r = 0.703$ ), glutamate and *Actinobacter* spp. ( $r = 0.744$ ), glycine and total cholesterol ( $r = -0.715$ ), glycine and *Blautia* spp. ( $r = 0.708$ ), glycine and *Actinobacter* spp. ( $r = -0.769$ ), valine and *Actinobacter* spp. ( $r = -0.736$ ).

## References

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1. 42(5). 373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14. 41(3). 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Michniewicz E., Młodawska E., Lopatowska P., Tomaszuk-Kazberuk A., Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease — Double trouble. *Advances in Medical Sciences [Internet]*. 2018 Mar 1. 63(1). 30-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28818746>.
- Liu X., Yu S., Liang T., Chen L., Zhang H. Mean Platelet Volume to Platelet Count Ratio Predicts Left Atrial Stasis in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Int J Gen Med*. 2023 Mar 3. 16. 847-858. doi: 10.2147/IJGM.S395305.
- Li D., Li Y., Ding H., Wang Y., Xie Y., Zhang X. Cellular Senescence in Cardiovascular Diseases: From Pathogenesis to Thera-

peutic Challenges. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Oct 23. 10(10). 439. doi: 10.3390/jcdd10100439.

6. De Simone I., Baaten C.C.F.M.J., Gibbins J.M., et al. Repeated platelet activation and the potential of previously activated platelets to contribute to thrombus formation. *J Thromb Haemost*. 2023 May. 21(5). 1289-1306. doi: 10.1016/j.jtha.2023.01.006.

7. Ishii M., Kaikita K., Yasuda S., et al. AFIRE Investigators. Risk prediction score for clinical outcome in atrial fibrillation and stable coronary artery disease. *Open Heart*. 2023 May. 10(1). e002292. doi: 10.1136/openhrt-2023-002292.

8. Palmu J., Börschel C.S., Ortega-Alonso A., et al. Gut microbiome and atrial fibrillation — results from a large population-based study. *EBioMedicine*. 2023 May. 91. 104583. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104583.

9. Al-Kaisey A.M., Figgitt W., Hawson J., Mackay F., Joseph S.A., Kalman J.M. Gut Microbiota and Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Mechanisms and Therapies. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2023 Apr 19. 12. e14. doi: 10.15420/aer.2022.33.

10. Rashid S., Noor T.A., Saeed H., et al. Association of gut microbiome dysbiosis with the progression of atrial fibrillation: A systematic review. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2023 Jul. 28(4). e13059. doi: 10.1111/anec.13059. Epub 2023 Mar 20.

11. Scopelliti F., Cattani C., Dimartino V., Mirisola C., Cavani A. Platelet Derivatives and the Immunomodulation of Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 28. 23(15). 8370. doi: 10.3390/ijms23158370.

12. Duttaroy A.K. Role of Gut Microbiota and Their Metabolites on Atherosclerosis, Hypertension and Human Blood Platelet Function: A Review. *Nutrients*. 2021 Jan 3. 13(1). 144.

13. Meeusen J.W., Kasozi R.N., Larson T.S., Lieske J.C. Clinical Impact of the Refit CKD-EPI 2021 Creatinine-Based eGFR Equation. *Clin Chem*. 2022 Mar 31. 68(4). 534-539. doi: 10.1093/clinchem/hvab282.

14. Faizi Nafis, Yasir Alvi. *Biostatistics Manual for Health Research. Elsevier: A Practical Guide to Data Analysis. Elsevier Science; 2023. 290 p.*

15. Chen D., Zhao X., Sui Z., et al. A multi-omics investigation of the molecular characteristics and classification of six metabolic syndrome relevant diseases. *Theranostics*. 2020 Jan 12. 10(5). 2029-2046. doi: 10.7150/thno.41106.

16. Schütte J.P., Manke M.C., Hemmen K., et al. Platelet-Derived MicroRNAs Regulate Cardiac Remodeling After Myocardial Ischemia. *Circ Res*. 2023 Mar 31. 132(7). e96-e113. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.322459.

17. Xu Y., Jiang H., Li L., et al. Branched-Chain Amino Acid Catabolism Promotes Thrombosis Risk by Enhancing Tropomodulin-3 Propionylation in Platelets. *Circulation*. 2020 Jul 7. 142(1). 49-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043581.

18. Ramos-Garcia V., Ten-Doménech I., Moreno-Giménez A., et al. GC-MS analysis of short chain fatty acids and branched chain amino acids in urine and faeces samples from newborns and lactating mothers. *Clin Chim Acta*. 2022 Jul 1. 532. 172-180. doi: 10.1016/j.cca.2022.05.005.

19. Anderson G., Rodriguez M., Reiter R.J. Multiple Sclerosis: Melatonin, Orexin, and Ceramide Interact with Platelet Activation Coagulation Factors and Gut-Microbiome-Derived Butyrate in the Circadian Dysregulation of Mitochondria in Glia and Immune Cells. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 5. 20(21). 5500. doi: 10.3390/ijms20215500.

20. Mesnage R., Grundler F., Schwiertz A., Le Maho Y., Wilhelmi de Toledo F. Changes in human gut microbiota composition are linked to the energy metabolic switch during 10 d of Buchinger fasting. *J Nutr Sci*. 2019 Nov 12. 8. e36. doi: 10.1017/jns.2019.33.

21. Karolczak K., Guligowska A., Kostanek J., Soltysik B., Kostka T., Watala C. The amino acid content in the daily diet of seniors negatively correlates with the degree of platelet aggregation in a sex- and agonist-specific manner. *Aging (Albany NY)*. 2022 Aug 19. 14(18): 7240–7262. doi: 10.18632/aging.204229.
22. Rom O., Liu Y., Liu Z., et al. Glycine-based treatment ameliorates NAFLD by modulating fatty acid oxidation, glutathione synthesis, and the gut microbiome. *Sci Transl Med*. 2020 Dec 2. 12(572): eaaz2841. doi: 10.1126/scitranslmed.aaz2841.
23. Nishikawa M., Shen L., Ogawa K. Taurine dioxygenase (*tauD*)-independent taurine assimilation in *Escherichia coli*. *Microbiology (Reading)*. 2018 Nov. 164(11): 1446–1456. doi: 10.1099/mic.0.000723.
24. Lubkowski J., Wlodawer A. Structural and biochemical properties of L-asparaginase. *FEBS J*. 2021 Jul. 288(14): 4183–4209. doi: 10.1111/febs.16042.
25. Miyata T., Mizushima T., Miyamoto N., et al. Skate-skin mucin, rich in sulfated sugars and threonine, promotes proliferation of *Akkermansia muciniphila* in feeding tests in rats and in vitro fermentation using human feces. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2022 Feb 24. 86(3): 397–406. doi: 10.1093/bbb/zbac003.
26. Kadyan S., Park G., Wang B., Nagpal R. Dietary fiber modulates gut microbiome and metabolome in a host sex-specific manner in a murine model of aging. *Front Mol Biosci*. 2023 Jun 15. 10: 1182643. doi: 10.3389/fmolb.2023.1182643.
27. He H.Y., Ryan K.S. Glycine-derived nitronates bifurcate to O-methylation or denitrification in bacteria. *Nat Chem*. 2021 Jun. 13(6): 599–606. doi: 10.1038/s41557-021-00656-8.
28. Khan I., Khan I., Jianye Z., et al. Exploring blood microbial communities and their influence on human cardiovascular disease. *J Clin Lab Anal*. 2022 Apr. 36(4): e24354. doi: 10.1002/jcla.24354.
29. Ma Q., Mo X., Zhang Q., et al. Comparative metabolomic analysis reveals different evolutionary mechanisms for branched-chain amino acids production. *Bioprocess Biosyst Eng*. 2020 Jan. 43(1): 85–95. doi: 10.1007/s00449-019-02207-5.
30. Jäger R., Mohr A.E., Carpenter K.C., et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: Probiotics. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019 Dec 21. 16(1): 62. doi: 10.1186/s12970-019-0329-0.
31. Zhai L., Wu J., Lam Y.Y., Kwan H.Y., Bian Z.X., Wong H.L.X. Gut-Microbial Metabolites, Probiotics and Their Roles in Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 27. 22(23): 12846. doi: 10.3390/ijms222312846.
32. Ciszewski A., Jarosz Ł., Marek A., Michalak K., Grądzki Z., Kaczmarek B., Rysiak A. Effect of combined in ovo administration of zinc glycine chelate (Zn-Gly) and a multistrain probiotic on the modulation of cellular and humoral immune responses in broiler chickens. *Poult Sci*. 2023 Sep. 102(9): 102823. doi: 10.1016/j.psj.2023.102823.
33. Hirayama S., Nakao R. Glycine significantly enhances bacterial membrane vesicle production: a powerful approach for isolation of LPS-reduced membrane vesicles of probiotic *Escherichia coli*. *Microb Biotechnol*. 2020 Jul. 13(4): 1162–1178. doi: 10.1111/1751-7915.13572.

Received 02.10.2023

Revised 14.10.2023

Accepted 23.10.2023 ■

**Information about authors**

Iryna Melnychuk, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ira.merkulova45@gmail.com; phone: +380(50)2893355; https://orcid.org/0000-0002-0659-1476

Sharayeva M.L., PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, email: malesha.kyiv@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-8891-7336

Kramarova V.N., MD, PhD, Professor at the Department of Internal Medicine 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, email: victoriia.kramarova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2978-3320

Lyzogub V.H., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, email: vglizogub@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-3603-7342

**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.

**Perspectives of subsequent scientific research.** Platelets amino acids profile and gut microbiota composition correction will be interesting approach for further investigations.

**Information about funding.** This study did not receive external funding. The study was done according the department scientific research work "Changes in protein, carbohydrate and lipid metabolism in patients with coronary heart disease and arterial hypertension with heart rhythm disorders, possibilities of drug correction" 2021–2023 (state registration number 0121U108875)

**Authors' contribution.** Lyzogub V.H. — concept and methodology; Sharayeva M.L., Kramarova V.N. — review; Melnychuk I.O. — data collection, analysis, review, writing and administration.

Мельничук І.О., Шараєва М.Л., Крамарова В.Н., Лизогуб В.Г.  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

### Амінокислотний спектр тромбоцитів та мікробіом кишечника, їх зв'язок у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та фібриляцією передсердь

**Резюме. Актуальність. Мета роботи:** виявити зв'язок між амінокислотним (АК) спектром тромбоцитів і складом мікробіоти кишечника в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) й фібриляцією передсердь (ФП) та оцінити його. **Матеріал та методи.** У дослідження було включено 300 пацієнтів. Їх розподілили на 3 групи: першу — 149 осіб з ІХС без аритмій, другу — 124 пацієнти з ІХС та пароксизмом ФП і контрольну групу — 27 пацієнтів без ІХС та аритмій. Рівень АК тромбоцитів визначали методом іонообмінної рідинної колонкової хроматографії. Склад кишкової мікробіоти оцінювали шляхом 16-S рНК секвенування. **Результати.** У пацієнтів із ІХС та ФП було виявлено значне підвищення рівня ізолейцину (10,73 %), лейцину (12,63 %) і зниження рівня треоніну (23,05 %), серину (5,06 %), гліцину (32,21 %) і валіну (30,83 %)

тромбоцитів ( $P < 0,05$ ). Також зареєстровано збільшення кількості *Bacteroides* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Actinobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Ruminococcus* spp. і зниження *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium rectale* ( $P < 0,05$ ). Плутамінова кислота, валін, гліцин, аспарагінова кислота, треонін мали найвищу кількість значущих кореляцій зі складом кишкової мікробіоти ( $P < 0,05$ ). *Actinobacter* spp., *Blautia* spp., *Streptococcus* spp., *Akkermansia muciniphila* та *Roseburia inulinivorans* мали найбільше значущих кореляцій з АК тромбоцитів ( $P < 0,05$ ). **Висновки.** Амінокислотний спектр тромбоцитів і склад мікробіоти кишечника в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та фібриляцією передсердь тісно пов'язані.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця; фібриляція передсердь; амінокислоти; тромбоцити; склад мікробіоти кишечника

УДК 616.348-002.44-053.2:616.345-018.7

Денисова М.Ф., Букулова Н.Ю., Арчакова Т.М.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової»,  
м. Київ, Україна

## Стан епітеліального бар'єра слизової оболонки товстої кишки в дитини, хворої на виразковий коліт: клінічний випадок

**Резюме.** Виразковий коліт (ВК), хронічне прогресуюче автоімунне запальне захворювання слизової оболонки товстої кишки, є актуальною проблемою дитячої гастроентерології, медико-соціальна значимість якої визначається неконтрольованим ростом його поширеності серед дитячого населення в усіх країнах світу, високим ризиком тяжких ускладнень, ранньою інвалідизацією. У розвитку хвороби найбільшої значущості набувають генетичні фактори, фактори зовнішнього середовища, стан мікробіоти, щільність епітеліального бар'єра слизової оболонки кишечника, дерегуляція імунологічних реакцій. На сучасному етапі ВК характеризується хронічним рецидивуючим/безперервно рецидивуючим перебігом, раннім дебютом, повільним розвитком основних клінічних ознак хвороби (абдомінальний біль, ректальна кровотеча, зміна частоти й консистенції випорожнень, наявність позакишкових симптомів). Наведено клінічне спостереження пацієнта з хронічним рецидивуючим перебігом ВК, лікування якого протягом 3 років згідно з рекомендаціями ESPGHAN (2018) не дало змоги отримати стійку ремісію захворювання. Оцінка стану епітеліального бар'єра кишечника виявила суттєві зміни експресії основних компонентів слизу — синтезуючих (MUC2), мембрано-асоційованих (MUC4) муцинів, треоїлового пептиду (TFF3), їх патогенетичну значимість у прогресуванні хвороби, доцільність оцінки епітеліального бар'єра кишечника під час моніторингу хворої дитини з ВК.

**Ключові слова:** виразковий коліт; діти; епітеліальний бар'єр; муцини; треоїловий фактор

### Вступ

Виразковий коліт (ВК), хронічне прогресуюче автоімунне запальне захворювання слизової оболонки (СО) товстої кишки, є актуальною проблемою дитячої гастроентерології, медико-соціальна значимість якої визначається неконтрольованим ростом його поширеності серед дитячого населення в усіх країнах світу, високим ризиком тяжких ускладнень, ранньою інвалідизацією [1–4].

Серед багатьох актуальних напрямків цієї важливої проблеми недостатньо висвітленими на сьогодні залишаються питання ефективності базисної терапії ВК на всіх етапах надання пацієнтам медичної допомоги.

Міжнародними й вітчизняними протоколами лікування ВК у дітей чітко сформульовані його принципи, а саме використання препаратів 5-АСК (месалазин) при легких і середньотяжких формах хвороби як для індук-

ційної, так і для підтримуючої терапії; системних кортикостероїдів (преднізолон, метилпреднізолон) — для індукційної терапії високоактивних форм ВК; тіопуринів (азатиоприн, 6-меркаптопурин) — з метою підтримки стійкої ремісії, антагоністів фактора некрозу пухлини альфа (інфліксимаб, адаліумаб) — за відсутності ефекту від призначення кортикостероїдів.

Головною метою лікування ВК є досягнення стійкої ремісії шляхом загоєння слизової оболонки кишечника. Доведено, що відсутність або неповне її відновлення вірогідно підвищують ризик рецидиву хвороби, низьку резистентність до потенціальних тригерів запального процесу, погіршують прогноз перебігу захворювання і якість життя пацієнтів [9–11].

Як загоєвання СО товстої кишки слід розцінювати такий її стан, який як макроскопічно, так і гістологічно еквівалентний такому в здорової людини [10].

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

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

Для кореспонденції: Нана Букулова, к.м.н., науковий співробітник відділу хвороб органів травлення, Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: nusichka77@gmail.com

For correspondence: Nana Bukulova, PhD, Researcher of the Department of Diseases of Digestive Organs, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: nusichka77@gmail.com

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

Для оцінки стану слизової оболонки кишечника запропоновано низку клініко-лабораторних, інструментальних і гістологічних маркерів, до яких у педіатричній практиці належать індекс клінічної активності ВК (PUSAI), лабораторні показники (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), тромбоцитоз, С-реактивний білок (СРБ), фекальний кальпротектин), ендоскопічні індекси (Rachmilewitz, Мейо), гістологічні маркери (шкала І.В. Василенко) [12, 24].

Останнім часом прогнозування стабільної ремісії ВК пов'язують з відновленням резистентності слизового бар'єра кишечника, порушеної внаслідок структурно-функціональних змін пре- і епітеліальних ланцюгів слизового бар'єра товстої кишки, зменшення синтезу і щільності слизу, які забезпечують її толерантність до антигенів різної етіології та захист проти патогенної та умовно-патогенної мікрофлори кишечника [4, 14–16].

Відомо, що міцність СО товстої кишки забезпечується різними факторами, серед яких важливу роль відіграють такі компоненти слизу, як секреторні (MUC2), мембраноасоційовані (MUC4) муцини, сімейство трефойлових факторів, а саме інтестинальний трефойловий фактор 3 (TFF3) [4, 18–20].

Секреторний муцин, який продукується келихоподібними клітинами слизової оболонки кишечника, є основним структурним компонентом внутрішнього шару слизу, що покриває епітеліальну вистилку товстої кишки. Трансмембранні муцини (MUC1, MUC4, MUC12 та ін.) формують щільний шар на апікальній поверхні епітеліальних клітин, підсилюючи захисні властивості слизового бар'єра кишечника [14, 16, 21, 28].

Ще одним важливим фактором захисту СО кишечника є інтестинальний трефойловий фактор 3, який виявляється в місцях локалізації муцинів і бере участь не тільки в резистентності епітеліального бар'єра, але й у регенерації слизової оболонки товстої кишки шляхом зміцнення зв'язків глікопротеїнових муцинів слизового бар'єра [17, 25].

За даними літератури і власними дослідженнями, у хворих на ВК у періоді загострення встановлено зниження спроможності епітеліоцитів до синтезу слизу, втрата його щільності, низька експресія основних компонентів слизу секреторних і мембраноасоційованих муцинів і TFF3 [4, 5, 9, 19, 26, 28].

Враховуючи, що в доступній нам педіатричній літературі ми не знайшли публікацій щодо стану епітеліального бар'єра СО кишечника в динаміці лікування дітей з ВК, наводимо власне спостереження, метою якого була оцінка стану кишкового бар'єра при ВК за показниками MUC2, MUC4, TFF3 у слизовій оболонці товстої кишки.

Пацієнт Ц., 12 років (історія хвороби № 3133), надійшов у відділення старшого дитинства ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» зі скаргами на абдомінальний біль, зниження апетиту, неоформлені випорожнення з домішками крові, слизу частотою 7–8 разів на добу з нічними епізодами, субфебрилітет, втрату маси тіла до 4 кг за останній місяць, швидку втомлюваність, слабкість.

**Anamnesis vitae.** Дитина друга в сім'ї, народився в строк, вага при народженні 4200 г, зріст 52 см. На груд-

ному вигодуванні знаходився до 2 років, перший прикорм овочевий із 6 місяців. Зростав і розвивався за віком, щеплення згідно з календарем. Зі слів матері, дитина часто хворіла на гострі бронхіти, спостерігалась алергічна реакція на хліб, мед. Сімейний анамнез обтяжений онкологічними хворобами (рак шлунка в бабусі з боку матері).

**Anamnesis morbid.** Хворіє 3 роки; захворів гостро після перенесеної гострої респіраторної вірусної інфекції; дебют захворювання характеризувався частими рідкими випорожненнями з домішками крові й слизу, абдомінальними болями, субфебрилітетом, болями в попереково-крижовому відділі, зниженням маси тіла; пацієнт лікувався амбулаторно: антибактеріальна терапія, ферментні препарати, пробіотики — без позитивної динаміки, що обґрунтувало звернення дитини у відділення старшого дитинства з метою обстеження і встановлення діагнозу.

За сукупністю клініко-анамнестичних даних, результатів лабораторних, ендоскопічних, морфологічних досліджень, проведених відповідно до затвердженого МОЗ України протоколу діагностики та лікування запальних захворювань кишечника (ЗЗК), діагностовано: виразковий коліт, тотальний, період загострення, висока активність. Залізодефіцитна анемія I ступеня.

Об'єм лікувальних заходів включав модулен в індивідуальному дозуванні, метилпреднізолон *per os* 40 мг/добу (з розрахунку 1 мг/кг маси тіла), месалазин 3 г/добу, тардиферон (1 пігулка на добу), кальцимін (1 пігулка на добу).

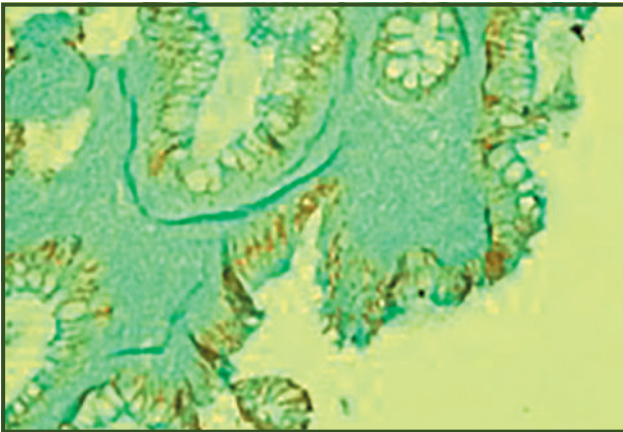
У подальшому протягом двох років загострення хвороби на тлі підтримуючої терапії месалазином з розрахунку 30 мг/кг маси тіла спостерігались двічі на рік. Тригер захворювання встановлено не було. Курс системних кортикостероїдів у дозі 1,5 мг/кг маси тіла *per os* у поєднанні з месалазином у дозі 60 мг/кг маси тіла в періоді загострення з поступовим зниженням його дози до 30 мг/кг проводився лише один раз, що було обґрунтовано високою активністю клініко-ендоскопічних і морфологічних ознак виразкового коліту.

Під час прийому системних кортикостероїдів часто відзначалися болі в попереково-крижовому відділі хребта. Була проведена денситометрія, діагностовано остеопороз I ступеня. Рекомендовано носіння ортопедичного корсета, прийом препарату кальцію — кальцій-Д3 нікомед 250 мг 3 рази на добу.

**Status praesens objectives.** При огляді загальний стан хворого середньої тяжкості, дитина у свідомості, на огляд реагує адекватно. Шкірні покриви бліді, сухі, видимі слизові оболонки звичайного кольору, периферичні лімфовузли не збільшено. Пацієнт астеничної статури, постава сутула, носить ортопедичний корсет упродовж 6 місяців. Підшкірно-жировий шар, тургор тканин знижений, вага 28 кг, зріст 129 см (індекс маси тіла 18,5 кг/м<sup>2</sup>).

Перкуторно над легеньми ясний легеневиий звук, аускультативно — дихання везикулярне, межі серця відповідають віковій нормі, тони ритмічні, ясні. Язик обкладено білим нальотом, живіт симетричний, незначно здутий, бере участь в акті дихання; видимої перистальтики й контурів петель кишечника на передній черевній стінці немає. При пальпації живіт болючий переважно в правій клубовій ділянці, ділянки товстої



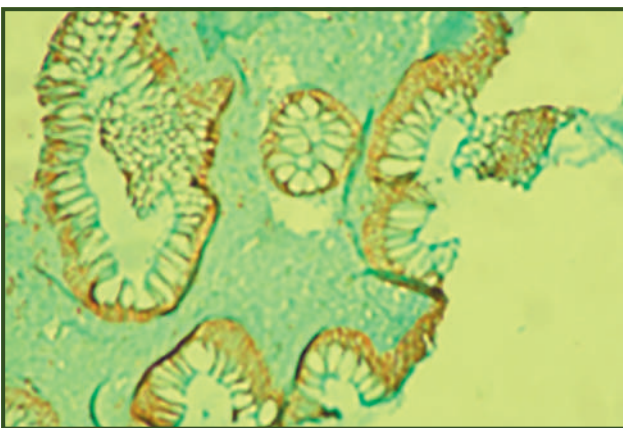


**Рисунок 1** — Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини Ц. з тотальною формою виразкового коліту, період загострення хвороби. Експресія MUC2 відсутня у вакуолях келихоподібних клітин. Помірне забарвлення цитоплазми навколо вакуоль келихоподібних клітин. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами MUC2. Збільшення 10 × 10

кишки пальпаторно звичайних властивостей. Печінка біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Випорожнення кашоподібні (6–7 тип за Брістольською шкалою) з домішками крові, 6 раз на добу, з нічними позивами до одного разу. Сечовипускання достатнє.

Індекс клінічної активності хвороби (PUCAI) становив 55 балів, що відповідало середньотяжкому ступеню активності.

**Лабораторні дослідження.** Загальний аналіз крові: Нь — 90 г/л; ШОЕ — 22 мм/год; лейкоцити —  $16 \times 10^9$ /л; тромбоцити —  $693 \times 10^9$ /л; нейтрофіли паличкоядерні — 10 %. Коагулограма: протромбіновий час — 11,2 с; активність протромбіну за Квіком — 94,9; міжнародне нормалізоване співвідношення — 1,10; фібриноген — 4,36 г/л; фібрин — 20 мг; активний частковий тромбoplastиновий час — 33,0 с; СРБ — 32 мг/л, р-ANCA — 1 : 80, фекальний кальпротектин — 800 мкг/г.



**Рисунок 2** — Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини Ц. з тотальною формою виразкового коліту. Відсутність експресії MUC4 у вакуолях келихоподібних клітин. Помірне забарвлення цитоплазми навколо вакуоль. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами MUC4. Збільшення 10 × 10

За даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини діагностовано ознаки реактивних змін паренхіми печінки, тканини підшлункової залози, наявність мезентеріальних лімфатичних вузлів у правій здухвинній і параумбілікальній ділянці розміром до 14 мм звичайної структури. УЗД кишечника: ознаки запальних змін стінок кишечника, мезаденіту.

Результати денситометрії: структурно-функціональний стан кісткової тканини 0,645–2,3, зниження кісткової маси.

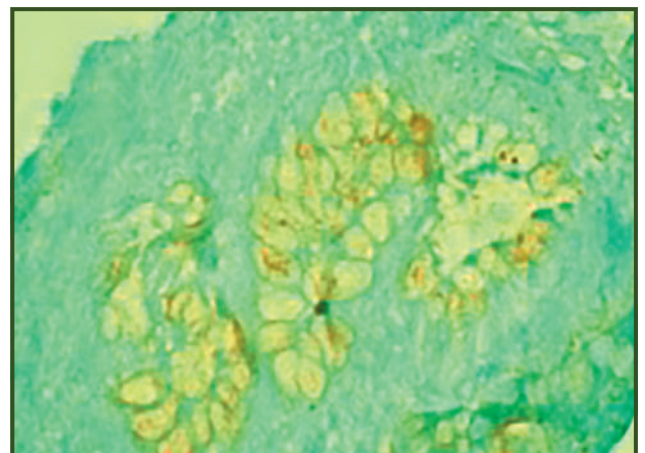
За результатами фіброколоноілеоскопії діагностовано характерні ознаки запально-деструктивного процесу слизової оболонки товстої кишки: набряк, гіперемія, контактна кровоточивість, змазаний судинний рисунок, наявність виразок, ерозій; ендоскопічний індекс Rachmilewitz становив 10 балів, що відповідало високій активності запалення.

При гістологічному дослідженні біоптатів CO товстої кишки виявлені типові критерії її ураження — гіпотрофія CO, наявність ерозій, крипт-абсцесів, порушення архітектоніки крипт, зменшення кількості келихоподібних клітин, фіброз строми. Гістологічна активність за шкалою І.В. Василенко відповідала високому ступеню.

Імуногістохімічне дослідження експресії MUC2 і MUC4 виявило відсутність забарвлення вакуоль келихоподібних клітин на фоні помірної забарвлення цитоплазми (рис. 1, 2).

Експресія TFF3 спостерігалася в келихоподібних клітинах у вигляді слабого забарвлення (1 бал) вакуоль з поширеністю 2 бали (рис. 3).

Пацієнт отримував таке лікування: індивідуальний лікувальний стіл (безмолочний, аглютенний) з урахуванням уподобань хворої дитини, повноцінну ізокалорійну лікувальну суміш по 250 мл 2 рази на добу між прийомами їжі; системні кортикостероїди (метилпреднізолон з розрахунку 1,5 мг/кг маси тіла 3 тижні з поступовим зниженням на 5–2,5 мг щотижня до повної відміни); препарати 5-АСК із розрахунку 40 мг/кг, протіанемічні препарати (мальтофер 5 мл на добу *per os*),



**Рисунок 3** — Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини Ц. з тотальною формою виразкового коліту. Слабка експресія TFF3 у келихоподібних клітинах. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами TFF3. Збільшення 10 × 20

інгібітори протонної помпи (омез 20 мг на добу), прокінетики (мотиліум 3 пігулки на добу, 7 днів), антибіотики (метронідазол 80 мл в/в 2 рази на добу), пробіотики (ентерожерміна 1 флакон 2 рази на добу); вітамінно-мінеральні комплекси.

Пацієнт виписаний на двадцять добу перебування у відділенні з позитивною клініко-лабораторною динамікою.

Повторно дитина надходить у відділення через 6 місяців безперервного лікування, яке включало системні кортикостероїди з поступовим зниженням дози протягом 3 місяців, тіопурини в дозі 75 мг на добу, ферментні, протианемічні препарати, пробіотики за показаннями.

За даними комплексного обстеження пацієнта стійкої ремісії хвороби не було досягнуто — клінічні ознаки відповідали мінімальному ступеню активності (PUSAI — 30 балів), ендоскопічні — помірному (індекс Rachmilewitz — 6 балів); мали місце маркери гостроти запального процесу — лейкоцитоз ( $13,8 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитоз ( $670 \times 10^9/\text{л}$ ), СРБ — 16,1 мг/л, фекальний кальпротектин — 500 мкг/г.

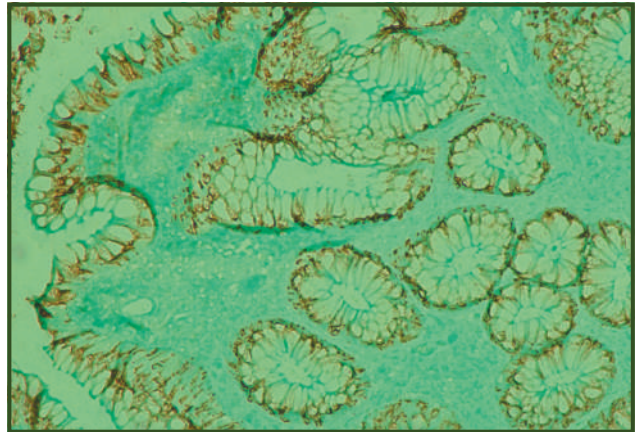
При гістологічному дослідженні біоптатів СО товстої кишки на фоні хронічного запального процесу з ознаками гіпотрофії, порушення архітекτονіки крипт, зменшення кількості келихоподібних клітин були виявлені прояви активності запального процесу — ерозії в слизових оболонках, виражена дифузна запальна інфільтрація власної пластинки з наявністю еозинофілів і нейтрофілів.

Не було встановлено і нормалізації показників епітеліального бар'єра СО кишечника — експресія MUC2 була відсутня в більшості вакуоль келихоподібних клітин; експресія MUC4, як і до лікування, характеризувалася відсутністю забарвлення вакуоль келихоподібних клітин (0 балів); експресія TFF3 у келихоподібних клітинах спостерігалася у вигляді помірного (2 бали) і вираженого (3 бали) в низці випадків забарвлення їх вакуоль (рис. 4–6).

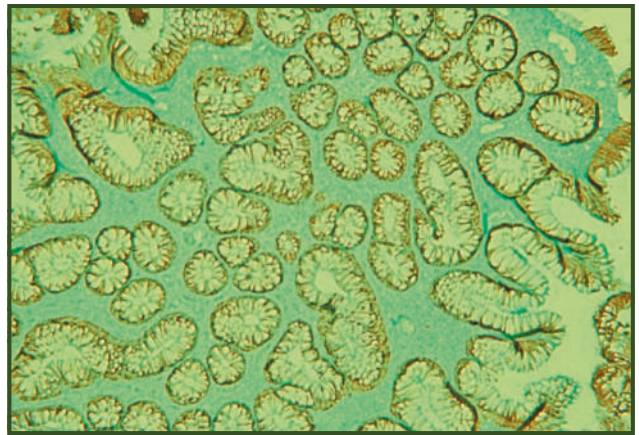
Отже, дані катамнестичного спостереження пацієнта з тривалим хронічним рецидивуючим перебігом ВК засвідчили відсутність досягнення ремісії захворювання, що підтверджувалось як наявністю клініко-лабораторної та ендоскопічної активності ВК, так і відсутністю відновлення порушених структурно-функціональних змін СО кишечника та її епітеліального бар'єра. А саме: зберігалася деструкція його муцинового прошарку, особливо за рахунок щільного компонента, сформованого MUC4, що поряд з відсутністю експресії MUC2 у поверхневому епітелії та порушенням взаємозв'язку між TFF3 і муцинами може розглядатися як одна з патогенетичних ланок прогресування хвороби, вагомих факторів ризику розвитку більш глибоких деструктивних змін слизової оболонки, предиктор клінічного рецидиву.

## Обговорення

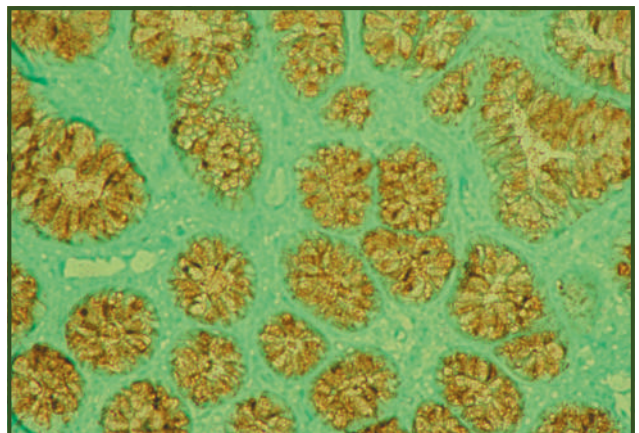
Наведений клінічний випадок довготривалого перебігу ВК у дитини підтверджує існуючу точку зору щодо значення даної патології як надзвичайно тяжкого запального захворювання кишечника, яке потребує не лише постійного динамічного моніторингу клініко-лабораторних, ендоскопічних і гістологічних даних, але й оцінки



**Рисунок 4** — Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини Ц. з тотальною формою виразкового коліту. Відсутність експресії MUC2 в більшості вакуоль келихоподібних клітин. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами MUC2. Збільшення 10 × 10



**Рисунок 5** — Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини Ц. з тотальною формою виразкового коліту. Відсутність експресії MUC4 у вакуолях келихоподібних клітин. Помірне забарвлення цитоплазми навколо вакуоль. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами MUC4. Збільшення 10 × 5



**Рисунок 6** — Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини Ц. з тотальною формою виразкового коліту. Помірна експресія TFF3 у келихоподібних клітинах (2 бали). Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами TFF3. Збільшення 10 × 10

стану епітеліального бар'єра товстої кишки як важливого прогностичного маркера прогресування хвороби.

Обґрунтуванням доцільності проведення дослідження слугували дані літератури відносно висвітлення ролі цитопротективного бар'єра СО шлунково-кишкового тракту в патогенезі хвороб органів травлення.

Натепер завдяки численним клініко-експериментальним роботам сформувався чітке уявлення про епітеліальний бар'єр СО товстої кишки, який складається зі шару слизу, глікокаліксу і власної епітеліальної висилки і створює міцний бар'єр для бактерій і великих молекул, бере участь в регуляції імунних реакцій і коменсальної мікрофлори.

Сьогодні увага дослідників прикута до вивчення стану шарів кишкового слизу, а саме розрідженого, що складається зі щільної сітчастої мережі MUC2 і захищає від мікробної інвазії, ендо- та екзогенних подразників. Не меншу значимість у захисті СО кишечника мають розташовані в апікальних мембранах епітеліальних клітин MUC4 — основні компоненти надмембранного комплексу, що бере участь у створенні клітинних контактів. Крім муцинів до складу слизу входять треоїлові пептиди (в слизу товстої кишки — TFF3), які відповідають за еластичні властивості слизу.

Згідно з отриманими нами даними, у дитини з довготривалим рецидивуючим перебігом ВК у періоді загострення хвороби встановлено суттєвий дефект захисного бар'єра кишечника, на що вказувало зменшення загальної кількості келихоподібних клітин, відсутність експресії як синтезуючих, так і мембраноасоційованих муцинів на тлі недостатньої компенсаторної експресії треоїлового фактора (TFF3). Важливо, що встановлені зміни визначених муцинів і треоїлового пептиду збіглися з клініко-ендоскопічною та морфологічною активністю ВК упродовж всього терміну спостереження за хворим і дали підставу вважати, що встановлена проникність СО кишечника була значущим фактором у підтримці й рецидивуванні запального процесу.

Отже, отримані результати свідчать, що тривалий перебіг ВК у нашого пацієнта супроводжувався суттєвими змінами як розрідженого, так і щільного шарів слизу, аж до їх виснаження за відсутності компенсаторних механізмів захисту епітеліального бар'єра. Втрата толерантності до бактеріальних, харчових та інших антигенів, порушення складу мікробіому, дефекти імунних реакцій хворої дитини як наслідок деструкцій захисних факторів СО товстої кишки можуть розглядатися як важливий ланцюг патофізіологічного процесу при ВК у дітей.

Отримані дані свідчать на користь суттєвої ролі порушень захисного бар'єра СО кишечника в патогенезі ВК у дитячому віці й обґрунтовують доцільність використання показників стану епітеліального бар'єра також як маркера оптимізації тактики лікування хронічних рецидивуючих форм ВК, а саме вибору терміну призначення препаратів біологічної терапії.

Наведені в статті імуногістохімічні дослідження є надзвичайно дорогим обстеженням, яке в Україні ще не може бути впроваджене як один із ключових методів діагностики стану слизового бар'єра при ЗК. У зв'язку з цим для оцінки стану резистентності епітеліального бар'єра

товстої кишки можна рекомендувати використання PAS-реакції та реакції з альціановим синім рН 2,5. Результати реакції оцінюються залежно від ступеня забарвлення епітеліальних клітин і визначаються кількістю плюсів: + — слабо виражена інтенсивність забарвлення; ++ — помірно виражене забарвлення; +++ — виражене забарвлення. Слабо або помірно виражене забарвлення вказує на зменшення синтезу слизу, втрату його в'язкопружності.

## Висновки

1. Наведений клінічний випадок демонструє складності лікування дитини з рецидивуючим перебігом виразкового коліту, що було зумовлено суттєвим порушенням епітеліального бар'єра СО товстої кишки, який сприяв його проникності, втраті толерантності СО щодо різноманітних антигенів, пролонгації змін мікробіоти кишечника, дерегуляції місцевої імунної відповіді.

2. Вивчення стану епітеліального бар'єра СО кишечника в динаміці лікування ВК показало, що порушення захисної його функції може бути одним з факторів, що сприяють прогресуванню запального процесу.

3. Опис спектра гістологічних та імуногістохімічних змін СО товстої кишки в дітей з виразковим колітом у періоді загострення і в катамнезі допоможе практикуючим лікарям своєчасно оптимізувати тактику лікування пацієнтів, зменшити ризик ускладнень, поліпшити прогноз хвороби.

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

**Внесок авторів.** Денисова М.Ф. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Букулова Н.Ю. — концепція і дизайн дослідження, збирання матеріалу; Арчакова Т.М. — обробка гістологічних даних та аналіз.

## Список літератури

1. Денисова М.Ф. Виразковий коліт та діти — складне питання діагностики та лікування. *Здоров'я України. Педіатрія*. 2020. 1(52). 10-11.
2. Денисова М.Ф., Задорожна Т.Д., Букулова Н.Ю., Арчакова Т.М. Стан епітеліального бар'єру товстої кишки у дітей із різними клінічними формами виразкового коліту. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2021. 1(85). 53-61. doi: 10.15574/PP.2021.85.53.
3. Sýkora J. et al. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018. 24(25). 2741-2763. doi: 10.3748/wjg.v24.i25.2741.
4. Kang Y., Park H., Choe B.-H., Kang B. The Role and Function of Mucins and Its Relationship to Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022. 9. 848344. doi: 10.3389/fmed.2022.848344.
5. Dorofeyev A.E. et al. Genetic polymorphism in patients with early and late onset of ulcerative colitis. *Wiad Lek*. 2020. 73(1). 87-90.
6. Nishida A. et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018. 11. 1-10. <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>.
7. Arai K. Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Challenging Field for Pediatric Gastroenterologists. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020 Sep. 23(5). 411-422. doi: 10.5223/pghn.2020.23.5.411.

8. Zhuang X. et al. Gut Microbiota Profile in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Front Pediatr*. 2021 Feb 2. 9. 626232. doi: 10.3389/fped.2021.626232.
9. Дорофеев А.Э., Рассохина О.А. Патогенетическая значимость изменений слизистого барьера толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом. *Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология*. 2011. (367).
10. Lichtenstein G.R. Emerging Prognostic Markers to Determine Crohn's Disease natural History and Improve Management Strategies. *Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb. 6(2). 99-107.
11. Riley S.A., Mani V., Goodman M.J., Dutt S., Herd M.E. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean *Gut*. 1991 Feb. 32(2). 174-8. doi: 10.1136/gut.32.2.174. PMID: 1864537; PMCID: PMC1378803.
12. Василенко И.В. Морфологическая диагностика неспецифического язвенного колита. *Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология*. 2010. (313). <http://www.mif-ua.com/archive/article/11922>.
13. Turner D. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care- an Evidence-Based Guideline from ECCO and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Aug. 67(2). 257-291. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035.
14. Дорофеев А.Э., Василенко И.В., Рассохина О.А. Изменения экспрессии MUC2, MUC3, MUC4, TFF3 в слизистой оболочке толстого кишечника у больных неспецифическим язвенным колитом. *Гастроэнтерология*. 2013. 1(47). 80-84.
15. Fang J. et al. PPAR $\gamma$ : The Central Mucus Barrier Coordinator in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Mar 27. iza273. doi: 10.1093/ibd/iza273.
16. Bankole E. et al. The Relationship between Mucins and Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021 Apr 30. 10(9). 1935. doi: 10.3390/jcm10091935.
17. Kondo S. et al. Downregulation of trefoil factor-3 expression in the rectum is associated with the development of ulcerative colitis-associated cancer. *Oncol Lett*. 2018. 16(3). 3658-3664. doi: 10.3892/ol.2018.9120.
18. Capaldo C.T., Powell D.N., Kalman D. Layered defense: how mucus and tight junctions seal the intestinal barrier. *J Mol Med*. 2017. 95. 927-34. doi:10.1007/s00109-017-1557-x.
19. Hensel K.O. et al. Differential expression of mucosal trefoil factors and mucins in pediatric inflammatory bowel diseases. *Sci Rep*. 2014. 4. 7343. doi:10.1038/srep07343.
20. Nakov R. et al. Serum trefoil factor 3 predicts disease activity in patients with ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019. 23(2). 788-794. doi: 10.26355/eurrev\_201901\_16893.
21. Grondin J.A., Kwon Y.H., Far P.M., Haq S., Khan W.I. Mucins in intestinal mucosal defense and inflammation: learning from clinical and experimental studies. *Front Immunol*. 2020. 11. 2054. doi:10.3389/fimmu.2020.02054.
22. Nakov R. et al. Serum trefoil factor 3 predicts disease activity in patients with ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019. 23(2). 788-794. doi: 10.26355/eurrev\_201901\_16893.
23. Ivković L. et al. IBD phenotype at diagnosis, and early disease-course in pediatric patients in Croatia: data from the Croatian national registry. *Pediatr Res*. 2020. doi:10.1038/s41390-020-0853-2.
24. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br Med J*. 1989. 298. 82-86.
25. Aihara E., Engevik K.A., Montrose M.H. Trefoil factor peptides and gastrointestinal function. *Ann. Rev. Physiol*. 2017. 79. 357-380. doi:10.1146/annurev-physiol-021115-105447.
26. Денисова М.Ф., Задорожна Т.Д., Букулова Н.Ю., Арчакова Т.М. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2021. 1(85). 53-61. doi: 10.15574/PP.2021.85.53.
27. Дорофеев А.Е., Василенко И.В., Дядик О.О. та ін. Морфологічні аспекти діагностики неспецифічного виразкового коліту: сучасний погляд на проблему. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro\\_2017\\_4\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2017_4_5).
28. Shaoul R., Okada Y., Cutz E., Marcon M.A. Colonic expression of MUC2, MUC5AC, and TFF1 in inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004. 38. 488-93. doi: 10.1097/00005176-200405000-00006.

Отримано/Received 02.11.2023

Рецензовано/Revised 15.11.2023

Прийнято до друку/Accepted 24.11.2023

**Information about authors**

Denisova M.F., State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine  
 Nana Bukulova, PhD, Researcher of the Department of Diseases of Digestive Organs, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine  
 Archakova T.M., State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

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

**Authors' contribution.** M.F. Denisova — analysis of the obtained data, writing the text; N.Yu. Bukulova — research concept and design, material collection; T.M. Archakova — histological data processing and analysis.

M.F. Denisova, N.Yu. Bukulova, T.M. Archakova

State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### The state of the epithelial barrier of the mucous membrane of the large intestine in a child with ulcerative colitis: a clinical case

**Abstract.** Ulcerative colitis (UC), a chronic progressive autoimmune inflammatory disease of the colon mucosa, is an urgent problem of pediatric gastroenterology. Its medical and social significance is determined by the uncontrolled increase in the prevalence among the pediatric population in all countries of the world, high risk of severe complications, and early disability. Genetic, environmental factors, the state of the microbiota, the density of the epithelial barrier of the intestinal mucosa, and deregulation of immunological reactions are of greatest importance in the development of the disease. At the present stage, UC is characterized by a chronic recurrent/continuously recurrent course, early onset, and slow development of the main clinical signs (abdominal pain, rectal bleeding, changes

in stool frequency and consistency, extraintestinal symptoms). The article presents the clinical observation of a patient with chronic recurrent UC, whose treatment for 3 years according to the ESPGHAN (2018) guidelines did not lead to a stable remission of the disease. The assessment of the intestinal epithelial barrier showed significant changes in the expression of the main mucus components: synthesizing (MUC2), membrane-associated (MUC4) mucins, trefoil peptide (TFF3), their pathogenetic significance in the progression of the disease, and the feasibility of assessing the intestinal epithelial barrier when monitoring a pediatric patient with UC. **Keywords:** ulcerative colitis; children; epithelial barrier; mucins; trefoil factor

## Ендоскопічна ультрасонографія в діагностиці захворювань органів травлення. Огляд клінічних випадків

**Резюме.** Ендоскопічне ультразвукове дослідження (ендоскопічна ультрасонографія, ЕУС) — це високотехнологічне ультразвукове дослідження, що одночасно поєднує в собі можливості ендоскопічної та ультразвукової діагностики захворювань шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози, жовчних проток та печінки. Переваги ендоскопічного ультразвуку перед традиційним ультразвуковим дослідженням трансабдомінальним доступом полягають у тому, що ультразвуковий датчик через просвіт шлунково-кишкового тракту під візуальним контролем можна провести безпосередньо до досліджуваного об'єкта. ЕУС є методом вибору для дослідження підслизових утворень у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Це найточніший метод для виявлення та діагностики підслизових утворень завдяки її високій чутливості, специфічності; використовується як наступний метод дослідження після ендоскопії та може надати інформацію про походження, розмір, межі, гомогенність утворень, а також щодо вибору методу лікування: ендоскопічне або хірургічне. Важливим застосуванням ЕУС є визначення стадії злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту, оскільки це визначає лікування та прогнозує захворювання. У цьому допомагає компресійна еластографія в режимі реального часу, яка дозволяє аналізувати жорсткість тканин. Висока точність цього дослідження допомагає у диференційній діагностиці доброякісних та злоякісних новоутворень. У статті наведено випадки обстеження пацієнтів з підслизовими новоутвореннями шлунка в умовах ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

**Ключові слова:** ендоскопічне ультразвукове дослідження; еластографія; захворювання шлунково-кишкового тракту; підслизові новоутворення шлунка та дванадцятипалої кишки

### Вступ

Ендоскопічне ультразвукове дослідження (ендоскопічна ультрасонографія, ЕУС) на сьогодні зарекомендувало себе як важливий метод дослідження в клінічній практиці. За допомогою ЕУС можливе обстеження стінок стравоходу, шлунка, кишечника та органів, що розташовані поряд (печінка, підшлункова залоза, органи середостіння, лімфатичні вузли). Важливо не тільки діагностувати новоутворення стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК) (як доброякісні — поліпи та підслизові новоутворення стінок, так і злоякісні), але і визначити, з якого шару стінки виходить новоутворення, чи є проростання всіх шарів, чи є ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

Натепер ЕУС використовують не тільки як діагностичний метод (візуалізації), але й при виконанні біопсії та лікувальних маніпуляцій [1, 2]. Важливим застосуванням ЕУС є визначення стадії злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту (ШКТ), оскільки це визначає лікування та прогнозує захворювання. У цьому також допомагає компресійна еластографія в режимі реального часу, яка дозволяє аналізувати жорсткість тканин. Зміни жорсткості тканин можуть бути пов'язані з різними патологіями, зокрема й онкологічними. Висока точність цього дослідження допомагає у диференційній діагностиці доброякісних та злоякісних новоутворень, що було продемонстровано у багатьох дослідженнях [3].

**Мета дослідження:** показати значущість ендоскопічного ультразвукового дослідження в діагностиці захворювань шлунково-кишкового тракту на основі власних досліджень.

**Ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУС)** — це високотехнологічне ультразвукове дослідження, що одночасно поєднує в собі можливості ендоскопічної та ультразвукової діагностики захворювань ШКТ, підшлункової залози, жовчних проток та печінки. Перші публікації стосовно ультразвукової діагностики легень з'явилися ще у 80-х роках кінця минулого тисячоліття, але першим дослідником у цій галузі був німецький лікар Daniel A. Lichtenstein, який у 1993 році зробив першу публікацію, де висвітлив результати аналізу ультразвукових досліджень 150 пацієнтів з різними ураженнями дихальної системи і надав їх порівняння з результатами комп'ютерної томографії, рентгенографії, хірургічних та гістологічних висновків [4, 5].

Переваги ендоскопічного ультразвуку перед традиційним ультразвуковим дослідженням трансабдомінальним доступом полягають у тому, що ультразвуковий датчик через просвіт травного каналу під візуальним контролем можна провести безпосередньо до досліджуваного об'єкта [1]. На сьогодні існують два типи ультразвукових датчиків ехоендоскопів. Радіальний ультразвуковий датчик використовують з діагностичною метою, він дозволяє отримати панорамне зображення 360° перпендикулярно до осі ендоскопа. Ехоендоскопи з датчиком конвексного типу сканування дозволяють отримувати 100°-секторне ультразвукове зображення, паралельно осі ендоскопа. Такий тип датчика використовують не тільки з діагностичною метою, але й при виконанні біопсії та лікувальних маніпуляцій під час обстеження [1, 2].

**Основними показаннями до проведення діагностичної ЕУС є:** патологія стравоходу: новоутворення; ускладнення після оперативних втручань; об'ємні утворення стінки ШКТ; патологія підшлункової залози (панкреатит гострий і хронічний); пухлини підшлункової залози (рак, ендокринні пухлини, метастатичне ураження); патологія жовчного міхура та жовчовивідних шляхів (холедохолітаз, пухлини великого дуоденального соска; пухлини жовчного міхура і позапечінкових жовчних проток); об'ємні утворення грудної клітки та черевної порожнини (центральный рак легені, нейрогенні пухлини, поширення пухлини шлунка на стравохід); лімфаденопатія, виявлення віддаленого метастазування в середостіння; об'ємні новоутворення, прилеглі до шлунка і ДПК, заочеревинні пухлини; лімфаденопатія верхнього поверху черевної порожнини [1, 6].

Цей метод дослідження має безліч переваг, а саме доступність, безпечність для пацієнта та персоналу, висока інформативність (згідно з результатами недавніх наукових досліджень, вірогідність висновку ендосонарографії, наприклад, з приводу новоутворень жовчного міхура становить 94,8 %, а пухлин фатерового сосочка — понад 97 %), точність діагностики (у разі трансабдомінального ультразвукового дослідження ор-

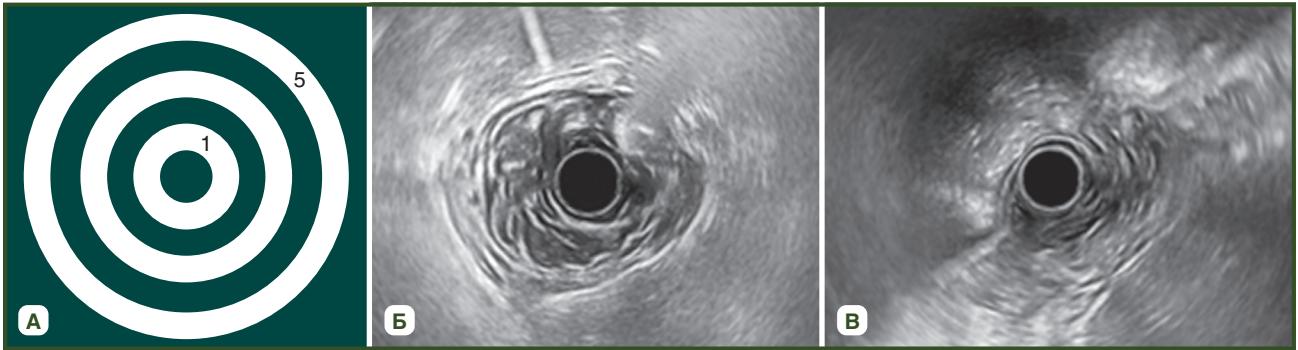
ганів черевної порожнини ультразвуку потрібно пройти крізь кілька середовищ організму людини, тоді як ендосонарографія дозволяє максимально близько підвести УЗ-датчик до досліджуваного органа). Під час ендосонарографії можна виконати біопсію підозрілої ділянки для більш ретельного вивчення патологічного процесу [7, 8].

Це найточніший метод дослідження для виявлення та діагностики підслизових утворень завдяки його високій чутливості та специфічності, використовується як наступний метод дослідження після ендоскопії та може надати інформацію щодо походження, розміру, меж, гомогенності утворення. ЕУС надає інформацію щодо вибору методу лікування — чи можливе ендоскопічне видалення або потрібно застосовувати інший спосіб хірургічного лікування. А при підслизових утвореннях менше за 0,5 см ЕУС може надати інформацію, недостатню навіть при застосуванні високоскладної комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії, трансабдомінального ультразвуку або позитронно-емісійної томографії [7, 8].

**Застосування ЕУС у хворих з патологією стравоходу, шлунка та ДПК.** Цей метод застосовують у діагностиці об'ємних утворень стінки ШКТ: епітеліальних новоутворень (поліпи, злоякісні новоутворення); неепітеліальних (внутрішньостінкових) новоутворень (ліпоми, ліпосаркоми, лейоміоми, лейоміосаркоми, метастази в стінку ШКТ з інших органів, гастроінтестинальні стромальні пухлини, лімфоми, нейрогенні пухлини). Європейське товариство шлунково-кишкової ендоскопії (ESGE) рекомендує ЕУС як найкращий метод дослідження для визначення особливостей субепітеліальних уражень стравоходу, шлунка, кишечника; уточнення розмірів, розташування; вихідного шару, ехогенності, форми та проведення диференційної діагностики доброякісних і злоякісних новоутворень (проростання в сусідні шари або органи, ураження лімфатичних вузлів) [7, 9]. Ендосонарографія визнана золотим стандартом діагностики [10].

Під час ендосонарографії кишкової стінки важливо оцінювати наступні критерії: товщину кишкової стінки; диференціацію стінки на шари; зміни просвіту; ступінь васкуляризації; наявність змін (потовщення або інфільтрація). За допомогою ЕУС можна чітко диференціювати екстрамуральну компресію, судинне ураження і солідну пухлину і, крім того, точно визначити шар стінки порожнього органа, з якого виникла пухлина [1, 7].

Висока роздільна здатність ЕУС дозволяє чітко диференціювати шари стінки шлунково-кишкового тракту [11]. При проведенні ЕУС незмінена стінка стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки виглядає як п'ятишарова структура товщиною 3–4 і 4–5 мм відповідно. Шари стінки шлунка складаються з ехошарів: 1 — поверхневий шар (межа розподілу між вмістом кишки та слизовою оболонкою); 2 — гіпоехогенний шар (слизова оболонка); 3 — гіперехогенний шар (підслизова оболонка); 4 — шар зниженої ехогенності (м'язовий шар); 5 — шар підвищеної ехогенності (серозна оболонка). На п'ятишаровій будові стінки



**Рисунок 1 — Шари стінок шлунка та дванадцятипалої кишки: А — схематичне зображення стінки шлунково-кишкового тракту, де 1 — внутрішній шар, 5 — серозна оболонка; Б — шари стінки шлунка при ЕУС; В — шари стінки дванадцятипалої кишки при ЕУС (дані власних досліджень)**

заснована діагностика й диференційна діагностика уражень слизової оболонки, підслизових новоутворень і пухлин ШКТ (рис. 1).

За даними літератури, що стосується вихідного шару новоутворення, то нейроендокринні пухлини походять з другого і третього шарів стінки шлунка, ліпоми, лімфангіоми, фіброми та гіперплазія залози Бруннера походять з третього шару стінки шлунка, ектопічна підшлункова залоза походить з третього і четвертого шарів стінки шлунка, а стромальні пухлини, лейоміоми та шванноми походять з четвертого шару. За рівнем ехоструктури стромальні новоутворення, нейроендокринні пухлини, лейоміоми, лейоміосаркоми, шванноми та ектопічна підшлункова залоза виявляються як пухлини від злегка гіпоехогенної до ізоехогенної будови, а ліпоми — як гіперехогенні новоутворення [11, 12].

Еластографія — новий метод ультразвукового дослідження, який дозволяє отримувати зображення і вимірювання, пов'язані з жорсткістю тканин. Використовуючи принцип стиснення тканини, еластографія при ЕУС може допомогти в ультразвуковій оцінці в режимі реального часу рівня жорсткості або твердості тканин будь-якого органа, що становить інтерес, під час обстеження [13]. Жорсткіші тканини мають нижчу деформацію (менше деформуються при стисканні) порівняно з еластичними тканинами. Виконують еластографію шляхом оцінки кольорових патернів, що відображаються в акустичному вікні: синій колір представляє тверді ураження, тоді як червоний колір представляє м'які. При підвищеній жорсткості переважають синьо-зелені патерни, м'які структури забарвлюються червоно-жовтими кольорами. Наприклад, еластографія дає можливість провести диференційну діагностику стромального новоутворення та лейоміоми (з чутливістю та специфічністю 100 і 94,1 % відповідно) [10, 14]. Злоякісні тканини твердіші, ніж сусідні тканини, тому можна відрізнити доброякісні утворення від злоякісних на основі характеристик жорсткості. Неоднорідний ехопатерн є ознакою суперечливого діагнозу.

Однак, незважаючи на все наведене, неможливо точно відрізнити доброякісне та злоякісне новоутворення за допомогою будь-якої техніки візуалізації, гістологічне або цитологічне підтвердження є необхідним [15]. Дослідження показує, що лише в 35 % випадків було

досягнуто прийняттого зображення підслизової оболонки шлунка за допомогою біопсійних щипців під час стандартної ендоскопії, навіть якщо ендоскопіст мав намір отримати підслизову тканину. Навпаки, ендоскопічно виконана аспірація тонкою голкою є надійним методом для отримання цитологічних зразків. За даними літератури, чутливість цитологічних зразків, отриманих за допомогою тонкогोलкової біопсії, становить 88–91 %, а специфічність близька до 100 % для діагностики злоякісних уражень, що було підтверджено хірургічними втручаннями або тривалим клінічним спостереженням. Ускладнення при такому дослідженні виявляються рідкісними (0–2,0 %) [16].

**Підслизове новоутворення** — це загальний термін, який включає непухлинні та неопластичні захворювання ШКТ. Такі новоутворення розташовані нижче епітелію ШКТ, становлять діагностичну проблему для гастроентеролога, і у більшості випадків ендоскопічний аспект не є діагностичним, а утворення недоступні для звичайних біопсійних щипців. Захворюваність на підслизові утворення у всьому ШКТ невідома, але при діагностичній ендоскопії шлунка вони зустрічаються з частотою приблизно 0,4 % [12].

Неепітеліальні (внутрішньостінкові) новоутворення є мезенхімальними пухлинами, і як такі вони можуть мати дуже різноманітне походження, зазвичай перебігають безсимптомно і тому виявляються випадково. Можуть бути доброякісними, злоякісними або мати злоякісний потенціал. Якщо симптоми і виникають, то вони неспецифічні, наприклад, біль у животі, кровотеча, а злоякісні підслизові пухлини можуть проявлятися системними симптомами, особливо втратою маси тіла, слабкістю. Зазвичай спостерігається процес зменшення просвіту з виразками або без них, але екстрамуральна патологія повинна підлягати диференційній діагностиці [9, 17].

Диференційна діагностика цих новоутворень має велике значення для клінічного лікування, оскільки деякі з них можуть бути злоякісними. Підслизові новоутворення можуть локалізуватися від слизової оболонки до серозної оболонки, залежно від гістологічного типу [12].

Більшість підслизових утворень видаляють без передопераційної діагностики морфологічної будови, хоча стратегія повинна ґрунтуватися на гістологічному

діагнозі. До ознак високого ризику підслизових утворень належать нерівні межі, неоднорідна внутрішня будова та гетерогенне посилення контрастними засобами [18].

Одним із методів видалення новоутворень є лапароскопічне видалення, але невеликі розміри або внутрішньопросвітні ураження важко виявити лапароскопічно. У деяких випадках ендоскопічна резекція може бути альтернативою хірургічній резекції новоутворень. Однак ендоскопічна резекція новоутворень, які виходять з м'язового шару, пов'язана з високим ризиком перфорації [16, 19].

Нові методи для невеликого підслизового утворення (від 2 до 5 см) включають підслизову ендоскопічну резекцію пухлини з використанням техніки ендоскопічної підслизової дисекції, ендоскопічну резекцію повної товщини і підслизову тунельну ендоскопічну резекцію. Відомий спосіб ендоскопічної резекції повної товщини — лапароскопічна ендоскопічна кооперативна хірургія, яка полягає в тому, що проводять резекцію як серозного, так і слизового шарів під прямою візуалізацією [10, 20, 21]. Не слід забувати і про ускладнення лікування, оскільки перфорація та кровотеча є основними характерними ускладненнями. Так, частота перфорації та відстроченої кровотечі коливається від 1,2 до 5,2 % та від 0 до 15,6 % відповідно. Ендоскопічна резекція вимагає високого рівня кваліфікації лікарів-ендоскопістів, які повинні знати не тільки про фактори ризику і частоту ускладнень, але й про те, як ефективно лікувати такі ускладнення [21, 22].

Для ілюстрації необхідності ЕУС в діагностиці підслизових новоутворень шлунка наводимо випадки з власної практики. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду пацієнта.

## Клінічний випадок 1

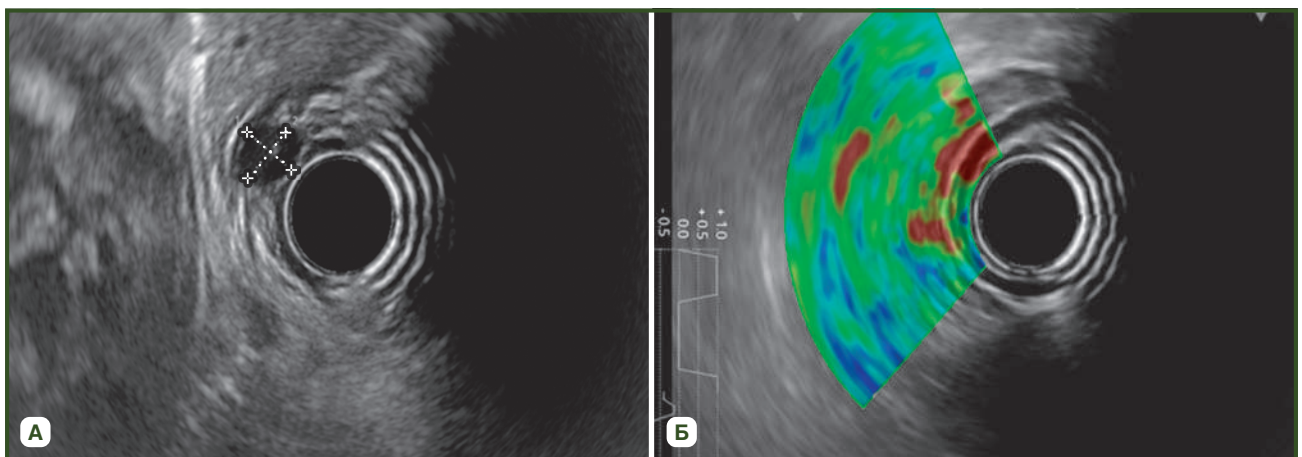
Хвора Б., 48 років, 01.06.2023 звернулась на консультацію до поліклінічного відділення ДУ «ІГ НАМНУ» з попереднім діагнозом: підслизове утворення шлунка. Скарги на дискомфорт в епігастральній ділянці

натщесерце, печію. Об'єктивний стан без особливостей. У лабораторних дослідженнях крові — показники у межах норми. В амбулаторних умовах було виконано ГДС (19.06.2023) — ознаки гастропатії (антральний відділ), підслизове утворення антрального відділу шлунка. Гістологічний результат біопсії від 30.05.2023 (дані з амбулаторної картки): слизова шлунка з лімфолейкоцитарною інфільтрацією. УЗД ОЧП від 20.05.2023 (з амбулаторної картки) — ознаки дифузних змін печінки та підшлункової залози.

Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням від 06.06.2023: в антральному відділі шлунка не можна виключити округле, ймовірно, підслизове утворення до 14 мм з чіткими рівними контурами, краще візуалізується в нативну фазу. Вільної рідини та лімфаденопатії не виявлено. Висновок: картина дослідження може відповідати підслизовому об'ємному утворенню антрального відділу шлунка.

На 01.06.2023 призначено ЕУС (система SonoScape UR-500). Стравохід, ДПК — без особливостей. У шлунку — помірна кількість прозорої рідини. Слизова оболонка шлунка складчаста, еластична, у верхніх відділах рожева. В антральному відділі по передній стінці з переходом на малу кривизну визначається підслизове утворення розмірами до 14–16 мм, щільно-еластичної консистенції, слизова над ним рожева. При ЕУС-скануванні: в антральному відділі по передній стінці з переходом на малу кривизну шлунка визначається зернисте гіперехогенне утворення розмірами до 12 × 16 мм, з чіткими контурами, без залучення м'язового шару стінки шлунка, васкуляризація по периферії, з переважанням жовто-зеленого патерну, що характеризує помірну жорсткість тканини порівняно з паренхімою печінки. Висновок: ознаки гастропатії (антральний відділ). ЕУС-картина може відповідати підслизовому утворенню антрального відділу шлунка (рис. 2).

З огляду на дані ЕУС, а саме — підслизове утворення антрального відділу шлунка, яке не пов'язано з м'язовим шаром шлунка та обмежується підслизовим шаром



**Рисунок 2 — Ехограма антрального відділу шлунка хворої Б., 48 років: А — етапи ЕУС-сканування підслизового утворення шлунка; Б — етапи ЕУС-сканування підслизового утворення шлунка з виконанням еластографії (переважає жовто-зелений патерн) (дані власних досліджень)**



шлунка, пацієнтці було запропоновано та виконано ендоскопічне видалення підслизового утворення антрального відділу шлунка з наступним морфологічним дослідженням (рис. 3).

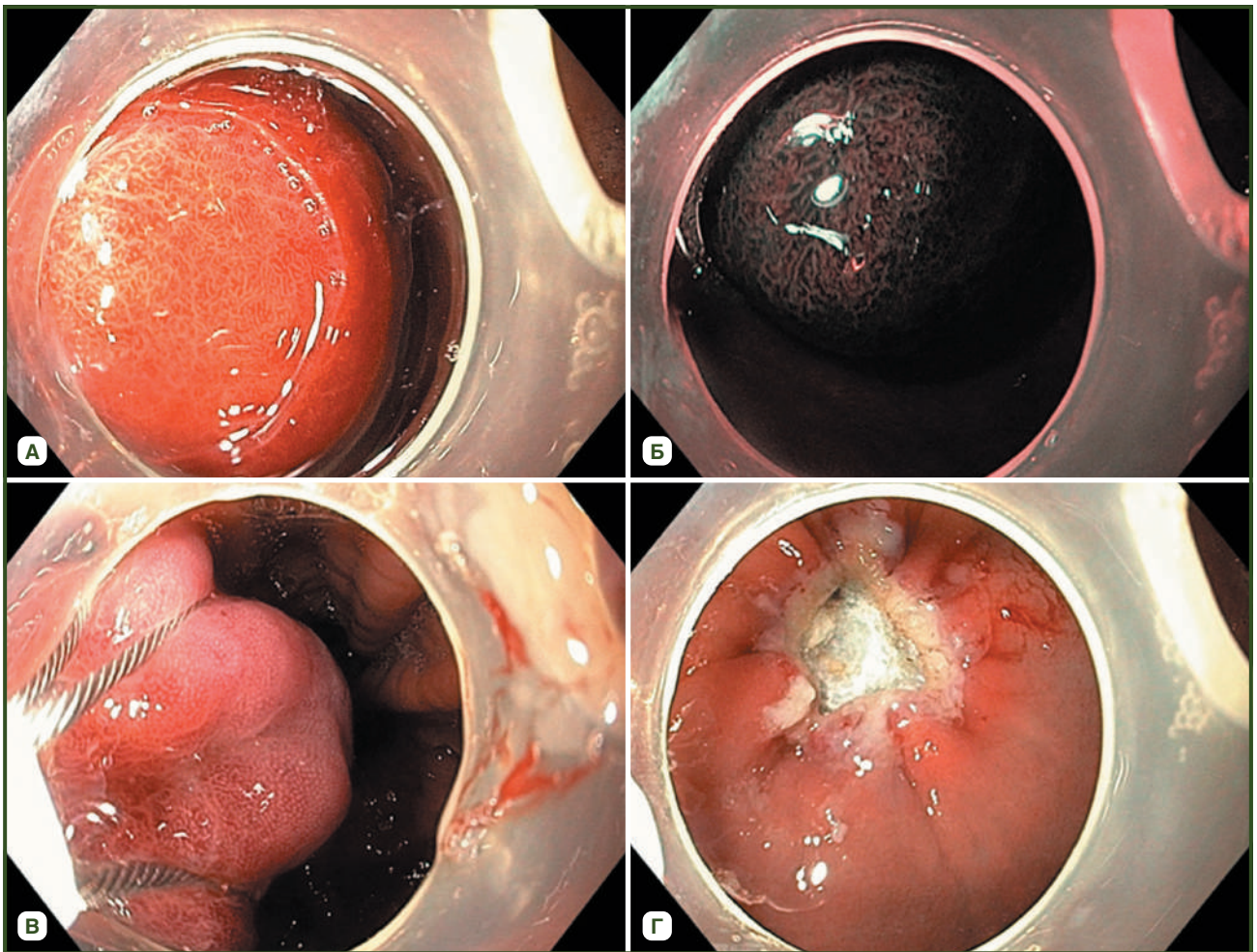
В післяопераційному періоді стан пацієнтки задовільний, морфологічне дослідження злоякісного росту не виявило, пацієнтка була виписана під нагляд хірурга за місцем проживання.

## Клінічний випадок 2

Хворий К., 52 роки, 16.05.2023 звернувся на консультацію до поліклінічного відділення ДУ «ІГ НАМНУ» з попереднім діагнозом: підслизове утворення шлунка. Супутній діагноз: гіпертонічна хвороба II ступеня. Скарги на дискомфорт в епігастральній ділянці натщесерце, печію. Об'єктивний стан без особливостей. У лабораторних дослідженнях крові — показники у межах норми. В амбулаторних умовах було виконано гастродуоденоскопію (11.05.2023) — ознаки гастропатії (антральний відділ), підслизове утворення антрального відділу шлунка. УЗД органів черевної порожнини від 15.05.2023: ознаки дифузних змін печінки за типом стеатогепатозу, хронічного холециститу, поліпа жовчного міхура, хронічного панкреатиту.

Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням від 17.05.2023: в антральному відділі шлунка не можна виключити округле, ймовірно, підслизове утворення до 10 мм з чіткими рівними контурами, краще візуалізується в нативну фазу. Вільної рідини та лімфаденопатії не виявлено. Висновок: неможливо виключити підслизове об'ємне утворення шлунка.

На 19.05.2023 призначено ЕУС (система SonoScape UR-500). Стравохід, дванадцятипала кишка — без особливостей. У шлунку — помірна кількість прозорої рідини. Слизова оболонка шлунка складчаста, еластична, у верхніх відділах рожева, в антральному відділі дрібноплямиста, з полями помірної атрофії. В ділянці середньої третини антрального відділу по передній стінці визначається підслизове утворення розмірами до 15–16 мм щільно-еластичної консистенції, слизова над ним рожева. При ЕУС-скануванні: у ділянці середньої третини антрального відділу шлунка по передній стінці визначається гіперехогенне гомогенне утворення розмірами  $9,8 \times 10,7$  мм, з чіткими рівними контурами, у центральній частині — з ознаками зв'язку з м'язовим шаром шлунка. При еластометрії переважання синьо-зеленого патерну, що характеризує високу жорсткість тканини



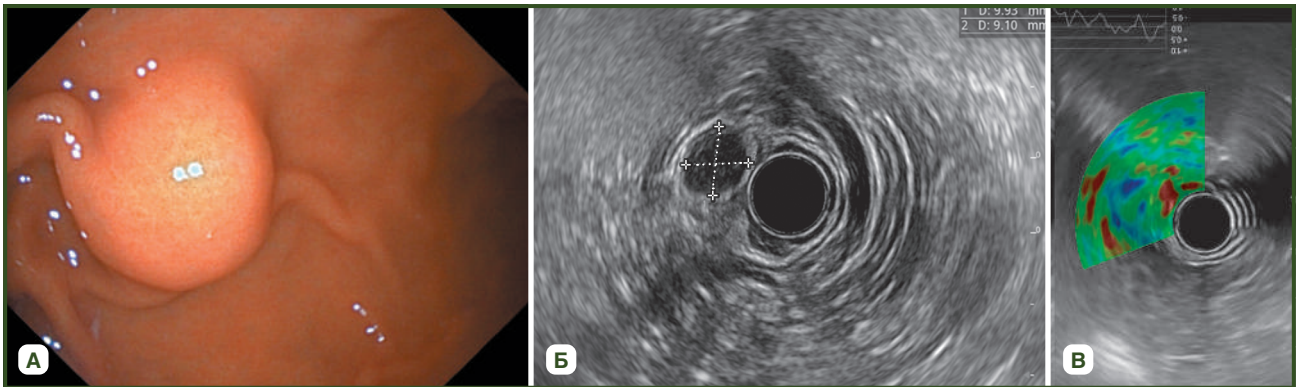
**Рисунок 3** — Ендосфоті: поетапне ендоскопічне видалення підслизового новоутворення шлунка: А — підслизове утворення шлунка у звичайному світлі; Б — підслизове утворення шлунка у режимі NBI; В — видалення підслизового утворення; Г — вигляд слизової шлунка після видалення новоутворення

порівняно з паренхімою печінки. Висновок: ознаки гастропатії (антральний відділ). ЕУС-картина може відповідати лейоміомі антрального відділу шлунка, що виходить з м'язового шару (рис. 4).

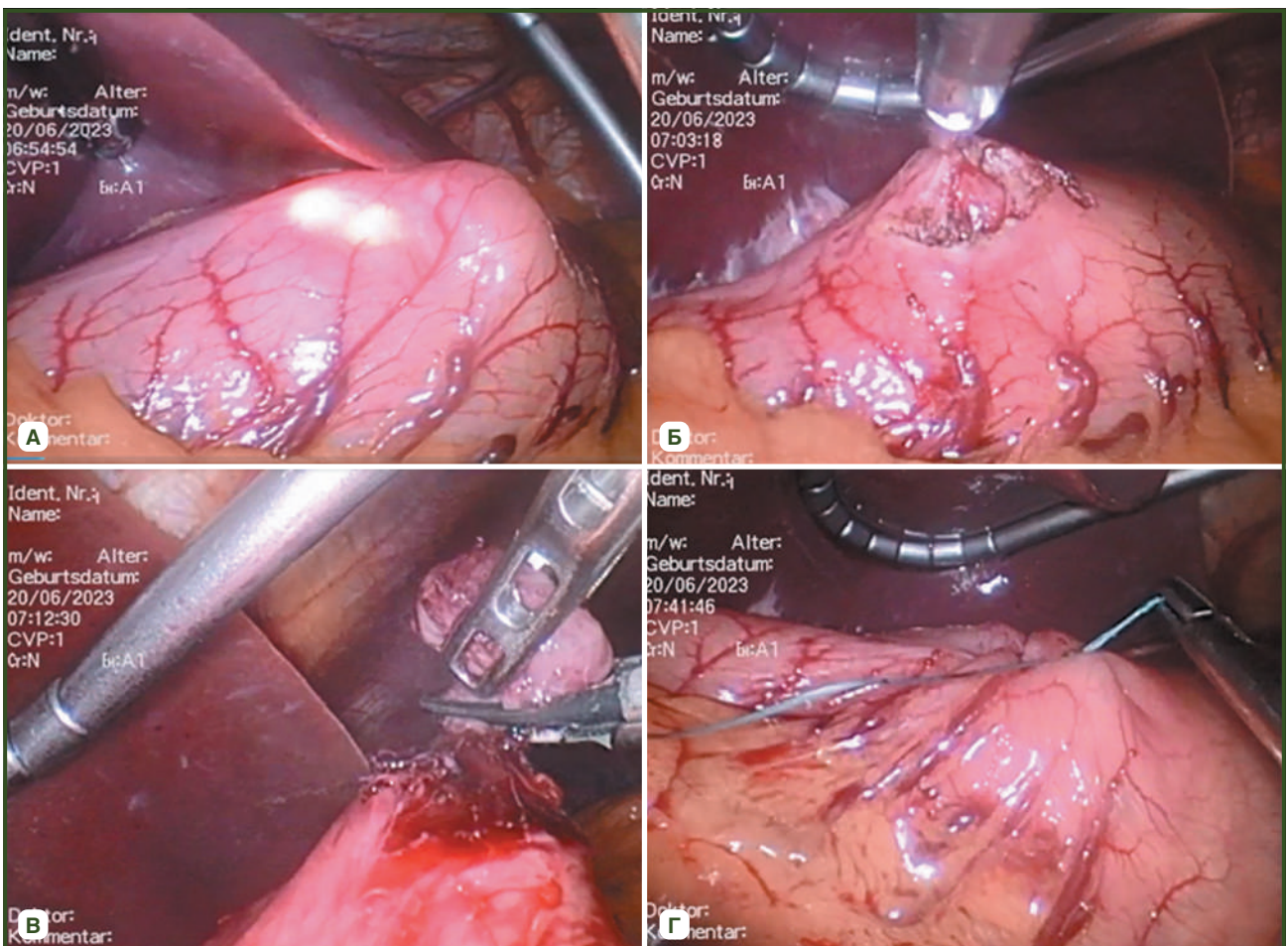
З огляду на дані ЕУС, а саме підслизове утворення антрального відділу шлунка в центральній частині з ознаками зв'язку з м'язовим шаром шлунка та пере-

важанням синьо-зеленого патерну, пацієнту було запропоновано та виконано лапароскопічне видалення підслизового утворення антрального відділу шлунка з наступним морфологічним дослідженням (рис. 5).

У післяопераційному періоді стан пацієнта задовільний. При патоморфологічному дослідженні видаленого утворення підтверджено лейоміому.



**Рисунок 4** — ЕУС-сканування антрального відділу шлунка хворого К., 52 роки: А — ендосфото: ендоскопічна картина підслизового утворення антрального відділу шлунка; Б — ехограма: етап сканування підслизового утворення шлунка; В — ехограма: етап сканування підслизового утворення шлунка з виконанням еластографії (переважає синьо-зелений патерн) (дані власних досліджень)



**Рисунок 5** — Поетапне лапароскопічне видалення підслизового новоутворення шлунка хворого К.: А — вигляд новоутворення з боку черевної порожнини; Б — розкриття серозної оболонки шлунка над новоутворенням; В — видалення новоутворення за допомогою ультразвукового скальпеля; Г — накладання швів на серозну оболонку шлунка після видалення новоутворення

## Обговорення

Підслизові пухлини є відносно частими знахідками у пацієнтів, яким виконують ендоскопію, особливо у верхніх відділах ШКТ. Цей термін включає різні непухлинні та неопластичні стани. Здебільшого це безсимптомні ураження з нормальною слизовою оболонкою, які часто виявляються випадково під час ендоскопічних або рентгенологічних досліджень. Ці утворення діагностуються приблизно при кожній 300 плановій ендоскопії та виявляються як утворення в епігастрії під час клінічного обстеження. ЕУС є найкращим методом дослідження для візуалізації, характеристики підслизових утворень, визначення необхідності подальших досліджень та вироблення тактики лікування [1].

Показання до хірургічного втручання залишаються дискусійними, особливо коли підслизове новоутворення невелике (2–5 см). Деякі автори (Nishida T., 2013) вважають, що підслизові утворення до 5 см видаляються ендоскопічним методом, а більше 5 см — лапароскопічним методом. Це стосовно доброякісних новоутворень. Хірургічним методом видаляються потенційно злоякісні новоутворення (наприклад, стромальні пухлини), а також ті, що збільшуються у розмірах, з нечіткими контурами. Тому автори вважають, що ЕУС є важливим дослідженням для вибору тактики лікування (ендоскопічним чи хірургічним методом) [23, 24].

На думку M. Sekine (2022), більшість підслизових новоутворень є мезенхімальними пухлинами, що походять з четвертого шару шлунка, як-от шлунково-кишкові стромальні пухлини (GIST), лейоміоми та шванноми, і є потенційно злоякісними. Хірургічне лікування рекомендовано для локалізованих новоутворень розмірами 20 мм і більше. Проте показання до діагностики та спостереження за новоутвореннями розміром менше 20 мм є суперечливими, тому що є дані про швидке прогресування або метастазування невеликих стромальних новоутворень [16].

З урахуванням того, що ендоскопічна резекція пов'язана з високим ризиком перфорації, оскільки більшість підслизових новоутворень виникає з м'язового шару, нами проводиться лапароскопічне видалення новоутворень шлунка з ендоскопічним асистуванням.

## Висновки

Ендоскопічне ультразвукове дослідження — високоінформативний метод діагностики, що підвищує інформативність ендоскопічного дослідження в діагностиці підслизових новоутворень стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки. Ендоскопічне ультразвукове дослідження дає можливість визначення поширеності патологічного процесу та внутрішньостінкової інвазії, а також корисне для диференційної діагностики підслизових новоутворень з патологічними процесами в прилеглих до стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки ділянках. Тому застосування ендоскопічного ультразвукового дослідження є важливим у виборі тактики лікування новоутворень стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки (ендоскопічним чи хірургічним методом).

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

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

**Внесок авторів.** Степанов Ю.М. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту; Пролом Н.В., Тарабаров С.О., Зеленюк О.В. — відбір пацієнтів, обробка клінічних та статистичних даних, оперативні втручання, написання статті; Тарабаров С.О., Тітова М.В., Адамська І.М. — виконання досліджень.

## Список літератури

1. Степанов Ю.М., Пролом Н.В., Коненко І.С., Тарабаров С.О., Недзвецька Н.В. Ендоскопічна ультразвукова сонографія в діагностиці патології шлунково-кишкового тракту. *Гастроентерологія*. 2021. Т. 55. № 3. С. 62–68. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.3.2021.241590>.
2. Hocke M., Braden B., Jenssen C., Dietrich C.F. Present status and perspectives of endosonography 2017 in gastroenterology. *Korean J Intern Med*. 2018. № 33(1). P. 36–63. doi: [10.3904/kjim.2017.212](https://doi.org/10.3904/kjim.2017.212).
3. Iglesias-Garcia J., de la Iglesia-Garcia D., Lariño-Noia J., Dominguez-Muñoz J.E. Endoscopic Ultrasound (EUS) Guided Elastography. *Diagnostics*. 2023. № 13(10). P. 1686. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13101686>.
4. Endoscopic ultrasonography: An inside view / Simons-Linares C.R., Wander P., Vargo J., Chahal P. *Cleve Clin J Med*. 2020. № 87(3). P. 175–183. doi: [10.3949/ccjm.87a.19003](https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19003).
5. Competence in endosonographic techniques / P. Candoli, et al. *Panminerva Med*. 2019. № 61(3). P. 249–279. doi: [10.23736/S0031-0808.18.03570-X](https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03570-X).
6. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer / M. Kitano, et al. *Gastroenterol*. 2019. № 54(1). P. 19–32. doi: [10.1007/s00535-018-1519-2](https://doi.org/10.1007/s00535-018-1519-2).
7. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / P.H. Deprez, et al. *Endoscopy*. 2022. № 54(4). P. 412–429. doi: [10.1055/a-1751-5742](https://doi.org/10.1055/a-1751-5742).
8. Landi B., Palazzo L. The role of endosonography in submucosal tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009. № 23(5). P. 679–701. doi: [10.1016/j.bpg.2009.05.009](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.05.009).
9. Performance measures for ERCP and endoscopic ultrasound: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative / D. Domagk, et al. *Endoscopy*. 2018. № 50(11). P. 1116–1127. doi: [10.1055/a-0749-8767](https://doi.org/10.1055/a-0749-8767).
10. EUS-Guided Diagnosis of Gastric Subepithelial Lesions, What Is New? / T. Vasilakis, et al. *Diagnostics (Basel)*. 2023. № 13(13). P. 2176. doi: [10.3390/diagnostics13132176](https://doi.org/10.3390/diagnostics13132176). PMID: 37443568.
11. Endoscopic ultrasonography diagnosis of subepithelial lesions / M. Kida, dig. *Endosc. Off. J Jpn Gastroenterol Endosc Soc*. 2017. № 29. P. 431–443.
12. Diagnostic procedures for submucosal tumors in the gastrointestinal tract / L.G. Ponsaing, et al. *World J Gastroenterol*. 2007. Vol. 13(24). P. 3301–3310. doi: [10.3748/wjg.v13.i24.3301](https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i24.3301).

13. Dhar J., Samanta J. The expanding role of endoscopic ultrasound elastography. *Clin J Gastroenterol.* 2022. № 15(5). P. 841-858. doi: 10.1007/s12328-022-01662-0. PMID: 35789474.
14. Maximizing the endosonography: The role of contrast harmonics, elastography and confocal endomicroscopy / Seicean A., Mosteanu O., Seicean R. *World J Gastroenterol.* 2017. № 23(1) P. 25-41. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.25.
15. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Biopsy in Gastrointestinal Subepithelial Tumors / Pih G.Y., Kim D.H. *Clin Endosc.* 2019. № 52(4). P. 314-320. doi: 10.5946/ce.2019.100.
16. Sekine M., Asano T., Mashima H. The Diagnosis of Small Gastrointestinal Subepithelial Lesions by Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Biopsy. *Diagnostics (Basel).* 2022. № 12(4). P. 810. doi: 10.3390/diagnostics12040810.
17. Endoscopic ultrasound elastography: Current status and future perspectives / X.W. Cui, et al. *World J Gastroenterol.* 2015. 21(47). P. 13212-13224. PMID: 26715804; doi: 10.3748/wjg.v21.i47.13212.
18. Efficacy and safety of endoscopic resection for small submucosal tumors originating from the muscularis propria layer in the gastric fundus / B. Li, et al. *Surg Endosc.* 2019. № 33(8). P. 2553-2561. doi: 10.1007/s00464-018-6549-6.
19. Nishida T., Kawai N., Yamaguchi S., Nishida Y. Submucosal tumors: comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Dig Endosc.* 2013. № 25(5). P. 479-89. doi: 10.1111/den.12149.
20. Clinical course of suspected small gastrointestinal stromal tumors in the stomach / L.S. Ye et al. *World J Gastrointest Surg.* 2020. № 12(4). P. 171-177. doi: 10.4240/wjgs.v12.i4.171. PMID: 32426096.
21. Oda I., Suzuki H., Nonaka S., Yoshinaga S. Complications of gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc.* 2013. Vol. 1. P. 71-78. doi: 10.1111/j.1443-1661.2012.01376.x.
22. Pan W., Shi D. Band-assisted endoscopic mucosal resection for small ( $\leq 1.5$  cm) submucosal tumors originating from the muscularis propria in the gastric fundus: a prospective study. *Surg Endosc.* 2023. № 37(3). P. 1806-1812. doi: 10.1007/s00464-022-09688-8.
23. Franco M.C., Schulz R.T., Maluf-Filho F. Opinion: How to manage subepithelial lesions of the upper gastrointestinal tract? *World J Gastrointest Endosc.* 2015. № 7(18). P. 1262-7. doi: 10.4253/wjge.v7.i18.1262.
24. Hu J., Ge N., Wang S., Guo J., Liu X., Wang G., Sun S. Direct endoscopic full-thickness resection for submucosal tumors with an intraluminal growth pattern originating from the muscularis propria layer in the gastric fundus. *BMC Gastroenterol.* 2020. № 20(1). P. 70. doi: 10.1186/s12876-020-01215-0.

Отримано/Received 09.10.2023

Рецензовано/Revised 21.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 30.10.2023 ■

**Information about authors**

Yuriy 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", Chief specialist in gastroenterology and dietology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; https://orcid.org/0000-0002-6721-2468

Nataliya Prolom, PhD, Head The Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, Senior Research Fellow at the Department of Surgery of digestive organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: prolom1978@gmail.com; phone: +380 (67) 284-11-07; https://orcid.org/0000-0001-8134-8735

S.O. Tarabarov, PhD, endoscopist doctor, Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: mozya@ua.fm; phone: +380 (67) 794-22-99; https://orcid.org/0000-0002-5298-5433

Maryna Titova, sonologist doctor, Research Fellow at the Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: titovamarichka@gmail.com; phone: +380 (97) 363-80-66; https://orcid.org/0000-0001-5182-2635

I.M. Adamska, anesthesiologist doctor, Senior Research Fellow at the Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: irina.doc.53@gmail.com; phone: +380 (96) 611-62-35; https://orcid.org/0000-0001-5170-1411

Oleksandr Zeleniuk, PhD, Head of the Department of Surgery of digestive organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: zeleniuk.a.v@gmail.com; phone: +380 (66) 704-06-74; https://orcid.org/0000-0002-3703-7064

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

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

**Authors' contribution.** Stepanov Y.M. — concept and design of research, text editing; Prolom N.V., Tarabarov S.O., Zeleniuk O.V. — selection of patients, processing of clinical and statistical data, writing an article; Tarabarov S.O., Titova M.V., Adamska I.M. — performing endoscopic examinations with manometry.

Yu.M. Stepanov, N.V. Prolom, S.O. Tarabarov, M.V. Titova, I.M. Adamska, O.V. Zeleniuk  
State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

## Endoscopic ultrasonography in diagnosis of digestive diseases. Review of clinical cases

**Abstract.** Endoscopic ultrasound (EUS) is a high-tech ultrasound examination that simultaneously combines the options of endoscopic and ultrasound diagnosis of diseases of the gastrointestinal tract, pancreas, bile ducts and liver. The advantages of endoscopic ultrasound over traditional transabdominal ultrasound are that the ultrasound transducer can be guided directly through the lumen of the gastrointestinal tract to the object under visual control. The EUS is the method of choice for the study of submucosal lesions in the upper gastrointestinal tract. It is the most accurate method for the detection and diagnosis of submucosal formations due to its high sensitivity, specificity, is used as the next research method after endoscopy and can provide information about the origin, size, borders,

homogeneity, as well as the choice of treatment method: endoscopic or surgical one. A more important application of EUS is the determination of the stage of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract, as it determines the treatment and predicts the disease. And the real-time strain elastography, which allows analyzing the stiffness of tissues, helps in this. The high accuracy of this study allows for the differential diagnosis of benign and malignant neoplasms. The article presents cases of examination of patients with submucosal neoplasms of the stomach who were treated in the SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

**Keywords:** endoscopic ultrasound; elastography; gastrointestinal diseases; submucosal neoplasms of the stomach and duodenum

УДК 616:159.9]-085:[616.34:616.831]-008

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.4.2023.575>

Губська О.Ю.<sup>1</sup>, Алексеева В.В.<sup>1</sup>, Дудко О.В.<sup>1</sup>,  
Кузьмінець А.А.<sup>1</sup>, Божицька О.М.<sup>1,2</sup>, Мафтичук Б.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Інститут післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,  
м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь»,  
м. Київ, Україна

## Систематичний огляд досліджень з ефективності біосугестивної терапії в корекції психосоматичних порушень: фокус на розлади кишково-мозкової взаємодії

**Резюме. Актуальність.** Зростання темпів сучасного життя, пандемія, війна в Україні, наявність соматичної патології і психічні стани взаємопов'язані та мають прямий причино-наслідковий зв'язок. Психологічний дистрес часто переживається у вигляді фізичних симптомів. Психотерапевтичні та психокоригуючі методи, рекомендовані Римським комітетом, стали стандартом терапії гастроентерологічних пацієнтів, які мають функціональні розлади травлення (ФРТ) або, згідно із сучасною термінологією, розлади по осі кишечник — головний мозок, або розлади кишково-мозкової взаємодії (РКМВ). При розладах адаптації та багатьох невротичних розладах на тлі хронічного дистресу окрім фармакологічної корекції важливу роль відіграє психокорекція, когнітивно-поведінкова та інші види психотерапії. Метод біосугестивної терапії (БСТ) є наступником методу гіпнотерапії в Україні та як ефективний немедикаментозний психокоригуючий підхід останніми роками набуває значного поширення в корекції психологічних порушень. **Мета:** аналіз усіх наявних на 2023 рік публікацій, присвячених досвіду використання та результатам ефективності БСТ як методу кишковоспрямованої терапії, а також в інших досліджених та опублікованих у науковій літературі клінічних ситуаціях. **Обговорення.** У результаті проведеного нами аналізу відібрано 21 публікацію досліджень, що були представлені в українських та закордонних виданнях стосовно ефективності методу біосугестивної терапії. На тлі використання БСТ у пацієнтів з ФРТ або РКМВ, окрім зниження інтенсивності психічних розладів, відмічено зменшення проявів захворювання. У вимушено переміщених осіб із зони АТО та під час воєнних дій в Україні за наявного хронічного болю використання БСТ приводило до зниження симптомів тривоги та депресії, рівня стресу і поліпшення загального самопочуття при стресасоційованих станах. Метод БСТ показав зменшення проявів поведінкових розладів у дітей та дорослих. **Висновки.** Метод БСТ може використовуватися для корекції різноманітних психосоматичних та стресасоційованих розладів, поєднаних з функціональними та хронічними захворюваннями, ендокринною патологією, поведінкових проблем дитячого та підліткового віку. Використання БСТ як гілки кишковоспрямованої гіпнотерапії потребує подальшого дослідження щодо різних проявів РКМВ, що буде представлено найближчим часом. **Ключові слова:** розлади по осі кишечник — головний мозок; кишковоспрямована гіпнотерапія; біосугестивна терапія; функціональні розлади травлення; психосоматичні розлади

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

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

Для кореспонденції: Губська О.Ю., доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: gubskao@gmail.com

For correspondence: Olena Gubska, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: gubskao@gmail.com

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

## Вступ

Останніми десятиліттями відмічається зростання темпів сучасного життя, що тим чи іншим чином впливає на стан сучасної людини. Зміни в соціально-політичному середовищі, економічні чинники, неухильний науково-технічний прогрес, збільшення швидкості інформаційного потоку призводять до зростання навантаження на психічні функції організму кожного. Це викликає негативні зрушення в психічному стані та формування нервово-психічних розладів, що негативно позначаються на психічному і, як наслідок, на фізичному здоров'ї людей [1]. Окрім звичайних факторів зовнішнього середовища на стан людини суттєво вплинула пандемія коронавірусної хвороби, слідом за якою без перерви почалося повномасштабне вторгнення в Україну російських загарбників.

Війна та повномасштабне вторгнення Росії в Україну назавжди змінили життя українців. Люди стикаються щоденно з важкими випробуваннями: втратою близьких, домівок, роботи, соціальною незахищеністю. Майже два роки безперервно українці живуть з постійним відчуттям стресу, в тривозі, які пов'язані з повітряними тривогами, ракетними ударами та їх очікуванням, звуками вибухів, депривацією сну та втратою контролю над власним життям.

Соматичні та психічні стани взаємопов'язані та мають прямий причино-наслідковий зв'язок. Психологічний дистрес часто переживається у вигляді фізичних симптомів. Близько 53,6 % пацієнтів звертаються по допомогу до лікарів з тими чи іншими психосоматичними розладами [2]. За наявності психотравмуючих агентів в організмі збільшується кількість гормонів та медіаторів стресу, змінюється нервова регуляція функціонування органів та систем, порушується гуморальний гомеостаз, що призводить до появи ознак захворювання без наявності органічної патології. При вже існуючій патології довготривалий стрес поглиблює психологічні страждання зі збільшенням вираженості або появою симптомів хвороб.

При розладах адаптації та багатьох невротичних розладах на тлі хронічного дистресу метою медико-психологічних втручань є профілактика психічної дезадаптації, психічних і психосоматичних захворювань. Окрім фармакологічної корекції важливу роль відіграє психокорекція, когнітивно-поведінкова та інші види психотерапії [3]. Психотерапія в реаліях сьогодення набуває особливого значення.

У зв'язку з вищенаведеним актуальним стає пошук дієвих, ефективних та безпечних методів медикаментозного та/або немедикаментозного втручання, що можуть використовуватися в курсовій та разовій психотерапії та/або психокорекції.

На сьогодні медична наука та практика переживають величезний сплеск інтересу до відомих раніше методів психотерапевтичного втручання, відбувається розвиток нових методів, набуття довіри до них, широке впровадження та використання в медицині. Прикладом останнього є зростаюча кількість досліджень та публікацій Римського комітету (Rome Foundation), що надає клінічні рекомендації з ведення гастроентерологічних

пацієнтів, які мають функціональні розлади травлення (ФРТ) або, згідно із сучасною термінологією, розлади по осі кишечник — головний мозок або розлади кишково-мозкової взаємодії (РКМВ). Відповідно до зазначеного психотерапевтичні та психокоригуючі методи вже стали сучасним, рекомендованим Римським комітетом стандартом терапії РКМВ [4].

Основними серед наявних методів втручання, що мають доказову базу та рекомендовані до використання в гастроентерології, є когнітивно-поведінкова терапія, спрямована на кишечник; гіпнотерапія, спрямована на кишечник, та її варіанти (зокрема, біосугестивна терапія, якій переважно присвячена наша публікація); втручання на основі усвідомлення; психодинамічна міжособистісна терапія та програми самоконтролю [5]. Опис кожної з методик наданий нами в нещодавній публікації [6].

Окремо хочемо зупинитися на гіпнотерапії як методі, що використовувався для впливу на прояви синдрому подразненої кишки (СПК) майже пів віку. Завдяки поважній історії та тривалості використання з позитивними результатами гіпнотерапія в гастроентерології отримала конкретну окрему назву — «спрямована на кишечник гіпнотерапія». Відповідно до опублікованих даних ефективність спрямованої на кишечник гіпнотерапії оцінювалася при абдомінально-опосередкованому больовому синдромі, СПК і функціональній диспепсії [7]. За своєю ефективністю спрямована на кишечник гіпнотерапія виявилася порівнянною з ефектом дієти з доказовою ефективністю, що використовується у всьому світі для корекції скарг з боку органів травлення при РКМВ. А саме це традиційна дієта FODMAPs у модифікації Low-FODMAPs, що історично апробована вперше для поліпшення якості життя хворих із СПК і далі стала вживаною майже при всіх функціональних розладах травлення, оскільки надає вірогідний позитивний вплив на різноманітні скарги з боку шлунково-кишкового тракту. Ефективність гіпнотерапії доведена та представлена в систематичному огляді і метааналізі 12 досліджень (1030 учасників) щодо полегшення глобальних шлунково-кишкових симптомів при СПК. Гіпнотерапія, яку проводять у групах, є високоефективною. Частота сеансів та обсяг впливають на клінічний ефект [8].

Наступником методу гіпнотерапії в Україні став метод біосугестивної терапії (БСТ), запропонований та описаний українським психіатром та психотерапевтом О.С. Стражним [9–12]. БСТ поєднує сугестію (вербальне та невербальне навіювання в стані легкого трансу) з тактильними (контакт долоні терапевта з пацієнтом), вербальними та слуховими (певна постановка голосу провайдера методу, приємна музика) прийомами. Сесії проводяться індивідуально або в групах, безпосередньо або онлайн. Групові сеанси мають переваги завдяки посиленню позитивного впливу втручання через вплив пацієнтів — членів терапевтичної групи один на одного. Традиційний курс БСТ складається з восьми сеансів для отримання повного (максимально можливого) ефекту. Позитивні зміни, що індукують сеанси, впливають на весь організм у цілому, поліпшуючи загальний стан людини та коригуючи певні скарги. Сеанси не викли-

кають звикання, залежності, ускладнень. Мінімальний рівень побічних реакцій відзначається лише окремими дослідниками [13]. У результаті в пацієнтів поліпшується психологічний стан, самопочуття та зменшуються прояви психосоматичних розладів. Саме тому метод БСТ успішно використовується в Україні, а також інших країнах Європи та світу для корекції різноманітних психосоматичних порушень. БСТ є ефективним методом для корекції наслідків стресу різної етіології і таких станів, як астенія, хронічна втома, відчуття внутрішнього напруження, тривоги, страху; дратівливість, зниження пам'яті, порушення концентрації уваги, сну; при головному болю та різних видах больового синдрому, включаючи біль нез'ясованого генезу, артеріальній гіпертензії [14]. Як ефективний немедикаментозний психотерапевтичний/психокоригуючий підхід, останніми роками БСТ набуває ще більшого поширення в корекції психологічних порушень, оскільки його ефективність доказана в багатьох дослідженнях. Особливого визнання в Україні БСТ здобула в 2014 році, коли метод був вперше активно застосований для допомоги особам, що зазнали негативних стресових факторів під час Революції Гідності.

**Метою нашого дослідження** став аналіз усіх наявних на 2023 рік публікацій, присвячених досвіду використання та результатам ефективності БСТ як методу кишковоспрямованої терапії, а також в інших досліджених та опублікованих в науковій літературі клінічних ситуаціях.

## Матеріали та методи

Виконано пошук статей, присвячених результатам ефективності методу БСТ, у вітчизняних та закордонних виданнях. Знайдено 21 статтю за період з 2020 по 2023 р. Серед них 90 % були опубліковані в Україні, а 10 % — за кордоном.

Публікації присвячені таким напрямкам використання методу: стресасоційовані розлади у вимушено переміщених осіб — 5 статей, оцінка стану жителів деокупованих регіонів України — 1, корекція больових та психологічних проблем у стоматології — 2, лікування психосоматичних розладів — 5, корекція та реабілітація хворих з постковідним синдромом — 1, порушення на тлі ендокринної патології — 2, проблеми дитячого та підліткового віку — 5. Нижче ми висвітлюємо основні відомості стосовно опублікованих досліджень та їх результатів.

## Обговорення

Велика кількість війн, стихійних лих, катастроф, які відбуваються у світі, дозволяє розглядати дослідження стресасоційованих розладів як такі, що стрімко набувають актуальності. Клінічна картина стресасоційованих розладів включає комплекс емоційних порушень (як-от депресія, немотивована тривога, внутрішнє напруження з неможливістю розслабитися, дратівливість, ангедонія), когнітивних порушень (як-от труднощі при плануванні, організації та концентрації уваги, проблеми з пам'яттю), а також вегетативних розладів, психогенного болю, астенії, інсомнії, сексуальної дисфункції

та ін. Структура стресасоційованих станів представлена переважно тривожно-депресивними розладами, посттравматичним стресовим розладом та розладами адаптації.

Терапія стресасоційованих розладів базується на персоналізованому підході та включає комплексне використання фармакотерапії, психотерапії та психосвіту.

З огляду на пріоритетну актуальність вивчення стресасоційованих станів у практичну діяльність осіб, що надають відповідну допомогу (переважно лікарів та психологів), впроваджені методи біосугестивної терапії та проаналізовані отримані результати її ефективності в осіб різних категорій. К.О. Зеленська та Т.Ю. Красовська (2020) [15] дослідили ефективність БСТ у вимушено переміщених осіб (ВПО) із зони АТО зі стресасоційованими розладами. У дослідження включили 86 осіб, вимушено переміщених із зони АТО чоловіків і жінок віком 18–55 років. Після комплексного обстеження у 42,5 % діагностовано гостру реакцію на стрес, у 35,2 % — пролонговану тривожно-депресивну реакцію, у 22,3 % — змішану тривожно-депресивну реакцію. Респонденти були поділені на дві групи. В основну групу включили 50 пацієнтів, які окрім стандартного лікування за клінічними протоколами отримували курс БСТ. Інші 36 пацієнтів становили контрольну групу та отримували лікування за відповідними клінічними протоколами. Методика БСТ в основній групі застосовувалась в закритих групах до 6 осіб, яким було проведено 8 сеансів з інтервалом через одну добу. Ефективність проведеного лікування оцінювали за динамікою клініко-психопатологічних і патопсихологічних особливостей пацієнтів та якості їхнього життя. Результати цього дослідження показали, що в основній групі відбулося більш виражене зниження тривоги та депресії за шкалою HADS. За клінічними шкалами тривоги та депресії Гамільтона визначено зниження симптомів тривоги та депресії з клінічно виражених до субклінічних порівняно з контрольною групою. Позитивні результати в основній групі отримані в копінг-стратегіях пацієнтів, що вказує на збільшення можливостей протистояння труднощам, вирішенню особистісних проблем та набуття стресостійкості. У пацієнтів з контрольної групи такі зміни після лікування не відзначались. Слід також відмітити значне підвищення показників якості життя у пацієнтів основної групи порівняно з контрольною, а саме — поліпшення сприйняття власного фізичного стану, відчуття незалежності дій, задоволеність працездатністю та відчуття духовної реалізації. Результати дослідження підтвердили ефективність БСТ як складової комплексної медико-психологічної допомоги внутрішньо переміщеним категоріям населення.

Застосування БСТ вивчалось О.П. Венгер із співавторами (2022) [16] щодо порушень психоемоційної сфери внутрішньо переміщених осіб. У дослідженні взяли участь 165 осіб, з яких 114 пройшли курс БСТ. Досліджуваних було розподілено на 2 групи: група 1: ВПО — 64 особи; група 2: особи з постійним місцем проживання (ПМП, 51 особа); контрольна група — 50 осіб. Під час дослідження використовували загальне анкетування, шкалу

оцінки рівня якості життя (О.С. Чабан), шкалу депресії, тривоги та стресу (DASS-21), індекс якості сну (ISI). Досліджувані проходили тестування за вказаними методиками перед початком курсу БСТ та після сьомого сеансу (через 21 день).

Отримані результати показали, що за шкалою депресії, тривоги та стресу DASS-21 тяжкий рівень депресії у групі ВПО до початку терапії спостерігався у 15,62 %, у групі ПМП — у 4,00 %. Після курсу БСТ показник рівня депресії у групі ВПО знизився до нормального рівня у 17,18 %, а у групі ПМП становив 18,00 %. Тяжкий рівень тривоги до лікування у групі ВПО спостерігався у 17,19 %, у групі ПМП — у 14,00 %. Після проведених сеансів показник рівня тривоги знизився до нормального у 28,12 % ВПО та у 30,00 % ПМП. Тяжкий рівень стресу у групі ВПО було відзначено у 17,19 %, а в групі ПМП — у 16,00 %. Показники нормального сприйняття стресу після лікування підвищилися на 26,56 та 32,00 % відповідно. Слід зазначити, що після проведених курсів БСТ в обох групах досліджуваних нормалізувалась якість сну: у групі ВПО на 39,06 %, а в групі ПМП — на 40,00 %. Під час оцінки рівня якості життя після проведеної корекції кількість осіб групи ВПО, які вважали свій рівень якості життя високим, збільшилася ще на 7,81 %.

За даними опитування осіб групи ВПО, після проведених сеансів та збільшення терміну перебування на новому місці вони позитивніше сприймали те, що з ними відбувається. Крім того, представники обох груп відмітили позитивні зміни з боку задоволеності своїм настроєм, фізичним станом та соціальною активністю. Результати дослідження, за висновками авторів, дозволяють впроваджувати методику БСТ у процес адаптації та реабілітації ВПО за рахунок зменшення депресивних та тривожних симптомів, нормалізації сну, поліпшення настрою, суб'єктивного сприйняття життя [17].

Перенесені психічні травми, як патогенетичні чинники соматичних проблем, часто залишаються поза увагою клініцистів. Одним із поширених станів з психотравматичним корінням є ФРТ або РКМВ, як-от синдром подразненого кишечника, функціональна диспепсія, центрально-опосередкований абдомінальний больовий синдром. ФРТ виявляються більше ніж у 40 % загальної популяції. Скарги та симптоми при РКМВ включають болі в животі, зміни випорожнень, нудоту, блювання, здуття живота тощо за відсутності підтвердженої органічної патології, що свідчить про наявні порушення по осі кишечник — головний мозок, що особливо посилюються в умовах стресу. РКМВ часто асоціюються з психічними та психоемоційними змінами, тому особливо потребують ранніх психотерапевтичних та психокоригуючих втручань [6].

З огляду на актуальність зазначеної проблеми в умовах сучасної війни О.Ю. Губською та співавт. (2022) [18] надавалась допомога методом БСТ населенню в деокупованих населених пунктах Київщини. Групу респондентів кількістю 15 осіб, середній вік яких становив  $(53,14 \pm 16,95)$  року, оцінювали за госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS). Клінічно виражену

тривогу та депресію виявлено у 94,4 % осіб в поєднанні з іншими вагомими скаргами: погіршення сну; безсоння (59,1 %); скарги з боку шлунково-кишкового тракту (печія, відчуття раннього насичення, біль у животі, здуття, запор — 45,5 %); головні болі, болі в суглобах та спині.

Уже після першого (очного, групового) сеансу БСТ пацієнти відмічали поліпшення загального стану, настрою та виявили бажання продовжити курс терапії. У публікації наведені результати 5 сеансів БСТ (неповного курсу). І в цей період спостерігалось зменшення рівня тривоги за HADS з 24 (IQR 17–30) до 18 (IQR 15–26), поліпшення сну та його нормалізація у 67,7 та 21,1 % пацієнтів відповідно. Інтенсивність болю в животі, який оцінювали за візуальною аналоговою шкалою, зменшилася від  $(6,67 \pm 1,0)$  до  $(4,22 \pm 1,48)$  після 4–5 сеансів, деякі пацієнти відмічали зникнення болю саме під час проведення сеансу.

Спостереження за пацієнтами підтвердили, що курсова БСТ сприяє перемиканню уваги пацієнтів з обтяжуючих думок і почуттів на терапевтичні (ті, що навіюються під час лікувального сеансу та сприяють зниженню вісцеральної тривоги). Поєднання методики БСТ з комплексним лікуванням за клінічними протоколами дає змогу отримати кращий та стійкий позитивний терапевтичний ефект у пацієнтів з РКМВ.

Одним з важливих та проблемних питань у медичній практиці є больовий синдром. Біль — це складне та багатовимірне відчуття, яке не тільки впливає на якість життя, але й викликає зміни в психоемоційному стані людини, її життєсприйнятті та несприятливо впливає на працездатність.

Відповідно до визначення Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association for the Study of Pain — IASP), больовий синдром являє собою неприємне суб'єктивне відчуття й емоційне переживання, пов'язане з наявним або ймовірним ушкодженням тканин. Це визначення вказує на взаємозв'язок між об'єктивними (фізіологічними) аспектами болю та його суб'єктивними (емоційними та психологічними) компонентами [19].

Виділяють два основні типи болю: ноцицептивний та нейропатичний. Їх відмінності обумовлені джерелом виникнення больового синдрому. Так, ноцицептивний біль є наслідком активації рецепторів периферичної нервової системи больовими подразниками внаслідок ушкодження тканини. Під ноцицепцією розуміється виключно фізіологічний біль, що не містить суб'єктивно-емоційної складової. Нейропатичний біль — це вид болю, який, на відміну від ноцицептивного болю, виникає в результаті патологічного збудження нервонової периферичної або центральної нервової системи, відповідальних за реакцію на фізичне пошкодження організму [1]. Нейропатичний біль центрального генезу спостерігається при пошкодженнях спинного мозку, розсіяному склерозі, іноді при інсультах. Периферична нейропатія спостерігається при діабеті (діабетична полінейропатія), герпесвірусній інфекції, ВІЛ-асоційованій нейропатії, паранеопластичному синдромі та ін. Слід відрізнити також психогенний біль, який спо-



стерігається за відсутності органічного пошкодження. Цей вид болю має переважно постійний характер, різний ступінь інтенсивності, що не завжди корелює з вірогідним захворюванням, яке є його причиною. Такий больовий синдром часто виникає на тлі психоемоційних розладів та супроводжується депресією, тривогою, іпохондрією, психосоматичними розладами (зокрема, РКМВ). У значній частини хворих у виникненні та хронізації больового синдрому особливого значення набувають психосоціальні чинники (незадоволеність у побутовій, професійній, особистій сфері, конфлікти, втрати). Особливо тісні зв'язки існують між хронічним, психогенним болем і депресією. На тлі хронічного психогенного болю виникають більш глибокі психічні розлади, що потребують спеціалізованої медичної допомоги.

Саме тому О.І. Осокіною та співавт. (2019) [20] було проведено дослідження, метою якого було вивчення можливостей методу БСТ при корекції гострого та хронічного болю різної етіології та локалізації в психоневрологічній та стоматологічній практиці. Больовий синдром вивчали та оцінювали за допомогою Мак-Гілловського опитувальника болю (MPQ) у 148 пацієнтів, що скаржилися на біль. За допомогою MPQ визначали два показники, що характеризували больовий синдром, а саме індекс числа обраних дескрипторів (ІД) — кількість обраних слів, та ранговий індекс болю (PI) — сума балів від всіх обраних дескрипторів. Серед досліджених — 72 пацієнти психоневрологічного профілю та 76 пацієнтів стоматологічного профілю. Автори вивчали в динаміці інтенсивність болю, її сенсорний та емоційний компоненти. Середній ІД в основній групі пацієнтів був  $(6,6 \pm 1,9)$ , у контрольній —  $(6,1 \pm 1,8)$  ( $p > 0,05$ ). Середній PI —  $(32,4 \pm 2,0)$  бала в основній групі та  $(20,6 \pm 2,1)$  бала — у контрольній ( $p > 0,05$ ). Середні значення становили  $(3,5 \pm 2,6)$  бала у пацієнтів психоневрологічного профілю та  $(3,8 \pm 2,7)$  бала у пацієнтів стоматологічного профілю ( $p > 0,05$ ). Отже, ці дані відображали вираженість больового синдрому та обумовили проведення дослідження з наступним порівнянням показників за шкалою MPQ. Як метод психокорекції больового синдрому був використаний метод БСТ, адаптований на кафедрі психіатрії, психотерапії, наркології та медичної психології Донецького національного медичного університету. При оцінці результатів дослідження авторами встановлено, що пацієнти, які пройшли курс БСТ, відзначали нормалізацію емоційного фону, зниження рівня тривоги, дратівливості. Такі зміни вплинули і на сприйняття больового синдрому, оскільки вираженість болю зменшилась. Усі пацієнти основної групи після БСТ за шкалою MPQ відзначили поліпшення стану (з  $(3,8 \pm 2,5)$  до  $(2,1 \pm 2,4)$  бала серед хворих психоневрологічного профілю та з  $(3,6 \pm 2,6)$  до  $(2,2 \pm 2,5)$  бала у стоматологічних хворих ( $p < 0,05$ )). І навпаки, у контрольній групі за всіма показниками шкали MPQ не було виявлено відмінностей у зміні компонентів больового синдрому (сумарний середній ІД на початку дослідження становив  $(3,2 \pm 2,6)$ , через дві години —  $(5,4 \pm 2,3)$ ; сумарний середній PI

змінився з  $(13,8 \pm 2,7)$  до  $(19,9 \pm 2,5)$  бала,  $p > 0,05$ ). Таким чином, автори зазначили, що БСТ безпосередньо впливає на емоційну складову больового синдрому, сприяє трансформації сенсорно-чутливих та суб'єктивних компонентів болю, а методика може застосовуватись у коригуванні больових відчуттів як самостійно, так і в комбінації з медикаментозною терапією.

На перебіг органічної патології суттєво впливає психоемоційний стан пацієнтів, зовнішні та внутрішні фактори, що модифікують перебіг хвороби. Невпинне зростання психосоматичних розладів та їх негативного впливу на перебіг органічної патології зобов'язує шукати нові методи корекції та лікування. Сучасні методи допомоги хворим включають перш за все фармакотерапію, сучасні методи тілесно-орієнтованих втручань (акупунктура, мануальна терапія, йога, масаж, остеопатія) та психотерапію. Ефективна терапія психосоматичних хвороб є важливою проблемою у зв'язку з високою частотою хронізації, зростанням рівня захворюваності та поширеності. До органічних змін додаються функціональні порушення, виникає поглиблення відчуття симптомів хвороби, посилюється больовий синдром, поглиблюються інші прояви захворювання. З іншого боку, наявність хронічних захворювань несприятливо впливає на психічний стан пацієнтів. Страх та неспокій за свій стан, перебіг захворювання, безперервний прийом медикаментів, персистенція проявів хвороби порушують соматопсихічну рівновагу. Так, до органічних змін додаються функціональні порушення, виникає поглиблене сприйняття симптомів хвороби з фіксаціями, посилюється больовий синдром, виникають нові та поглиблюються інші прояви.

Відомо, що в основі всіх психосоматичних порушень лежать передусім емоційні розлади (тривога та депресія), які несприятливо впливають на психосоматичну патологію й можуть не тільки провокувати її виникнення, але й призводити до рецидивів захворювання [3, 21]. До таких захворювань зазвичай відносять цукровий діабет 2 типу, бронхіальну астму, артеріальну гіпертензію. Поширеність цих захворювань невинно зростає, для них характерний високий рівень хронізації патологічного процесу та ускладнений перебіг. Соматичні за своїми проявами, такі психосоматичні захворювання тісно пов'язані зі змінами психічного та емоційного стану пацієнтів і, беззаперечно, потребують додаткової психотерапевтичної корекції [22].

Підтвердженням тому є дослідження В.М. Сінайко із співавт. (2021) [23], у якому проведено клініко-психопатологічне та психодіагностичне обстеження 109 хворих на цукровий діабет 2 типу обох статей (середній вік  $(35,9 \pm 10,1)$  року), що супроводжувався вираженими психоемоційними розладами. До основної групи (ОГ) увійшли 65 хворих, які окрім стандартного лікування за клінічними протоколами отримували курс БСТ. Контрольну групу (КГ) становили 44 пацієнти, які отримували тільки стандартну терапію за клінічними протоколами. За результатами обстеження пацієнтів до лікування клінічна структура емоційних розладів включала: пригніченість настрою (62,5%), почуття туги (48,2%), тривогу (72,1%), внутрішнє напруження з не-

можливістю розслабитися (88,5 %), пригніченість та безпорадність (52,1 %), ангедонію (32,2 %), відчуття психічного та фізичного виснаження (42,2 %), відсутність відчуття позитивної перспективи (29,8 %), роздратованість (28,9 %), гіперестезії (36,6 %), порушення і розлади сну (76,2 %). За результатами психодіагностичного дослідження виявлено: переважання у хворих помірного депресивного (40,6 %) та тривожного (44,9 %) епізодів за шкалою Гамільтона; субклінічні прояви депресії (62,2 %) та тривоги (71,1 %) за лікарняною шкалою тривоги й депресії; помірний рівень ситуативної (71,1 %) та особистісної (59,8 %) тривоги за шкалою Спілбергера — Ханіна; високі рівні тривожності (69,2 %) та соматизація (62,2 %) за шкалою SCL-90R; висока вираженість порушень сну за шкалою Я.І. Левіна (68,7 %); інтенсивне (помірне) напруження (76,8 %) за шкалою нервово-психічного напруження.

В ОГ обстежуваних у комплекс стандартних лікувальних заходів було додано психотерапевтичну програму з використанням психоосвіти та курсу БСТ у закритих групах по 8–9 осіб. За результатами аналізу ефективності проведеного лікування 82,3 % хворих ОГ та 49,5 % — КГ відмітили поліпшення емоційного стану; 72,8 % хворих ОГ та 33,2 % КГ — зниження рівнів тривожності. За динамікою показників тривоги й депресії за психодіагностичними шкалами відмічено зниження показників за шкалами тривоги (у 68,8 % хворих основної групи та 31,1 % — контрольної) та депресії Гамільтона (у 65,5 і 41,01 % відповідно); зниження показників тривоги (у 69,8 % хворих основної групи та 39,8 % — контрольної) та депресії (у 59,8 і 29,8 % відповідно) за лікарняною шкалою тривоги й депресії (рис. 1).

Спостерігалась позитивна динаміка показників нервово-психічного напруження за шкалою Немчина — переважання її детензивного (слабкого) рівня у 89,2 % хворих ОГ та 33,6 % — КГ. Крім того, на тлі використання БСТ відмічено поліпшення циклу сон — неспання, глибини та якості сну, низька вираженість порушень сну за шкалою Левіна у 59,8 % хворих ОГ та 33,2 % — КГ. З наведеного вище зроблені висновки, що лікування емоційних розладів у пацієнтів з цукровим діабетом

2 типу методом БСТ справляє позитивний вплив на відчуття психологічного благополуччя, загальне сприйняття якості життя, знижує рівень нервово-психічного напруження та може більш широко впроваджуватися в практику роботи з такими хворими.

Не менш поширеними є психоемоційні розлади при інших ендокринних захворюваннях. Цій патології зазвичай притаманні суттєві психоемоційні порушення — роздратованість, тривожність, емоційна лабільність та інше. С.І. Невзорова (2020) [24] опублікувала результати використання БСТ для зниження симптомів тривоги і депресії у пацієнтів з тиреотоксикозом. У дослідженні взяли участь 52 пацієнти, які були поділені на три групи. Групу 1 становили 24 хворі на тиреотоксикоз, які приймали гормональні препарати і пройшли курс БСТ. Групу 2 становив 21 хворий на тиреотоксикоз, що отримував стандартну гормональну терапію. Групу 3 становили пацієнти з тиреотоксикозом, які не одержували гормональної терапії, але пройшли курс БСТ.

Для оцінки психічного статусу пацієнтів були використані шкали тривоги і депресії Гамільтона. На момент початку дослідження рівень тривоги за шкалою Гамільтона становив у середньому  $(18,0 \pm 2,3)$  бала, рівень депресії за шкалою Гамільтона становив у середньому  $(13,0 \pm 1,2)$  бала. Після завершення дослідження рівень тривоги у пацієнтів першої групи знизився з  $(18 \pm 2)$  до  $(3 \pm 2)$  бали; у пацієнтів другої групи — з  $(17 \pm 2)$  до  $(11 \pm 2)$  бали; у пацієнтів третьої групи — з  $(16 \pm 2)$  до  $(7 \pm 1)$  бал. За шкалою депресії Гамільтона у всіх пацієнтів спостерігалось зменшення показників. У пацієнтів першої групи — з  $(12 \pm 1)$  до  $(2 \pm 1)$  бал, у хворих другої групи — з  $(13 \pm 1)$  до  $(5 \pm 1)$  бал та у пацієнтів третьої — з  $(12 \pm 1)$  до  $(3 \pm 1)$  бал (рис. 2).

Таким чином, за отриманими авторами даними, включення БСТ у комплексне лікування тиреотоксикозу є корисним для зниження рівня тривоги і депресії (тоді як виключно гормонотерапія приводить до незначного зниження рівня оцінених показників).

В умовах воєнних дій в Україні діти і підлітки переживають тривогу, страх, депресію та інші психологічні проблеми. І для повернення до нормального

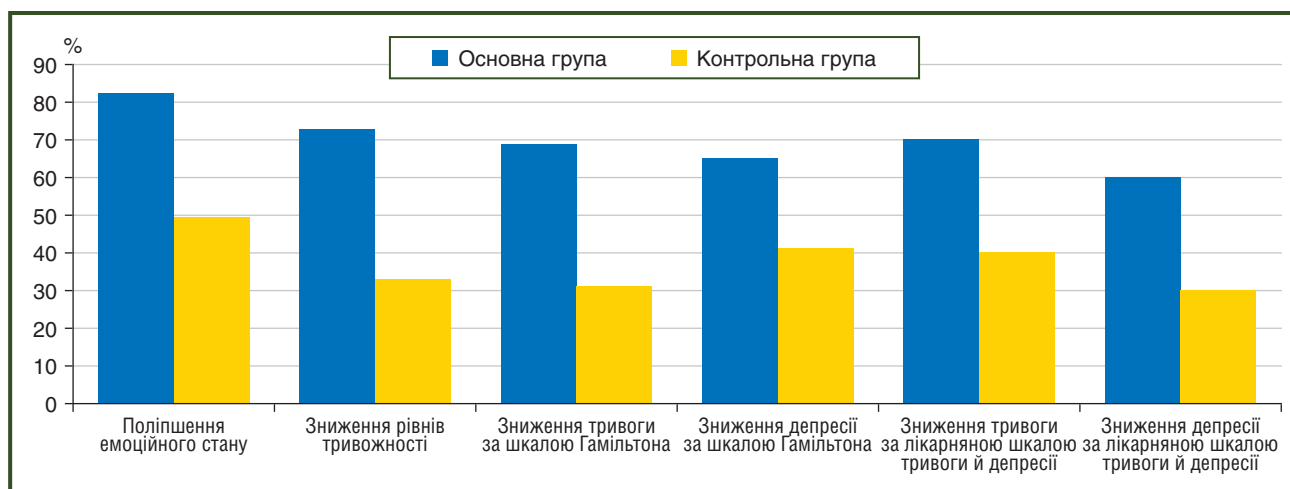
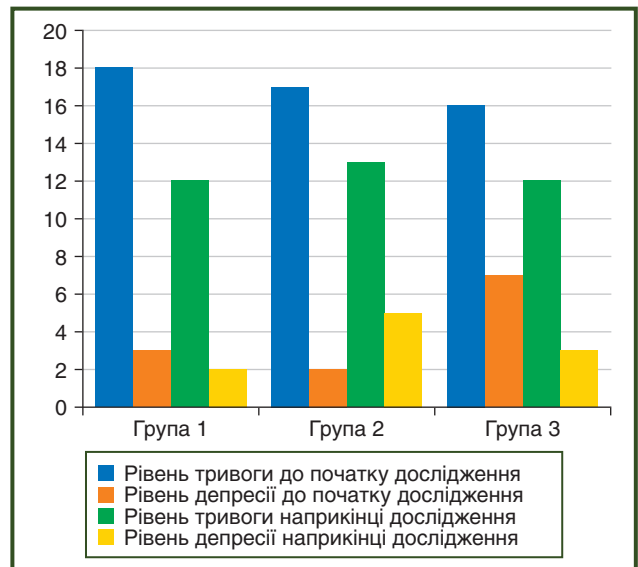


Рисунок 1 — Динаміка психічного стану пацієнтів при комплексному лікуванні з використанням біосугестивної терапії

фізичного, психічного та соціального життя потребують медико-психологічної реабілітації. У роботі Ю.М. Ящишиної (2022) [25] показана ефективність використання методу БСТ у дітей та підлітків. Авторами проводилося до 8 лікувальних сеансів БСТ 46 дітям та підліткам у сформованих групах по 6–7 осіб. З метою об'єктивного аналізу результатів виконувалися початкові та кінцеві вимірювання за показниками клінічного тесту «Дитячий опитувальник неврозів» (автори В.В. Седнев, З.Г. Збарскін, А.К. Бурцев), який містив необхідні діагностичні шкали прояву шести аспектів невротичних розладів у дітей (депресія, астения, порушення поведінки, вегетативні розлади, порушення сну, тривога). Кількісний аналіз отриманих даних показав, що у 89,5 % обстежених спостерігалася позитивна динаміка хоча б за однією шкалою і певні зміни протягом лікування. Так, після проведення БСТ відзначалося суттєве поліпшення показників за шкалами «Порушення сну» — на 26 %, «Депресія» — на 22,3 %, «Вегетативні розлади» — на 16,5 %, «Астения» — на 11 %, «Порушення поведінки» — на 10,4 %, «Тривога» — на 8,1 %. Крім того, для оцінки результатів додатково використовувалась методика оцінки емоційного стану «Термометр відчуттів» з кольоровою шкалою вимірювання самопочуття (від зеленого (доброго) до червоного (поганого)) до та після сеансу. Результати у процентному відношенні до та після проведення сеансу БСТ наведені на рис. 3.

Як видно на рис. 3, результати дослідження свідчать про позитивний вплив методу БСТ на психоемоційний стан дітей і підлітків, що може слугувати робочим інструментом медико-психологічної реабілітації у професійній діяльності провайдерів медичної допомоги (лікарів, психологів та ін.).

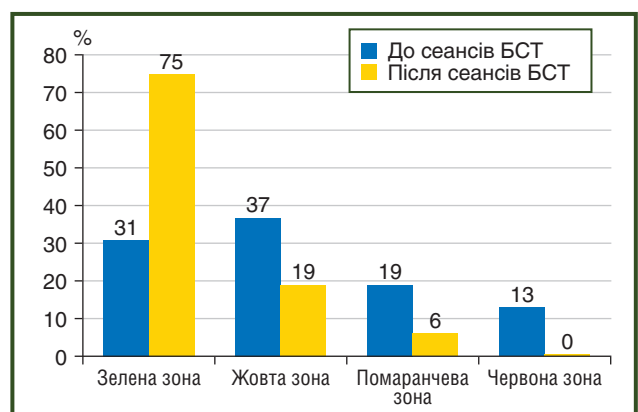
Прагнучи втекти від реальності, людина періодично намагається штучним шляхом змінити свій негативний психічний стан на такий, що дає їй ілюзію безпеки, відновлення рівноваги. Віртуальне життя починає замінювати реальне. Це призводить до зниження зацікавленості в соціальних контактах, задоволенні реальних особистих потреб. Процес «віртуалізації» життя здатен захопити людину настільки, що вона стає безпомічною перед своєю пристрастю, вольові зусилля слабшають і не дають можливості протистояти адикції. Наразі особливо актуальною стала проблема інтернет-залежності у дітей та підлітків [26]. У роботі Т.І. Іваніцької [27] досліджувалася ефективність БСТ у лікуванні інтернет-залежності. Була опитана 61 особа віком від 16 до 28 років (чоловіків — 19 (31,2 %), жінок — 42 (68,8 %)), у яких за результатами тестування на наявність інтернет-адикції Кімберлі Янг було виявлено залежність від Інтернету. Опитаних було розділено на три групи відповідно до вимог методики, яку автори використовували для корекції депресії та тривоги в інтернет-залежних. Група I — 30 осіб, що використовували методи аутогенного тренування протягом 14 днів. Група II — 15 осіб, які проходили групову когнітивно-поведінкову терапію (КПТ) за методом Бека тривалістю 9 сеансів, протягом 25 днів. Група III — 16 осіб, яким проводилася корекція за методом БСТ. Учасників цієї групи було розділено на



**Рисунок 2 — Динаміка рівнів тривоги та депресії в досліджуваних групах хворих з ендокринною патологією**

дві підгрупи (IIIа та IIIб, відповідно до ступеня сугестабельності за шкалою сугестивності Барбера). Результати корекції оцінювалися за допомогою психометричних шкал. За аналізом статистичних даних було встановлено наступну закономірність: рівень вираженості депресії за шкалою Бека (BDI-1A) у групі I після проведеної корекції знизився на 23,2 %, у групі II — на 46,6 %, у групі IIIа — на 33,3 %, IIIб — 57,1 %. Рівень клінічно вираженої тривоги за шкалою Шихана (ShARS) після застосування відповідних психотерапевтичних методик у групі I зменшився на 49,2 %, у групі II — на 86,7 %, у групі IIIа — на 66,7 % та IIIб — на 100 %. Найкраща динаміка спостерігалася при використанні методу КПТ, а також БСТ (особливо якщо в респондента був підвищений рівень сугестабельності).

Важливим аспектом сучасного життя є навички адаптації та виживання людини в умовах сьогодення. Психологічне та емоційне навантаження в цілому та на кожну окрему особистість призводить до поведінкових розладів дітей та дорослих, що можуть супроводжуватися формуванням розладів мовлення із суттєвим



**Рисунок 3 — Результати до та після сеансів БСТ за методикою оцінки емоційного стану «Термометр відчуттів»**

зниженням якості життя. Заїкуватість — один з найпоширеніших мовленнєвих розладів. Найбільше випадків заїкуватості належать до функціонально обумовлених логоневрозів. Логоневроз є окремим невротичним станом, обумовленим здебільшого тривалими, важко переживаними стресовими ситуаціями, які, зриваючи психологічну адаптацію, викликають виснаження нервової системи, тривогу і значні вегетативні порушення. У роботі Т.В. Нестеренко [28] продемонстрована ефективність БСТ як психотерапевтичної складової корекції логоневрозу у дорослих пацієнтів. У дослідження увійшли 26 дорослих пацієнтів віком від 18 до 29 років із логоневрозом. У першій групі, що складалася з 13 осіб, використовувалися спеціальні терапевтичні техніки, відібрані для психотерапевтичної роботи для лікування логоневрозу, а в другій групі з 13 осіб додано метод БСТ. Сеанси біосугестії проводилися на початку основної логопедичної та психотерапевтичної роботи. Основною точкою прикладання біосугестії була емоційна та тілесна складова, зміна яких автоматично спричиняла позитивний настрій та очікування від подальшої роботи. Отримані результати дозволили авторам дослідити, що у пацієнтів другої групи, які пройшли сеанси БСТ, відзначалася нормалізація емоційного фону переважно за рахунок зниження рівня тривоги та дратівливості. Проведене дослідження показало ефективність методу БСТ у стабілізації стану емоційного та тілесного спокою та набуття розслабленості, що значно допомагало у подальшій роботі з хворими на логоневрози.

Ще однією проблемою, яка суттєво впливає на психічне і психологічне здоров'я людини, є фобії. В основі фобій лежить тривога, яка за певних умов переводить її у хворобливий стан, що потребує психологічної корекції. Одним з різновидів фобій є страх стоматологічного лікування. У роботі О.І. Осокіної та співавт. (2017) [29] показана ефективність БСТ у корекції дентофобій. Обстежено 92 особи: 43 чоловіки (46,7 %) і 49 жінок (53,3 %) віком від 25 до 62 років, які звернулися за стоматологічною допомогою. Пацієнти були поділені на дві групи. В основній групі перед візитом до лікаря проводилася БСТ. Для самооцінки рівня тривоги використовували модифікаційну шкалу стоматологічної тривоги (MDAS), для об'єктивної оцінки ступеня тривожної симптоматики та тяжкості тривоги в динаміці — шкалу Гамільтона (HAM-A). За шкалою MDAS клінічно значуща тривога перед візитом до стоматолога виявлена у (82,6 ± 4,0) % пацієнтів. Домінували тривожно-іпохондричний (38,1 ± 7,5 %) і тривожно-депресивний (33,3 ± 7,3 %) синдроми. За шкалою HAM-A в структурі невротичної симптоматики переважали тривожно-фобічні симптоми, порушення сну, вегетативні порушення і соматоформні дисфункції з переважним залученням системи травлення та сечостатевої системи. Після проведення БСТ (92,9 ± 4,0) % пацієнтів відмітили суб'єктивне поліпшення у своєму емоційному стані і зниження рівня тривоги. За шкалою HAM-A в основній групі відзначено вірогідне зниження вираженості невротичної симптоматики на (57,7 ± 7,5) % від вихідного рівня, тоді як в групі порівняння — усього на

(29,1 ± 7,4) % ( $p < 0,001$ ). Таким чином, в наведеному дослідженні БСТ показала свою ефективність в корекції дентофобій, що дає можливість планування подальших досліджень щодо інших видів фобій.

## Висновки

У результаті проведеного нами аналізу відібрано 21 публікацію досліджень, що були представлені в українських та закордонних виданнях, стосовно ефективності методу біосугестивної терапії.

І хоча на сьогодні досліджень, що опубліковані, небагато, у кожній з публікацій автори навели результати та дійшли висновків стосовно високої ефективності та безпечності біосугестивної терапії як гілки гіпнотерапії. Метод БСТ може використовуватися в корекції різноманітних психосоматичних та стресасоційованих розладів, поєднаних з функціональними та хронічними захворюваннями, ендокринною патологією, поведінкових проблем дитячого та підліткового віку. Окремого визнання набуває використання методу БСТ у допомозі особам, що піддаються несприятливим впливам в умовах війни проти України.

На особливу увагу сьогодні заслуговують дослідження вітчизняних авторів (Губська О.Ю. зі співавт., 2022, 2023) [6, 18] щодо використання БСТ як гілки кишковоспрямованої гіпнотерапії в лікуванні спектра розладів кишково-мозкової взаємодії. Саме вони тепер становлять левову частку в структурі гастроентерологічної патології та потребують найбільш ранніх втручань задля профілактики прогресування та хронізації, особливо в дітей, підлітків та працездатних осіб молодого віку [5, 30–33]. Метод потребує подальших досліджень стосовно різних проявів РКМВ, що буде представлено найближчим часом.

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

**Інформація про фінансування.** Це дослідження не мало зовнішнього фінансування.

**Внесок авторів.** О.Ю. Губська — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту; В.В. Алексеєва, А.А. Кузьмінець, О.В. Дудко — написання статті; О.М. Божицька, Б.Р. Мафтичук — написання тексту та оформлення статті.

## Список літератури

1. Sharonova I.V. Mental health of the individual as a subject of psychological research. *Problems of modern psychology*. 2013. 738-47. (In Ukrainian).
2. Demetska O. Aspects of diagnosis and treatment of psychosomatic pathology. *Zdorovia Ukr 21 Stor*. 2021. 497(4). 53. (In Ukrainian).
3. Mykhailov B.V. Medico-psychological management of persons with acute disorders of mental state and behavior. *Int Med J*. 2016. 22(1). 73-80. (In Ukrainian).
4. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016. 150(6). 1262-70.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.

5. Keefer L., Ballou S.K., Drossman D.A., Ringstrom G., Elsenbruch S., Ljótsson B. A Rome Working Team Report on brain-gut behavior therapies for disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2022 Jan. 162(1). 300-315. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.015.
6. Gubska O.Y., Prykashchikova G.I. Psychogastroenterology of disorders of intestinal-brain interaction. Review with own research. *Mod Gastroenterol*. 2023 Jun 29. (3). 61-66. doi: 10.30978/MG-2023-3-61.
7. Peters S.L., Yao C.K., Philpott H., Yelland G.W., Muir J.G., Gibson P.R. Randomised clinical trial: the efficacy of gut-directed hypnotherapy is similar to that of the low FODMAP diet for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2016. 44 (5). 447-59. doi: 10.1111/apt.13706.
8. Krouwel M., Farley A., Greenfield S., Ismail T., Jolly K. Systematic review, meta-analysis with subgroup analysis of hypnotherapy for irritable bowel syndrome, effect of intervention characteristics. *Complement Ther Med*. 2021. 57. 102672. doi: 10.1016/j.ctim.2021.102672.
9. Strashny O.S. *The diseases people play*. Kharkiv: Family leisure club, 2018. 320 p.
10. Strashny O.S. *The neuroses people play*. Kharkiv: Family leisure club, 2019. 288 p.
11. Strashny O.S. *The problems people play*. Kharkiv: Family leisure club, 2021. 320 p.
12. Strashny O.S. *A method of forming an audio data block for biosuggestive therapy of psychosomatic disorders [Internet]*. Kyiv, 2023. P. 6. Available from: <https://ipro-pua.com/inv/pdf/himbjghc-pub-description.pdf>. Accessed: October 02, 2023.
13. *Biosuggestive Therapy [Internet]*. [cited 2023 Nov 15]. Available from: <https://www.biosuggest.eu/>. Accessed: October 25, 2023.
14. Voloshyn V.M. *The method of biosuggestive therapy*. In: *Biosuggestive therapy. Collection of scientific articles and reports*. 2023. Available from: <https://palace.kyiv.ua/8334/>. Accessed: October 16, 2023.
15. Zelenska K.O., Kraskovska T.Yu. Biosuggestive therapy in the treatment system of stress-related disorders in internally displaced persons. *Med today tomorrow*. 2020. 89(4). 66-73. doi: 10.35339/MSZ.2020.89.04.09.
16. Venger O.P., Ivanitska T.I. Using biosuggestive therapy to improve psychological processes of internally displaced persons during the war in Ukraine. *Ukr visnyk psykhonevrolohii*. 2022. 30(3). 56. doi: 10.11603/1811-2471.2022.V.14.13160/.
17. Strashny O.S. *Good practice for children who have become witnesses and/or victims of violence, and who have also committed violence: recommendation for use*. Kyiv, 2015. P. 108. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1owrUiYrma6NBOQN4hC-xtVWRTJFfz5hF/view?fbclid=IwAR2yIw3XiTfp6nHLuWrv0uezfjCO90pJJcRZ1kSqlJAED2Bi8LufomwTCTI>.
18. Gubska O., Strashny A., Prykashchikova H., Pronosa-Stebliuk K., Stebliuk V. Biosuggestive Therapy in the Correction of Psychosomatic Symptoms in People from Deoccupied Kyiv's Suburbs. In: *International Training and Science Conference "In search of truth and humanity in the age of war"*. Leszno, 2022. P. 9. (In Ukrainian).
19. Merskey H.E., editor. *Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. Pain. 1986. Suppl 3. 226.
20. Osokina O.I., Udod O.A., Ivniev B.B., Seleznova S.V., Putiatin H.H., Ushenin S.H. Possibilities of biosuggestive therapy in the correction of pain syndrome in psychoneurology and dentistry. *Ukr Bull Psychoneurol*. 2017. 93(25(4)). 73-79. (In Ukrainian).
21. Burchinsky S.G. Possibilities of complex pathogenetic correction of the main clinical syndromes in neurotic disorders. *Ukr Med J*. 2023. 153(2). 33-37. doi: 10.32471/umj.1680-3051.153.239541.
22. Strashny O.S. *Biosuggestive psychotherapy: recommendation for use*. Donetsk, 2017. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1b7bAF1ExObFjVjJx72GKGpjRDLQBEBBJ/view?fbclid=IwAR0CMsnTm0MYwkgRVGwfcSjP-gPOw1SAgwPTDclfKThNm5LdRIu49L3Rj4>. Accessed: September 11, 2023.
23. Sinaiko V.M., Kondratenko A.P., Zemliantitsyna O.V. Complex approach to correction of emotional disorders in patients with type II diabetes using biosuggestive therapy. *Med today tomorrow*. 2021 Mar 31. 90(1). 62-68. doi: 10.35339/MSZ.2021.90.01.SKZ.
24. Nevzorova S.I. Biosuggestive therapy of anxiety disorders in thyrotoxicosis. In: *Abstracts based on the materials of the XIV All-Ukrainian Scientific and Practical Conference of Young Scientists with International Participation "Current Issues of Clinical Medicine"*. 2020. P. 144-145. (In Ukrainian).
25. Yashchishyna Y.M. Biosuggestive psychotherapy as a method of short-term medical and psychological rehabilitation of children and adolescents during the war. In: *Abstracts of the presentation at the conference "Actual problems of clinical and technological medicine"*. Kyiv: KVITs, 2023. P. 222-225. (In Ukrainian).
26. Shugaylo Y.B. Internet addiction and its prevention among children and teenagers. *Bull Zaporizhzhia Natl Univ Pedagog Sci*. 2015. 25(2). 17-24. (In Ukrainian).
27. Venher O.P., Ivanitska T.I. Psychotherapeutic correction of depression and anxiety in people suffering from Internet addiction. In: *Proceedings of the XXIV International Congress of Students and Young Scientists*. Ternopil: Ternopil National Medical University, 2020. P. 164. doi: 10.11603/1811-2471.2022.V.14.13160 (In Ukrainian).
28. Nesterenko T.V. Study of the effectiveness of biosuggestive therapy in the complex correction of logoneurosis in adults. In: *Abstracts of the 4th International scientific and practical conference "European scientific discussions"*. Rome, 2021. P. 443-446.
29. Osokina O.I., Udod O.A., Ivniev B.B., Ushenin S.G., Putyatina G.G., Nesterenko T.V., et al. Biosuggestive therapy in the treatment of dental phobia. *Med Sci Ukr*. 2017. 13(1-2). 74-81.
30. Chacko M.R., Chiou E.H., Middleman A.B., Li B.U., Misra S.M., Hoppin A.G. Functional abdominal pain in children and adolescents: Management in primary care. In: *UpToDate [Internet]*. Mar 30. Wolters Kluwer, 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/functional-abdominal-pain-in-children-and-adolescents-management-in-primary-care>. Accessed: October 07, 2023.
31. Pemberton L., Kita L., Andrews K. Practitioners' experiences of using Gut Directed Hypnosis for irritable bowel syndrome: Perceived impact upon client wellbeing: A qualitative study. *Complement Ther Med*. 2020 Dec 1. 55. 102605. doi: 10.1016/J.CTIM.2020.102605.
32. Noble H., Hasan S.S., Simpson V., Whorwell P.J., Vasant D.H. Patient satisfaction after remotely delivered gut-directed hypnotherapy for irritable bowel syndrome during the COVID-19 era: implications for future practice. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022 Nov 1. 9(1). e001039. doi: 10.1136/BMJGAST-2022-001039.
33. Hasan S.S., Ballou S., Keefer L., Vasant D.H. Improving access to gut-directed hypnotherapy for irritable bowel syndrome in the digital therapeutics' era: Are mobile applications a "smart" solution? *Neurogastroenterol Motil*. 2023 Feb. 35(4). e14554. doi: 10.1111/nmo.14554.

Отримано/Received 08.10.2023

Рецензовано/Revised 20.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 29.10.2023 ■

**Information about authors**

Olena Gubska, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenereology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: gubskao@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1083-2903>

V.V. Alekseeva, PhD, Associate Professor at the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenereology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: viktorina0051@gmail.com

Olena Dudko, PhD-student, Assistant at the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenereology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: odudko.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0367-6300>

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

O.M. Bozhitska, PhD-student, Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenereology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; National military medical clinical center "Main military clinical hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: bodesko23@gmail.com

B.R. Maftychuk, Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenereology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: medredactor.vdz@gmail.com

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

**Information about funding.** This study had no external funding.

**Authors' contribution.** O.Yu. Gubska — research concept and design, text editing; V.V. Alekseeva, A.A. Kuzminets, O.V. Dudko — writing an article; O.M. Bozhitska, B.R. Maftychuk — writing the text and design of the article.

O.Yu. Gubska<sup>1</sup>, V.V. Alekseeva<sup>1</sup>, O.V. Dudko<sup>1</sup>, A.A. Kuzminets<sup>1</sup>, O.M. Bozhitska<sup>1,2</sup>, B.R. Maftychuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

### A systematic review of studies on the effectiveness of biosuggestive therapy in the correction of psychosomatic disorders: focus on disorders of the gut-brain interaction

**Abstract. Background.** The increasing pace of modern life, the pandemic, the war in Ukraine, the presence of somatic pathology and mental states are interconnected and have a direct cause and effect relationship. Psychological distress is often experienced as physical symptoms. Psychotherapeutic and psychocorrective methods recommended by the Rome Committee have become the standard of therapy for patients with functional gastrointestinal disorders or, according to modern terminology, disorders of the gut-brain interaction (DGBI). In adjustment disorders and many neurotic disorders against the background of chronic distress, psychocorrection, cognitive behavioral and other types of psychotherapy play an important role in addition to pharmacological correction. The method of biosuggestive therapy (BST) is the successor of hypnotherapy in Ukraine and, as an effective non-pharmacological psychocorrective approach, has recently gained considerable popularity in the correction of psychological disorders. The goal of our research was to analyze all publications available in 2023 on the experience of using and the results of the effectiveness of the BST as a method of intestinal-directed therapy, and in other clinical situations researched and published in the scientific literature. **Discussion.** As

a result of our analysis, 21 works were selected that were presented in Ukrainian and foreign publications regarding the effectiveness of the biosuggestive therapy. When BST is used in patients with functional gastrointestinal disorders or DGBI, a decrease in the manifestations of the disease was noted in addition to a decrease in the severity of mental disorders. In forcibly displaced persons from the ATO zone and during military operations in Ukraine, the use of BST in chronic pain led to a decrease in symptoms of anxiety and depression, the level of stress and an increase in general well-being in stress-related conditions. The BST showed a reduction in behavioral disorders in children and adults. **Conclusions.** The BST method can be used to correct various psychosomatic and stress-related disorders, combined with functional and chronic diseases, endocrine pathology, behavioral problems of childhood and adolescence. The use of BST as a branch of gut-directed hypnotherapy needs further research with regard to different manifestations of DGBI, which will be presented in the near future.

**Keywords:** disorders of the gut-brain interaction; gut-directed hypnotherapy; biosuggestive therapy; functional gastrointestinal disorders; psychosomatic disorders

Чабан М.П.<sup>1</sup>, Шевцова З.І.<sup>2</sup>, Гапонов В.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Дніпропетровська обласна універсальна наукова бібліотека ім. Первоучителів слов'янських Кирила і Мефодія, м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup> ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

<sup>3</sup> Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

## Катеринославська земська фельдшерська школа До 150-річчя від дня заснування (1870–2020)

**Резюме.** У статті йдеться про становлення й етапи розвитку земської фельдшерської школи в Катеринославі. Надана інформація про статут, навчальний процес та умови життя учнів. Подано відомості про її викладачів. Розповідається також про відкриття в 1909 році приватної фельдшерської школи. Її засновником і керівником був хірург Микола Ерліх. Наведено цікаві відомості про діяльність школи лікарських помічників, тобто фельдшерів. Медичний заклад очолював професор Вінсент Томашевич. Надана світлина її викладачів і випускників 1918 року. Нині підготовка середнього медичного персоналу проводиться в Дніпровському базовому медичному коледжі.

**Ключові слова:** Катеринославська земська фельдшерська школа; приватна школа фельдшерів; хірург Ерліх; школа помічників лікарів; професор Вінсент Томашевич; Дніпровський базовий медичний коледж

Катеринославська земська управа подала губернському земському зібранню на лютневу сесію 1868 року доповідь про необхідність відкриття за кошти земства фельдшерської школи при богоугодних закладах. Крім того, розробили статут новостворюваного навчального закладу. Ці документи затвердили 30 жовтня 1869 року й опублікували в постановках IV чергового Катеринославського земського зібрання, яке проводилося з 22 жовтня до 5 листопада 1869 р.

Майже через півроку, а саме 2 квітня 1870 р., Міністерство внутрішніх справ затвердило статут Катеринославської фельдшерської школи. Ще через 6 місяців, 2 жовтня 1870 р., школа нарешті відкрилася на території земської лікарні. Містився навчальний наклад в окремому будинку на Соборній площі, який зберігся до нашого часу. Знайти його неважко: від центрального входу до обласної лікарні імені І.І. Мечникова повернути вправо. На початку ХХ століття школа містилася на першому й цокольному поверхах.

Вихованцями школи згідно зі статутом могли стати представники всіх верств населення і віросповідань. Перший випуск, який налічував 4 особи, відбувся в 1872 році; усього в школі було 16 учнів. Уже в 1884 р.

вихованцями школи стали 54 юнаки, у 1895 р. — 60, у 1900 р. — уже 96. Учні поділялися на три категорії: а) стипендіати губернського і повітових земств, які перебували на повному утриманні; б) своєкошті напівпансіонери з оплатою в розмірі 120 карбованців за рік; в) вільні учні з платою за навчання в розмірі 20 карбованців за рік. З 96 учнів 32 були стипендіатами, 10 — напівпансіонерами і 54 — приходящими [1]. Заняття починалися з 08:30 і тривали до 13:30.

З 1901 року була введена посада інспектора-вихователя, який мав не тільки допомагати учням у навчанні, але й знати їхні потреби, слідкувати за моральним розвитком. Перегорнімо сторінки звіту про діяльність Катеринославської губернської земської фельдшерської школи за 1902–1903 навчальний рік, написаного інспектором-вихователем Володимиром Йосиповичем Спаським. Згодом він стане досвідченим лікарем-окулістом, відомим науковцем, доктором медицини, професором. А в Катеринославі — ще й приятелем історика професора Дмитра Яворницького [2].

У 1903 р. навчальний заклад відзначав тридцять третю річницю від дня свого відкриття і тридцятий випуск фельдшерів для Катеринославської губернії. Автор звіту

зробив історичний екскурс у минуле. Так, при відкритті школи викладали 11 предметів, а на час звіту — 29. Навчальний курс тривав чотири роки: у першому й частково другому класах здебільшого викладали загальноосвітні предмети, а в третьому й четвертому увагу приділяли переважно практичним і клінічним заняттям (чергування в лікарнях, участь у curaції хворих і проведенні досліджень, привчання до виконання фельдшерських обов'язків).

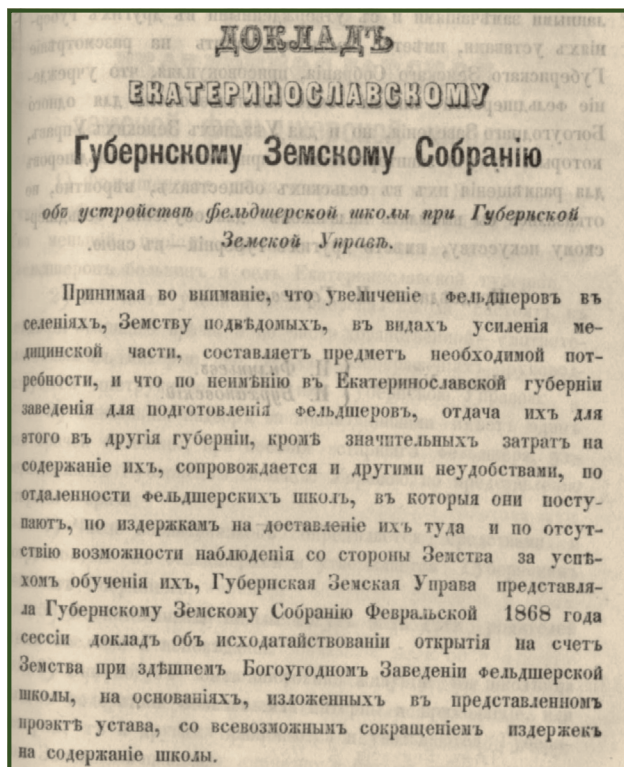
Автор звіту докладно подав результати своєї роботи. Молодий лікар поставився до своїх обов'язків неформально. Спаський належав до чеховського типу лікаря, який сповідував гуманістичні принципи, був уважний до дітей бідняків, переймався їхніми повсякденними потребами. Його цікавили побутові умови, у яких опинилися учні далеко від домівки. Переважна більшість хлопчиків мешкала в таких кварталах міста або за містом, де ціни на помешкання були поза конкуренцією. Але такими ж, на жаль, виявлялися й незручності життя. У цьому випадку пальма першості належала передмістю Мандриківці, що поблизу земської лікарні та школи. Санітарно-гігієнічні умови не витримували критики. Так, інспектор писав: «Комнати, часто в подвалах, настільки малі і тесні, що о каком-либо кубическом содержании воздуха тут говорить не приходится. По заявлению учеников зимою от духоты и спертого воздуха нельзя спать... Зачастую приходилось видеть, что в комнате, где живут двое-трое, — одна кровать, на которой и спят обитатели» [2].

В.І. Спаський відзначив також відносно низький загальноосвітній рівень підготовки учнів і розробив заходи щодо його підвищення. Увагу приділяв обговоренню успішності учнів, наполягав на читанні книжок, взятих у бібліотеці. Серед переважної більшості російських і зарубіжних авторів у книгозбірні виявилися й українські письменники, зокрема Тарас Шевченко, Іван Котляревський, Марко Вовчок. При отриманні книжки інспектор рекомендував підліткам у заведеному зошиті занотовувати зміст прочитаного, найемоційніші епізоди й корисні поради.

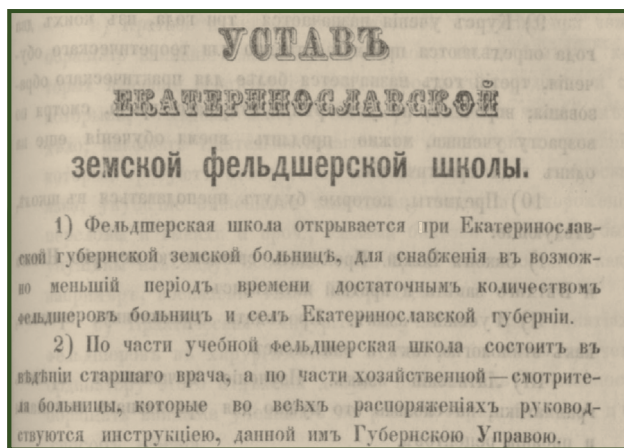
Вихователь підкреслював необхідність участі учнів у літературних вечорах, роботі хору й оркестру, спортивних змаганнях. Щодо поведінки вихованців, то педагогічна рада віддавала перевагу запобіжним заходам з майже повним виключенням покарань.

Багато уваги приділялося фізичному розвитку учнів. У звіті надаються зразки санітарних карток для кожного учня з відмітками про стан здоров'я. Володимир Спаський проаналізував захворюваність серед педагогічного й учнівського колективів. Цитований нами звіт дає уявлення про професіоналізм, високі організаторські й виховательські здібності ще молодого в ту пору лікаря-педагога В. Спаського.

При Катеринославській фельдшерській школі до революції учні готували до постановки вистави. Ось що повідомляв місцевий часопис «Дніпрові хвилі»: «Першого листопада в помешканні при земській лікарні учнями фельдшерської школи виставлено було: «Мартин Боруля», «Комедія на 5 дій» Тобілевича. Готується до постанови «Борці за мир» — драма на 4 дії Тогобочного» («Дніпрові хвилі», Катеринослав, 1913, № 18).



**Уривок доповіді Катеринославському губернському земському зібранню про необхідність відкриття фельдшерської школи при губернській земській управі. 1868 рік**



**Витяг зі статуту земської фельдшерської школи**



**Катеринославська губернська земська фельдшерська школа. Початок ХХ століття**





**Приватна фельдшерська школа. Директор Микола Сергійович Ерліх (у центрі), його син Сергій (поруч з ним) з вихованцями. 1913 рік. З колекції Нурії Бусигіної**

До речі, після майже 40 років існування земської фельдшерської школи в неї з'явилася «конкуrentка» у вигляді приватного фельдшерського навчального закладу. До земської фельдшерської школи приймали виключно хлопчиків. Тим часом відчувалася потреба в кваліфікованих освічених фельдшерицях і акушерках. Це зрозумів підприємливий доктор Микола Ерліх. Керована ним фельдшерська школа відкрилася в 1909 році по вулиці Козачій, 25, поруч з його приватною клінікою.

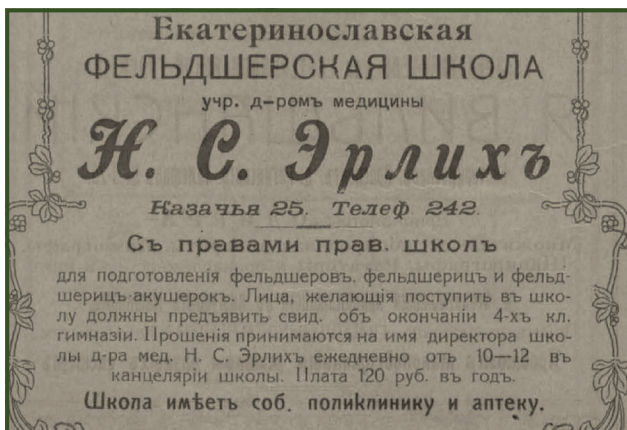
Хто ж такий доктор Микола Сергійович Ерліх? Народився він 1860 року. Лікарем став 1891 р., спеціалізацію отримав з хірургії. Професійну кар'єру розпочав як вільнопрактикуючий лікар у Катеринославі. У довіднику «Российский медицинский список» до 1896 р. фігурує як Микола Сергійович, а від 1896 р. протягом 20 років аж до революції — як Кальман Израїлевич. Проте в катеринославських адрес-календарях постій-

но вживається лише русифікована форма його імені. У 1898—1918 роках завідував власною клінікою, де обіймав посаду хірурга. Разом з ним працював його син Сергій, який викладав масаж і догляд за хворими на курсах сестер-жалібниць. У 1907 році родина Ерліхів мешкала на Проспекті (будинок Немировського), згодом у власному будинку по вулиці Козачій, 25.

Приватна фельдшерська школа М.С. Ерліха приймала учнів на I курс з 1 травня до 1 жовтня. Абітурієнти подавали такі документи: заяву на ім'я директора, свідоцтво про народження, диплом про закінчення чотири-класної гімназії або єпархіального (чи міського) училища за Статутом 1872 року. Плата за навчання становила 129 карбованців на рік. При школі діяли поліклініка й аптека.

Вихованцям викладали такі предмети: Закон Божий (о. Біленький), анатомія (Ю.М. Кернер), фізіологія (А.І. Іносов), фармакологія і фармакогнозія (Найдус), фармакологія (М.А. Штейн), хірургія та первинна допомога (М.С. Ерліх), внутрішні й нервові хвороби (Є.І. Серебряніков), дитячі хвороби (Ф.М. Добрускін), інфекційні хвороби (О.С. Сікорський), гігієна (І.А. Бутаков), венеричні хвороби (Ш.Ш. Коган), шкірні хвороби (Ш.Я. Говзман), очні (С.Л. Фельдман), хвороби вуха, горла, носа, латинь (І.В. Кудиш), десмургія (П.І. Френкель), фізика (Н.Н. Малов), ботаніка і зоологія (Є.А. Штебер). Цікаво, що серед названих викладачів були лікарі земської лікарні (Бутаков, Кернер, Іносов). Вони встигали викладати в обох фельдшерських школах.

Не без впливу приватної ініціативи, яка випереджала реформування земської медицини, у 1910 році на X з'їзді лікарів Катеринославської губернії прийнято рішення відкрити прийом дівчат для навчання. Поступ у цій справі відбувався вельми помірно. Кількість прийнятих дівчат значно поступалася хлопчикам. Так,



**Реклама приватної фельдшерської школи доктора медицини М.С. Ерліха. Довідкова книга «Весь Екатеринослав», 1913 рік**

усього в 1912/1913 навчальному році освіту здобула 141 особа, з них 130 хлопців і лише 11 дівчат. За весь дореволюційний період з 1870 по 1916 р. фельдшерська школа випустила 615 осіб (604 фельдшери й 11 акушерок).

У довідковій книзі «Весь Екатеринослав» (видання Л.І. Сатановського) за 1913 рік, сторінка 211, наведено відомості про викладацький колектив і дисципліни, які вивчали студенти земської фельдшерської школи. Заклад очолювали на той час Олександр Миколайович Меркулов (директор) і Олексій Іванович Ширман (інспектор).

Викладачі предметів: отець Антоній — у миру Кудринський (Закон Божий), О.І. Ширман і Ю.М. Кернер (анатомія), А.Н. Меркулов (хірургія), О.К. Носков (хірургія та десмургія), Б.І. Очан (латинська мова і догляд за хворими), М.Я. Дурилін (шкірні й венеричні хвороби), М.В. Полумордвинов (фармація, фармакогнозія), П.Ф. Моргунов (внутрішні й дитячі хвороби), С.Я. Фрейдельд (загальна патологія і бактеріологія), С.Ю. Качковський (очні хвороби), М.І. Лук'яненко (часткова патологія і фармакологія), Л.І. Хростовський (акушерство і гінекологія), Д.А. Сінайський (стоматологія), В.В. Крумбмільер (психіатрія і література), А.Л. Смідович (гігієна та епідеміологія), Е.А. Штебер (хімія), Н.Д. Степанов (медична статистика),

А.І. Ермоленко (фізика, зоологія, ботаніка, алгебра), Ю.Ю. Кримський (історія), С.Д. Білоконенко (музика).

Професор І.І. Степанов-Григор'єв викладав фізіологію й одночасно працював у бактеріологічному інституті Катеринослава. У 1923–1925 роках завідував кафедрою мікробіології Дніпропетровського медичного інституту. З 1928 року керував кафедрою бактеріології та тропічних захворювань Воронежського медичного інституту. Займався бактеріологічною діагностикою інфекційних захворювань, зокрема тифів, скарлатини, віспи, дифтерії.

Учнівський хор хлопчиків співав у лікарняній церкві, куди приходили майбутні фельдшери разом з учителями і хворими. Щорічно подавався звіт про діяльність навчального закладу [3].

Директорами земської фельдшерської школи в дореволюційний час працювали: А.П. Хорошевський, П.Н. Бойченко, О.Р. Грунау, О.М. Меркулов, М.М. Михайлов, В.Ц. Томашевич та інші.

Непересічна постать знаного хірурга польського походження, громадського діяча Вінцентія Цезаревича Томашевича (1876–1965), який очолював фельдшерську школу в 1917/1918 академічному році. Його науковий доробок і життєвий шлях старанно досліджували співробітники кафедри загальної хірургії Дніпропетров-



**Катеринославська губерньська земська школа помічників лікарів. Випуск 1918 року.**  
З архіву колекціонера-краєзнавця Василя Сідака із села Дніпровокам'янка Верхньодніпровського району



**Професор Вінсент Цезаревич Томашевич**  
(директор школи, хірург)



**Олексій Іванович Ширман**  
(інспектор)



**Професор Іван Іванович Степанов-Григор'єв** (бактеріолог, фізіолог; у 1923–1925 роках — зав. кафедри мікробіології Дніпропетровського медичного інституту; з 1928 року — зав. кафедри бактеріології та тропічних захворювань Воронежського медичного інституту)

ської медичної академії М.В. Трофімов, С.І. Баранник, С.О. Мунтян, В.П. Кришень [4]. Лікарям-дослідникам вдалося встановити таке. Медичну освіту юнак здобув у Московському університеті. Професійну роботу почав лікарем у Липецькому повіті Тамбовської губернії. У роки Першої світової війни очолював головний госпіталь у Катеринославі. У повоєнний час сприяв створенню в Катеринославському університеті медичного факультету і кафедри загальної хірургії. У 1920 році Томашевич емігрував до Польщі [5]. Удосконалював майстерність хірурга в лікарнях міста Лодзь. Під час окупації Польщі гітлерівськими військами пережив арешт, принизливе перебування в таборі. Після Другої світової був організатором університету в Лодзі (його медичний факультет з часом виділився в самостійний медичний університет). Нагороджений орденами II і I класу Прапора праці та Золотим хрестом за заслуги. Помер професор 4 червня 1965 року. Його іменем названа вулиця в Лодзі [6].

У 1930 році фельдшерську школу в Дніпропетровську перейменували в акушерсько-фельдшерський технікум, директором якого став М.Л. Лорман. З 1931 по 1935 р. училище називалося медичним технікумом, очолював його Г.М. Рось. Після нього упродовж 35 років директорував Р.Д. Шкроб. З 1936 року училище знову стало називатися акушерсько-фельдшерським технікумом. У 1937 році було впроваджено новий навчальний план, який передбачав фельдшерську, акушерську, медсестринську і санітарно-фельдшерську спеціальності. Упродовж 1940–1954 років училище мало назву «фельдшерсько-акушерська школа».

У 1941 році Друга світова війна тимчасово припинила навчальний процес, проведено достроковий випуск. Багато учнів і викладачів пішло на фронт. Під час окупації міста фашистами в Дніпропетровській газеті від 1 липня 1942 року надано оголошення про набір учнів

до фельдшерської школи на 1942/1943 навчальний рік. Заклад знаходився за адресою: Соборний майдан, 14 (на території колишньої земської лікарні). До закладу приймалися без вступних іспитів, з освітою не нижче від семирічки. Школа не поділялася на фахи й мала єдину навчальну програму. Її випускники могли працювати фельдшерами й акушерами.

Після визволення Дніпропетровська від німецьких загарбників у 1943–1944 роках фельдшерсько-акушерська школа поновила діяльність у приміщенні, відбудованому силами студентів і викладачів, яке знаходилося на тодішній площі Ширшова (за радянських часів — приміщення Десятої міської лікарні). Учні нараховувалося 270 осіб.



**Оголошення про набір учнів до фельдшерської школи під час фашистської окупації.**  
Дніпропетровська газета, 1 липня 1942 року



*Дніпровський базовий медичний коледж. Сучасне фото*

На Республіканській нараді директорів у 1947 році училище названо кращим, воно увійшло до складу передових середніх навчальних закладів України. Відбування велось у тяжких умовах, з численними труднощами, але дало країні понад 300 середніх медичних працівників. У 1948 році уже було 426 учнів, працювали 4 відділення: фельдшерсько-акушерське, медичних лаборантів, фельдшерське й медсестринське [7].

1953/1954 навчальний рік став знаменним: школу перейменували в Дніпропетровське базове медичне училище № 1. У 1959/1960 навчальному році відкрили ще два відділення: зуболікарняне й зуботехнічне з денною та заочною формами навчання. Учнів налічувалося 1200 осіб. 1962/1963 навчальний рік виявився значним для учнів і викладачів. Виділили нову чотириповерхову будівлю на вулиці Дніпропетровській, 23 (за радянських часів — Героїв Сталінграда, нині — проспект Богдана Хмельницького), де училище знаходиться і сьогодні.

Керівниками закладу призначалися талановиті організатори, творчі особистості, які постійно спрямовували навчально-виховну роботу на розв'язання основних завдань освіти. Спільно з колективом викладачів вони продовжували його історію і традиції, серед них — Р.Д. Шкроб, В.Г. Бородин, К.О. Мороз, Н.А. Ламза, О.М. Колодочка та інші.

З новим стилем керівництва й передовими формами навчально-виховного процесу пов'язане ім'я кандидата медичних наук І.Е. Шаруна, який з 2011 року очолює колектив училища. Згідно з рішенням XVII сесії Дніпропетровської обласної ради від 28 вересня 2001 року № 442-XVIII Дніпропетровське базове медичне училище № 1 шляхом злиття з Дніпропетровським медичним училищем № 2 реорганізоване в обласний комунальний заклад «Дніпропетровське медичне училище». Нині КЗ «Дніпровський базовий медичний коледж ДОР» — вищий навчальний заклад I рівня акредитації.

У Придніпровському селі Дніпровокам'янка в дивовижній колекції українського патріота Василя Артемовича Сідака (1925 р. н.) зберігається фото школи лікарських помічників 1918 року випуску. Школу закінчував один з його родичів. На рідкісній світліні вміщені поетичні рядки, які мали б супроводжувати медиків протягом життя. Нам хочеться навести це послання.

### Светает, товарищ!

*И.Ф. Федоров-Омулевский*

Светает, товарищ!  
Работать давай!  
Работы усиленной  
Требует край...

Работай лишь с пользой  
На nive людей  
Да сей только честные  
Мысли на ней.

Работай руками,  
Работай умом,  
Работай без устали  
Ночью и днем!

А там уж что будет,  
То будет пускай...  
Так ну же работай  
Дружно давай.

Не думай, что труд  
Наш бесследно пройдет;  
Не бойся, что дум твоих  
Мир не поймет...

Работай руками,  
Работай умом,  
Работай без устали  
Ночью и днем!

**Висловлюємо вдячність** колекціонеру і фотографу Павлу Маменку за підготовку до друку світлин викладачів і учнів школи — помічників лікарів.

### Список літератури

1. Прокопенко Л.Л. Катеринославське губернське земство і розвиток медичної освіти губернії на початку ХХ ст. *Аспекти публіцистичного управління*. 2019. 7(11). С. 49-58
2. Отчет по Екатеринославской губернской земской больнице за 1902 год. *Екатеринослав: Типография губернского земства, 1903*. С. 217-243.
3. *Весь Екатеринослав*. Екатеринослав: Изд. Л.И. Сатановского, 1913. С. 211

4. Баранник С.І., Трофімов М.В., Кришень В.П., Гузенко Б.В., Томашевич В.Ц. Професійні обов'язки, самовідданість і честь. Дніпро: ДВНЗ УДХТУ, 2020. С. 12-14.

5. Баранник С.І., Мунтян С.О., Трофімов М.В., Кришень В.П. До 140-річчя від дня народження професора Вінсента Цезаревича Томашевича — засновника кафедри загальної хірургії. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2016. № 14. С. 9-12.

6. Томашевич В.Ц. Професори (біографічний довідник професорів ДДМА): 1916–2001: збірник біографій професорів ДМА. Дні-

пропетровська державна медична академія: 85; ред. О.В. Люлько. Дніпропетровськ: Пороги, 2002. С. 261.

7. История развития лечебно-профилактических учреждений г. Днепропетровска / под ред. В.О. Павлова. Днепропетровск: Дніпро-VAL, 2004. С. 29-32.

Отримано/Received 01.10.2023

Рецензовано/Revised 06.11.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.11.2023 ■

#### Information about authors

M.P. Chaban, Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the First Slavic teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine

Z.I. Shevtsova, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

V.V. Gaponov, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: v\_gaponov@ukr.net

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

M.P. Chaban<sup>1</sup>, Z.I. Shevtsova<sup>2</sup>, V.V. Gaponov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the First Slavic Teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup> State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>3</sup> Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

### Katerynoslav zemstvo paramedic school

To the 150 anniversary of the foundation (1870–2020)

**Abstract.** The article represents the formation and development stages of the zemstvo paramedic school in Katerynoslav. Information is given on the charter, the educational process and the students' living conditions. Data about teachers of this school have been provided. It is also told about starting a private paramedic school in 1909. Surgeon Mykola Ehrlich was its founder and director. Interesting information about the activities of the school of medical assistants,

i.e. paramedics, has been presented. The medical institution was headed by Professor Vincent Tomashevych. A photo of teachers and graduates of 1918 is provided. Currently, the training of the nursing staff is carried out at the Dnipro Basic Medical College.

**Keywords:** Katerynoslav zemstvo paramedic school; private paramedic school; surgeon Ehrlich; school of medical assistants; Professor Vincent Tomashevych; Dnipro Basic Medical College

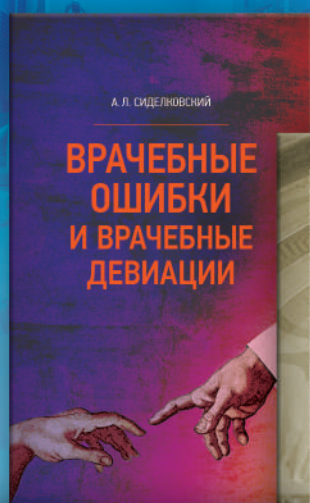
Для нотаток



# АКСІМЕД

## НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599/054, від 21.11.2011 р.

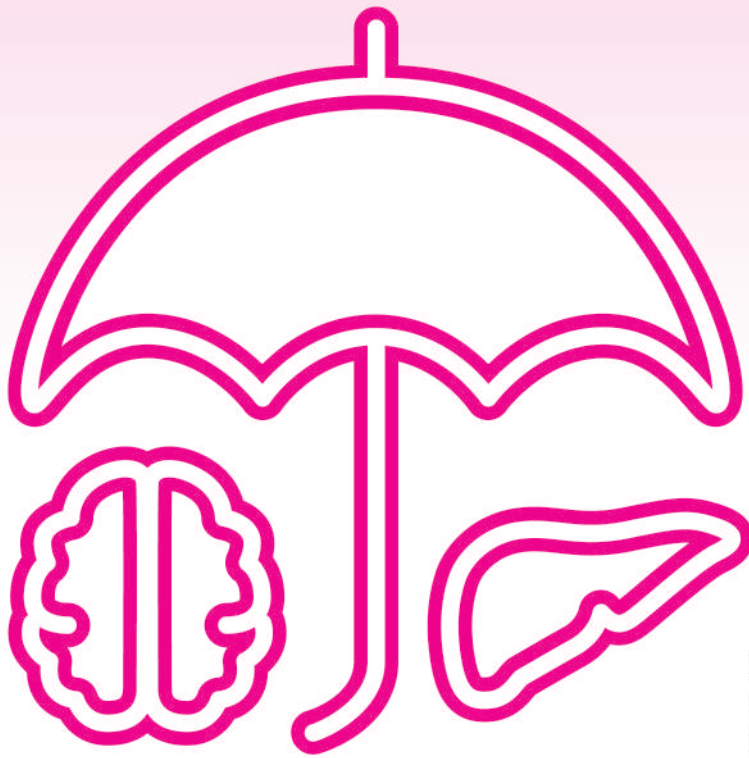


**АКСІМЕД**  
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

# Гепат-Мерц

L-орнітин-L-аспарат

ОЧІКУВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ТА ЗАХИСТ МОЗКУ<sup>1,4</sup>



- Відновлює синтетичну та детоксикаційну функції печінки<sup>2-4</sup>
- Зменшує показники цитолізу печінки вже протягом п'яти днів<sup>1,5</sup>
- Зменшує ступінь енцефалопатії<sup>2</sup>
- Оригінальний німецький<sup>6</sup> 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; Burtov A.V., Borisov A.Yu., 2008. 4. Мається на увазі зниження печінкових показників протягом першого тижня застосування згідно з: Бурков С.Г. і співавт., 2010; Зингеренко В.Б., 2007; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2008. 5. УДК 616.43:616-008.9:616.39. Жарінова В.Ю., Ігрунова К.М., Бодрецька Л.А., Чижова В.П., Самоць І.А., Бутинець Ж.С., Галецький А.Ю., Бенковська Н.М., Табакович-Ващеба В.А. ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАНМ України», м. Київ. Застосування оригінального L-орнітину-L-аспарату у хворих з комплексною кардіоваскулярною патологією та цукровим діабетом 2-го типу. 6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bonn, 18. Dezember 2018 1.01-04226552; The Federal Institute for Drugs and Medical Devices herewith confirms that the medical product: Hepa-Merc Infusionslösungs-Konzentrat Approval no.: 6718536.00.01; the register no.: H1388.

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Гепат-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 Гепат-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 Гепат-Мерц гранулят у дітей. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспарат діє на два основні шляхи детоксикації амонію — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амінокислотам орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється в навіоловенозних гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину карбоаміотрансфери та карбоаміофосфатсинтети, 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 Гепат-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

